

Hypothyroïdie et immunothérapie par Interféron ou Interleukine pour adénocarcinome rénal métastaté

Louis SIBERT (1), Marc PLANET (1), Jean-Marc KUHN (2), Marc ANNOOT (1),
Bernard BOILLOT (1), Philippe GRISE (1)

(1)Service d'Urologie, (2)Clinique Médicale et endocrinologique, C.H.U. de Rouen

RESUME

Nous rapportons un cas d'hypothyroïdie survenant lors d'un traitement par cytokines pour cancer du rein métastaté.

Il s'agit d'une complication relativement rare de l'immunothérapie. Son étiopathogénie reste discutée. Les hypothèses d'un processus auto-immun ou d'une toxicité directe semblent possibles. Un bilan thyroïdien à la mise en route de l'immunothérapie et une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne sont nécessaires lors de tout traitement par Interféron et/ou Interleukine.

La méconnaissance d'une hypothyroïdie expose au risque d'imputer ses manifestations à une toxicité des cytokines et d'interruption intempestive du traitement alors qu'il suffit d'instaurer une opothérapie substitutive par L-Thyroxine.

Mots clés : Hypothyroïdie, cytokine, adénocarcinome rénal.

Progrès en Urologie (1994), 4, 582-587

INTRODUCTION

Les résultats des chimiothérapies classiques utilisées dans les cancers du rein métastatiques sont décevants. Les taux de réponses objectives varient de 0 à 10%, qu'il s'agisse de mono ou polychimiothérapie.

L'introduction de l'immunothérapie par les cytokines, seules ou associées à la Vinblastine, a permis d'obtenir de meilleurs résultats avec des taux

de réponse objective variant de 16 à 37,5% [2, 13, 17, 18]. L'utilisation par voie intra-veineuse de l'Interleukine 2 nécessite une surveillance étroite en milieu spécialisé en raison de ses effets secondaires, cardiovasculaires, hémodynamiques, hématologiques, respiratoires et endocriniens. La possibilité de survenue d'une complication thyroïdienne de ces traitements doit être connue. Depuis 1985, plusieurs cas d'hypothyroïdie induite par Interféron et/ou Interleukine 2 ont été décrits.

Nous rapportons un nouveau cas d'hypothyroïdie survenue sous thérapie associant Interféron alpha 2a, Interleukine 2 et Vinblastine. Une revue de la littérature permet d'aborder le mécanisme, encore mal élucidé, d'une telle complication, et son abord thérapeutique.

OBSERVATION

Monsieur D..., 37 ans, est hospitalisé fin octobre 1989 pour hématurie macroscopique totale et douleur lombaire droite. Il a des antécédents parentaux de dysthyroïdie (maladie de Basedow, goître). L'examen clinique retrouve un contact lombaire droit indolore et isolé.

Le bilan radiographique (échographie, urographie intra-veineuse, tomодensitométrie) met en évidence un volumineux syndrome de masse tissulaire (9 x 9 cm) du pôle supérieur du rein droit avec un thrombus dans la veine cave inférieure rétrohépatique. Il n'y a pas de métastases hépatiques et osseuses, la radiographie pulmonaire est normale.

Manuscrit reçu le 20 septembre 1993.

Adresse pour correspondance : Dr. L. Sibert, Service d'Urologie, C.H.U. de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex.

Une néphrectomie élargie droite par thoracophrenolaparotomie avec exérèse du thrombus cave est réalisée. Lors de l'intervention la cavité péritonéale est libre, le foie est sain, il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire macroscopiquement visible.

Les suites opératoires sont simples et Monsieur D... sort du service au 15ème jour.

A l'examen histologique, il s'agit d'un adénocarcinome à cellules claires de grade intermédiaire, sans adénopathie, sans rupture capsulaire, sans atteinte surrénalienne. La nature néoplasique du thrombus est confirmée. Il n'y a pas d'indication à un traitement complémentaire.

