VIA MEDICA

OPIS PRZYPADKU

Waldemar Kapusta, Marek Saracyn, Adam D. Durma, Gabriela Różańska-Grzelak, Grzegorz Kamiński

Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Wojskowy Instytut Medyczny — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Kabozantynib w leczeniu chorej na zróżnicowanego raka tarczycy w przypadku choroby opornej na radiojod

Cabozantynib in the treatmet of a patient with differentiated thyroid cancer in radioiodine resistant disease

Adres do korespondencji:
Lek. Waldemar Kapusta
Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej,
Wojskowy Instytut Medyczny
— Państwowy Instytut Badawczy
ul. Szaserów 128, 00–909 Warszawa
e-mail: wkapusta@wim.mil.pl

STRESZCZENIE

Zwiększająca się corocznie grupa chorych na raka tarczycy opornego na leczenie radiojodem stanowi narastający problem kliniczny. Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii celowanych, takich jak inhibitory kinaz tyrozynowych, pozwoliło na istotne wydłużenie życia chorych. W niniejszym artykule zaprezentowano przypadek chorej z opornym na radiojod rakiem pęcherzykowym tarczycy, która leczona jest od kilku lat przy użyciu kolejnych linii terapeutycznych.

Słowa kluczowe: zróżnicowany rak tarczycy, rak tarczycy oporny na radiojod, inhibitory kinaz tyrozynowych, kabozantynib

ABSTRACT

The annually increasing number of patients with thyroid cancer resistant to radioiodine treatment poses an increasing challenge. The implementation of targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors, into pharmacotherapy scheme improved therapeutic options and significantly increased the life expectancy of patients. This article presents the case of a patient with radioiodine-resistant follicular thyroid cancer who has been treated for several years with successive lines of therapy.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioiodine resistant thyroid cancer, tyrosine kinase inhibitors, cabozantynib

Onkol Prakt Klin Edu 2024; 10, supl. G: G20–G23

Copyright © 2024 Via Medica
ISSN 2450–1646
e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Zróżnicowany rak tarczycy (rak brodawkowaty i pęcherzykowy) jest najczęstszym nowotworem złośliwym układu wydzielania wewnętrznego. W oparciu o dane dostępne w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2021 roku stwierdzono 842 (21. miejsce) potwierdzone histopatologicznie przypadki raka tarczycy wśród mężczyzn oraz 3871 przypadków (6. miejsce) raka tarczycy wśród kobiet [1].

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego leczeniem podstawowym pozostaje zabieg operacyjny oraz leczenie radiojodem (^{131}I) [2]. Częstotliwość występowania raka tarczycy opornego na jod promieniotwórczy dotyczy do 15% pacjentów z chorobą zlokalizowaną narządowo oraz nawet do 50% przypadków chorych z obecnością przerzutów odległych. Rokowanie dla chorych z nowotworem opornym na leczenie radiojodem jest gorsze. Odsetek 10-letnich przeżyć w przypadku obecności zmian przerzutowych wynosi 10% [3]. W przypadkach chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radioaktywny jod-131 (^{131}I), u których wyczerpano inne sposoby leczenia, czyli resekcje zmian przerzutowych czy radioterapię, należy

rozważyć terapię ukierunkowaną molekularnie. W leczeniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy w Polsce lekarze dysponują dwoma farmaceutykami; w pierwszej linii jest to sorafenib, a w przypadku progresji — kabozantynib. Oba leki należą do preparatów oddziałujących na wiele punktów uchwytu. W przypadku kabozantynibu opisano hamujący wpływ na białko receptorowe czynnika wzrostu hepatocytów (MET, *mesenchymal-epithelial transition factor*) oraz receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Lek działa także na inne kinazy tyrozynowe, w tym receptory dla zależnego od witaminy K białka specyficznego dla zatrzymania wzrostu GAS6, dla ligandów rodziny czynników neurotroficznych pochodzących z linii komórek glejowych RET, kinazy tyrozynowej ROS1, kinazy tyrozynowej TYRO3, kinazy tyrozynowej MER, czynnika komórek macierzystych KIT oraz kinazę receptora tropomiozyny B (TRKB), fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i receptor dla angiopoetyny-1 (TIE-2) [4].

