

СЪВРЕМЕННИ ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИФЕРЕНЦИРАН, РАДИОЙОД РЕФРАКТЕРЕН ЩИТОВИДЕН КАРЦИНОМ



г-р **Ивайло Николов**,
доц. г-р **Божил
Робев**

Клиника по
медицинска
онкология, УМБАЛ
"Свети Иван Рилски"
ЕАД, гр. София

През последните три десетилетия се наблюдава тенденция за постепенно увеличаване на заболяемостта на карцинома на щитовидната жлеза в световен мащаб. По данни на European Network Cancer Registries заболяемостта е три пъти по-голяма сред женското население (съответно 9.3/100 000 и 3.1/100 000 души население). Обусловената смъртност от рака на щитовидната жлеза като цяло е ниска и е изчислена на около 0.7/100 000 и 0.5/100 000 съответно за жени и мъже.

Нарастващата заболяемост се дължи основно на увеличената честота на диагностициране на най-често срещания хистологичен вариант – добре диференциран папиларен карцином на щитовидната жлеза. Заболяемостта от останалите субтипове, като фоликуларен, медуларен и анапластичен карцином, е останала относително стабилна през последните 30 години. Принос за увеличената честота на откриване имат и подобрените възможности за диагностика чрез ултразвук и патоморфологичната

верификация посредством тънкоизглена аспирационна биопсия. Това даде възможност за хистологично доказване на малки клинично непроявени нодули.

Лечението на локализирания добре диференциран карцином на щитовидната жлеза се определя от големината на първичния тумор, неговото разположение, хистологичния вариант и някои патоморфологични характеристики. Съгласно препоръките на ESMO⁽¹⁾, тумори класифицирани като T1a (<1 cm) могат да се наблюдават при отсъствие на рискови фактори като фамилна обремененост за карцином на щитовидна жлеза, предшестващо облъчване в областта на шията, мултифокалност, неблагоприятни хистологични варианти, задно разположение в близост до n. laryngeusrecurrens или екстратиреоидна инвазия (макроскопска или микроскопска). В останалите случаи се препоръчва оперативна интервенция като обемът ѝ може да варира от лобектомия до тотална тиреоидектомия. В стадий T4b, който се дефинира като

първичен тумор, инвазиращ каротидна артерия, медиастинум или превертебрална фасция, хирургично лечение не се препоръчва, а само перкутанно дефинитивно лъчелечение. При липса на клинични данни за ангажиране на регионални лимфни възли се препоръчва профилактична шийна лимфна дисекция, а в останалите случаи лимфната дисекция се определя като терапевтична.

Важна е стратификацията на тумора в рискови категории, които определят необходимостта от последваща радиоiod терапия с I131. Радиоiodтерапията преследва различни цели в зависимост от стадия на заболяването. Когато се касае за метастазирало заболяване радиоiod терапията цели контрол на заболяването. Тук условието е метастазите да натрупват радиоiod при проведения посттерапевтичен I131-SPECT/CT. Последният се провежда поне три месеца след операцията поради т.нар. stunning ефект, свързан с намалено натрупване на радиофармацевтика в първите няколко месеца след ин-

тервенцията. Друго важно условие е поне едномесечно прекъсване на субституиращата терапия с Левотироксин или прилагане на рекомбинантен човешки TSH в доза 0.9 mg за два дни, последвано от провеждане на образното изследване.

При липса на далечни метастази след тотална тиреоидектомия радиоодтерапия се провежда с цел елиминиране на остатъка от щитовидната жлеза в тиреоидното ложе. Препоръчва се еднократно прилагане на доза от 1.1G Bq или 3.7GBq при наличие на поне един от следните рискови фактори (агресивна хистология като tall cell, columnar cell; hobnail cell; съдова инвазия; cN1 или PN1 с наличие на поне пет метастази под 3 cm; натрупване на радиоод при първото посттерапевтично целотелесно сканиране, наличие на BRAF V600E мутация). Елиминирането на микрометастази чрез терапията с радиоод също е от полза, тъй като може да предотврати евентуално метастазирание в бъдеще. От друга страна, радиоод терапията след тотална тиреоидектомия улеснява проследяването на заболяването. Евентуално покачване на стойностите на серумен тиреоглобулин след провеждането ѝ би било белег за биохимична прогресия.

