МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р **М. Боянов**, дмн, гл. редактор*
*Проф. д-р **Цв. Танкова**, дмн, Доц. д-р **И. Цинликов**, дм,*
*Доц. д-р **К. Тодорова**, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLIV **2015** **Брой 1**

терапевтичната доза? Приемал ли е пациентът левотироксин? Често в практиката такъв вид информация не се документира, а пациентът трябва да бъде добре разпитан. Това е необходимо, тъй като в определението за радиойод-рефрактерен тиреоиден карцином изрично се уточнява, че подготовката за процедурата и самата процедура трябва да са коректно изпълнени, за да може да се интерпретира крайният резултат от лечението.

Проследяването на **серумния тиреоглобулин** е един от ключовите елементи в преценката на ефекта от лечението. Нивата му могат да продължат да спадат години след проведеното лечение. Повишаването му 6-12 месеца след терапевтичната сцинтиграфия е белег за субоптимален отговор към радиойодтерапията.

В заключение, до въвеждане на лезийната дозиметрия в ежедневната практика, водещи ориентири за рефрактерност на тиреоидния карцином към радиойодтерапията остават индиректните показатели.

М. Ванкова

ДЕФИНИРАНЕ НА РЕФРАКТЕРНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ – ПОДБИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ С ТИРОЗИН-КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ

P a c i n i , F. et M. Schlumberger. S3-Selection of patients for TKI treatment. April, 2014 Available at: http://www.thyroidmanager.org/chapter/s3-selection-of-patients-for-tki-treatment/ (Accessed: Feb 16, 2015)

Успехът от радиойодтерапията се преценява индиректно по следните показатели: нивото на тиреоглобулина по време на супресивното лечение с левотироксин; нивото на тиреоглобулина след спиране на лечението с левотироксин или след приложен rhTSH; количеството на натрупания в метастазите радиоактивен йод след прием на терапевтична доза йод (изчислява се процент на натрупване във всяка метастаза на посттерапевтичния целотелесен скен); резултатите от компютърната и магнитнорезонансната томография (анатомична оценка). Намаляването на тумора на образните изследвания, едновременно с намаляване на натрупването на йод 131 в метастазите и на серумния тиреоглобу-

лин, означава еднопосочност на резултатите и благоприятен ефект от лечението. Обратно, по-слабото натрупване на йод 131 при запазен туморен обем на контролния СТ или МРТ подсказва за загиване на добре диференцираните ракови клетки и оцеляване на нискодиференцираните, които по-късно ще прогресират. Тези пациенти трябва да бъдат обсъдени за евентуално лечение с тирозин-киназни инхибитори. Подходящите кандидати могат да попаднат в една от следните 6 категории:

1) Пациенти с метастази, които изходно не натрупват радиоактивен йод (още първата диагностична сцинтиграфия показва недостатъчно натрупване). Известно е, че тези пациенти няма да имат полза от започването на радиойодтерапия.

2) Пациенти с метастатично заболяване, което е спряло да натрупва радиоактивен йод. Смята се, че в тези случаи загиват само високодиференцираните клетки, а нискодиференцираните стават причина за прогресиране на заболяването.

3) Пациенти с метастатично заболяване, при което част от метастазите натрупват достатъчно, а друга част натрупват недостатъчно или изобщо не натрупват радиоактивен йод. Това се наблюдава често при големите метастази – натрупването в тях е нехомогенно. Това може да се види най-добре, ако се направи PET с йод 124 или се сравнят два образа от различни методики – например FDG-PET или СТ да се сравни с йод 131 целотелесен скен. Повишеното натрупване на FDG в области, които не натрупват никакъв радиоактивен йод на целотелесния скен, предсказва неефективност на по-нататъшно лечение с радиоактивен йод.

4) Пациенти с метастатично заболяване, което прогресира, въпреки че натрупва радиоактивен йод. Определението за рефрактерност към радиойодтерапия включва цялата тази група пациенти – „наличие на прогресия на болестта след адекватно проведено радиойодлечение".

