

# Промяна на терапевтичния подход към малигнения феохромоцитом

*Феохромоцитомите и параганглиомите са интра- и екстранадбъбречни неоплазми, които рядко са малигнени. Терапията на малигнените тумори остава предизвикателство поради малкото известни данни за молекулните пътища на малигнената трансформация.*

*Авторите на проучването правят преглед на литературните данни за терапевтичните възможности при малигнен феохромоцитом и параганглиом. Традиционното лечение на малигнения феохромоцитом остава неуспешно. С напредъка на геномиката и протеомиката нови пътища на карциногенезата се превръщат в терапевтични цели. Въпреки че няколко проучвания показват обещаващи резултати в терапията на феохромоцитомите и параганглиомите, са необходими клинични проучвания, базирани на медицината на доказателствата.*

Параганглиомите са тумори, произлизащи от клетките на симпатиковите и парасимпатиковите параганглии. Феохромоцитомите са специфичен тип параганглиоми, които произхождат от надбъбречната медула. По дефиницията на Световната здравна организация от 2004 г. феохромоцитомът е ендокринен тумор, който произхожда от продуциращите катехоламини хромафинни клетки в надбъбречната медула. Параганглиомите могат да се появяват в различни части на тялото, но се класифицират в зависимост от анатомичното си разположение като интра- и екстраадrenalни.

Екстраадrenalните параганглиоми се делят на четири групи – бранхиомерни, интравагални, аортосимпатикови и висцерално-вегетативни.<sup>1</sup> Това е важно разграничение, тъй като преобладаващата част от параганглиомите на главата и шията са от парасимпатиков произход и не секретират катехоламини. Секретцията на катехоламини е важно усложнение, което изисква специфични терапевтични мерки при лечението на тези тумори.

Исторически терапията на малигнения феохромоцитом винаги е била предизвикателство за

клиницистите. Няма етиологична терапия, така че лечението е симптоматично. Традиционното противораково лечение е неефективно и изследването на нови терапевтични подходи е затруднено поради ниската честота на малигнения феохромоцитом. Допълнително затруднение създават трудностите при разграничаване на доброкачествени от злокачествени форми на феохромоцитомата, а така също и липсата на яснота за механизмите, по които се развиват тези тумори. Нови проучвания хвърлиха светлина върху генетичните и молекулните механизми на развитие на феохромоцитомата, които могат да доведат до разработване на нови терапевтични подходи. Стандартното лечение на малигнения феохромоцитом е неспецифично и повлиява неспецифично делящите се клетки. Разработващите се нови подходи са базирани на молекулните механизми, които водят до формиране на малигнен феохромоцитом.

В тази статия ще бъдат прегледани промените в подхода за лечение на малигнения феохромоцитом (с акцент върху туморите от симпатиков произход) въз основа на тези нови молекулни и генетични данни.

## Малигнен феохромоцитом

За разлика от повечето тумори, няма молекулни или клетъчни маркери за идентифициране на малигнения феохромоцитом. Съдовата инвазия, клетъчният атипизъм и дори локалният рецидив не определят феохромоцитомата като малигнен. Понастоящем феохромоцитомът се дифинира като малигнен само при наличие на метастази.<sup>2</sup> Класификацията на туморите на Световната здравна организация определя честота на малигнените феохромоцитомите между 3 и 13% от всички феохромоцитомите.<sup>2</sup> Изследователи от клиниката Мейо установяват честота на феохромоцитомата 1/100 000.<sup>3</sup> В САЩ през 2002 г. честотата на малигнения феохромоцитом е била 93 случая на 400 млн. души.<sup>4</sup> Тази статистика съответства на данните на СЗО и показва, че в САЩ около 10% от феохромоцитомите са малигнени. Когато се вземат предвид и интра-, и екстраадrenalните параганглиоми, честотата на злокачествените тумори се повишава до 36%.<sup>5</sup> Екстраадrenalните параганглиоми са по-често малигнени от интраадrenalните. По-високата честота на малигненост,

съобщавана в литературата, може да се дължи на използване на нестандартизирани дефиниции за малигненост, използвани в миналото. Пет-годишната преживяемост при малигнен феохромоцитом възлиза между 34 и 60%, в зависимост от локализацията на метастазите. Най-дълга е преживяемостта при пациентите с костни метастази, а най-кратка – при белодробни и чернодробни метастази.<sup>5</sup>

Хирургичната терапия е основната терапевтична възможност при бенигнен и малигнен феохромоцитом. При малигнен тумор се препоръчва резекция на тумора и метастазите, но честотата на рецидивите е висока. Терапията с 131I-мета-йодо-бензилгуанидин (131I-MIBG) е най-успешната допълнителна терапия към хирургичното лечение, но води до излекуване при малък брой пациенти.

