

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

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 локализиран 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.

При наличие на множествени далечни метастази обаче насоченото лечение на изолирани формации в шията ще има неясна терапевтична стойност и по-уместно би било включването на системно лечение.

Тирозин-киназни инхибитори

На този етап единственият тирозин-киназен инхибитор, одобрен от Американската агенция по лекарствата (FDA) с индикация „резистентен на радиоiodтерапия метастатичен тиреоиден карцином“, е sorafenib (Nexavar), разрешен за употреба с тази индикация от ноември 2013 г. Много други тирозин-киназни инхибитори са одобрени за приложение в други случаи – например при медуларен тиреоиден карцином и други солидни тумори извън щитовидната жлеза. Те също могат да бъдат лекарствена алтернатива при някои пациенти с прогресирал диференциран тиреоиден карцином, при които стратегията „изчакай и виж“ става неприемлива, а останалите терапевтични опции – неефективни или недостъпни. Доказването на прогресия на тумора е задължително условие за отпускане на лечение с тирозин-киназен инхибитор. Причината е, че тази лекарствена група има потискащ (туморостатичен), но не и туморициден ефект.

Тирозин-киназните инхибитори действат върху множество онкопротеини и онкогенни сигнални пътища. Те могат да потиснат активирането на MAPK пътя (митоген-активиран протеин-киназен път), PI3K-AKT пътя в туморните клетки, рецептора за съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR), рецептора за ендотелния растежен фактор (EGFR) и ензима митоген-активирана протеин киназа (MET) върху съдовите ендотелни клетки. Повечето тирозин-киназни инхибитори са насочени към няколко от тези пътища (табл. 1).

Всъщност причината sorafenib да е първият и засега единственият тирозин-киназен инхибитор с официална индикация напреднал диференциран тиреоиден карцином е, че той е единственият, успешно преминал през фаза 3 на клинично изпитване, докато другите представители от групата все още се проучват на по-ранен етап. В табл. 2 са представени всички тирозин-киназни инхибитори, прилагани за лечение на различни видове напред-

нал тиреоиден карцином, за които са публикувани резултати от фаза 2 на клинично изпитване.

Таблица 1. Медикаменти във фаза 2 на клинично изпитване при диференциран тиреоиден карцином и прицелът им на действие

Прицел	RET RET/PTC	EGFR	MET	BRAF	MEK	FLT3	VEGFR (1-3)	PDGFR	c-kit
Axitinib							X	x	X
Gefitinib		x							
Motesanib	x						X	x	X
Pazopanib							X		
Selumetenib					x				
Sorafenib	x			x			X	x	X
Sunitinib	x					x	X	x	X
Vandetanib	x	x					X		

Таблица 2. Резултати от фаза 2 на клинични изпитвания на тирозин-киназни инхибитори в лечението на различни видове тиреоиден карцином

Лекарство	Автор, год.	N	%PR, %SD	PFS, месеци
Axitinib	Cohen, 2008	60	31%/42%	18,1
Gefitinib	Pennell, 2008	17	0/24%	3,7
Motesanib	Sherman, 2008	93	14%/67%	9,3
Pazopanib	Bible, 2010	37	49%/NR	11,7
Selumetenib	Ho, 2013	20	63%/37%	NR
Sorafenib	Gupta-Abramson, 2008; Kloos, 2009; Hoftijzer, 2009; Ahmed, 2011.	30; 41; 31; 19	23%/53% 15%/56% 15%/46% 16%/74%	21 15 14,5 16,5
Sunitinib	Carr, 2010	33	28%/46%	12,8
Vandetanib	Leboulleux, 2012	145	8%/57%	11

Съкращения: PFS – progression free survival – период без прогресиране на заболяването, в месеци; PR – partial response – частичен отговор, в %; SD – stable disease – стабилизирано заболяване – в %; N – брой участници; NR – not reported – не са съобщени данни

Практически насоки

Подборът на пациенти трябва да се основава на: резистентност към радиойодтерапията; напреднало (метастатично) заболяване; доказано влошаване според RECIST критериите. Обратно на опита от клиничните проучвания с тирозин-киназни инхибитори, в които като цяло се избягва включването на участници с мозъчни и костни метастази, в клиничната практика при тези пациенти по-скоро трябва да се обмисли включването на такова лечение. Трябва да се помни обаче, че отговорът към терапията с тирозин-киназни инхибитори като цяло е незадоволителен при наличие на костни или белодробни метастази.