5) Пациенти с метастатично заболяване, които продължават да натрупват йод 131, но кумулативната доза достига своя безопасен праг. При тях не е напълно ясно как да се подходи. От една страна, всички метастази продължават да натрупват достатъчно йод 131, от друга – рискът от изява на страничните ефекти от лечението като вторичен карцином или развитие на левкемия е дозо-зависим (особено след преминаване на праговата доза от 600 mCi 131-I). Това са пациенти, при които според критериите

RECIST заболяването е относително стабилизирано. Продължаването на радиойодтерапията ще има малък лечебен ефект. Радиойодтерапията се продължава, ако са изпълнени три показателя – достатъчно натрупване на радиоактивен йод на предходния целотелесен скен след последната терапевтична доза йод; слабо натрупване на маркера FDG на FDG-PET; липса на странични ефекти, свързани с достигнатата кумулативна доза радиоактивен йод.

6) Пациенти с метастатично заболяване, които не могат да бъдат оперирани. В тези случаи наличието на тиреоидна жлеза изключва провеждането на радиойодтерапия. Радиофармацевтикът се натрупва предимно в тиреоидната жлеза. При тези пациенти не е възможно да се оцени реалното натрупване на йод 131 в метастазите и те могат да бъдат причислени към групата на рефрактерните към радиойодтерапия или пък такава да им бъде направена с цел унищожаване на самата щитовидна жлеза.

След прекратяване на радиойодтерапията, лечението продължава със супресивни дози левотироксин. Възможно е да се провежда локално лечение на метастазите – хирургично отстраняване, външно лъчелечение или радиофреквентна аблация, криотерапия или „циментиране". Тъй като костните метастази могат да причинят костни поражения в кратък срок (фрактури), е уместно включването на бифосфонат или денозумаб в лечението.

Активното наблюдение се провежда чрез контролни FDG-PET или CT на шия, гръден кош, коремна кухина и малък таз на интервал, диктуван от самото заболяване – при признаци на бърза прогресия – на по-чести интервали. Обичайният интервал е през 1 година.

При повечето пациенти с рефрактерно на лечение заболяване се установява агресивен ход на болестта и очаквана продължителност на живота 3-6 години, считано от момента на установяване на далечни метастази. Невинаги наличието на далечните метастази означава агресивно заболяване. Много млади хора с тиреоиден карцином, протичащ дълго време асимптомно и „стабилно", биха имали полза от новите терапевтични възможности, които са далеч по-малко токсични от конвенционалните. Това се отнася особено за младите пациенти с добре диференциран папиларен или фоликуларен вариант на тиреоиден карцином с малки метастази в белите дробове. В табл. 1 е представена схема с принципи на поведение при рефрактерен диференциран тиреоиден карцином.

Таблица 1. Алгоритъм на поведение при рефрактерен диференциран тиреоиден карцином

Левотироксин в супресивна доза – цел на ТСХ < 0,1 mU/l
Локално лечение на подходящи за това единични метастази
Образно проследяване на 4-6 месеца
При стабилно заболяване – активно наблюдение
При прогресия – > 20% по RECIST критериите за 6-12 месеца и значим туморен обем
Включване в клинично изпитване
– Химиотерапия – ниска ефикасност, значителна токсичност (пр. doxorubicin – очаквана преживяемост без прогресия на болестта – средно 7 месеца)
– Таргетна терапия като първа линия (тирозин-киназни инхибитори) (по ATA, Cooper, Thyroid 2009, 19:1167).

Рефрактерен тиреоиден карцином – индикации за системно лечение

Системно лечение се започва на базата на няколко параметъра – обща големина на тумора, прогресия на болестта, симптоматика, висок риск от локални усложнения:

– Може да бъде изчислена скоростта на прогресиране – времето, за което се удвоява серумният тиреоглобулин.

– Прогресията на болестта задължително трябва да се обективизира по RECIST критериите (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor – Критерии за оценка на отговора (към лечението) при солидни тумори). RECIST включва измерване на най-голямата дължина на всяка прицелна лезия (лезия > 1 cm) при всяко контролно образно изследване. Сравнява се сумата от всички дължини при всяко образно изследване. **Влошаване (прогресиране) на болестта** се отчита при увеличаване на тази сума с над 20% или при поява на нови лезии. **Частичен отговор към терапията** се отчита при намаляване на тази сума с над 30%. **Пълен отговор** към лечението се отчита при изчезване на всички видими преди това лезии.

– **Пациентите с множествени лезии > 1-2 cm и с прогресия на болестта в рамките на 12 месеца подлежат на системно лечение**. Пациентите с малък брой метастази и/или белод-

робни метастази с размери < 1 cm и без прогресия на заболяването, подлежат на активно проследяване.