Системната химиотерапия е втората по успеваемост терапевтична възможност, но ефектите ѝ са ограничени до краткосрочно повлияване на симптомите, а рецидиви възникват в почти 100% от случаите.

Лъчетерапията се използва за лечение при параганглиоми от парасимпатиков произход в областта на главата и шията. Тя не е ефективна при метастатични феохромоцитом и параганглиоми от симпатиков произход; при тези тумори лъчетерапията е най-ефективна при костни метастази. Опитът с радиочестотната аблация при тези тумори е малък.

## Генетика на феохромоцитомата

Повечето феохромоцитомати са спорадични тумори, но около 24% от тях се развиват от наследствени герминативни мутации.<sup>6</sup> Известни са мутации на 6 различни гена, които водят до развитие на наследствени феохромоцитомати и параганглиоми – генът von Hippel-Lindau (VHL), прото-онкогенът RET, генът за неврофиброматоза тип 1 (NF1), генът за субединица B на сукцинат-дехидрогеназата (SDHB), генът за субединица D на сукцинат-дехидрогеназата (SDHD) и генът KIF1BBeta (табл. 1).<sup>6-11</sup> Нови изследвания показваха, че тези мутации са част от различни молекулни пътища.

Мутациите на VHL, SDHB и SDHD са в активирация се при хипоксия транскрипционен път HIF (фиг. 1), а мутациите на RET и NF1 водят до грешки в синтеза на РНК и метаболизма по пътя на MAPK. Мутацията на KIF1BBeta бе открита наскоро. Механизмът ѝ не е напълно изяснен, но изглежда е свързан с пътищата на HIF и MAPK.<sup>12</sup>

HIF е транскрипционен фактор, отговорен за регулацията на клетъчния отговор към хипоксия. HIF се експресира конститутивно и е под регулацията на кислородното налягане в клетката. При нормално кислородно налягане HIF се разгражда непрекъснато в процес на убикитиниране, зависимо от VHL.<sup>13</sup> При състояние на хипоксия HIF не се разгражда и настъпва стабилизиране и изграждане на клетъчен

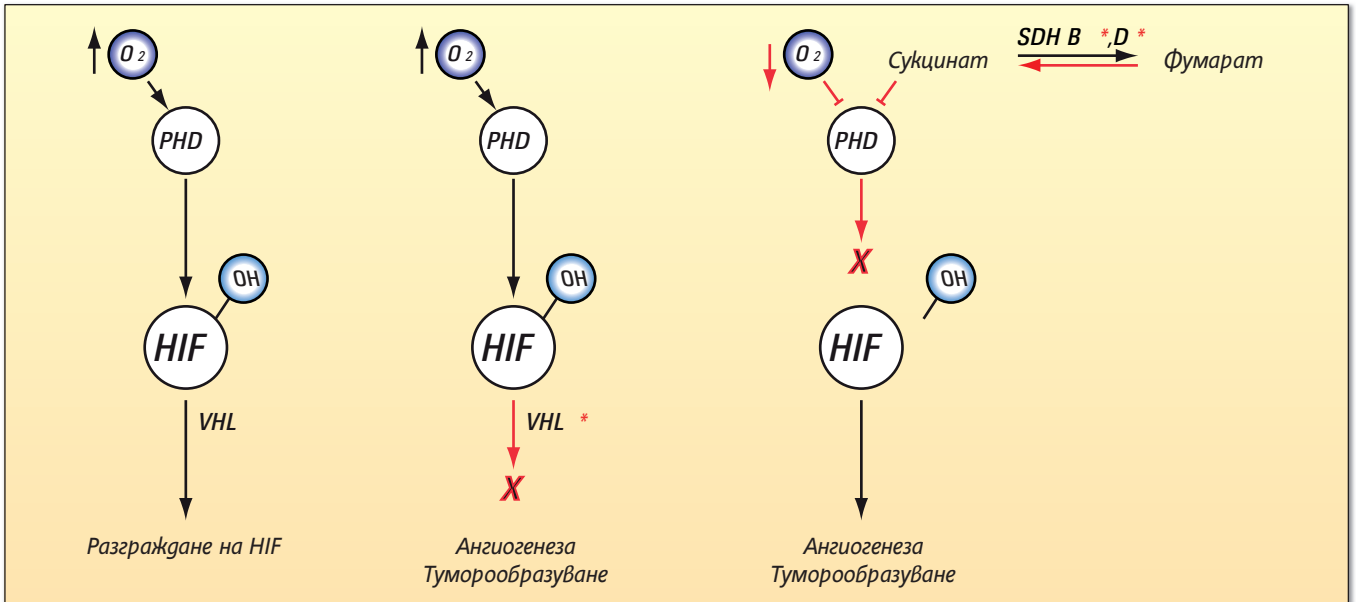
протеин. Стабилният HIF действа като транскрипционен фактор, който активира няколко гена, имащи отношение към отговора към хипоксия. Много от тези гени, като съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), са отговорни за ангиогенезата и за клетъчния растеж и метаболизъм. Дисфункция на HIF се среща при много туморни клетки. Смята се, че в надбъбречната жлеза мутацията на SDHB и SDHD води до туморообразуване чрез образуване на сукцинат. Високите нива на сукцинат си взаимодействат с VHL-медираното разграждане на HIF, предотвратявайки HIF от хидроксилиране от пролил-хидроксилазите, което е ключова стъпка в пътя на VHL. Мутациите на VHL, SDHB и SDHD водят до абнормна активация на HIF, свърхекспресия на ангиогенни фактори и туморообразуване.<sup>14</sup>

