

Повідомлення МедЗнання про статтю:
М. Люстер

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВИКОРИСТАННЯ РЕКОМБІНАНТНОГО ЛЮДСЬКОГО ТТГ У ВЕДЕННІ ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Acta Oncologica, 2006; 45: 1018-30

Маркус Люстер з Університету м. Вюрцбурга (Німеччина) представляє огляд сучасного загально-прийнятого підходу до лікування та спостереження хворих на рак щитоподібної залози.

Глибше, ніж може здаватися з назви статті, він розглядає патофізіологію раку щитоподібної залози, діагностику, лікування та моніторинг. Автор розкриває умови застосування рекомбінантного людського ТТГ (рлТТГ, Тироген — Джензайм, Кембридж, США) і не лише знайомить зі схваленими показаннями до використання за раку щитоподібної залози, але й обговорює розробки, які, можливо, знайдуть застосування у майбутньому. У цьому резюме МедЗнання ми прагнули сфокусувати увагу на лікувальних алгоритмах і затверджених показаннях до використання рлТТГ: підготування до радіойодабляції та підтримка у моніторингу з призначенням ТТГ (ТГ тест, сканування всього тіла або поєднання обох методів) у пацієнтів після первинного лікування диференційованого раку щитоподібної залози.

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ)

Порівняно з іншими різновидами раку, прогноз для ДРЩЗ є досить сприятливим: протягом 5 років після первинної операції виживають понад 97% пацієнтів, і навіть 90% живуть понад 40 років. Водночас рівень рецидивів є відносно високим (10–30%), вони можуть розвиватися навіть через багато років по операції, що обумовлює необхідність постійного моніторингу.

Регулярний, тривалий і специфічний моніторинг є життєво необхідним у веденні хворих із ДРЩЗ.

Сучасне лікування ДРЩЗ

Будь-який знайдений на шиї вузол вимагає діагностики: клінічної оцінки, ультразвукового дослідження та цитологічного вивчення матеріалу тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії. У випадку встановлення діагнозу раку методом вибору лікування буде хірургічне втручання.

Пацієнтам з T1N0M0 може бути виконана гемі-тиреоїдектомія, у решті позитивних випадків необхідна повна тиреоїдектомія з дисекцією центральних лімфовузлів і підозрілих латеральних лімфо-

вузлів. Радіойодабляція має проводитися у найближчий термін по операції для знищення залишкової тканини ЩЗ і неідентифікованих ділянок пухлини. Після тиреоїдектомії пацієнти повинні приймати тироксин для забезпечення еутиреїдного стану. Доза тироксину має дещо перевищувати фізіологічну для супресії ендogenous ТТГ.

Як для абляції, так і для діагностичного спостереження (ТГ тест з/без сканування) необхідний підвищений рівень ТТГ, аби стимулювати тиреоїдну тканину до захоплення йоду та синтезу ТГ. Він досягається відміною замісної терапії, що забезпечує гіпотиреоїдний стан, впродовж декількох тижнів. Як альтернативу можна призначати рекомбінантний людський ТТГ (рлТТГ) — Тироген.

Обґрунтування застосування рлТТГ

Використання Тирогену має такі очевидні переваги, як зменшення екстратиреоїдного опромінення, уникнення стану гіпотиреозу, точніше визначення термінів діагностичного обстеження, скорочення терміну госпіталізації. Крім того, для пацієнтів, організм яких не здатний виробляти достатню кількість ТТГ, використання Тирогену є єдиною можливістю підготування до призначення радіоактивного йоду.

Призначення рлТТГ, не спричинюючи стану гіпотиреозу, дозволяє уникнути його вкрай негативних для якості життя проявів, зокрема значної слабкості, труднощів у зосередженні, ознобу тощо.