Monsieur D... est suivi régulièrement en consultation tous les 3 mois (vitesse de sédimentation, numération-formule sanguine, plaquettes, créatininémie, radiographie pulmonaire, échographie abdominale).

En juin 1991, l'échographie abdominale décèle la présence d'une masse d'échogénicité tissulaire évocatrice d'adénopathie coelio-mésentérique, confirmée par l'examen tomодensitométrique qui montre une image de densité tissulaire et de topographie mésentérique para-aortique de 3 cm de diamètre.

Un traitement par immunothérapie, associant Interféron Alpha 2a, Interleukine 2 et Vinblastine, est instauré selon le protocole suivant en cure toutes les 3 semaines:

◆ Interféron: 18 Millions d'unités (M.U) par jour. en sous-cutané de J1 à J5,

◆ Interleukine: 35 M.U. par jour en perfusion I.V. de J8 à J12,

◆ Vinblastine: 0,1 mg/kg, en administration intraveineuse directe, 1 fois toutes les 3 semaines.

Le bilan biologique avant la mise en route du traitement, dont les dosages sanguins de Triiodothyronine libre (T3, valeurs normales: 4,6-8,9 pmol/l), de Tétraiodothyronine libre (T4, valeurs normales: 10-26 pmol/l), de Thyroid Stimulating Hormone (T.S.H, valeurs normales: 0,1-4,5 mUI/ml), est normal. Après 3 cycles d'induction, un traitement d'entretien est mis en route au 4ème mois en cures de 3 semaines associant:

◆ Interféron Alpha 2a: 18 M.U./J en sous-cutané, de J1 à J5,

◆ Interleukine 2: 17 M.U./J en sous-cutané, de J8 à J12,

◆ Vinblastine: 0,1 mg/kg, en perfusion I.V. directe, 1 fois toutes les 3 semaines.

La tomодensitométrie de contrôle, réalisée à l'issue du 4ème cycle d'entretien, montre une augmentation du volume de l'adénopathie mésentérique para-aortique qui mesure 70 x 70 x 20 mm. Les examens sanguins montrent une hypothyroïdie biologique avec une chute des fractions libres de T3 et T4 (à 3,53 et 7,6 pmol/l respectivement) une forte élévation de la T.S.H. (à 17,64 mUI/ml), la présence d'anticorps anti-microsomaux à titre significatif (à 400 fois la normale), avec absence d'anticorps antithyroglobuline et iodémie normale. L'échographie thyroïdienne montre une hypertrophie du lobe droit avec présence en son sein d'un nodule hyperéchogène.

Sur le plan clinique, le patient ressent une importante asthénie sans autre signe, en particulier sans manifestation endocrinienne. L'examen clinique cervical est normal.

Devant la progression métastatique, la survenue de l'hypothyroïdie, l'importance de l'asthénie au décours de chaque injection, le traitement par Interleukine 2 est arrêté et la thérapeutique allégée selon le protocole suivant :

◆ Interféron Alpha 2a 18 M.U./J. en sous-cutané, 3 fois par semaine,

◆ Vinblastine, 0,1 mg/kg en perfusion I.V., une fois toutes les 3 semaines.

Parallèlement, une opothérapie substitutive par L-Thyroxine, 50 µg/24 h est instaurée entraînant une nette amélioration de l'état général. En janvier 1992, la dose de L-Thyroxine est augmentée (75 µg/24 heures) en raison de la persistance d'une élévation du taux de T.S.H. L'examen tomодensitométrique de février 1992 montre une très nette progression en nombre et en volume des adénopathies qui englobent l'ensemble des axes aortico-caves et iliaques droits. Le traitement par Interféron - Vinblastine est néanmoins poursuivi pour des raisons psychologiques et à la demande du malade. En juin 1992, l'équilibre thyroïdien est normal avec un traitement par 75 µg/24h de L-Thyroxine par jour.