Други мутации водят до абнормна експресия на гени, включени в синтеза на РНК, продукцията на протеини и киназните сигнални пътища.<sup>14</sup> Не е ясно как точно тези мутации предизвикват абнормна генна експресия, която води до туморообразуване. RET, NF1 и KIF1BBeta участват в молекулната каскада, която води до апоптоза. Смята се, че мутациите на тези гени предотвратяват апоптозата, което води до абнормен клетъчен растеж. RET и NF1 активират пътя на MAPK чрез абнормна активация на RAS. Абнормният сигнален протеин RAS има отношение към множество човешки тумори.

Ген	Хромозома	Екзон	Протеин	Честота на зародишната мутация (%) <sup>*</sup>	Честота на злокачественост (%)
VHL6-8	3p25-26	3	pVHL19 и pVHL30	2-11	5
SDHB <sup>6,7,9,10</sup>	1p36.13	8	Каталитичен желязо-серен протеин	3-10	50
SDHD <sup>6,7,9,10</sup>	11q23	4	SubS (мембранна субединица)	4-7	<3
RET <sup>6,7</sup>	10q11.2	21	Тирозин-киназен рецептор	<5	3
NF1 <sup>17</sup>	17q11.2	59	Неврофибромин	Неизвестна	11
KIF1BBeta <sup>11</sup>	1p36.2	41	Член 1B на фамилията кинезин (микротубулен мотор)	Неизвестна	Неизвестна

<sup>\*</sup> Честотата на зародишната мутация, установена при спорадични мутации. Пунктирната линия разграничава мутациите на HIF-пътя от регулаторните пътища на РНК.  
Lancet, Vol. No. 366(9486), Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma; 665-675

Табл. 1. Генни мутации, асоциирани с малигнените феохромоцитомати и параганглиоми



Фиг. 1. Три мутации на пътя на HIF са асоциирани с развитието на феохромоцитом. Протеинът HIF регулира клетъчния отговор към кислородното налягане, действайки като транскрипционен регулатор за множество проангиогенни фактори. При нормално кислородно налягане HIF се хидроксилира от пролил-хидроксилази, което подготвя разграждането му в VHL-медиран процес (вляво). Мутациите на VHL предотвратяват разграждането на HIF, което води до натрупването му, нарушена регулация на ангиогенезата и туморообразуване (в средата). Мутациите на гените за SDHB и SDHD водят до натрупване на сукцинат. Повишената концентрация на сукцинат предотвратява хидроксилирането на HIF от пролил-хидроксилазите, което води до натрупване на HIF, активация и туморообразуване. При хипоксия HIF се активира от пролил-хидроксилазите и стимулира ангиогенезата (вдясно) VHL – von Hippel-Lindau, PHD – пролил-хидроксилазен домейн, HIF – индуциран от хипоксия фактор, SDHB – субединица B на сукцинат-де-хидрогеназата, SDHD – субединица D на сукцинат-де-хидрогеназата

Тези нови данни за молекулярните пътища на развитието на малигнен феохромоцитом стоят в основата на разработването на нови терапевтични стратегии. Новите медикаменти имат за цел да прекъснат абнормните сигнални пътища, активирани от мутантните гени. Много от тези медикаменти понастоящем се изследват в клинични проучвания.