Смята се, че радиоод терапия би излекувала около 30% от болните с метастазирало заболяване. Препоръките на ESMO1 са в този стадий лечението да се провежда веднъж на всеки 6 месеца в доза 3.7 GBq (100 mCi) в рамките на първите две години и на по-редки интервали впоследствие. Не се препоръчва надхвърлянето на кумулативна доза на радиофармацевтика от 600 mCi. Важно е да се поддържат супресирани нивата на TSH (<0.1 µIU/ml) чрез при-

таблица 1

**БОЛНИТЕ СА РАЗПРЕДЕЛЕНИ В СУБГРУПИ
СЪГЛАСНО ОПРЕДЕЛЕНИ ИЗХОДНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

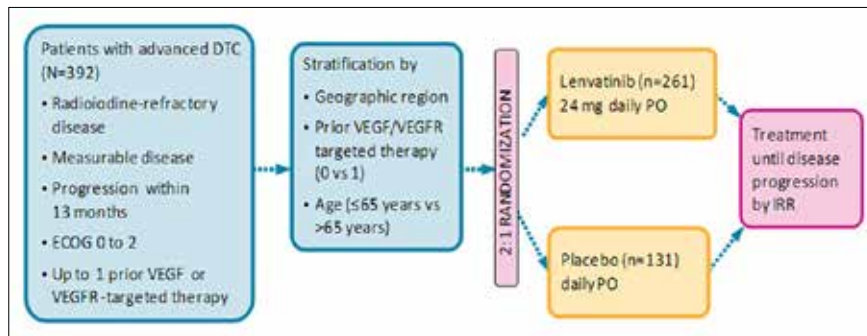
Демографска характеристика	Ленватиниб (N=261)	Плацебо (N=131)
Възраст (години)		
Медиана	64.0	61.0
Пол, n (%)		
Мъжки пол	125 (47.9)	75 (57.3)
Регион, n (%)		
Европа	131 (50.2)	64 (48.9)
Северна Америка	77 (29.5)	39 (29.8)
Други ^a	53 (20.3)	28 (21.4)
Хистологичен подтип на ДКЩЖ, n (%)		
Папиларен	132 (50.6)	68 (51.9)
Слабо диференцирани	28 (10.7)	19 (14.5)
Фоликуларен, без Хъртъл клетъчен	53 (20.3)	22 (16.8)
Хъртъл Клетъчен	48 (18.4)	22 (16.8)
Пърформанс статус по ECOG, n (%)		
0/или 1	248 (95.0)	129 (98.5)
2/или 3	13 (5.0)	2 (1.5)
Предишна терапия, насочена към VEGF/VEGFR, n (%)		
0	195 (74.7)	104 (79.4)
1	66 (25.3)	27 (20.6)
Метастатични лезии, n (%)		
С костни метастази	104 (39.8)	48 (36.6)
С белодробни метастази	226 (86.6)	124 (94.7)

ем на субституираща терапия с Левотироксин. Заболяването се счита за рефрактерно на радиоодтерапия при прогресия съгласно критериите на RECIST; когато след първоначална чувствителност, липса на натрупване на I131 в метастазите; липса на инициално натрупване в метастазите; натрупване на I131 в някои

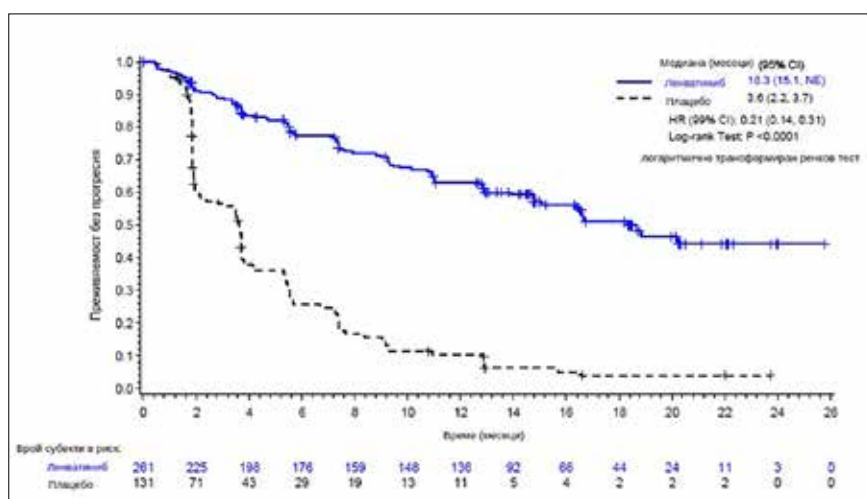
метастази при отсъствие в други.

