Jolanta Krajewska, Tomasz Gawlik, Aleksandra Król

Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

Kabozantynib w terapii sekwencyjnej chorego na zróżnicowanego raka tarczycy opornego na jod promieniotwórczy

Cabozantinib in sequential treatment of patient with radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Jolanta Krajewska

Zakład Medycyny Nuklearnej

i Endokrynologii Onkologicznej,

Narodowy Instytut Onkologii

im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy

Instytut Badawczy, Oddział w Gliwicach

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15,

44–102 Gliwice

e-mail: jolanta.krajewska@gliwice.nio.gov.pl

STRESZCZENIE

Zróżnicowany rak tarczycy oporny na leczenie jodem promieniotwórczym (RR-DTC, *radioiodine-refractory DTC*) jest chorobą rzadką, charakteryzującą się niepomyślnym rokowaniem. Podstawą leczenia systemowego są inhibitory kinaz tyrozynowych. Do terapii kwalifikują się chorzy w zaawansowanym stadium choroby, w tym z nieoperacyjną wznową i/lub obecnością mnogich przerzutów odległych, spełniających kryteria zmian mierzalnych według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) i z dużą dynamiką choroby (progresja w ciągu 12 miesięcy poprzedzających leczenie). Istotna dla kwalifikacji jest obecność schorzeń towarzyszących i związana z tym ocena ryzyka wiążącego się z terapią.

W leczeniu pierwszej linii stosowane są dwa inhibitory wielokinazowe — sorafenib i lenwatynib, a w leczeniu drugiej linii — kabozantynib. Wszystkie leki w badaniach rejestracyjnych III fazy znamiennie wydłużały czas do progresji choroby w porównaniu z placebo. Sorafenib i kabozantynib są dostępne w Polsce w ramach programu lekowego, natomiast lenwatynib nie jest refundowany.

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem raka brodawkowatego tarczycy opornego na radiojod, jako przykład sekwencyjnego stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu RR-DTC i kwalifikacji do terapii zgodnie z obecnymi rekomendacjami.

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

ABSTRACT

Radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) is a rare disease characterized by a poor prognosis. The mainstay of systemic treatment are tyrosine kinase inhibitors. Patients with multiple distant metastases, measurable by the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteria, and high disease dynamics (progression in the 12 months preceding treatment) are eligible for therapy. The presence of concomitant conditions and assessment of treatment-related risks are essential in treatment decision-making.

Two multi-kinase inhibitors are used in the first-line treatment: sorafenib, and lenvatinib, and cabozantinib in the second-line approach. All drugs significantly prolonged progression-free survival in phase III registration trials compared to placebo. Sorafenib and cabozantinib are available in Poland under the drug program, while lenvatinib is not reimbursed.

This paper presents the case of a patient diagnosed with RAI-refractory papillary thyroid cancer as an example of the use of cabozantinib in the sequential treatment of RR-DTC and treatment decision-making according to current guidelines.

Keywords: differentiated thyroid cancer, radioiodine-refractory thyroid cancer, tyrosine kinase inhibitors, cabozantinib

Onkol Prakt Klin Edu 2024; 10, supl. G: G6–G11

Copyright © 2024 Via Medica

ISSN 2450–1646

e-ISSN 2450–6567

Wprowadzenie

Zróżnicowany rak tarczycy (DTC, *differentiated thyroid carcinoma*), obejmujący raka brodawkowatego (PTC, *papillary thyroid carcinoma*), pęcherzykowego (FTC, *follicular thyroid carcinoma*) i onkocytarnego (OTC, *oncocytic thyroid carcinoma*), charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem. Przeżycie 10-letnie waha się w granicach 90–95% [1]. Do nawrotu choroby dochodzi w około 30% przypadków. W zdecydowanej większości są to wznowy lokoregionalne w obrębie loży tarczycy i okolicznych węzłach chłonnych. Jedynie u 21% chorych z nawrotem dochodzi do rozsiewu choroby, a najczęstszą lokalizacją przerzutów są kości i płuca [2].