Malheureusement l'état général se détériore considérablement et le patient décède dans un tableau de cachexie en novembre 1992.

DISCUSSION

Les cytokines sont des polypeptides solubles synthétisés par des cellules activées (lymphocytes, monocytes, macrophages); modificateurs de la réponse biologique, ils jouent un rôle dans la régulation du système immunitaire et dans la croissance tumorale.

L'Interféron α est produit par les leucocytes, il inhibe la réplication virale et la multiplication des cellules par modification du cycle cellulaire. Il a une action immuno-modulatrice par stimulation rétro-active des macrophages, modulation de la cytotoxicité directe et de la sécrétion des anticorps.

L'Interleukine est une glycoprotéine qui agit en différents points du système immunitaire (lymphocytes T, macrophages, lymphocytes B, cellules NK et LAK).

La toxicité de l'Interféron et de l'Interleukine, traitement de base de l'immunothérapie des cancers du rein métastasés, est bien établie. L'Interféron induit principalement un syndrome fébrile, pseudo-grippal avec asthénie. L'Interleukine 2 est responsable de complications hémodynamiques liées à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Ces effets secondaires sont dose-dépendants et nécessitent une introduction prudente de l'IL2, après évaluation cardio-vasculaire et avec surveillance étroite des patients, au mieux à proximité d'une unité de soins intensifs, si la voie veineuse est utilisée pour l'administration de l'Interleukine. Ses complications sont moindres avec l'administration sous cutanée autorisant un traitement à domicile.

Les complications endocriniennes sont plus rares et leur traduction clinique plus insidieuse. Ceci peut expliquer leur possible méconnaissance devant un tableau clinique intriqué avec les autres manifestations dues aux cytokines. La survenue d'une frilosité, d'une asthénie importante doit faire évoquer une hypothyroïdie au même titre que d'autres effets toxiques ou une possible progression de la maladie.

Tableau 1. Fréquence des hypothyroïdies.

Auteurs	Cas d'hypothyroïdie	Nombre de patients	Drogues utilisées
Burmann [3] 1986	13	49	IF
Atkins [1] 1988	7	34	IL2 + LAK
Scalzo [20] 1990	4	20	IL + IF
Ronnblom [16] 1991	18	135	IF
Lisker-Melman [9] 1992	6	237	IF
Total	48	475	

IL : Interleukine 2, IF : Interféron, LAK : Lymphokine activated killer.
Mode d'administration des drogues :
IL : voie intraveineuse.
IF : voie sous-cutanée.

A l'heure actuelle seulement quelques dizaines de cas d'hypothyroïdie sous immunothérapie ont été colligés dans la littérature. La fréquence de survenue est d'environ 2,5 à 25% selon les séries (Tableau 1). L'hypothyroïdie semble survenir aussi bien sous Interféron qu'Interleukine administrée par voie intra-veineuse, employés isolément ou en association.

Aucun cas d'hyperthyroïdie persistante n'a été décrit jusqu'à présent [19]. Nous avons observé un cas d'hypothyroïdie (traité par Interféron et Interleukine en association) sur 32 patients traités par cytokines (28 sous Interféron, 4 associations Interleukine-Interféron) avec un recul de 5 ans. Il est à noter qu'aucune des études publiées n'a bénéficié de recherche prospective systématique.

Plusieurs éléments plaident en faveur de l'origine auto-immune de ces hypothyroïdies:

- ◆ La présence fréquente d'anticorps anti-microsomaux-ou antithyroïdiens [1, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 16, 19, 20, 22]. D'après ATKINS [1] la présence de ces auto-anticorps est corrélée à celle des signes cliniques et à leur intensité.

- ◆ La non rétrocession de la symptomatologie à l'arrêt du traitement suggérant l'induction d'un mécanisme auto-immun évoluant pour son propre compte [9, 19]

◆ L'association à d'autres pathologies auto-immunes: surrénalienne, pancréatique, para-thyroïdienne, lymphoproliférative [4, 6, 7, 16].