Преди започване на лечението е необходимо изходно ЕКГ, предвид факта, че тази група медикаменти могат да доведат до удължаване на QT-интервала. Пациентите не бива да бъдат в много увредено общо състояние, тъй като в противен случай ползите от терапията ще са пренебрежими пред вредата от нея. На пациента трябва да бъде разяснено много внимателно какво реално може да очаква от провеждането на това скъпоструващо лечение. Пълен отговор към терапията почти не се среща, а частичен отговор има при 10-20% от пациентите. Повечето пациенти могат да очакват само стабилизиране на заболяването за период от около 1 година.

Най-честите странични ефекти в хода на лечението със sorafenib включват синдрома ръка-крак, диария, умора, обрив, загуба на тегло и хипертония. Страничните ефекти на тирозин-киназните инхибитори като група могат да се разделят на: 1) сърдечно-съдови: хипертония, удължаване на QT-интервала, сърдечна недостатъчност; 2) дерматологични прояви: синдромът ръка-крак е третият най-чест страничен ефект след диарията и общата отпадналост. Възможни са и други видове обриви. Появяват се в началото на лечението и се повлияват от локални кремове, както и от намаляване на дозата на тирозин-киназния инхибитор или временното му спиране. 3) хематологични: поради прицелното блокиране на VEGFR рискът от кървене е потенциално висок. Наблюдавани са случаи на тромбоцитопения и трудно зарастване на раните. 4) чернодробни: страничните ефекти варират по сила от леко завишаване на трансаминазите до фулминантна чернодробна недостатъчност (много рядко). По тази

причина повишаването на трансаминазите над 2-3 пъти над горната референтна граница налага временно преустановяване или спиране на терапията. 5) бъбречни: протеинурия. При сигнификантна протеинурия се налага преустановяване на лечението.

Важно е да се спомене, че при повечето тирозин-киназни инхибитори се започва от максималната толерирана доза. Значителна част от пациентите ще имат странични ефекти от лечението и дозата им ще бъде намалена. Практиката в някои центрове е след изява на странични ефекти лечението да се спре поне за 1 седмица или за повече, до отминаване на оплакванията, след което лекарството се възстановява при 50-75% от първоначалната доза. При ново възобновяване на оплакванията отново се прави почивка от медикамента, след което се възобновява в доза 25% от изходната. Този подход е уместен, докато липсва прогресия на болестта на фона на лечението.

Проследяването на пациентите при терапия с тирозин-киназни инхибитори е често – следи се за странични ефекти, правят се контролни ЕКГ, клинична и лабораторна оценка на 2 седмици през първите 1-2 месеца, след което през 1-3 месеца. На всеки 1-3 месеца се провеждат контролни образни изследвания.

При незадоволителен отговор към избрания лекарствен продукт не се препоръчва комбинирането на два тирозин-киназни инхибитора поради липсата на проучвания и повишаването на риска от странични ефекти, свързани с лечението. Трябва да се отбележи, че прогресията на заболяването на фона на лечението с един тирозин-киназен инхибитор не е равнозначна на неуспех от друг представител от групата. Замяната на един с друг медикамент може да бъде приемлива алтернатива.

И накрая, напоследък има и други приложения на тирозин-киназните инхибитори – като средства за редиференциране на тиреоидния карцином. Такива са проучванията със Selumetinib, който изглежда предизвиква редиференциране на станалия резистентен към радиоiod тиреоиден карцином, така че той да може отново да натрупва достатъчно йод.

М. Ванкова