Podstawową metodą leczenia wznowy lokoregionalnej jest operacja, a w przypadkach nieoperacyjnych można zastosować leczenie miejscowe, na przykład radioterapię. Natomiast u chorych z rozpoznaniem przerzutów odległych podstawę terapii stanowi jod promieniotwórczy (^{131}I) [3–5]. Około 70% przerzutów DTC wykazuje zdolność wychwytu ^{131}I, jednakże u około 2/3 z tych chorych w toku leczenia dochodzi do rozwoju oporności na ^{131}I [6]. Kryteria oporności na ^{131}I przedstawiono w tabeli 1.

Wrażliwość na radiojod jest istotnym czynnikiem rokowniczym. Chorych opornych na ^{131}I charakteryzuje znacznie gorsza prognoza. Przeżycie 10-, 15- i 20-letnie u chorych, u których obserwowano wychwyt ^{131}I w ogniskach raka wynosi — odpowiednio — 56%, 45% i 40%. Natomiast w grupie chorych, u których nie stwierdzono gromadzenia ^{131}I jedynie 10% przeżywa 10 lat, a tylko 6% 15 lat [6].

Możliwości skutecznego leczenia chorych na DTC opornego na radiojod (RR-DTC, *radioiodine-refractory DTC*) są ograniczone i nie prowadzą do wyleczenia choroby, a jedynie do spowolnienia jej przebiegu. Należy podkreślić, że zgodnie z przyjętymi rekomendacjami [3, 4, 7–9], rozpoznanie przerzutów odległych u chorego na DTC i oporności na ^{131}I nie jest jednoznacznym wskazaniem do podjęcia leczenia. Istotne znaczenie ma dynamika i zaawansowanie choroby. Chorzy ze stabilnym obrazem choroby lub powolnym jej przebiegiem wymagają jedynie wnikliwej obserwacji, tak aby w porę wychwycić istotną progresję choroby [10]. Również przetrwała choroba biochemiczna (czyli podwyższone stężenie tyreoglobuliny) ani znaczący jej wzrost, przy braku choroby strukturalnej, nie wymagają leczenia. W przypadku choroby o ograniczonej lokalizacji lub pojedynczych ognisk przerzutów w pierwszej kolejności należy rozważyć leczenie miejscowe (radioterapia, embolizacja i inne), natomiast kandydatami do terapii systemowej są chorzy z chorobą mierzalną według *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST), uogólnioną progresją raka i istotną dynamiką choroby (progresja w czasie 12 miesięcy lub krótszym) [3, 4, 7–9, 11].

Tabela 1. Kryteria oporności na jod promieniotwórczy (^{131}I) (według Berdelou i wsp. [28])

1. Brak wychwytu ^{131}I w ogniskach przerzutów w chwili ich rozpoznania
2. Brak gromadzenia ^{131}I w ogniskach raka w scyntygrafii poterapeutycznej
3. Wychwyt ^{131}I jedynie w niektórych ogniskach raka (ale nie we wszystkich)
4. Progresja choroby pomimo gromadzenia się ^{131}I we wszystkich ogniskach nowotworu
5. Wychwyt FDG w ogniskach raka w badaniu PET, agresywny podtyp histologiczny i brak wyleczenia choroby pomimo kilku kursów terapii ^{131}I

FDG — fluorodeoksyglukoza; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna

W leczeniu systemowym stosuje się inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Obecnie do terapii pierwszej linii zarejestrowane są dwa inhibitory wielokinazowe — sorafenib i lenwatynib. W badaniach III fazy oba te leki znamiennie wydłużają czas do progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w porównaniu z placebo — sorafenib 10,8 wobec 5,8 miesiąca [12], a lenwatynib 18,3 wobec 3,6 miesiąca [13]. Oba te leki zarejestrowano do stosowania w pierwszej linii leczenia, a preferowanym jest lenwatynib [8, 9] (nierefundowany w Polsce). W przypadku progresji w trakcie terapii pierwszej linii lub nietolerancji leczenia dostępny jest kabozantynib w drugiej linii. W badaniu III fazy PFS u chorych otrzymujących kabozantynib był znamiennie dłuższy niż w grupie placebo — odpowiednio 11,0 wobec 1,9 miesiąca [14]. Dotychczas nie udało się wykazać różnic w przeżyciu całkowitym pomiędzy grupą leczoną a grupą placebo w badaniach rejestracyjnych sorafenibu, lenwatynibu i kabozantynibu [12, 14–16]. W interpretacji wyników należy jednak uwzględnić fakt, że w każdym z tych badań dopuszczona była procedura *cross-over*.

