

Život ohrožující hypoglykemie u dětského pacienta s infantilní myofibromatózou na léčbě sunitinibem

Lenka Součková^{1,2,4}, Pavel Mazánek^{2,3}, Peter Múdry^{2,3}, Kateřina Nebeská¹, Jaroslav Štěrba^{1,2,3,4}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

³Klinika dětské onkologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁴Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Sunitinib patří do skupiny protinádorových léčiv, jejichž mechanismus účinku je založen na inhibici řady tyrozinkinázových receptorů (RKTs), které přispívají k růstu nádoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi nádorového onemocnění. Především se jedná o inhibici receptorů pro růstový faktor z destiček (PDGFR- α a PDGFR- β), receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3), receptorů faktoru kmenových buněk (Kit), Fms podobné tyrozinkinázy 3 (Flt3, Fms-like tyrosine kinase-3), receptorů kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptorů pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (RET, glial cell-line derived neurotrophic factor receptor). Ačkoli je sunitinib (Sutent®) registrovaný pouze k léčbě dospělých pacientů pro léčbu specifických diagnóz (gastrointestinální stromální tumor (GIST) po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance, dále metastatický renální karcinom (MRCC) anebo pankreatický neuroendokrinní tumor (pNET) s progresí onemocnění), existují klinické zkušenosti s použitím sunitinibu i u dětských pacientů v režimu „off label“, tedy mimo SPC, k léčbě odlišného typu nádorového onemocnění, kde nádorové buňky vykazují zvýšenou fosforylaci receptorových tyrosinkináz, jejichž aktivitu je sunitinib schopen inhibovat. V článku popisujeme průběh léčby dětského pacienta s infantilní myofibromatózou, kdy po selhání konvenční chemoterapie bylo provedeno genetické a proteomické vyšetření a na jeho základě byl podáván sunitinib. Během léčby sunitinibem se vyskytly nežádoucí účinky, které žádaly úpravu dávkovacího režimu. Jedním ze závažných nežádoucích účinků byla těžká hypoglykemie, která vedla k hospitalizaci pacienta. Tento nežádoucí účinek sunitinibu je nyní zmíněn poprvé v české odborné literatuře u dětského pacienta.

Klíčová slova: hypoglykemie, infantilní myofibromatóza, sunitinib, nežádoucí účinek.

Life threatening hypoglycaemia in a child with infantile myofibromatosis

Sunitinib belongs to a group of anticancer drugs whose mechanism of action is based on the inhibition of a number of receptor tyrosine kinases involved in tumor growth, pathological angiogenesis and metastatic cancer progression. In particular, sunitinib inhibits the platelet growth factor receptors (PDGFR- α and PDGFR- β), vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR-3), stem cell factor receptor (Kit) like tyrosine kinase 3 (Flt3, Fms-like tyrosine kinase-3), a factor stimulating factor colony (CSF-1R) receptor, and a glial cell derived neurotrophic factor receptor.

Although sunitinib (Sutent®) is registered only for the treatment of adult patients with specific diagnoses (gastrointestinal stromal tumor (GIST) after failure of imatinib treatment due to resistance or intolerance, also advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC) or pancreatic neuroendocrine tumours (pNET) with disease progression), there is clinical experience with the use of sunitinib in pediatric patients in “off-label” mode, outside the SPC, for the treatment of a different type of cancer wherein cancer cells show increased phosphorylation of receptor tyrosine kinases, whose activity is capable to be inhibited by sunitinib.

In the article we describe the course of treatment of a pediatric patient with infantile myofibromatosis, after the failure of conven-

tional chemotherapy the genetic and proteomic analysis was performed and on basis of the results sunitinib was administered. During treatment with sunitinib, side effects have been reported which required a dose adjustment. One of the serious side effects was severe hypoglycaemia, which led to the hospitalization of the patient. This adverse effect of sunitinib is mentioned for the first time in czech literature in pediatric patient.

Key words: hypoglycaemia, infantile myofibromatosis, sunitinib, adverse effect.