Opis przypadku

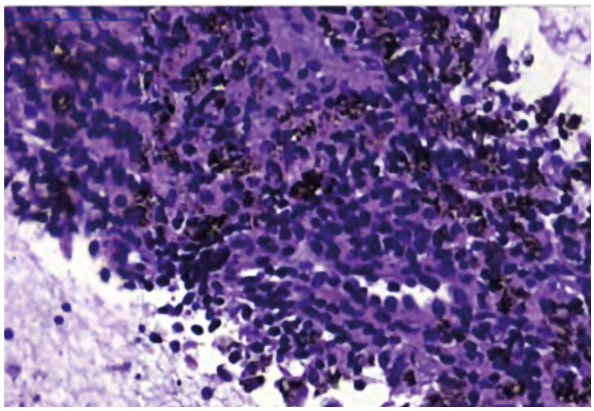
Chora w wieku 73 lat, po wykonaniu biopsji celowanej cienkoigłowej, w której rozpoznano nowotwór pęcherzykowy (kategoria IV według skali Bethesda), została zakwalifikowana do tyreoidektomii. Tyreoidektomię z regionalną limfadenektomią przeprowadzono w grudniu 2021 roku. W badaniu histopatologicznym potwierdzono raka pęcherzykowego w zaawansowaniu pT1(m) — ognisko nowotworowe 20 mm, drugie o średnicy 1 mm w drugim płacie; w węzłach chłonnych nie stwierdzono przerzutów.

W marcu 2022 roku chora przebyła leczenie radiojodem — otrzymała dawkę 3,0 GBq ^{131}I. W scyntygrafii poterapeutycznej uwidoczniono ognisko wzmożonego gromadzenia radiojodu w loży pooperacyjnej; w pozostałych okolicach ciała bez ogniskowych zaburzeń gromadzenia radioznacznika.

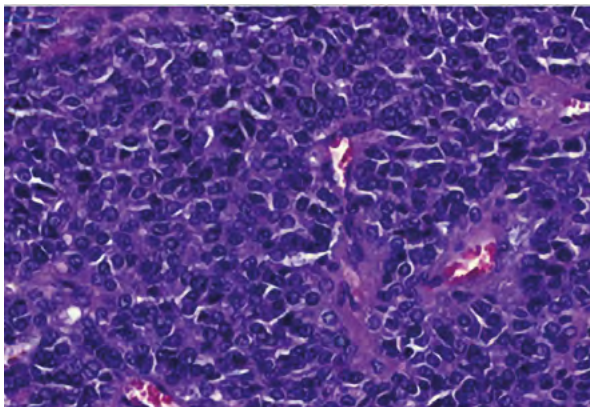
W wykonanych wówczas badaniach laboratoryjnych zwracały uwagę wysokie stężenia tyreoglobuliny [Tg; przed stymulacją > 500 ng/ml, po stymulacji rekombinowanym hormonem tyreotropowym (rTSH, *recombinant human thyroid stimulating hormone*) 28 387 ng/ml]. Były one nieadekwatne do ogniska gromadzenia ^{131}I stwierdzanego w badaniu scyntygraficznym.

W dniu 29 marca 2022 roku u chorej wykonano badanie pozytronowej emisyjnej tomografii/tomografii komputerowej (PET/TK) z zastosowaniem 18-fluorodeoksyglukozy (^{18}F-FDG), które uwidoczniło aktywne metabolicznie węzły chłonne — podaortalny, przytchawiczy dolny prawy. Dodatkowo w miąższu obu płuc obecne były liczne rozsiane guzki o średnicy do 12 mm bez wzmożonego metabolizmu ^{18}F-FDG.