W ostatnich latach zostały zarejestrowane również selektywne inhibitory NTRK i RET — larotrektynib i selperkatynib — których skuteczność jest bardzo obiecująca. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR, *objective response rate*) u chorych, u których wykryto gen fuzyjny *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) lub *RET* (*rearranged in transfection*) wynosi — odpowiednio — 71% [17] i 79% [18]. U chorych z rozpoznaniem PTC z potwierdzoną mutacją genu *BRAF*, mimo podejmowanych prób zastosowania klinicznego [19, 20],

terapia z wykorzystaniem skojarzonego leczenia inhibitorami BRAF i MEK nie jest obecnie rekomendowana. Warunkiem zastosowania selektywnych inhibitorów jest wykazanie obecności odpowiednich zmian molekularnych w komórkach raka.

Poniżej przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem PTC opornego na ^{131}I, poddanego sekwencyjnej terapii opartej na sorafenibie i kabozantynibie, u którego uzyskano długotrwałą stabilizację choroby. Oba leki dostępne są w Polsce w ramach programu lekowego B.119, a główne kryteria kwalifikacji przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Kluczowe kryteria kwalifikacji do 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 (ICD-10 C 73)" [29]

1. Rozpoznanie raka brodawkowatego, pęcherzykowego lub onkocytarnego tarczycy
2. Oporność na leczenie jodem promieniotwórczym
3. Obecność zaawansowanych zmian nowotworowych umożliwiających obiektywną ocenę w badaniu TK lub MR w trakcie terapii
4. Progresja choroby albo w trakcie 14 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia pierwszej linii, albo udokumentowane niepowodzenie leczenia pierwszej linii chorych kwalifikowanych do leczenia drugiej linii
5. Dobry stan ogólny ECOG 0-1

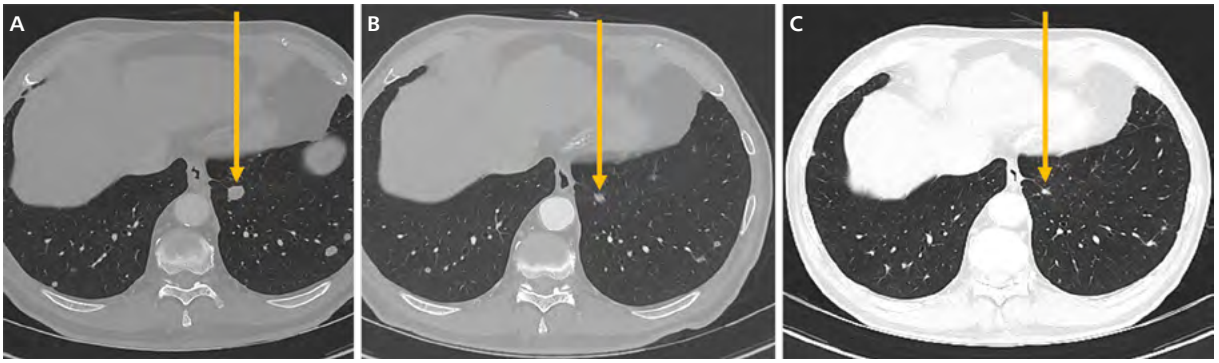
ECOG — *Eastern Cooperative Oncology Group*; MR — rezonans magnetyczny; TK — tomografia komputerowa