Infantilní myofibromatóza

Infantilní myofibromatóza (IM) spadá mezi nádorové onemocnění měkkých tkání, které se manifestuje proliferací fibrózních nádorových buněk do kůže, kostí, svalů a vnitřních orgánů (1). Četnost výskytu (1/400 000) se IM se řadí mezi vzácná onemocnění, přestože patří k jedněm z nejčastějších nádorových onemocnění fibrózní tkáně u dětí (2, 3). IM je nejčastěji diagnostikována u dětí do dvou let, kdy zhruba polovina je rozpoznána po porodu a téměř tři čtvrtiny případů jsou odhaleny do 1 roku. Chlapci jsou postiženi dvakrát častěji než dívky (4).

IM se může projevit v solitární či mnohočetné formě s podobnými histopatologickými nálezy, mezi které řadíme přítomnost větvenitých buněk s histologickými znaky hladké svaloviny a fibroblastů. Jednotlivé léze bývají zpravidla ohraničené, ale mohou i infiltrovat do okolí. Na pohmat jsou nody tvrdé a nebolestivé, kůže a podkoží nad lézí může mít nafialovělý vzhled (3).

Ve většině případů jde o benigní onemocnění, nicméně klinická závažnost a prognóza se může lišit, v závislosti na uložení jednotlivých lézí, zejména při postižení vnitřních orgánů. Byly zaznamenány i případy, kdy se léze mohou objevit i později v průběhu života a sami také vymizet (5).

Možnosti léčby IM u dětských pacientů

Za standard léčby IM je považována chirurgická resekce jednotlivých lézí.

Mnohočetné a těžko resekovatelné formy mohou být léčeny protizánětlivými léčivými, interferonem α a použitím chemoterapie až už nízké- či vysokodávkované (MTD), kde se nejčastěji uplatňují zástupci z řady vinka alkaloidů (vinkristin, vinblastin či vinorelbin), alkylující látky jako cyklofosfamid a ifosfamid nebo další látky jako aktinomycin D, doxorubicin či methotrexát. Všechny tyto léčebné přístupy jsou v současnosti hodnoceny v probíhajících klinických studiích pod záštitou evropské sku-

piny odborníků European Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) nebo severoamerické skupiny Children's Oncology Group (COG) (6–8). Léčba maligních a rezistentních nebo relabujících forem IM je komplikovaná, bohužel s vysokou morbiditou a mortalitou. Po selhání vysokodávkované chemoterapie nejsou pro tyto pacienty ustanoveny žádné standardizované léčebné postupy a jejich následná léčba je tak experimentální, často v režimu „off label“ (9).

V posledních letech byla prokázána souvislost mezi rozvojem IM a genetickou etiologií. Polovina případů IM má detekovatelnou přestavbu genu ALK. Mutace genu PDGFRB (10) se objevila v 8 z 9 nepřibuzných rodin, u nichž se vyskytly osoby trpící IM alespoň ve dvou po sobě jdoucích generacích. Dále byla objevena mutace v genu ROS1 a NOTCH3, což naznačuje souvislost výskytu IM s mutací minimálně čtyř různých genů. Jsou popisovány jak autosomálně recesivní, tak autosomálně dominantní formy IM, a v těchto případech mluvíme o familiární infantilní myofibromatóze (11).

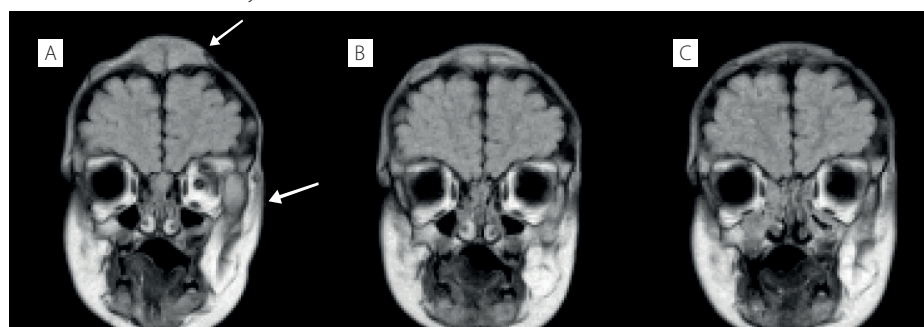
V roce 2014 byly publikovány výsledky z klinické studie fáze II hodnotící sunitinib u 19 dospělých pacientů s agresivní formou myofibromatózy. Celková odpověď byla popsána u 26,3 % pacientů, ale bohužel chyběly výsledky z proteomické analýzy (12).