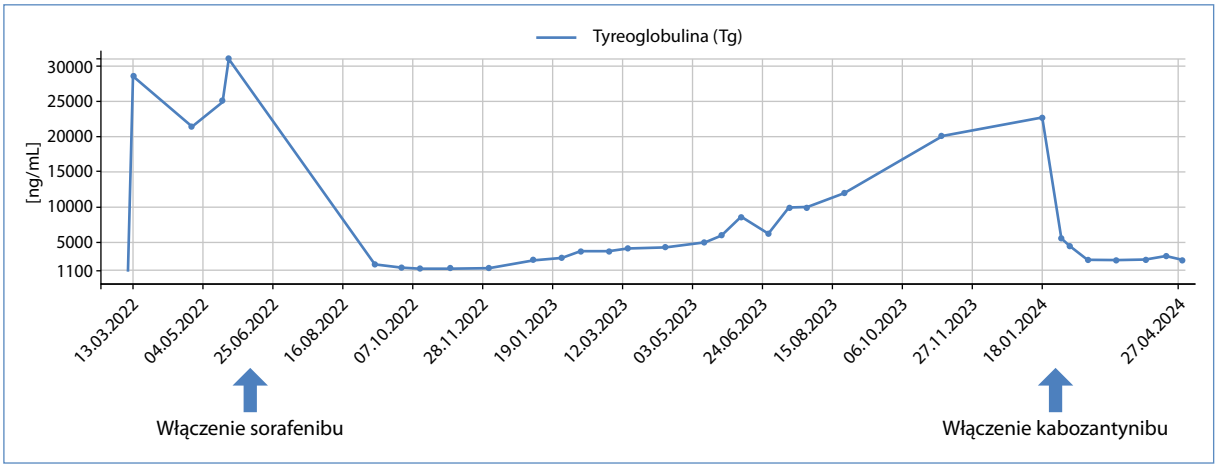
Celem pogłębienia diagnostyki u chorej przeprowadzono biopsję przezoskrzelową z pobraniem materiału z aktywnych metabolicznie węzłów chłonnych i stwierdzono obraz węzła chłonnego ze zmianami pyliczymi (ryc. 1). W związku z uzyskanymi wynikami laboratoryjnymi chora została poddana kolejnemu leczeniu ^{131}I o aktywności 200 mCi. W trakcie hospitalizacji terapeutycznej w badaniach stwierdzono, że tyreoglobulina po stymulacji rTSH wynosiła 30 767ng/mL, a w scyntygrafii poterapeutycznej nie uwidoczniono obecności ognisk gromadzenia znacznika. Z uwagi na niejasny charakter zmian ogniskowych w płucach w lipcu 2022 roku chorą poddano klinowej resekcji fragmentu płata górnego płuca lewego z oceną histopatologiczną zmiany ogniskowej. W oparciu o ocenę mikroskopową oraz barwienia (m.in. w kierunku tyreoglobuliny) rozpoznano przerzut raka tarczycy (ryc. 2). Po ocenie dostępnej dokumentacji chora została w sierpniu 2022 roku zakwalifikowana



Rycina 1. Pyliczo zmieniony węzeł chłonny; barwienie hematoksylina-eozyna (HE) — powiększenie 57×



Rycina 2. Przerzut do płuc; barwienie hematoksylina-eozyna (HE) — powiększenie 38×



Rycina 3. Wykres stężeń tyreoglobuliny u opisywanej chorej w funkcji czasu w trakcie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych dostępnych w ramach programu lekowego B.119 Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)

do leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych w ramach programu lekowego B.119 [Leczenie pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowatym/pęcherzykowym/oksyfilnym — z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym]. Włączenie sorafenibu doprowadziło do zmniejszenia stężenia tyreoglobuliny do około 2000 ng/ml. W kontrolnym badaniu tomografii komputerowej stwierdzono regresję wielkości części zmian ogniskowych w płucach o 50%. W trakcie leczenia występowały typowe skutki uboczne — suchość i pękanie skóry, nadżerki na śluzówkach jamy ustnej, osłabienie oraz brak apetytu. W kolejnych badaniach kontrolnych obserwowano powolny wzrost stężeń tyreoglobuliny, a w obrazowych — progresję opisywanych zmian w płucach. Czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*) w trakcie leczenia sorafenibem u opisywanej chorej był zgodny z medianą PFS stwierdzoną w trakcie badania rejestracyjnego DECISION i wyniósł 11 miesięcy [4].

W październiku 2023 roku chora została skierowana na badania genetyczne. W badanym preparacie nie stwierdzono obecności wariantów patogennych mutacji diagnozowanych u chorych leczonych na zróżnicowanego raka tarczycy.

Dzięki aktualizacji programu lekowego B.119 od stycznia 2024 roku u chorej włączono leczenie kolejnym inhibitorem kinaz tyrozynowych — kabozantynibem. Uzyskano dziesięciokrotną redukcję stężeń tyreoglobuliny, a kontrolne badanie tomografii komputerowej wykonane po 6 miesiącach leczenia kabozantynibem wykazało istotną regresję wielkości zmian przerzutowych — zgodnie z *Response evaluation criteria* in solid *tumors* (RECIST) 1.1 odpowiedź częściowa (PR, *partial response*). Stężenia tyreoglobuliny pozostają stabilne — około 3000 ng/ml. Chora w listopadzie 2024 roku nadal otrzymuje kabozantynib. Wykres stężeń tyreoglobuliny u chorej przedstawiono na rycinie 3.