### Лъчетерапия с $^{131}\text{I}$ -MIBG

MIBG е структурно подобен на норادرеналин. Това води до натрупването и концентрирането му в хромафинните клетки, поради което е удобен инструмент за образна диагностика на феохромоцитомите и паранганглиомите от симпатиков произход. През 1984 г. изследователи от Мичиганския университет свързаха молекулата му с радиоактивен йод ( $^{131}\text{I}$ ), ефективен в терапията на рак на щитовидната жлеза, и получиха  $^{131}\text{I}$ -MIBG, който в достатъчно висока доза може да бъде използван за се-

лექтивна терапия на малигнения феохромоцитом. Някои малигнени феохромоцитоми обаче не натрупват MIBG и при тези тумори терапията с  $^{131}\text{I}$ -MIBG е безполезна. Лъчетерапията с външни източници понижава способността на тези тумори да натрупват MIBG и прави терапията неефективна.<sup>17</sup>

От 1984 г. насам има доста съобщения за ползата от симптоматичната терапия с  $^{131}\text{I}$ -MIBG и малко случаи на пълно излекуване. Ретроспективен преглед на 116 пациенти показва туморен отговор в 30%, биохимичен отговор в 45% и облекчаване на симптомите в 76% от случаите.<sup>18</sup> Нов ретроспективен обзор на 19 пациенти показва обективен туморен отговор в 47% от случаите, биохимичен отговор в 67% и облекчаване на симптомите в 89% от случаите.<sup>19</sup> Това проучване съобщава и за хематологични усложнения в 26% от случаите. Клинично проучване от фаза II с високодозова терапия с  $^{131}\text{I}$ -MIBG при 30 пациенти пока-

за туморен отговор в 67% и 5-годишна преживяемост 75%. Тъй като  $^{131}\text{I}$ -MIBG във висока доза има миелоаблативен ефект, стволови клетки от периферна кръв трябва да бъдат взети преди терапията.<sup>20</sup>

Терапията с  $^{131}\text{I}$ -MIBG е най-добре проученият метод за нехирургично лечение на малигнения феохромоцитом и се смята за особено полезна при тумори, които не подлежат на хирургична резекция. Публикувани са много клинични случаи с приложение на  $^{131}\text{I}$ -MIBG, но само едно голямо проспективно контролирано проучване и няколко големи серии от случаи.<sup>18-20</sup> Терапията с  $^{131}\text{I}$ -MIBG не води до пълно излекуване, но има данни, че високодозовата терапия може да доведе до пълна ремисия при малък брой пациенти. Високодозовата терапия има много странични ефекти и ниската ѝ ефективност не може да я определи като идеална терапия, но тя остава най-добрата нехирургична възможност до днес.

Проучване	Година	Брой пациенти	Средна преживяемост*	Честота на биохимичен отговор, %	Честота на лъчев отговор, %	Химиотерапевтичен режим
Notura et al <sup>21</sup>	2009	19	216	52	ND	CVD
Huang et al <sup>22</sup>	2008	18 **	78	72	56	CVD
Rao et al <sup>23</sup>	2000	9	ND	56	ND	CVD
Patel et al <sup>24</sup>	1995	13	67	ND	46	CVD
Averbuch et al <sup>25</sup>	1988	14 **	65	79	57	CVD

\* Нито едно проучване не показва подобрение на общата преживяемост при химиотерапия  
\*\* Проучването на Huang et al.<sup>22</sup> (2008) е проучване на Националния здравен институт на САЩ с период на проследяване 22 години, публикувано за първи път от Averbuch et al.<sup>25</sup> (1988)

Табл. 2. Химиотерапевтични проучвания за лечение на малигнен феохромоцитом

CVD – циклофосфамид, винкристин и дакарбазин; CDD – циклофосфамид, доксорубицин и дакарбазин; ND – няма данни

## Химиотерапия

Съществуват много различни видове системна химиотерапия, прилагани с различен успех за лечение на малигнения феохромоцитом. Малко проспективни проучвания са изследвали различни възможности за химиотерапия (табл. 2).<sup>21-25</sup> По-голямата част от информацията за ефективността на химиотерапията се базира на отделни данни и клинични случаи.<sup>26</sup> Проучване, проведено през 1988 г., остава и до днес едно от най-големите изследвания на химиотерапията при малигнен феохромоцитом; в това проучване 14 пациенти от Националния здравен институт са лекувани пробно с комбинация от циклофосфамид, винкристин и дакарбазин (CVD).<sup>25</sup> Тази комбинация е избрана поради високата честота на успешно лечение на невробластом.