Zkušenosti s použitím sunitinibu u pediatrických pacientů

Ačkoli je sunitinib (Sutent®) registrovaný pouze pro léčbu dospělých pacientů, a to jen ve třech přesně definovaných terapeutických indikacích: a) GIST po selhání léčby imatinibem v důsledku rezistence nebo intolerance, b) pokročilý anebo metastazující MRCC, c) neresekovatelný nebo metastatický dobře diferencovaný pNET (13), z klinické praxe máme zkušenosti s jeho použitím v rámci klinických hodnocení nebo v režimu „off label“ i u pediatrické populace a v léčbě jiných typů nádorového onemocnění (14–17). Základem pro podání sunitinibu mimo SPC je výsledek z genetického a proteomického vyšetření, který prokazuje zvýšenou fosforylaci některé z proteinových kináz, které se podílejí na růstu tumoru, patologické angiogenezi a metastatické progresi nádoru a které je sunitinib schopen inhibovat.

V řadě *in vitro* a *in vivo* testů bylo prokázáno, že sunitinib jako multikinázový inhibitor je schopen potlačit fosforylaci ligand-dependentních receptorů pro růstový faktor z destiček (PDGFR α a PDGFR β), receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR1, VEGFR2 a VEGFR3), receptorů faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné tyrozinokinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3 = FLT3), receptorů kolonie stimulujícího faktoru (CSF – 1R) a receptorů pro neurotrofický

Obr. 1. Čelní snímek hlavy MRI



Dvě léze levé orbity a lebky v přední části parietální oblasti
A – před léčbou sunitinibem
B – 56. den léčby sunitinibem
C – 156. den léčby sunitinibem

faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor = RET) (13, 18, 19). Pokud v klinické praxi dojde k selhání terapeutického účinku konvenční léčby a výsledky vyšetření prokazují zvýšenou fosforylaci alespoň jedné z výše zmíněných proteinových kináz, je možné zvážit podání sunitinibu u pacienta mimo SPC, v režimu „off label“ dle § 8 odst. 4 Zákona o léčivech č. 378/2007 Sb.

Kazuistika

Anamnéza: Pacientovi narozenému s mikrotií a s poruchou vývoje zevního zvukovodu, byla 5 měsíců po porodu (4/2014) diagnostikována generalizovaná forma myofibromatózy, která postihla kalvu, se zvětšujícím se ložiskem frontálně na levé straně a na pravé tváři pod okem, s ložiskem ve slezině, v levé vřetenní kosti, v levé tříselné oblasti a na levé paži (Obr. 1). V rodinné anamnéze byly evidovány dva spontánní aborty pro nevyvíjení plodu. U jeho starší sestry a otce došlo ke spontánní regresi myofibroblastických lézí. Histopatologické vyšetření potvrdilo, s přihlédnutím na rodinnou anamnézu, diagnózu familiární infantilní myofibromatózy.

Léčba

Pacient zahájil léčbu v souladu s doporučeními odborné společnosti EpSSG na základě výsledků studie NRSTS 2005, kombinací nízkodávkovaného vinblastinu (5 mg/m²) a methotrexátu (30 mg/m²) (20). Přestože se očekávala nižší toxicita oproti standardní vysokodávkované chemoterapii, v 7. týdnu léčby se u pacienta objevila závažná neutropenie a dávky bylo nutné redukovat na 10 % a 30 % resp. Léčba byla ukončena po 8 týdnech z důvodu jasné progresi onemocnění do měkkých tkání v srpnu 2014. Následně bylo provedeno FDG-PET vyšetření, které potvrdilo progresi a nové léze v kostech.