Opis przypadku

Opis przypadku dotyczy mężczyzny w wieku 61 lat, u którego PTC rozpoznano w czerwcu 2013 roku po operacji guza zlokalizowanego po stronie prawej szyi. W badaniu histopatologicznym (HP) potwierdzono przerzuty raka brodawkowatego tarczycy do węzłów chłonnych szyi. W badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej, wykonanym przed zabiegiem, stwierdzono mnogie zmiany drobnoogniskowe w płucach, budzące podejrzenie przerzutów. Pooperacyjne badanie ultrasonograficzne (USG) uwidoczniło 4-centymetrowy guz w lewym płacie tarczycy, 2-centymetrowy guzek w prawym płacie tarczycy oraz powiększone węzły chłonne ultrasonograficznie podejrzane w grupie III i IV po stronie lewej szyi. W biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej celowanej (BACC) potwierdzono PTC w lewym płacie tarczycy oraz węzłach chłonnych. Ocena ekspresji kwasu m-rybonukleinowego (mRNA) dla tyreoglobuliny metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time reverse transcription polymerase chain reaction*) w węzłach chłonnych poddanych BACC była dodatnia. W sierpniu 2013 roku chory przebył operację całkowitego wycięcia tarczycy wraz z układem chłonnym środkowym szyi oraz obustronną resekcją węzłów chłonnych bocznych szyi w zakresie grup II–V. Pooperacyjne badanie HP potwierdziło PTC o podtypie klasycznym. Średnica guza pierwotnego wynosiła 40 mm, a obecność nacieku raka zaobserwowano w mięśniach szkieletowych. Przerzuty raka stwierdzono w sześciu węzłach chłonnych po prawej stronie szyi i trzech węzłach chłonnych po lewej stronie szyi. Uwzględniając mnogie zmiany ogniskowe w płucach, wyjściowe zaawansowanie według klasyfikacji TNM opracowanej przez *Union for International Cancer Control* (UICC) w 2017 roku oceniono na pT3N1bM1, a na podstawie klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Tarczycy (ATA, *American Thyroid Association*) [3] rozpoznano raka wysokiego ryzyka.

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami [3–5], w październiku 2013 roku przeprowadzono pooperacyjne leczenie ^{131}I z zastosowaniem stymulacji egzogenną ludzką rekombinowaną tyreotropiną (rhTSH, *recombinant human thyrotropin*). Chory otrzymał 5,74 GBq (155 mCi) ^{131}I. Stężenie stymulowanej tyreoglobuliny (Tg) było znacznie podwyższone i wynosiło 115 ng/ml. W scyntygrafii poterapeutycznej poza lożą tarczycy nie uwidoczniono innych ognisk gromadzenia ^{131}I, w tym także w obrębie przerzutów w płucach. Badanie USG ujawniło drobne ognisko u podstawy szyi. W BACC stwierdzono komórki PTC. W styczniu 2014 roku chory przebył operacyjne usunięcie wznowy. W badaniu HP potwierdzono naciek PTC, obecny w marginesie preparatu. W marcu 2014 roku chory otrzymał drugą aktywność terapeutyczną ^{131}I (3,7 GBq) w warunkach stymulacji rhTSH. Stężenie stymulowanej Tg wynosiło 72 ng/ml, a scyntygrafia nie wykazała ognisk wychwytu ^{131}I. Obraz choroby w badaniach TK, wykonywanych dwukrotnie w 2014 roku, był stabilny.

W styczniu 2015 roku przeprowadzono kolejne leczenie operacyjne z powodu potwierdzonej cytologicznie wznowy PTC w okolicy przytchawiczej po stronie prawej, a w kwietniu 2015 roku leczenie ^{131}I (3,7 GBq), również z zastosowaniem stymulacji rhTSH. Nie obserwowano ognisk gromadzenia ^{131}I w scyntygrafii poterapeutycznej, rozpoznano chorobę oporną na ^{131}I.



Rycina 1. Stabilna, długotrwała 22-miesięczna regresja u chorego z rozpoznaniem opornego na radiojod raka brodawkowatego tarczycy leczonego kabozantynibem w drugiej linii. Strzałką zaznaczono ognisko przerzutowe w płucu w badaniach tomografii komputerowej, wykonywanych w trakcie terapii; **A.** Badanie wykonane w chwili rozpoczęcia terapii (sierpień 2022 roku); **B.** Badanie wykonane po 3 miesiącach terapii (listopad 2022 roku); **C.** Badanie wykonane po 22 miesiącach leczenia (czerwiec 2024 roku)

Przerzuty do płuc pozostawały stabilne w badaniach TK wykonanych w 2015 roku.

W sierpniu 2016 roku usunięto kolejną wznowę raka zlokalizowaną w węzłach chłonnych po lewej stronie szyi. W trakcie wszystkich operacji z powodu nawrotu PTC, w celu precyzyjnej lokalizacji tkanki nowotworowej, stosowano technikę ROLL (*radioguided ocult lesion localization*).