Невробластомът и феохромоцитомът са невроендокринни тумори и се е смятало, че CVD може да има терапевтичен ефект и при феохромоцитом. Националният здравен институт добави още 4 пациенти към това проучване и проведе 22-годишно проследяване.<sup>22</sup> Терапевтичен отговор под формата на понижение на размера на тумора е получен при 55% от пациентите, а биохимичен отговор – при 72%. Средната продължителност на отговора е 20 месеца. Проучването показва, че биохимични маркери – 24-часова секреция на катехоламини с урината, метанефрини и ванилилманделова киселина, са по-

лезни за отчитане на туморния отговор. Въз основа на това проучване – най-голямото до днес, се смята, че терапията с CVD няма сигнификантен терапевтичен ефект. Тя е полезна за контрол на симптоматиката на катехоламиновия излишък при около 50% от пациентите, при които не може да бъде извършена туморна резекция. При 55% от туморите се наблюдава сигнификантна редукция на размера след терапия и CVD може да е полезна като адювантна терапия за подобрение на хирургичните резултати при резекция на големи тумори.<sup>22</sup> Пациентите на терапия с CVD се нуждаят от антихипертензивна блокада преди интервенцията, тъй като терапията може да доведе до вторична хипертонична криза поради освобождаване на катехоламини.

Друга комбинация (циклофосфамид, доксорубицин и дакарбазин) показва туморен отговор в 46% от случаите,<sup>24</sup> малко по-нисък от терапията с CVD. Други комбинации, използвани при малък брой пациенти, са: 1) цисплатина и 5-флуороурацил; 2) етопозид, карбоплатина, винкристин, циклофосфамид и доксорубицин; 3) CVD и антрациклин; 4) циклофосфамид и метотрексат; 5) темозоломид и 6) стрептозоцин в различни комбинации с други медикаменти.<sup>22, 27</sup> Повечето от тези режими са или неефективни, или ефективни при малък брой пациенти, така че не могат да се препоръчат за терапията на малигнен феохромоцитом.

В заключение, терапията с CVD е най-често използваната системна химиотерапия за лечение на малигнен феохромоцитом. Тя е индицирана за пациенти, чиито тумори не подлежат на резекция, които имат симптоматика, гължаща се на катехоламиновия излишък, и не отговарят на терапията с <sup>131</sup>I-MIBG. Тъй като терапията с CVD няма доказан ефект върху подобряване на преживяемостта, тя не трябва да бъде рутинно назначавана на всички пациенти с метастатична болест. Тя има роля само като адювантна терапия. Обикновено настъпва рецидив на тумора веднага след прекратяване на терапията и след това туморът може да стане резистент към същата терапия.<sup>22</sup> Тъй като химиотерапията се назначава за продължителен период от време, тя трябва да се прилага само при случай на необходимост.

## Лъчетерапия и радиочестотна аблация

Има много съобщения за клинични случаи и малко големи серии и контролирани проучвания за приложението на лъчетерапията при малигнен феохромоцитом. Литературен обзор от 1978 г. заключава, че лъчетерапията не е ефективна като терапия на първи избор и не предотвратява локален рецидив.<sup>26</sup>

Основната полза от лъчетерапията е контрол над симптоматиката и болката, свързана с

метастазирането в костите и лимфните възли. По-късни съобщения показват ефективност на лъчетерапията в някои случаи на костни метастази, но като цяло се смята, че малигненият феохромоцитом е лъчезрестивен тумор.<sup>28</sup> Лъчетерапия с *cyberknife* концентрира и насочва лъчите, което позволява да бъде използвана много по-висока локална доза с по-малко странични ефекти върху околните тъкани.<sup>29</sup> Няма проучвания, в които да е изследвана терапията с *cyberknife* при малигнен феохромоцитом, но тя е добре проучен метод за лечение на костни метастази на други тумори и може да има роля в лечението на костните метастази на малигнения феохромоцитом.

Малко информация има за приложението на радиочестотната аблация при метастатичен феохромоцитом.<sup>30</sup> В серия от седем тумора се описва успешна аблация на туморната тъкан при всички случаи с изключение на един, въпреки че липсват данни за проследяване, които да определят честотата на отговор и рецидив на туморите.<sup>31</sup> Данните от приложението на тази терапия при агренокортикален карцином показват, че радиочестотната аблация на тумори в предела на жлезата е сигурна, но няма данни за ефективността на метода при феохромоцитом.<sup>32</sup> Необходими са повече изследвания върху ефективността на радиочестотната аблация при малигнен феохромоцитом за определяне на ефективността ѝ при тези тумори.

## Експериментални и целеви терапевтични подходи

Разкриването на молекулните пътища и генетичните мутации, стоящи в основата на развитието на малигнения феохромоцитом и параганглиоми, предостави възможността за разработване на специфични противотуморни лекарства. Повечето от тях имат

цитостатични свойства, при което не само унищожават туморните клетки, но могат да променят цитотоксичната активност и на други химиотерапевтици. Освен това, те могат да променят активността на ключови ензими, отговорни за специфични сигнални пътища, които трансформират бенигнения феохромоцитом или параганглиом в малигнен. Цитостатичните качества на тези противотуморни медикаменти се дължат на целевото повлияване на точно определени таргетни молекули от онкогенните сигнални пътища, които способстват карциногенезата и туморния растеж.<sup>27</sup> Открити са специфични рецептори и протеини, които участват в малигнената трансформация на надбъбречните тумори. С помощта на биоинформатиката, геномиката и протеомиката бяха открити някои от мутациите, което доведе до разработването на няколко специфични медикаменти за лечение на малигнения феохромоцитом и параганглиоми.