V září 2014 byla zahájena 2. linie léčby dle výše zmíněného protokolu NRSTS2005 s kombinací vysokodávkovaného vinkristinu (0,05 mg/kg), aktinomycinu D (0,05 mg/kg) a cyklofosfamid (50 mg/kg), kdy dávka cyklofosfamid byla redukována na 75 %. Během léčby byl pacient hospitalizován se závažnou febrilní neutropenií, bilaterální bronchopneumonií a gastrointestinální toxicitou se subileózním stavem. Po přešetření po druhém cyklu byla vyhodnocena částečná odpověď. Vzhledem k předchozí toxicitě byl změněn vinkristin za vinblastin s redukcí dávky na

10 % a ponechán cyklofosfamid s redukcí na 75 %. Pacient byl ponechán na léčbě bez limitujících toxicit do 6. cyklu (leden 2015), kdy stále pokračovala odpověď na léčbu, jež byla hodnocena pomocí CT, MRI a FDG PET zobrazovacích metod. V dubnu 2015 po prvním přešetření v rámci follow-up sledování a 3 měsíce po ukončení chemoterapie, byla potvrzena progresi onemocnění s řadou nových lézí na humeru, hlavě, plicích a kůži – všechny FDG-PET pozitivní.

Po selhání léčby na podkladě konvenční vysokodávkové chemoterapie, byl zvolen u pacienta přístup personalizované medicíny. V květnu 2015 byla provedena nová biopsie, k získání nádorové tkáně k fosfoproteomickému vyšetření. Pro vyšetření byl použit Human Phospho-RTK Array Kit s možností určení relativní hladiny tyrozínové fosforylace 49 různých tyrozinkinázových receptorů. Výsledek analýzy jednoznačně potvrdil vysokou fosforylaci PDGFR-β a EGFR, Axl a M-SCFR. U pacienta bylo dále provedeno genetické vyšetření „Next Generation Sequencing“ (NGS) z periferní krve a cílená analýza DNA na mutaci PDGFRB. Byly nalezeny jednak heterozygotní missense germinální mutace c.1681C > A genu PDGFRB a heterozygotní germinální mutace 657del 5 genu NBN. Při analýze výsledků bylo zjištěno, že mutace PDGFRB u infantilní myofibromatózy byla popsána také v práci Chenunga z roku 2013 (11).

V průběhu pravidelného přešetření v srpnu 2015 byla na MRI zaznamenána další progresi s novými lézemi v neuro i splanchokranium a s mnohočetnými ložisky charakterizovanými jako leptomeningeální metastáze. Na základě výsledků UZ vyšetření břicha byla diagnostikována i progresi ložiska ve slezině. Vzhledem k progresi onemocnění a výsledků fosfoproteomiky a genetiky byla zahájena monoterapie sunitinibem v dávce 12,5 mg jedenkrát denně v režimu „off label“. Tato dávka koresponduje s 2/3 doporučené dávky pro dospělé pacienty (50 mg/den). Již po 4 týdnech užívání sunitinibu byla pozorována na MRI dramatická redukce velikosti lézí na hlavě a v kostech. Léčba sunitinibem byla na 4 dny přerušena, protože v průběhu léčby se u pacienta projevila neutropenie stupně 3–4. Po 4denním přerušení léčby byla pozorována reaktivace lézí na hlavě a měkkých tkání, proto byla opětovně zahájena léčba sunitinibem ve stejné dávce avšak podáváno ob den.

Znovu aktivované, zarudlé, oteklé a bolestivé léze opětovně odpověděly i na nižší dávku

sunitinibu a po dalších 3 týdnech léčby k další regresi lézí nedošlo. Z toho důvodu byl k sunitinibu přidán vinblastin, avšak na základě předchozí zkušenosti s hematologickou toxicitou, byla úvodní dávka 2 mg/m² snížena na 0,4 mg/m² jedenkrát týdně.