Pour certains [11, 19, 21] l'usage d'Interféron ou d'Interleukine semblerait favoriser le développement d'une hypothyroïdie auto-immune chez les malades ayant des antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune, en particulier thyroïdienne, ce qui semble avoir été le cas pour notre patient.

L'interleukine 2 pourrait également réactiver des états auto-immuns antérieurs et non-évolutifs (psoriasis, polyarthrite rhumatoïde). Elle peut aussi générer des pathologies auto-immunes de novo [14].

Cependant certaines observations relèvent la survenue d'hypothyroïdie sous immunothérapie, malgré l'absence d'antécédents auto-immuns [10] et d'anticorps antithyroïdiens [7, 23].

REID [15] a émis l'hypothèse d'une corrélation entre la survenue d'une dysthyroïdie auto-immune et la bonne réponse au traitement (en terme de régression ou stabilisation des lésions tumorales), liée au possible rôle anti-oncogène des récepteurs T3. Pour ATKINS [1] la présence de pathologie auto-immune pourrait être corrélée aux taux de réponse, puisque 71% des patients de sa série ayant eu une hypothyroïdie avaient une bonne réponse aux cytokines, contre 11% sans hypothyroïdie. Ces hypothèses restent cependant isolées dans la littérature, elles n'ont pas été confirmées par les autres observations.

On peut donc supposer que cette pathologie thyroïdienne relève d'une double étiopathogénie, avec:

◆ d'une part, des hypothyroïdies auto-immunes survenant chez des sujets "à risque", par prédisposition personnelle ou familiale aux pathologies auto-immunes,

◆ d'autre part, des hypothyroïdies liées à une toxicité directe des principes pharmacologiques, dose-dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement. Ces deux mécanismes peuvent être intriqués.

La nature de la tumeur primitive ne semble pas être un facteur étiologique déterminant: l'hypothyroïdie peut survenir également lors du traitement de leucose [8], de tumeur carcinoïde du grêle [16], de mélanome [20], de carcinome hépato-cellulaire [7] et d'hépatite C [10].

Bien que moins fréquentes que les autres effets secondaires de l'immunothérapie, les complications thyroïdiennes doivent être connues et imposer une surveillance et une prise en charge adéquate. Le bilan initial avant mise en route du traitement immunothérapeutique doit comporter une détermination du taux de T.S.H. Ce bilan sera complété s'il existe des antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie ou de maladie auto-immune: dosages des anticorps antithyroglobuline et anti-microsomaux, groupage des antigènes leucocytaires (H.L.A.) et groupage lymphocytaire.

En cours de traitement, la fonction thyroïdienne devra être surveillée tous les 6 mois par un dosage de T.S.H.

L'apparition de manifestations biologiques et a fortiori cliniques évocatrices d'hypothyroïdie devra faire réaliser un dosage de T.S.H., la recherche d'anticorps anti-thyroïdiens, une échographie thyroïdienne, un groupage H.L.A. et dépister une pathologie auto-immune extra-thyroïdienne associée.

L'opothérapie substitutive est indiquée dès que la T.S.H. est supérieure à 10 mUI/ml, permettant un meilleur confort sans modifier l'activité anti-tumorale recherchée en conservant l'immunothérapie aux mêmes doses, si le patient est répondeur.

En pratique, cette hypothyroïdie pose plusieurs problèmes:

◆ Sa potentielle méconnaissance: il faut observer que si l'hypothyroïdie est méconnue devant une asthénie interprétée comme directement liée au traitement par cytokine, l'attitude sera une diminution progressive des doses. En cas de traitement combiné par Interleukine et Interféron, il n'est malheureusement pas possible de déterminer si un produit ou les deux sont impliqués et on arrêtera celui qui semble le moins bien toléré, avec un risque d'évolution péjorative si la cytokine arrêtée était la seule efficace sur la tumeur.