Пациенти с голям общ обем на тумора и липса на натрупване на йод 131, но без данни за прогресия на болестта, също могат да бъдат обсъдени за провеждане на системно лечение. Необходимо е провеждане на FDG-PET с доказване на повишено натрупване на FDG. Основание за системно лечение при тази конкретна група пациенти може да бъде и хистологичният резултат от първичния тумор. Необходимо е доказването на необходимостта от такова лечение (за да бъде разрешено), например, че рискът от усложнения е голям, ако не се проведе такова.

Избор на системно лечение

В миналото при споменаване на системно лечение се е разбирало химиотерапия. Известно е, че при напредналия рак на щитовидната жлеза тя има слаба ефективност – с най-често прилагания химиотерапевтик, doxorubicin, терапевтичният отговор варира между 0-20%, като винаги отговорът е частичен, временен и за сметка на голяма токсичност за организма. Комбинираното лечение doxorubicin с cisplatinum не подобрява ефективността, но повишава токсичността. Няма голям опит с прилагането на други видове химиотерапевтици, но отделните съобщения не демонстрират по-голяма ефикасност от тази с doxorubicin.

По тази причина през 2009 г. ATA препоръчва при пациенти с рефрактерен диференциран тиреоиден карцином като средство на първи избор да се прилагат тирозин-киназни инхибитори. Тази група медикаменти не е лишена от странични ефекти, най-честите от които са обща умора, диария, хипертония, кожни прояви. Те се появяват при голяма част от пациентите и могат да станат причина за намаляване на дозата на медикамента при 11-75% от случаите или за спиране изцяло на лечението при до 25% от случаите. Това е отговорът на въпроса защо тези пациенти задължително трябва да бъдат добре информирани и обучени, преди да получат своето лечение. Отговорът към лечението с тирозин-киназни инхибитори често е частичен и временен. Само част от пациентите изобщо отговарят на това лечение. Удължен период на преживяемост без прогресия на болестта (т.нар. свободен от прогресия период) се доказва само в две клинични проучвания – едното във фаза 2, другото – във фаза 3, т.е. превъзходството на тези медикаменти още не е потвър-

дено. Има и някои нерешени въпроси: Кога да започне лечението с тирозин-киназни инхибитори? Няма доказателства, че започнато рано, лечението ще е по-ефективно, отколкото ако бъде започнато при вече обективизирано влошаване на болестта. Колко дълго да се лекува? Няма достатъчно опит и не е ясно колко да бъде продължителността на лечението. Затова в момента продължителността на лечението се диктува от поносимостта му – докато токсичността му е овладима, т.е. страничните ефекти са все още поносими. Липсата на прогресиране на тумора също може да бъде критерий за ефикасност на лечението и следователно за продължаването му.

М. Ванкова

НОВИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ НА АГРЕСИВНИЯ ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

Klopper, J. et Br. Haugen. S4 – New treatment algorithms for systemic therapy in managing aggressive thyroid cancer. From: Tyrosine kinase inhibitors in management of aggressive differentiated thyroid cancer. Edited by J.V. Hennessey and L. J. De Groot. ISBN-13: 978-1499618716
Last updated: April 25, 2014. Available at: http://www.thyroidmanager.org/chapter/s4-new-treatment-algorithms-for-systemic-therapy-in-managing-aggressive-thyroid-cancer/. (Accessed: Feb 23, 2015)

Част от пациентите с авансирал диференциран тиреоиден карцином ще попаднат в група, в която терапевтичните възможности започват да се изчерпват. През последните десетилетия обаче в тази област има значим прогрес. С напредъка на молекулярната онкология и въвеждането на лекарства, насочени към онкопротеините, днес пред пациентите с прогресирал тиреоиден карцином има повече терапевтични възможности.

При персистиращо локализирано заболяване в шията и когато не е възможно хирургично лечение, може да се опита с други методи – външно лъчелечение, радиофреквентна аблация и перкутанна аблация с етанол. Радиофреквентната аблация все още остава запазен метод на референтните центрове; без да навлиза в общодостъпната практика. Аблацията с етанол се прилага по-широко, най-вече при локализирани в шията единични възли или туморни формации. Този подход е трудоемък, може да се приложи за малък брой лезии наведнъж, но е свързан с много нисък риск и е минимално инвазивен.