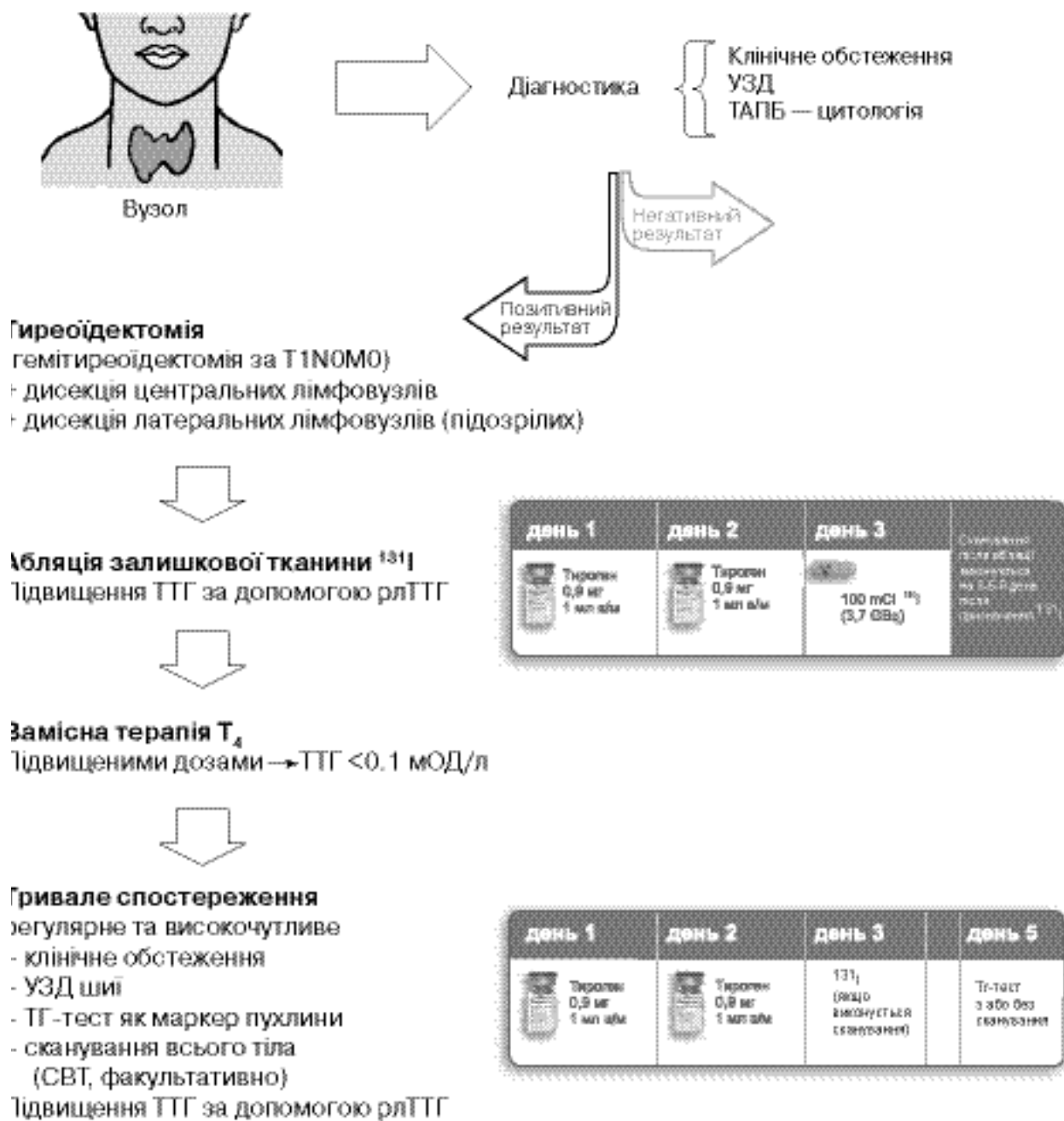
Гіпотиреоз обмежує або цілком унеможливорює ведення звичного способу життя приблизно для 2/3 пацієнтів.

Загострення симптоматики може призвести до виснаження організму або навіть до загрозливих для життя станів, якщо їх обумовлено супутньою патологією.

Уникнення тривалого гіпотиреозу — це питання не лише якості життя. Досягнення гарантованого короточасного підвищення вмісту ТТГ шляхом введення рлТТГ порівняно з неконтрольованим його підйомом впродовж декількох тижнів може знижувати ризик росту пухлини, стимульованого цим підйомом.

Дослідження фармакономіки застосування Тирогену також демонструють його переваги порівняно з відміною тироксину.

Діагностичний та лікувальний алгоритм за раку щитоподібної залози
(адаптовано за M. Luster, Acta Oncologica, 2006)



Іншою, принаймні теоретичною, перевагою використання рлТТГ є зниження ризику нещасливого випадку під час керування автомобілем або за інших обставин через погане самопочуття, яке ймовірно може виникати внаслідок слабкості та зниженої концентрації уваги, зумовлених гіпотиреозом (після відміни тироксину).

Отже, у пацієнтів із недостатньою секрецією ТТГ застосування рлТТГ є єдиною можливістю забезпечити необхідний його рівень.