Z powodu nawrotowego przebiegu choroby, wymagającego wielokrotnych interwencji chirurgicznych, chorego poddano pooperacyjnej radykalnej teleradioterapii obejmującej lożę tarczycy i regionalne węzły chłonne szyi, nadobojczy i śródpiersia górnego (dawka całkowita 70 Gy).

W toku dalszej obserwacji, w badaniach TK w 2017 i 2018 roku opisano powolną progresję pojedynczych przerzutów płucach, a porównanie obrazów TK z badaniami wyjściowymi potwierdzało stabilizację choroby według RECIST. W grudniu 2018 roku pojawiły się nowe ogniska raka w śródpiersiu i wnęce płuca prawego. Mimo iż wynik badania TK spełniał wówczas kryteria progresji według RECIST, z uwagi na stosunkowo niewielkie zaawansowanie choroby odroczono decyzję o rozpoczęciu leczenia systemowego.

Kolejna ocena TK po około 6 miesiącach potwierdziła dalszą wyraźną progresję choroby, dlatego chorego zakwalifikowano do leczenia systemowego z zastosowaniem sorafenibu, które prowadzono od września 2019 do maja 2022 roku. Przed rozpoczęciem leczenia oceniono ryzyko terapii. Współistnienie nadciśnienia i cukrzycy typu 2 nie stanowiły przeciwwskazań do wdrożenia leczenia. Terapia skutkowała 22-miesięczną stabilizacją choroby z redukcją wymiarów przerzutów o około 25%. W lipcu 2021 roku w badaniu TK stwierdzono powiększenie się pojedynczego przerzutu w płucu. Z uwagi na izolowaną progresję choroby leczenie kontynuowano jeszcze do maja 2022 roku — do momentu, kiedy pojawiły się nowe przerzuty w wątrobie i kościach. Badanie molekularne, wykonane w celu poszukiwania możliwości leczenia, wykazało obecność mutacji *BRAF* w komórkach raka. Zakończono leczenie sorafenibem i — zgodnie z rekomendacjami [4, 8] — chorego zakwalifikowano do leczenia drugiej linii opartego na kabozantynibie.

Od sierpnia 2022 roku do chwili obecnej (wrzesień 2024 roku) chory stosuje kabozantynib. Badanie TK wykonane 3 miesiące po wdrożeniu terapii potwierdziło częściową odpowiedź na leczenie, stabilną w kolejnych badaniach obrazowych (ryc. 1). W badaniu TK z czerwca 2024 roku opisano niewielki wzrost niektórych ognisk przerzutowych w wątrobie, jednak wynik badania spełniał kryteria stabilizacji według RECIST.

Tolerancja leczenia jest dobra. W przypadku sorafenibu konieczna była redukcja dawki z powodu wzrostu stężeń transaminaz. Kabozantynib jest stosowany w pełnej dawce 60 mg/dobę. Obserwowane działania niepożądane — typowe dla obydwu leków — wykazywały łagodne i umiarkowane nasilenie, obejmujące takie objawy, jak biegunka, wysypki, zespół ręka–stopa i zapalenie błon śluzowych.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek jest przykładem sekwencyjnego stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych w leczeniu chorych na RR-DTC. Terapia, która początkowo przynosi dobre efekty, po pewnym czasie może okazać się nieskuteczna. Jest to konsekwencją rozwijającej się w toku leczenia wtórnej oporności na TKI, która stanowi istotny i powszechny problem kliniczny. U jej podstawy

leżą pojawiające się w czasie nowe mutacje w komórkach raka, prowadzące do aktywacji nowych ścieżek sygnałowych niezależnych od działania leku [21]. To sprawia, że konieczne jest poszukiwanie kolejnych linii leczenia. Pomocna jest w tym ocena profilu molekularnego guza w celu identyfikacji potencjalnych targetów dla leków ukierunkowanych na cele molekularne.