Прогнозата болни с метастазирало, рефрактерно на радиоод терапия заболяване, зависи от туморния товар и скоростта на пролиферация на тумора. Като цяло петгодишната преживяемост е оценявана на по-малко от 5%. Тези болни имат влошено ка-

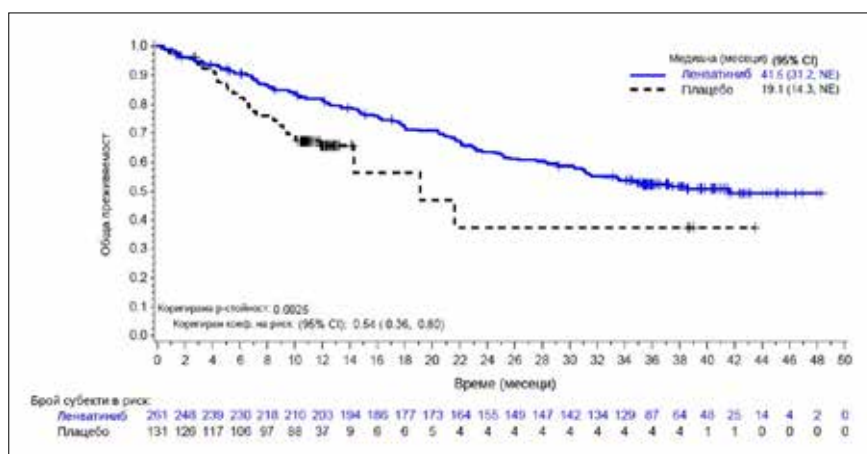
фигура: 1



фигура: 2



фигура: 3



чество на живот. Наличието на костни метастази е свързано с повишен риск от фрактури. Когато последните възникнат в гръбначни прешлени, съществува риск от гръбначно-мозъчна компресия и усложнения като парализа, инконтиненция, болка. Болните с костни метастази получават те-

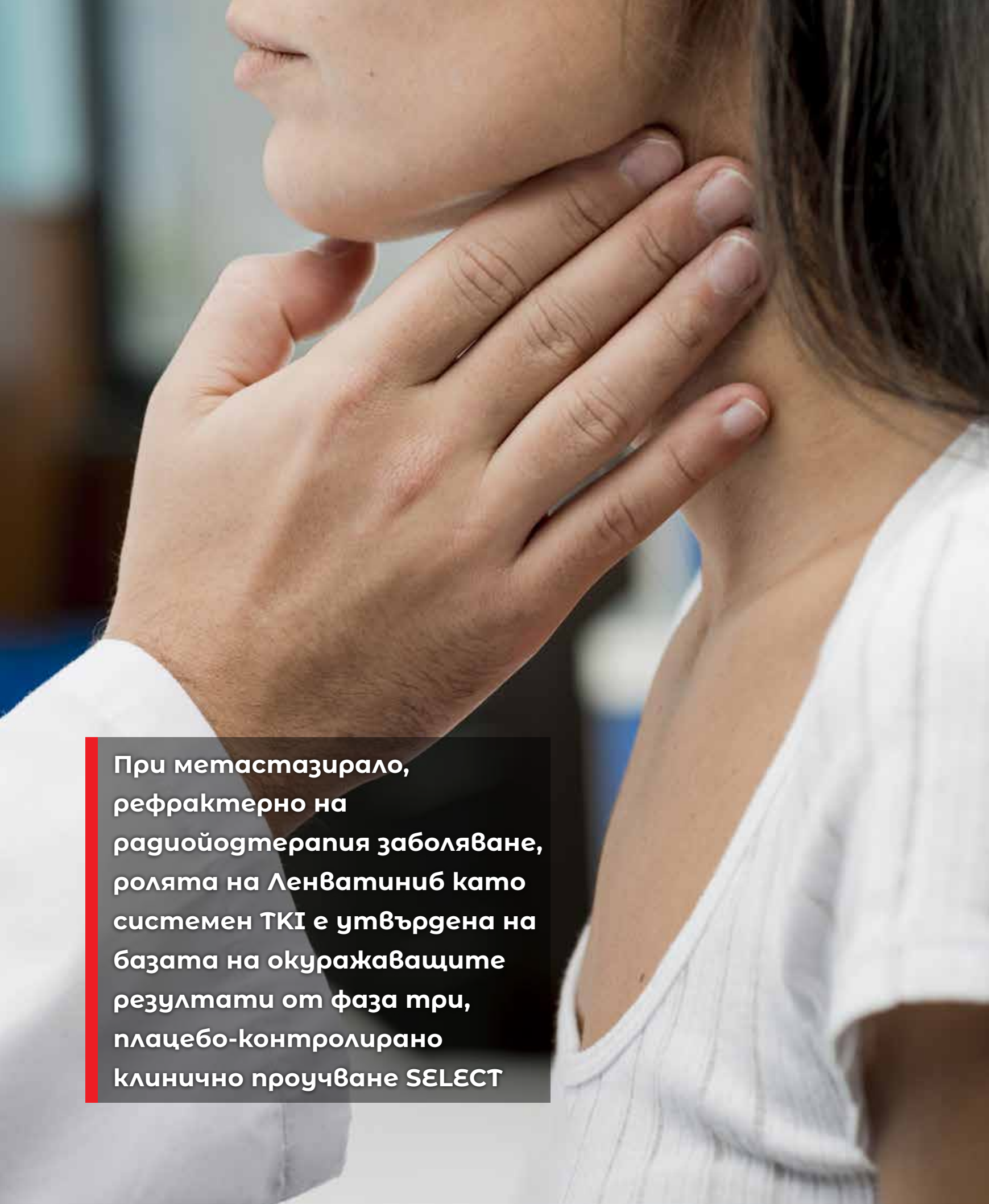
рапия с остеомодулятор с оглед намаляване на риска от поява скелетно свързани събития. Друга възможност е палиативната лъчетерапия с цел намаляване на болката. Други места на метастазирание включват бели дробове, черен дроб. Локален рецидив в областта на шията може да доведе