Dyskusja

Zgodnie z danymi zawartymi w arkuszach informacyjnych Krajowego Rejestru Nowotworów pomiędzy 1999 a 2019 rokiem nastąpił trzykrotny wzrost zachorowalności na nowotwory tarczycy wśród kobiet oraz dwukrotny wśród mężczyzn. Pocieszającą informacją jest zmniejszenie współczynnika umieralności w trakcie wzmiankowanego okresu. Jeśli obecne trendy zachorowalności utrzymają się, to szacuje się, że w roku 2030 rak tarczycy zajmie czwarte miejsce wśród najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych u kobiet. Mimo niezaprzeczalnego postępu metod diagnostycznych i terapeutycznych leczenie operacyjne (tyreoidektomia i, w wybranych przypadkach, limfadenektomia szyjna) oraz uzupełniające leczenie ^{131}I pozwalają na wyleczenie chorych na zróżnicowanego raka tarczycy. Przy wzroście liczby przypadków tych rodzajów nowotworu tarczycy zwiększy się jednocześnie liczba chorych opornych na radiojod. W przypadku progresji choroby opcją terapeutyczną pozostają inhibitory kinaz tyrozynowych. Obecnie (11.2024 r.) w ramach programu lekowego w leczeniu chorych na zróżnicowanego raka tarczycy dostępne są sorafenib oraz kabozantynib. Oba leki zapewniają podobny PFS, z medianą wynoszącą 11 miesięcy, a różnice w działaniu pozwalają na zastosowanie ich kolejno po sobie z sumaryczną korzyścią dla chorego.

U opisywanej chorej postąpiono zgodnie z zapisami programu lekowego. Kabozantynib włączono do leczenia po stwierdzeniu progresji w trakcie terapii sorafenibem. Stosowanie kabozantynibu jest także wygodniejsze dla chorego — lek przyjmuje się raz na dobę. W przeprowadzonych badaniach kabozantynib w porównaniu z sorafenibem częściej wywoływał owrzodzenia w okolicach narządów płciowych, nudności, wymioty oraz biegunki. Nasilenie działań niepożądanych nie powodowało jednak konieczności trwałego przerwania leczenia. Istotnym i nierozwiązanym problemem pozostaje sposób postępowania z chorymi, u których stwierdza się progresję w trakcie stosowania kabozantynibu.

Podsumowanie

Leczenie chorych na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na radiojod dzięki wprowadzeniu finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) dostępu do inhibitorów kinaz tyrozynowych umożliwiło istotne wydłużenie życia pacjentów. Profil stwierdzanych działań niepożądanych nie wymaga najczęściej trwałego odstawienia terapii, a dostępne dawki umożliwiają uzyskanie optymalnego efektu terapeutycznego przy minimalizacji uciążliwych skutków ubocznych.

Informacje o artykule i deklaracje

Numer akceptacji
CBTC-PL-000092

Konflikt interesów
Autor zgłasza brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Barańska K, Miklewska M, et al. Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. Nowotwory. Journal of Oncology. 2024; 74(2): 75–93, doi: 10.5603/njo.99065.
2. Jarząb B, Dedecjus M, Lewiński A, et al. Diagnosis and treatment of thyroid cancer in adult patients - Recommendations of Polish Scientific Societies and the National Oncological Strategy. 2022 Update [Diagnostyka i leczenie raka tarczycy u chorych dorosłych - Rekomendacje Polskich Towarzystw Naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej. Aktualizacja na rok 2022]. Endokrynol Pol. 2022; 73(2): 173–300, doi: 10.5603/EP.a2022.0028, indexed in Pubmed: 35593680.
3. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, et al. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. Cancers (Basel). 2019; 11(9), doi: 10.3390/cancers11091382, indexed in Pubmed: 31533238.
4. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014; 384(9940): 319–328, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9, indexed in Pubmed: 24768112.
5. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. Cancer. 2022; 128(24): 4203–4212, doi: 10.1002/cncr.34493, indexed in Pubmed: 36259380.