Kabozantynib w leczeniu drugiej linii chorych na RR-DTC, którego zastosowanie w przedstawionym przypadku skutkuje długotrwałą, 22-miesięczną regresją choroby, działa niezależnie od tego, czy rozpoznano PTC, FTC lub OTC oraz który lek zastosowano w pierwszej linii leczenia (sorafenib czy lenwatynib), co potwierdziło badanie rejestracyjne III fazy kontrolowane placebo [14, 16, 22]. Mediana PFS u chorych leczonych kabozantynibem i otrzymujących sorafenib w pierwszej linii leczenia wynosiła 16,6 miesiąca, natomiast w grupie placebo 3,2 miesiąca. Jeżeli lekiem stosowanym w pierwszej linii był lenwatynib, mediana PFS u chorych leczonych kabozantynibem w drugiej linii wynosiła 5,8 miesiąca, natomiast w grupie placebo 1,9 miesiąca. W obu przypadkach różnice były znamienne statystycznie [22].

Kluczowe znaczenie dla efektów terapii TKI ma czas rozpoczęcia leczenia. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, leczenie systemowe oparte na TKI dotyczy bardzo wąskiej grupy chorych, u których — oprócz oporności na ^{131}I i obecności mnogich mierzalnych ognisk nowotworu według RECIST — istotną rolę odgrywa dynamika choroby [3, 4, 7–9]. Do terapii kwalifikują się zatem chorzy z agresywną postacią choroby, która w krótkim czasie może skutkować istotnym pogorszeniem zdrowia i zagrożeniem dla życia [3, 7]. Powyższe kryteria zastosowano w omawianym przypadku. Decyzja o rozpoczęciu leczenia powinna być rozpatrywana indywidualnie i podejmowana konsyliarnie w ramach zespołów wielodyscyplinarnych. Nie zawsze spełnienie kryteriów oporności na ^{131}I, obecności zmian mierzalnych i progresji choroby musi skutkować włączeniem leku. Jak wykazano w badaniu RIFTOS, odroczenie rozpoczęcia terapii nie wiązało się z pogorszeniem PFS, przeżycia całkowitego i czasu do objawowej progresji w porównaniu z grupą, w której leczenie rozpoczęto w chwili spełnienia powyższych kryteriów [23].

Istotna dla podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia jest również ocena ryzyka wynikająca z jego toksyczności i schorzeń współistniejących. Inhibitory wielokinazowe stosowane w leczeniu chorych na raka tarczycy blokują między innymi receptor dla czynnika wzrostu naczyń (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*). Konsekwencją tego działania mogą być: nadciśnienie tętnicze, białkomocz, opóźnione gojenie ran i procesy naprawcze (stąd ryzyko przetok, zwłaszcza w miejscach uprzednio poddanych radioterapii), niewydolność serca, martwica żuchwy czy zaburzenia zakrzepowo-zatorowe i krwotoczne [24, 25]. Bardzo częste są również powikłania skórne — w tym erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, typowa dla terapii sorafenibem i kabozantynibem [12, 14, 16, 26, 27]. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie patomechanizmu zespołu ręka–stopa. Może być on konsekwencją bezpośredniego toksycznego działania leku, wydzielanego w gruczołach egzokrynnych lub hamującego wpływu na receptory VEGF i płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor receptor*), prowadzącego do upośledzenia procesów wzrostu i naprawy w tych obszarach skóry, które są narażone na działanie czynników szkodliwych. W omawianym przypadku tolerancja leczenia była bardzo dobra, a typowe objawy niepożądane miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Współistniejące nadciśnienie tętnicze nie stanowiło przeciwskazania do włączenia sorafenibu i kabozantynibu. Jednak, aby uniknąć wzrostu ciśnienia w wyniku zastosowania inhibitora VEGFR, warto zwiększyć dawki leków hipotensyjnych jeszcze przed rozpoczęciem terapii.

Podsumowanie

Podsumowując, terapia sekwencyjna chorych na DTC z zastosowaniem TKI może skutkować długotrwałą kontrolą choroby. Aby terapia przyniosła korzyści choremu, a ryzyko z nią związane było możliwie niskie, istotne są odpowiednie kryteria kwalifikacji.

Informacje o artykule i deklaracje

Numer akceptacji
CBTC-PL-000095

Konflikt interesów
Artykuł powstał we współpracy z firmą Ipsen.

Piśmiennictwo

1. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review. JAMA. 2024; 331(5): 425–435, doi: 10.1001/jama.2023.26348, indexed in Pubmed: 38319329.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med. 1994; 97(5): 418–428, doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2, indexed in Pubmed: 7977430.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1–133, doi: 10.1089/thy.2015.0020, indexed in Pubmed: 26462967.