до компресия на дихателни пътища и асфиксия.

При поява на рефрактерно на радиоiodтерапия метастазирало заболяване, препоръките на ESMO включват на първо място наблюдение при асимптоматично стабилно заболяване. Проследяването включва образни изследвания на всеки 6 месеца, успоредно с динамичен контрол на серумен тиреоглобулин и тиреоглобулинови антитела. При прогресия на заболяването и поява на симптоми се препоръчва комбиниран подход, който включва локорегионални методи (SRS, RFA, метастазектомия чрез оперативна интервенция) и системно лечение с тирозинкиназни инхибитори (TKI).

При метастазирало, рефрактерно на радиоiodтерапия заболяване, ролята на Ленватиниб като системен TKI е утвърдена на базата на окуражаващите резултати от фаза трето, плацебоконтролирано клинично проучване SELECT^[2]. Ленватиниб е мултикиназен инхибитор на рецепторите на тирозинкиназа (RTK) с нов начин на свързване, който селективно инхибира рецепторите VEGF1, VEGF2, VEGF3, рецептора на фибробластния растежен фактор 1 (FGFR1), FGFR2, FGFR3 и FGFR4, в допълнение към други проангиогенни и онкогенни пътища-свързани RTK.

В SELECT са включени общо 392 болни. В експерименталното рамо са разпределени 261 пациенти, които получават Ленватиниб в доза 24 mg п.о. дневно. В контролното рамо са включени останалите 131 болни на плацебо. Първична крайна точка на проучването е свободната от прогресия преживяемост. Вторични крайни точки са обща преживяемост, безопасност, честота на обективен отговор^[2].



При метастазирало,
рефрактерно на
радиоойогтерапия заболяване,
ролята на Ленватиниб като
системен ТКІ е утвърдена на
базата на окуражаващите
резултати от фаза три,
плацебо-контролирано
клинично проучване SELECT

Разрешено е пациенти, прогресирали от плацебо, да преминат към отворено лечение с Ленватиниб. Допуска се прекъсвания на дозата и постепенно намаляване на дозата поради токсичност. От начална доза 24 мг, първо намаление – на 20 мг, второ намаление – на 14 мг или трето намаление – на 10 мг на ден (Фиг. 1).

Вижда се, че е осигурено балансирано разпределение на болните в подгрупи. Около 40% от болните в рамото с Ленватиниб имат костни метастази. За отбелязване е, че с белогробни метастази са около 86.6 в експерименталното рамо. Това са болни с неблагоприятна прогноза, което се потвърждава от факта, че медианата на PFS е само 3.6 месеца, съпоставена с медиана от 5.8 месеца в проучването DECISION^[3], което изпитва Сорафениб.