◆ La poursuite de l'immunothérapie en cas d'hypothyroïdie: l'arrêt du traitement par cytokine ne semble pas justifié, l'important étant surtout l'instauration de l'opothérapie substitutive et la surveillance régulière de la fonction thyroïdienne.

◆ L'évolutivité de l'insuffisance thyroïdienne: les auteurs sont partagés sur ce point: l'hypothyroïdie de nature auto-immune semble définitive, bien que

des cas d'hypothyroïdie transitoire aient été rapportés (régressives en quelques mois), mais sans que la présence d'anticorps anti-thyroïdiens ait été authentifiée [7, 23]. D'après les données récentes de la littérature, il est à noter qu'il n'y a pas eu d'exploration à long terme.

En conclusion, bien que peu fréquente, l'hypothyroïdie est une complication non négligeable du traitement par cytokine des cancers du rein métastasés. Elle impose la prise en compte des antécédents personnels ou familiaux de dysthyroïdie et de maladies auto-immunes, la réalisation d'un bilan biologique thyroïdien à la mise en route du traitement, ainsi qu'une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne.

La survenue d'une hypothyroïdie en cours de traitement doit faire rechercher systématiquement une anomalie auto-immune et prescrire une opothérapie substitutive sans qu'il soit nécessaire d'interrompre, pour cette raison, l'immunothérapie.

REFERENCES

1. ATKINS M. B., MIER J.W., PARKINSON D.R., GOULD J.A., BERKMAN E.M., KAPLAN M.M. Hypothyroidism after treatment with Interleukin 2 and lymphokine activated killer cells. *New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 1559-1563.
2. BERGERAT J.P., DUFOUR P. Rôle de l'Interféron dans le traitement du cancer du rein de l'adulte. *Rev. Prat. (Paris)*, 1992, 42, 1246-1252.
3. BURMAN P., TOTTERMAN T., OBERG K., KARLSSON F. Thyroid auto-immunity in patients on long term therapy with leukocyte derived Interferon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 63, 1086-1090.
4. CONLON K., URBA W., SMITH J., STEIS R. Exacerbation of symptoms of auto-immune disease in patients receiving alpha-Interferon therapy. *Cancer*, 1990, 65, 2237-2242.
5. FENTIMAN I., BALKWILL F., THOMAS B., RUSSEL M., TODD I., BOTAZZO G. An auto-immune aetiology for hypothyroidism following Interferon therapy for breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988, 24, 1299-1303.
6. HOUDENT C., HIE P., LEES O., DELPECH A., SAUGER F., KUHN J.M., BALACHEFF O., WOLF L.M. Pathologie thyroïdienne et Maladies Lymphoprolifératives. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1983, 44, 115-119.
7. KUNG A., LAI C., WONG K., TAM C. Thyroid function in patients treated with interleukin 2 and lymphokine activated killer cells. *Quart. J. Med.*, 1992, 82, 33-42.
8. LIM S., CALLAGHAN T., GOLDSTONE A. Thyroid disorders in 2 cases of acute myeloid leukaemia following treatment with recombinant interleukin 2 infusion. *Acta Haematol.*, 1991, 85, 49-50.
9. LISKER-MELMAN M., DI BISCEGLIE A., USALA S., WEINTRAUB B., MURRAY L., HOOFNAGLE J. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology*, 1992, 102, 2155-2160.
10. MARCELLIN P., POUTEAU M., RENARD P., GRYNBLAT J., COLAS LINHART N., BARDET P., BOK B., BENHAMOU J. Sustained hypothyroidism induced by recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis C. *GUT*, 1992, 33, 855-856.
11. MATTITSEN V., DE MULDER P., VAN LIESSUM P., CORSTENS F., FRANKS C., WAGENER D. Hypothyroidism and goiter in a patient during treatment with interleukin 2. *Cancer*, 1990, 65, 2686-2688.
12. PICHERT G., JOST L., ZOBELI L., ODERMATT B., PEDIO G., STAHEL R. Thyroiditis after treatment with interleukin 2 and interferon alpha 2 a. *Br. J. Cancer*, 1990, 62, 100-104.
13. QUESADA J., RIOS A., SWANSON D. Antitumor activity of recombinant derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 1985, 3, 1522-1528.
14. RAVAUD A., NEGRIER S., LAKDJA F., MERLATELLO A., CANY L., COMONEL B., KANCHERE J.Y., BECOUARN Y., BUI B., PHILIP T. Effets secondaires de l'interleukine 2. *Bull. Cancer*, 1991, 78, 989-1005.
15. REID I., SHARPE I., Mc DEVITT J., MAXWELL W., EMMONS R., TANNER W., MONSON J. Thyroid dysfunction can predict response to immunotherapy with interleukin 2 and interferon 2 alpha. *Br. J. Cancer*, 1991, 64, 915-918.
16. RONNBLOM L., ALM G., OBERG K. Auto-immunity after alpha-Interferon therapy for malignant carcinoma tumors. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115, 178-183.
17. ROSENBERG S., LOTZE M., YANG J., AEBERSOLD P., LINEHAN W., SEIPP C., WHITE D. Experience with the use of high dose interleukin 2 in the treatment of 652 cancer patients. *Ann. Surg.*, 1989, 210, 474-485.
18. ROSENBERG S., LOTZE M., YANG J., LINEHAN W., SEIPP C., CALABRO S., KARP S., SHERRY R., STEINBERG S., WHITE D. Combination therapy with interleukin 2 and alpha-interferon for the treatment of patients with advanced cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1989, 7, 1863-1874.
19. SAUTER N., ATKINS M., MIER J., LECHAN R. Transient thyrotoxicosis and persistent hypothyroidism due to acute auto-immune thyroiditis after interleukin 2 and interferon alpha therapy for metastatic carcinoma: a case report. *Am. J. Med.*, 1992, 92, 441-444.
20. SCALZO S., GENGARO A., BOCCOLI G., MASCIULLI R., GIANNELLA G., SALVO G., MAROLLA P., GARLINI P., MASSIMINI G., HOLDENER E. Primary hypothyroidism associated with interleukin 2 and interferon alpha 2 therapy of melanoma and renal carcinoma. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26, 1152-1156.
21. TANIGUCHI Y., MURAKAMI T., NAKANISHI K., TAMAI M., MATSUURA B., MASUMOTO T., ONJI M.,