Екстратиреоїдне опромінення значно змен-

шується за використання Тирогену. Радіоактивний йод виводиться нирками, і було показано, що в еутиреоїдному стані нирковий кліренс значно вищий, ніж за гіпотиреозу. Продемонстровано також, що виведення йоду з тиреоїдної тканини було знижено. Тобто, застосування йоду на тлі приймання рлТТГ має ліпшу націленість: більшу — на ракову/тиреоїдну тканину, меншу — на решту органів і тканин.

Оскільки призначення рлТТГ вимагає менше часу, ніж відміна тироксину, значно легше плануються обстеження, госпіталізація та виписка хворо-

го. Пацієнт може повернутися до звичного способу життя на тиждень раніше. Використання Тирогену додає передбачуваності у лікуванні та моніторингу ДРЩЗ порівняно з відміною тироксину.

Автор надає огляд на підставі аналізу результатів аналогічних досліджень, що доводять ефективність і безпечність рЛТТГ для абляції та моніторингу хворих із ТГ-тестом окремо або разом зі скануванням всього тіла, а також цікавий огляд додаткових експериментальних показань. На завершення підкреслено, що **рЛТТГ є "золотим стандартом" підвищення рівня ТТГ для проведення діагностичного сканування або радіойодабляції.**

Джензайм МедЗнання

Резюме із сучасних медичних журналів і дослідницьких статей, що допомагають лікарям і суміжним фахівцям берегти час і мати коротку, ясну за змістом, клінічно спрямовану інформацію щодо перспектив розвитку медицини у царинах онкології та трансплантології. Ви можете отримати повну версію публікації, звернувшись за адресою:

ThyrogenService@genzyme.com.

Ми також будемо раді відповісти на ваші запитання.

ТИРОГЕН 0,9 МГ (ТИРОТРОПІН-АЛЬФА)

Склад: тиротропін-альфа 0,9 мг, порошок для приготування розчину для ін'єкцій. Активна речовина: тиротропін-альфа. Кожен флакон містить 1,1 мг Тирогену®. Після розчинення в 1,2 мл води для ін'єкцій потрібно набрати 1 мл розчину (еквівалентний 0,9 мг Тирогену), який необхідно ввести в/м. Тироген® 0,9 мг також містить манніт (Е 421); натрію фосфат одноосновний, моногідрат; натрію фосфат двоосновний, гептагідрат; натрію хлорид.

Показання. 1. Для використання у ході серологічного дослідження на тиреоглобулін з візуалізацією з радіоактивним йодом або без неї для виявлення залишків щитоподібної залози та диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) у пацієнтів, які перенесли тиреоїдектомію та отримують супресивну гормональну терапію (СГТ). У пацієнтів із ДРЩЗ групи низького ризику, які отримують СГТ, а Тг у сироватці не визначається, Тироген® 0,9 мг можна застосовувати для визначення рівня стимульованого Тг. 2. Для передтерапевтичного стимулювання поглинання радіоактивного йоду у пацієнтів групи низького ризику, прооперованих у зв'язку з ДРЩЗ, які перебувають на СГТ і яким буде виконуватися абляція в комбінації з радіоактивним йодом (¹³¹I) у дозі 100 mCi (3,7 GBq).

Спосіб застосування та дози. Дорослим — дві дози по 0,9 мг тиротропіну-альфа, що вводяться з проміжком часу у 24 години лише шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Дітям — внаслідок браку даних про застосування Тирогену® 0,9 мг відсутні рекомендації щодо застосування препарату у дітей. Терапія проводиться під наглядом лікарів, які мають досвід лікування раку ЩЗ. Для візуалізації з радіоактивним йодом та абляції введення радіоактивного йоду проводиться через 24 години після останнього введення Тирогену® 0,9 мг. Діагностична сцинтиграфія виконується через 48-72 години після введення радіоактивного йоду, тоді як постабляційну сцинтиграфію можна провести пізніше, через кілька днів, коли залишкова радіаційна активність знизиться. Для серологічного дослідження на тиреоглобулін пробу сироватки слід відбирати через 72 години після останнього введення Тирогену® 0,9 мг. Застосування Тирогену® 0,9 мг пацієнтам зі зниженою функцією печінки не вимагає особливих застережень. У пацієнтів зі значною нирковою недостатністю активність радіоізотопу йоду старанно добирала лікар-фахівець з ядерної медицини.

Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі небажані ефекти, як нудота і головний біль із частотою виникнення приблизно 11% і 6% відповідно. У клінічних випробуваннях (n=442) повідомлялося про небажані ефекти, пов'язані із застосуванням Тирогену® 0,9 мг із частотою $\geq 1/1000$. Дуже поширені ($>1/100$) — нудота, поширені ($>1/1000$ — $\leq 1/100$) — блювання, підвищена втомлюваність, запаморочення, головний біль; непоширені ($>1/1000$ — $\leq 1/100$) — гарячка, грипоподібні стани, астения, біль у попереку, тремтіння, парестезія, кропив'янка, свербіж, припливи. Повідомлялося про дуже рідкісні прояви побічних дій, пов'язаних із процедурою в/м введення препарату, до яких належать дискомфорт, біль, свербіж, висипання та кропив'янка у місці ін'єкції. Повідомлено також про

дуже рідкісні випадки стану гіпертиреозидизму та фібриляції передсердь у випадках, коли Тироген® 0,9 мг призначався пацієнтам із частково видаленою або наявною ЩЗ. Прояви гіперчутливості спостерігалися рідко як у клінічних дослідженнях, так і у звичайній клінічній практиці. До них належать свербіж, припливи, кропив'янка, респіраторні ознаки та симптоми. У клінічних дослідженнях на 442 пацієнтах не було зафіксовано жодного випадку утворення антитіл до тиротропіну-альфа як після одноразового його введення, так і після повторного застосування в обмеженій (n=27) кількості пацієнтів. Можливість появи антитіл, які можуть впливати на застосування ендогенного ТТГ, не виключено.

Особливості застосування. Тироген® 0,9 мг не вводять внутрішньовенно! Коли його використовують як альтернативу відміні гормону ЩЗ, поєднання сканування всього тіла та визначення Тг після введення Тирогену® 0,9 мг забезпечує найвищу чутливість для виявлення залишків ЩЗ або раку. Дослідження із застосуванням Тирогену® 0,9 мг іноді можуть демонструвати хибно негативні результати. Якщо залишається підозра на метастатичний розвиток хвороби, необхідно провести підтверджуюче дослідження з відміною СГТ-сканування та на наявність Тг.

Не можна виключати і наявність антитіл до Тг (ймовірність — 18-40%) у пацієнтів із ДРЩЗ, що може негативно впливати на вимірювання Тг у сироватці крові. Тому потрібні обидва дослідження — на Тг і на антитіла до Тг. У зв'язку з підвищенням рівня ТТГ після застосування Тирогену® 0,9 мг у деяких пацієнтів із метастазами РЩЗ, зокрема у мозку, спинному мозку, очних впадинах або на шиї, можуть спостерігатися локальні набряки або місцеві кровотечі у місці цих метастазів як наслідок збільшення розміру пухлини. Це може призводити до гострих симптомів, які залежать від місця розташування тканини, тобто геміплегії, геміпарез, втрата зору можуть спостерігатися у пацієнтів із метастазами у ЦНС. Тому вважається доцільним призначення премедикації кортикостероїдами для пацієнтів, у яких місцеве збільшення пухлини може зашкодити важливим анатомічним структурам.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Невідомо, чи може Тироген® 0,9 мг завдати шкоди плоду, або чи може Тироген® 0,9 мг впливати на репродуктивну функцію. У комбінації з діагностичною сцинтиграфією із застосуванням радіоактивного йоду Тироген® 0,9 мг протипоказаний під час вагітності внаслідок послідовної дії на плід високої дози радіоактивного матеріалу. У разі необхідності застосування препарату жінкам, які годують груддю, на період застосування необхідно припинити годування груддю.

Протипоказання. Підвищена чутливість до коров'ячого або людського тиротропного гормону (ТТГ) або до будь-якого компонента препарату. Вагітність.

Категорія відпуску. За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** № UA/9743/01/01. **Володар маркетингових прав:** Джензайм Юроп Б.В., Гоймеер 10, 1411 ДД Наарден, Нідерланди.

Додаткову інформацію ви можете отримати у представництві Джензайм в Україні, вул. Детярівська, б.62, оф. 32, Київ. Дата останнього перегляду: червень 2009.

Тироген дозволяє вести на належному гормональному тлі пацієнтів із раком щитоподібної залози у ключові моменти лікування.