Během léčby sunitinibem se vyskytl po 4 měsících užívání závažný nežádoucí účinek, a to těžká hypoglykemie (1,7 mmol/l), která způsobila kóma pacienta a jeho hospitalizaci vedoucí k normalizaci glykemie. Po této hospitalizaci byli rodiče poučeni o nutnosti pravidelného příjmu potravy před užitím sunitinibu. Další epizody hypoglykemie se v průběhu léčby neobjevily. Na základě tohoto závažného nežádoucího účinku byla dávka sunitinibu snížena na 8 mg ob den. Pacient zůstal na kombinaci sunitinib 8 mg ob den a vinblastin 0,4 mg/m² jedenkrát týdně, bez jakýchkoli projevů toxicity, které by vedly k úpravě dávek, celý rok. Léčba byla po roce užívání (srpen 2016) ukončena z důvodu vymizení projevů onemocnění. U pacienta stále trvá období bez projevů onemocnění (březen 2018).

Zajímavostí je, že u 8leté starší sestry pacienta, u které podkožní léze spontánně vymizely, se v průběhu léčby bratra znovu reaktivovaly. Její onemocnění tvořil tumor o velikosti 29 x 24 x 16 mm na hlavě, který byl bolestivý především v noci. Sestře bylo provedeno stejné histopatologické, genetické a fosfoproteomické vyšetření, které prokázalo stejnou histopatologii IM, jako měl její bratr, se stejným genotypem PDGFRB a mutací NBN genu. Na základě těchto výsledků byla sestře indikována stejná léčba sunitinibem v kombinaci spolu s vinblastinem. Velikost tumoru se za 97 dnů léčby zmenšila o 44 % bez jakýchkoli projevů nežádoucích účinků, které by vedly k redukcí dávek.

Diskuze

Poprvé byl zmíněn antidiabetický efekt sunitinibu u dospělého pacienta s mRCC a s DM 1. typu v anamnéze, který měl v průběhu léčby sunitinibem normoglykemii, ačkoli mu nebyl podáván inzulin (21). Tento antidiabetický účinek byl dále popsán opět u dospělého pacienta s mRCC a DM 2. typu, kterému byla přerušena léčba perorálními antidiabetiky pro normoglykemii během léčby sunitinibem (22). Další případ byl zveřejněn u dospělého pacienta s metastatickým inzulinomem, kdy je kontrola

glykemie velmi obtížná. Po dobu léčby sunitinibem docházelo u tohoto pacienta k poklesům koncentrace glukózy v krvi, které vedly k symptomatickým epizodám hypoglykemie. Pacientovi byla upravena doba podání sunitinibu tak, aby jej užil po jídle a dále pak byl pacient bez dalších projevů hypoglykemie či dalších nežádoucích účinků (23).

Po registraci sunitinibu v roce 2006 (13) byly publikovány další případy vlivu sunitinibu na hladinu glukózy v krvi, kdy došlo k mírné hypoglykemii i u nediabetických pacientů (24). Z poslední doby jsou známy příklady z literatury, kdy došlo po 3 měsících léčby sunitinibem k vážné, rezistující, život ohrožující hypoglykemii u pacienta s pNET a pacienta s neuroendokrinním tumorem (25), avšak život ohrožující těžká hypoglykemie u dětského pacienta zatím publikována nebyla.

Specifický mechanismus vzniku účinku sunitinibu na snížení hladiny glukózy v krvi je dosud neznámý. Na teoretické úrovni existuje několik hypotéz, které se snaží vysvětlit možné mechanismy vzniku hypoglykemizujícího efektu sunitinibu:

Vliv na c-KIT

- sunitinib inhibuje účinek c-KIT tyrozinikinázy a tím zvýší přežívání β -buněk. Na myších modelech s mutací c-KIT byla prokázána souvislost s nižším přežitím pankreatických β -buněk (22, 27).