Проучването SELECT е успешно. То достига първичната си крайна точка като статистически значимо удължава преживяемостта без прогресия. Последната е оценена на 18.3, срещу 3.6 месеца за контролното рамо (коефициент на риск за прогресия или смърт 0.21; 99% доверителен интервал 0.14-0.31; $p < 0.001$). Честотата на обективен отговор в рамото с Ленватиниб е 64.8% (4 пълни отговора и 165 парциални отговора) срещу само 1.5% в контролната група^[2].

Предимството на Ленватиниб по отношение на PFS е постоянно, както при всички предварително определени подгрупи: възраст (≤ 65 , > 65 години), пол, предишна терапия с TKI, хистология и начални стойности на TSH level (≤ 0.5 , $> 0.5-2.0$, $> 2.0-5.5$, и > 5.5 mIU/L), така и при експлоаторните подгрупи: места на метастазирание (кости, б. гроб), мутационен статус (BRAF, RAS), време от рангомизацията до прогресията, раси и

начални размери на тумора^[2].

Ленватиниб води до статистически значимо с > 18 месеца PFS, когато се прилага като първи TKI.2

Анализът на последните данни към август 2015 г. дава некоригиран коефициент на риск (HR) за OS от 0.84 (95% CI, 0.62-1.13; номинален $P=0.2475$). Отново повечето пациенти, които са получавали плацебо, са преминали на лечение с Ленватиниб (115 от 131 [87.8%]). След коригиране за кросоувър, HR показва значителна разлика в OS между групите на лечение (HR=0.54; 95% CI, 0.36-0.80, номинален $P=0.0025$). Медианата на OS е 41.6 месеца (95% CI 31.2 – не се оценява) за рамото с Ленватиниб и 19.1 месеца (95% CI, 14.3 – не се оценява) в рамото с плацебо при кросоувър. В този актуализиран анализ на преживяемостта с RPSFT корекция за кросоувър, Ленватиниб значително подобрява OS спрямо плацебо при пациенти с прогресиращ RR-DTC^[2].

При пациенти с изходни белогробни метастази на ≥ 1.0 cm както OS, така и PFS са значително удължени при лечение с Ленватиниб спрямо плацебо. Плацебо групата включва и 89% от пациентите, които са преминали на Ленватиниб^[2] (Фиг. 2 и Фиг. 3).

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Ленватиниб включват артериална хипертония (67.8%); гуария (59.4%), умора (59%), намален апетит (50.2%). Преустановяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции с тирозинкиназния инхибитор е било наложително при 14.2% от болните^[2]. Предизвиканите от Ленватиниб нежелани реакции обикновено се появяват в началото на лечението и се овладяват предимно с промяна на дозата^[2].

В заключение, Ленватиниб е отлична терапевтична опция за болния с рефрактерен на радиооттерапия метастатичен диференциран карцином на щитовидна жлеза. Медикаментът статистически значимо удължава преживяемостта без прогресия от 3.6 на 18.3 месеца, което представлява клинично значима разлика от близо 15 месеца. Над 80% от болните в контролното рамо са преминали на лечение с Ленватиниб. Високият процент на кросоувър замъглява данните за обща преживяемост. Проведеният коригиран анализ за потенциално отклонение при кръстосване показва подобрене на общата преживяемост в рамото с Ленватиниб от 41.6 месеца, срещу 19.1 месеца в контролното рамо. Коефициентът на риск е 0.54. Това съответства на 46% редукция на риска от смърт. Резултатът е статистически значим със стойност на $p=0.0025$. Профилът на безопасност е благоприятен. Нежеланите лекарствени реакции са предсказуеми и известни за този клас медикаменти и могат да бъдат преодоляни чрез редукция на дозата и/или адекватна своевременно симптоматична терапия. ■

Книгопис:

1. Kitahara C.M, Sosa J.A. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 646-653.
2. European Network of Cancer Registries Factsheets. 12 June 2019.
3. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Filletti et al Annals of Oncology Volume 33 Issue 7 (July 2022).
4. Schlumberger M et al. NEJM 2015; 372: 621-30.
5. Brose M, et al. Lancet, 2014; 384 (9940):319-28.