## Терапевтични цели

### Топлинен шокът протеин 90 (Hsp90)

Този АТФ-зависим комплекс е отговорен за разкриване на терапевтично значими протеини и играе важна роля за стабилността и функцията на множество онкопротеини (BCR-ABL, ERBB2, EGFR, CRAF, BRAF, AKT, MET, VEGFR, FLT3, AR, ER, HIF и темолераза).<sup>33</sup> Тези онкопротеини са отговорни за много молекулни процеси, обикновено характерни за малигнения фенотип – независимост от растежните фактори, резистентност към антирастежните сигнали, клетъчна репликация, туморна инвазия и метастазиране, ангиогенеза и липса на апоптоза.<sup>34</sup> Hsp90 представлява потенциална терапевтична цел, тъй като при малигнения феохромоцитом е открито по-високо ниво на експресия на Hsp90 в сравнение с бенигнения феохромоцитом.<sup>35</sup> Много онкогенни сигнални пътища

се регулират от Hsp90, поради което инхибиторите на Hsp90 могат да повлияят специфично няколко онкогенни протеина.<sup>34, 36</sup> Понастоящем няма проучвания, използващи инхибитори на Hsp90 за лечение на малигнен феохромоцитом и параганглиоми.

### Инхибитори на mTOR – инхибитори на сигналния път PI3K/AKT/mTOR

Този път е отговорен за регулацията на клетъчния растеж и преживяемост. При дисфункция на пътя настъпва инхибиция на mTOR, която води до повишение на клетъчната пролиферация, ангиогенеза и избягване на апоптоза.<sup>37</sup> Инхибиторът на mTOR еверолимус (RAD001) в комбинация с октреотид показва ефективност при невроендокринни тумори. При повечето пациенти се наблюдава частичен отговор или стабилизиране на заболяването, с прогресия на тумора в малък процент от случаите.<sup>38</sup> Експерименти *in vivo* и *in vitro* показаха възможна зависимост между повишената активност на сигналния път AKT и развитието на надбъбречни феохромоцитом.<sup>39-41</sup> При отделни случаи има данни, че еверолимус не е ефективен в терапията на пациенти с малигнен феохромоцитом и се наблюдава прогресия на болестта,<sup>42, 43</sup> но при тези пациенти заболяването е протичало в агресивна форма, с далечно метастазиране, което вероятно е повлияло изхода. Необходимо е провеждането на допълнителни проучвания върху пътя PI3K/AKT/mTOR, които да установят по-специфични таргетни молекули в този път.

### Инхибитори на HIF

HIF е ключов регулатор на туморогенезата и стои в основата на разработването на няколко специфични медикаменти.<sup>44</sup> Изследвани са някои от тях, сред които PX-12 (1-метилпропил-2-имидазолил-дисулфид) и PX-478 (S-2-амино-3-[4'-N,N-bis(2-хлороетил)амино]-фенил-пропио-

нова киселина-N-оксиг-дихидрохлорид). Активността на HIF се понижава индиректно от PX-12 и се инхибира директно от PX-478. Въпреки че няма специфични съобщения за малигнените феохромоцитом и параганглиоми, тези медикаменти показваха изразена антитуморна активност при много човешки тумори.<sup>45, 46</sup> Необходими са допълнителни проучвания, които да определят потенциалните ползи на тези медикаменти.

### Активатори на пролил-хидроксилазата

Нови данни показват, че активаторите на пролил-хидроксилазата, като R59949 и KRH102053, повишават хидроксилирането на HIF, което води до понижение на експресията на протеини, регулиращи ангиогенезата и апоптозата.<sup>47, 48</sup> С все по-задълбоченото разбиране на пътя на HIF и ролята на пролил-хидроксилазата при феохромоцитомата е вероятно разработването и на нови антинеопластични агенти.

### Инхибитори на ERBB2 (HER-2/неу)

ERBB2 е рецепторна тирозинкиназа, която има отношение към клетъчния растеж и диференциация. Активацията на ERBB2 води до синтеза на HIF, който стимулира свръхекспресията на VEGF.<sup>49</sup> Свръхекспресията на ERBB2 е асоциирана с повишение на туморното метастазиране и резистентността към антитуморно лечение.<sup>50</sup> В малигнените феохромоцитом и параганглиоми се установява сигнификантна свръхекспресия на ERBB2 в сравнение с бенигнените или екстраадреналните феохромоцитом.<sup>51</sup> Въпреки това не е напълно потвърдено, че ERBB2 може да служи като таргетна молекула на терапията.<sup>52</sup> До момента няма публикувани проучвания, изследващи инхибиторите на ERBB2 (HER-2/неу) при пациенти с малигнен феохромоцитом. Подготвят се клинични проучвания с трастузумаб (Herceptin).