Vliv na počet Langerhansových buněk

- sunitinib může zabránit apoptóze β -buněk. Byl prokázán vliv sunitinibu na kvantitativní i kvalitativní regresi kapilár

Langerhansových buněk, kdy přežívání β -buněk bylo podpořeno inhibicí VEGFR (22, 27).

Pozitivní vliv na DM

- analogie sunitinibu s imatinibem, kdy se ukázalo, že imatinib mesylát zvyšuje přežití β -buněk podporou stavu podobného ischemickému poškození, což bylo patrné z aktivace NF-kappaB, zvýšení koncentrace oxidu dusnatého a peroxidace vodíku a depolarizace vnitřní mitochondriální membrány. Na zvířecích modelech byl imatinib také schopen snížit produkci glukózy (29).

Zvýšení inzulinové sekrece

- sunitinib může zvyšovat produkci inzulínu z β -buněk tím, že je schopen inhibovat mimo jiné SRC-kinázy. Zvýšená aktivita SRC-kináz může způsobit snížení sekrece inzulínu β -buněk a případně vést k produkci reaktivních kyslíkových radikálů (30).

Zvýšení inzulinové senzitivity

- bylo prokázáno, že sunitinib ovlivňuje inzulinovou rezistenci tím, že interferuje s dráhou růstového faktoru podobného inzulínu 1 (IGF-1) (22, 31).

Gastrointestinální toxicita

- vedlejší nežádoucí účinky sunitinibu se mohou projevit snížením chuti k jídlu a průjemem, což ve výsledku může mít hypoglykemizující efekt (13).

Lékové interakce

- sunitinib může interagovat s léčivými antidiabetickým efektem, což by vysvětlilo, proč je snížení glykemie u diabetiků větší než u pacientů bez DM ve dvou studiích hodnotících sunitinib (22, 31).

Tento hypoglykemizující efekt může být výhodou zvláště u pacientů s DM, kdy může dojít k úpravě glykemie pouze vlivem sunitinibu a léčba inzulinem či perorálními antidiabetiky může být na dobu podávání sunitinibu přerušena. V tomto kontextu byla přerušena léčba inzulinem na řadu měsíců u pacientů s DM typu 1, kteří užívali sunitinib k léčbě pNET a RCC (21, 32).

Závěr

Z klinického pohledu je důležité u všech pacientů, kteří jsou léčeni sunitinibem, provádět pravidelné monitorování glykemie, nezávisle na tom, zda jde o dospělé pacienty, pediatrickou či seniorskou populaci a nezávisle na tom, zda v anamnéze mají DM 1. či 2. typu. Hypoglykemie se u pacientů může projevit i po několika měsících užívání sunitinibu bez předchozích symptomů. Závěrem lze doporučit podávání sunitinibu po jídle, aby se předešlo projevům hypoglykemie.

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT, projektem velké infrastruktury CZECRIN (Identifikační kód LM2015090) v rámci aktivity Projekty velkých infrastruktur pro VaVal a OP VVV CZECRIN pro pacienty (Identifikační kód CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_013/0001826).