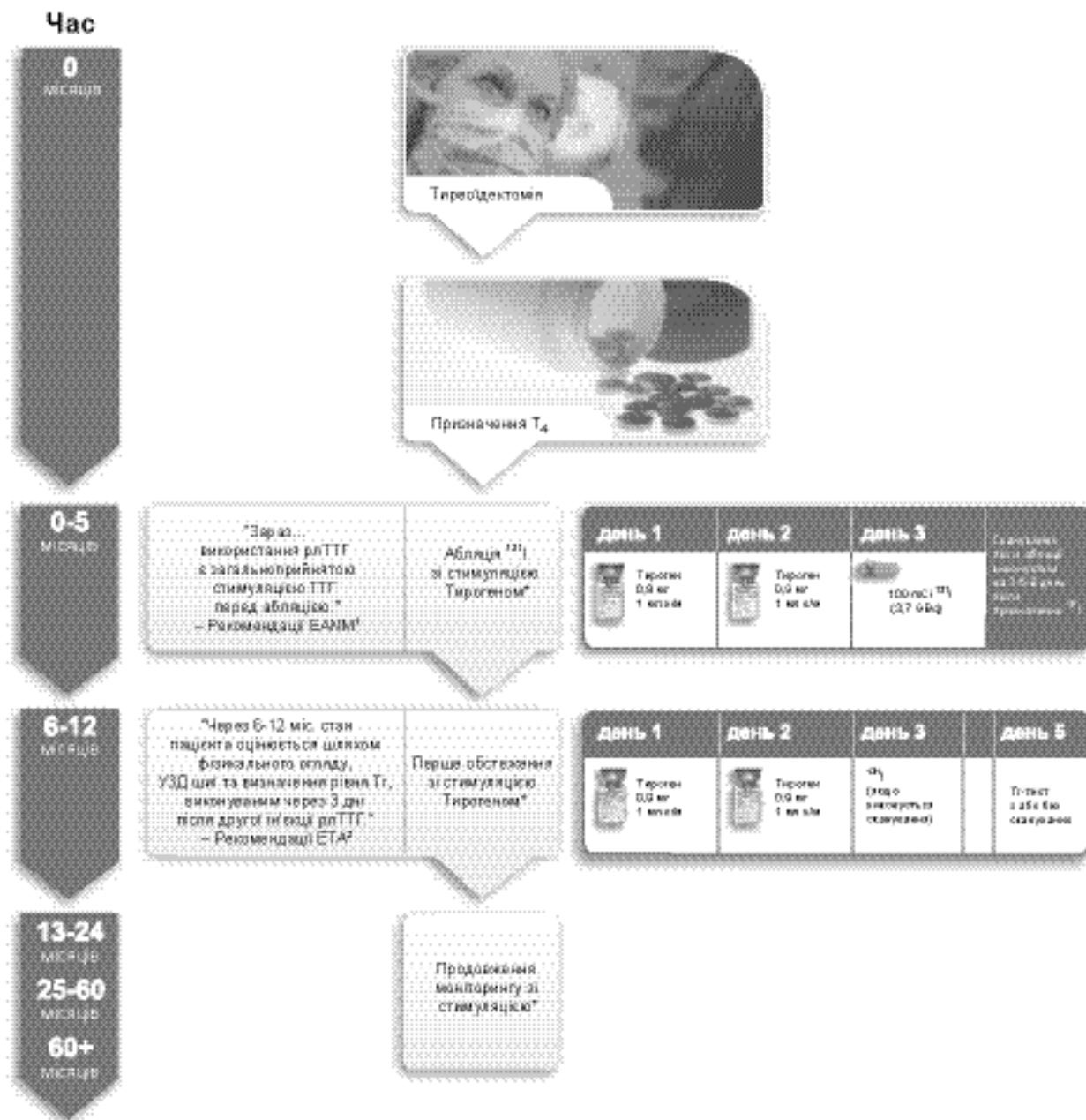


Тироген – переважний варіант для абляції за рекомендаціями EANM¹

• Обґрунтування рекомендації:

- рівноцінна ефективність з відміною гормонів;
- значне зниження тяжкості стану з ліпшим фізичним самопочуттям порівняно з відміною гормонів;
- значно менша доза опромінення здорових тканин і крові порівняно з відміною гормонів.

Застосування Тирогену – метод вибору для першого діагностичного сканування за рекомендаціями ETA²



^{*}Див. інструкцію по застосуванню препарату

1 EANM – European Association of Nuclear Medicine (Європейська асоціація ядерної медицини)
2 ETA – European Thyroid Association (Європейська тиреоїдна асоціація)

Thyrogen[®]
Підтримуючи належний
гормональний рівень

CE00005010UA