## Специфична терапия

### Талидомид

Въведен в клиничната практика през 50-те години като седативно средство, талидомид бързо бе отстранен от пазара поради тератогенните си ефекти. В началото на този век талидомид се завърна, когато стана известно, че в комбинация с дексаметазон повишава преживяемостта при пациенти с мултиплен миелом.<sup>53</sup> Талидомид е антиангиогенен медикамент, повлияващ специфично VEGF и основния фибробластен растежен фактор (bFGF).<sup>54</sup> Няколко проучвания от фаза III са изследвали ефектите на талидомид при метастатичен бъбречен рак, мултиплен миелом и белодробен рак.<sup>55</sup> До момента е проведено само едно проучване от фаза II, което изследва ефективността на талидомид в комбинация с темозоломид, цитотоксичен химиотерапевтик, като алтернатива на стрептозоцин при невроендокринни тумори.<sup>54</sup> При пациенти с феохромоцитом е постигнат частичен отговор към терапията при един от трима пациенти в това проучване. Поради ограничения брой пациенти, не е възможно да се изведе окончателно заключение за ефективността на талидомид при феохромоцитом. Комбинацията на талидомид и темозоломид може да предложи допълнително предимство при пациентите с феохромоцитом.<sup>54</sup>

### Иматиниб мезилат

Този тирозин-киназен инхибитор инхибира специфично тирозин-киназната активност на ензимите BCL-ABL, c-KIT и PDGF-R.<sup>56</sup> Иматиниб е целеви медикамент по отношение на гена BCL-ABL и тирозин-киназата c-KIT и е ефективен в терапията на хематологични злокачествени заболявания, като хронична миелогенна левкемия, а така също и на солидни тумори, като гастроинтестинални стромални тумори. Проведени са няколко проучвания, които да установят дали други солидни ендокринни тумори експресират PDGF-R или c-KIT.<sup>56, 57</sup> Данните за двамата пациенти с малигнен феохромоцитом показват прогресия на болестта.

### Синитиниб

Синитиниб е рецепторен тирозин-киназен инхибитор, който оперира с няколко целеви молекули – VEGF, PDGF, c-KIT, и демонстрира антиангиогенна и антитуморна активност.<sup>58</sup> Механизмът на действие на синитиниб при малигнените феохромоцитом и параганглиоми е свързан с мутация на гена VHL. Генът VHL води до активация на HIF и активира VEGF и PDGF. Синитиниб може да инхибира рецепторите за VEGF и PDGF.<sup>59</sup> Съобщения за клинични случаи показват частична или почти пълна туморна регресия след терапията със синитиниб при измервания на туморния размер, симптомати-

Източник	Целева молекула	Целева терапия	Проучване, фаза
Kulke et al. <sup>54</sup>	Съдов ендотелен растежен фактор (VEGF)	Талидомид	I/II
Kulke et al. <sup>54</sup>	Основен фибробластен растежен фактор (bFGF)	Талидомид	I/II
Gross et al. <sup>56</sup> Joshua et al. <sup>58</sup> Jimenez et al. <sup>60</sup>	Рецепторна тирозин-киназа (RTK): KIT, PDGF-R и ABL VEGF, PDGFR-β, c-KIT, FLT3 и RET	Иматиниб мезилат Синитиниб	I/II
Yao et al. <sup>38</sup> Druce et al. <sup>43</sup>	Целева молекула на рапамицин при бозайниците (mTOR)	Еверолимус (RAD001)	I/II
Welsh et al. <sup>45, 46</sup>	Индуцируем от хипоксия фактор 1 алфа (HIF-1α)	PX-478 PX-12	NA
Choi et al. <sup>47</sup> Temes et al. <sup>48</sup>	Пролит-хидроксилаза	KRH102053 R59949	NA
Saeger et al. <sup>61</sup>	ERBB-2 (HER-2/неу)	Трастузумаб	NA

Табл. 3. Целеви молекули при цитостатична терапия на малигнен феохромоцитом и параганглиоми