LITERATURA

1. Koujok K, Ruiz RE, Hernandez RJ. Myofibromatosis: imaging characteristics. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 374–380.
2. Hausbrandt PA, Leithner A, Beham A, Bodo K, Raith J, Windhager R. A rare case of infantile myofibromatosis and review of literature. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2010; 19(1): 122–126.
3. Mihál V. Submandibulární zduření jako první příznak infantilní myofibromatózy kojence. *Pediatric pro praxi* 2005; 2: 98–100.
4. Goraya JS. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 3275–3329.
5. Kikuchi K, Abe R, Shinkuma S, et al. Spontaneous Remission of Solitary-Type Infantile Myofibromatosis. *Case Reports in Dermatology* 2011; 3(2): 181–185.
6. Johnson K, Notrica DM, Carpentieri D, Jaroszewski D, Henry MM. Successful Treatment of Recurrent Pediatric Inflammatory Myofibroblastic Tumor in a Single Patient With a Novel Chemotherapeutic Regimen Containing Celecoxib. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 414–416.
7. Auriti C, Kieran MW, Deb G, Devito R, Pasquini L, Danhaive O. Remission of Infantile Generalized Myofibromatosis After Interferon Alpha Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 179–181.
8. Ferrari A, Alaggio R, Meazza C, et al. Fibroblastic tumors of intermediate malignancy in childhood. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 225–236.
9. Mudry P, Slaby O, Neradil J, et al. Case report: rapid and durable response to PDGFR targeted therapy in a child with refractory multiple infantile myofibromatosis and a heterozygous germline mutation of the PDGFRB gene. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 119.
10. Martignetti JA, Tian L, Li D, et al. Mutations in PDGFRB Cause Autosomal-Dominant Infantile Myofibromatosis. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 1001–1007.
11. Cheung YH, Gayden T, Campeau PM, et al. A Recurrent PDGFRB Mutation Causes Familial Infantile Myofibromatosis. *American Journal of Human Genetics* 2013; 92(6): 996–1000.
12. Jo JC. A prospective multicentric phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Invest New drugs* 2014; 32: 369–376.

13. SPC Sutent, staženo 15. 2. 2018 http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
14. Rossig C, Juergens H, Berdel WE. New targets and targeted drugs for the treatment of cancer: an outlook to pediatric oncology. *Pediatric Hematology and Oncology* 2011; 28: 539–555.
15. Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, et al. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatr. Blood Cancer* 2008; 51: 42–48
16. Dubois SG, Shusterman S, Ingle AM, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study. *Clin Cancer Res* 2011; 17(15): 5113–5122.
17. Janeway KA, Albritton KH, Van De Abbeele AD, et al. Sunitinib treatment in pediatric patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 767–777.

18. Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471–478.
19. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327–337.
20. Orbach D, Brennan B, Bisogno G, et al. The EpSSG NRSTS 2005 treatment protocol for desmoid-type fibromatosis in children: an international prospective case series. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2017; 1(4): 284–292.
21. Templeton A, Brändle M, Cerny T, et al. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008; 19(4): 824–825.
22. Oh JJ, Hong SK, Joo YM, et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012; 42(4): 314–317.
23. Chen J, Wang C, Han J, et al. Therapeutic effect of sunitinib malate and its influence on blood glucose concentrations in a patient with metastatic insulinoma. *Expert review of anticancer therapy* 2013; 13(6): 737–743.
24. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17(3): 197–202.
25. Fountas A, Tigas S, Giotaki Z. Severe resistant hypoglycemia in a patient with a pancreatic neuroendocrine tumor on sunitinib treatment. *Hormones* 2015; 14(3): 438–441.
26. Lee Y, Jung HS, Choi HJ, et al. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: a case report. *Diabetes research and clinical practice* 2011; 93(2): e68–e70.
27. Krishnamurthy M, Ayazi F, Li J, et al. c-Kit in Early Onset of Diabetes: A Morphological and Functional Analysis of Pancreatic β -Cells in c-KitW-v Mutant Mice. *Endocrinology* 2007; 148(11): 5520–5530.
28. Rachdi L, El Ghazi L, Bernex F, Panthier JJ, Czernichow P, Scharfmann R. Expression of the receptor tyrosine kinase KIT in mature β -cells and in the pancreas in development. *Diabetes* 2001; 50(9): 2021–2028.
29. Hagerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, et al. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007; 21: 618–628.
30. Ono K, Suzushima H, Watanabe Y, et al. Rapid amelioration of hyperglycemia facilitated by dasatinib in a chronic myeloid leukemia patient with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012; 51(19): 2763–2766.
31. Billefont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008; 99: 1380–1382.
32. Huda MSB, Amiel SA, Ross P. Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib Allows Insulin Independence in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* May 2014; 37(5): e87–e88.