- TAJIRI J., NOGUCHI S. OHTA Y. Two cases of hypothyroidism associated with alpha-interferon therapy. *Int. Med.*, 1992, 31, 373-376.
22. VAN LIESSUM P., DE MULDER P., MATTIJSSEN E., CONSTENS F., WAGENER D. Hypothyroidism and goitre during interleukin 2 therapy without lak cells. *Lancet*, 1989,1, 224 (letter).
23. VASSILOPOULOU-SELLIN R., SELLA A., DEXEUS F., THERIAUL T., POLOLOFF D. Acute thyroid dysfunction (thyroiditis) after therapy with interleukin 2 Horm. *Metab. Res.*, 1992, 24, 434-438.

SUMMARY

Hypothyroidism and interferon or interleukin immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma.

The authors report a case of hypothyroidism occurring during cytokine treatment of metastatic renal cancer. This is a relatively rare complication of immunotherapy, whose aetiopathogenesis remains unclear. Possible hypotheses include an autoimmune process or direct toxicity. Thyroid function tests at the start of immunotherapy and regular monitoring are therefore recommended during treatment with interferon and/or interleukin. If hypothyroidism is not recognised, its clinical symptoms and signs could be attributed to cytokine toxicity, leading to unwarranted discontinuation of treatment when L-thyroxin replacement therapy would have been sufficient.

Key words : Hypothyroidism, cytokine treatment, renal adenocarcinoma.