Национален номер	Описание	Дизайн	Фаза	Набиране на пациенти
NCT00923481	Изследване на R935788 (динатриев фостаматиниб), мултикиназен инхибитор, който има отношение към сигнализирането и растежа на клетките на малигнения феохромоцитом	Интервенционално, терапевтично, нерандомизирано	II	03/2009
NCT00843037	Изследване на ефективността и токсичността на синитиниб малеат при рецидив на феохромоцитом / параганглиом	Интервенционално, терапевтично, нерандомизирано	II	02/2009
NCT00874614	Изследване на ефективността и сигурността на 131I-MIBG за терапия на рецидивиращ или рефрактерен малигнен феохромоцитом и параганглиом	Интервенционално, терапевтично, нерандомизирано	II	06/2009
NCT00339131	Изследване на сигурността на 131I-MIBG при малигнен феохромоцитом / параганглиом	Интервенционално, терапевтично, нерандомизирано	I	06/2006 (завършено)
NCT00458952	Изследване на ефективността и сигурността на 131I-MIBG при малигнен феохромоцитом / параганглиом	Интервенционално, терапевтично, нерандомизирано	I и II	04/2007
NCT00107289	Изследване на 131I-метайодобензилгванидин при рецидивиращ, прогресиращ или рефрактерен малигнен феохромоцитом / параганглиом	Интервенционално, терапевтично	II	05/2006
NCT00049023	Изследване на сигурността и поносимостта на 90Y-DOTA-tyr3-октреотид при деца с рефрактерни соматостатин-рецепторни тумори	Интервенционално, терапевтично	I	01/2002
NCT00002947	Изследване на сигурността, токсичността и антитуморната активност на 111In-пентетреотид при рефрактерни малигнени тумори, експресиращи соматостатинови рецептори	Интервенционално, терапевтично	I	10/1996
NCT00655655	Изследване на страничните ефекти и дозата на mTOR-инхибитора RAD001 (еверолимус) в комбинация с тирозин-киназния инхибитор PTK787/ZK (ваталаниб)	Интервенционално, терапевтично	I	12/2004
NCT00843531	Изследване на сигурността и ефективността на RAD001 + ерлотиниб при умерено диференцирани невроендокринни тумори	Интервенционално, терапевтично	II	06/2009
NCT00028106	Изследване на ефективността на 131I-MIBG при малигнен феохромоцитом	Интервенционално, терапевтично	II	12/2001 (завършено)
NCT00002608	Изследване на ефективността на комбинираната терапия с цисплатина, доксорубицин и тамоксифен при ендокринни злокачествени тумори	Интервенционално, терапевтично	II	05/1994 (завършено)

Табл. 4. Нови клинични проучвания с експериментална или целева терапия при малигнен феохромоцитом и параганглиом

ката и редуцията на нивата на биохимичните маркери (норметанефрини и хромогранин А).<sup>58, 60</sup> Предварителните резултати за ефективността на синитиниб като таргетна терапия при малигнени феохромоцитом и параганглиом са обещаващи. Понастоящем се провеждат проучвания от фаза II (табл. 3).<sup>38, 43, 45-48, 54, 56, 58, 60, 61</sup>

### Клинични проучвания

В момента се набират пациенти с малигнени или рефрактерни феохромоцитом и параганглиом или други метастатични невроендокринни тумори, експресиращи соматостатинови рецептори, за няколко клинични проучвания от фаза I и II. Целите на проучванията варират от разкриване на нови диагностични методи за феохромоцитом/параганглиом до изследване на нови целеви медикаменти и нови соматостатинови аналози, маркирани с радиоактивни изотопи, за терапията на те-

зи малигнени тумори (табл. 4). При успех на тези проучвания ще разполагаме с нови медикаменти за терапия на малигнените феохромоцитом и параганглиом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В момента няма ефективна терапия за пациентите с малигнен феохромоцитом или параганглиом. Все още няма открити хистопатологични маркери за диференциране на бенигнените от малигнените феохромоцитом. Напредъкът на бионинформатиката и молекулната биология през последните няколко десетилетия позволи откриването на нови диагностични и прогностични тестове, по-добри образни техники и усъвършенстване на лечебната терапия, химиотерапията и

медикаментозната терапия с радиоактивни вещества. Геномиката и проеомиката разкриха нови туморни маркери и хвърлиха светлина върху процеса на малигнената трансформация. Въпреки този напредък, все още съществуват много ограничения. Малигнените феохромоцитом и параганглиом са редки тумори и клиницистите все още не разполагат със сигурна терапия за тях. Въпреки че няколко проучвания показваха обещаващи резултати, необходими са повече данни от клинични проучвания, създаване на регистри за пациентите, международни тъканни банки и клинично сътрудничество в терапията на тези редки злокачествени заболявания.

**Реферирал:**  
**д-р Мая Живкова**

### Литература

- Kebebew E, Duh QY. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment, and follow-up. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7(4):765-789.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.