4. 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. Endokrynol Pol. 2022; 73(2): 173–300, doi: 10.5603/EP.a2022.0028, indexed in Pubmed: 35593680.
5. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019; 30(12): 1856–1883, doi: 10.1093/annonc/mdz400, indexed in Pubmed: 31549998.
6. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(8): 2892–2899, doi: 10.1210/jc.2005-2838, indexed in Pubmed: 16684830.
7. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. Eur Thyroid J. 2019; 8(5): 227–245, doi: 10.1159/000502229, indexed in Pubmed: 31768334.
8. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. Ann Oncol. 2022; 33(7): 674–684, doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.009, indexed in Pubmed: 35491008.
9. Haddad RI, Bischoff L, Salgado SA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma — version 3.2024. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
10. Cabanillas ME, Ryder M, Jimenez C. Targeted therapy for advanced thyroid cancer: kinase inhibitors and beyond. Endocr Rev. 2019; 40(6): 1573–1604, doi: 10.1210/er.2019-00007, indexed in Pubmed: 31322645.
11. Brose MS, Smit J, Lin CC, et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2017; 24(5): 237–242, doi: 10.1530/ERC-17-0016, indexed in Pubmed: 28270435.
12. 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.
13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med. 2015; 372(7): 621–630, doi: 10.1056/NEJMoa1406470, indexed in Pubmed: 25671254.
14. 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.
15. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). Cancer. 2018; 124(11): 2365–2372, doi: 10.1002/cncr.31344, indexed in Pubmed: 29656442.
16. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(8): 1126–1138, doi: 10.1016/S1470-2045(21)00332-6, indexed in Pubmed: 34237250.
17. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol. 2022; 186(6): 631–643, doi: 10.1530/EJE-21-1259, indexed in Pubmed: 35333737.
18. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med. 2020; 383(9): 825–835, doi: 10.1056/NEJMoa2005651, indexed in Pubmed: 32846061.
19. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus dabrafenib + + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. Thyroid. 2022; 32(10): 1184–1192, doi: 10.1089/thy.2022.0115, indexed in Pubmed: 35658604.
20. Jeon Y, Park S, Lee SH, et al. Combination of dabrafenib and trametinib in patients with metastatic BRAFV600E-mutated thyroid cancer. Cancer Res Treat. 2024; 56(4): 1270–1276, doi: 10.4143/crt.2023.1278, indexed in Pubmed: 38453274.
21. Al-Jundi M, Thakur S, Gubbi S, et al. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer — a comprehensive review. Cancers (Basel). 2020; 12(8), doi: 10.3390/cancers12082104, indexed in Pubmed: 32751138.
22. Capdevila J, Krajewska J, Hernando J, et al. Increased progression-free survival with cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer irrespective of prior vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapy and tumor histology: a subgroup analysis of the COSMIC-311 study. Thyroid. 2024; 34(3): 347–359, doi: 10.1089/thy.2023.0463, indexed in Pubmed: 38062732.
23. Brose MS, Smit JWA, Lin CC, et al. Multikinase inhibitors for the treatment of asymptomatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: global noninterventional study (RIFTOS MKI). Thyroid. 2022; 32(9): 1059–1068, doi: 10.1089/thy.2022.0061, indexed in Pubmed: 35950621.
24. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer. 2007; 96(12): 1788–1795, doi: 10.1038/sj.bjc.6603813, indexed in Pubmed: 17519900.
25. Krajewska J, Paliczka-Cieslik E, Jarzab B. Managing tyrosine kinase inhibitors side effects in thyroid cancer. Expert Rev Endocrinol Metab. 2017; 12(2): 117–127, doi: 10.1080/17446651.2017.1300526, indexed in Pubmed: 30063430.
26. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(29): 3639–3646, doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659, indexed in Pubmed: 24002501.
27. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2014; 24(10): 1508–1514, doi: 10.1089/thy.2014.0125, indexed in Pubmed: 25102375.
28. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2018; 25(4): R209–R223, doi: 10.1530/erc-17-0542, indexed in Pubmed: 29371330.
29. Obwieszczenia Ministra Zdrowia — lista leków refundowanych. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych (05.07.2024).