

# Sistemsko zdravljenje napredovalega medularnega karcinoma ščitnice

Cvetka Grašič Kuhar

## Izvleček

Medularni karcinom ščitnice nastane iz neuroendokrinih celic ščitnice, ki izločajo kalcitonin. Kalcitonin je specifičen marker medularnega raka ščitnice. Pri lokalno napredovalem ali metastaskem medularnem raku ščitnice ob simptomatskem progresu prihaja v poštev zdravljenje s tirozin kinaznimi inhibitorji. Registrirani substanci sta vandetanib in cabozantinib, učinkoviti pa sta tudi sorafenib in sunitinib. Izbira zdravljenja je individualizirana glede na breme bolezni in spremljajoče bolezni. Zelo pomembno je tudi podporno (na simptome usmerjeno) zdravljenje.

## Uvod

Medularni karcinom ščitnice (MKŠ) predstavlja le okrog 4 do 5 % vseh rakov ščitnice (1). Nastane iz parafolikularnih neuroendokrinih C-celic. Večina (75 %) je sporadičnih, 25 % pa hereditarnih MKŠ. Vzrok hereditarnih MKŠ je prirojena mutacija v protoonkogenu RET (rearranged during transfection). Pri sporadičnih MKŠ pride do somatske mutacije v genu RET ali Ras rat sarcoma. Hereditarni MKŠ je lahko kot izolirana oblika (družinski MKŠ) ali v sklopu multiple endokrine neoplazije 2 (MEN2A ali MEN2B) (2). Parafolikularne celice proizvajajo kalcitonin in karcinoembrionski antigen (CEA), ki sta zelo senzitivna markerja bremena bolezni (3). Prognoza je odvisna od stadija bolezni. Če je bolezen omejena le na ščitnico, je 10-letno preživetje 96-odstotno, v primeru regionalno razširjene bolezni pa 76-odstotno (1). Pri 7 do 23 % so ob diagnozi že navzoči oddaljeni zasevki; v tem primeru je srednje preživetje okrog

treh let. Nekateri bolniki z metastatsko boleznijo imajo lahko zelo indolenten potek (1).

## Sistemsko zdravljenje

Indikacije za sistemsko zdravljenje MKŠ so klinično pomemben progres bolezni v zadnjih 12 do 14 mesecih, simptomatsko tumorsko breme, ki ga ne moremo obvladati z lokalizirano terapijo, prizadetost vitalnih organov ali funkcij zaradi tumorja in huda neznosna diareja (4). Samo porast tumorskih markerjev ni indikacija za uvedbo sistemske terapije.

Pred letom 2011 pri zdravljenju MKŠ ni bilo na voljo učinkovite sistemske terapije. Pri lokalno napredovalem in metastatskem MKŠ sta bili opravljeni dve multicentrični raziskavi faze III (dvojno slepi, kontrolirani s placebom). Prva raziskava (ZETA) je proučevala vandetanib, druga (EXAM) pa cabozantinib (5, 6). Obe preučevani substanci spadata med tirozin kinazne inhibitorje (TKI) in antiangiogene substance; to so majhne molekule, na voljo so v obliki peroralnih tablet. Povzetka raziskav sta prikazana v tabeli 1.

Vandetanib in kabozantinib imata želene in neželene učinke z naslova inhibicije tirozinskih kinaz ter antiangiogenega delovanja. V tabeli 2 so predstavljene njune tarče in najpogostejši oz. najnevarnejši neželeni učinki (5–8). Težavo predstavlja diareja, vsaj v začetku zdravljenja z vandetanibom, ker je diareja simptom hiperkalcitoninemije, vandetanib pa to še poslabša. Če je tarčna terapija učinkovita, raven kalcitonina upade in se driska, pogojena z jemanjem vandetaniba, zmanjša. Indikacije za odobritev zdravil evropske (European Medicine Agency - EMA) in ameriške agencije za zdravila (Food and

Tabela 1. Registracijski klinični raziskavi faze III pri medularnem karcinomu ščitnice (povzeto po 4, 5)

Raziskava	ZETA	EXAM
Obdobje vključevanja bolnikov	2006–2007	2008–2011
Število bolnikov	331	330
Raziskovalne roke	Vandetanib: placebo (2:1)	Cabozantinib proti placebo (2:1)
Vključitveni kriteriji	Lokalno napredovala neresektabilna bolezen/ metastatska bolezen	Lokalno napredovala neresektabilna bolezen/ metastatska bolezen + radiološki progres bolezni v zadnjih 14 mesecih
Primarni cilj raziskave	Preživetje brez progressa	Preživetje brez progressa
Preživetje brez progressa	30,5 mes. proti 19,3 mes.	11,2 mes. proti 4,0 mes.
Razmerje tveganj (angl. hazard ratio - HR)	HR 0,46 (95 % IZ 0,31–0,69), p < 0,001	HR 0,28 (95 % IZ 0,19–0,40), p < 0,001
Mediano trajanje zdravljenja	90 proti 40 tednov	204 proti 105 dni
Mediano trajanje odgovora	Ni podatka	14,6 mes.
Objektivni odgovor	45 % proti 13 % (ob progresu na placebo so prejeli vandetanib)	28 % proti 0 %
Klinična kontrola bolezni	87 % proti 71 %	94 % proti 27 % (radiološko zmanjšanje lezij)
Celotno preživetje	Ni razlike	Ni razlike

IZ – interval zaupanja

Drug Administration - FDA) se skladajo, razen da FDA ni odobrila indikacije cabozantiniba za lokalno napredovali MKŠ zaradi nevarnosti povezane z vraščanjem tumorja v lokalne strukture (4, 9). Indikacije so podane v tabeli 3.

Poleg omenjenih registracijskih raziskav je bilo od leta 2007–2014 opravljenih preko 20 kliničnih raziskav faze II z drugimi TKI. V tabeli 4 sta navedeni učinkovitost (objektivni odgovor ter klinična dobrobit) in toksični profil zdravljenja pri pomembnejših raziskavah s TKI (10, 11).

Ob progresu na tarčna zdravila prihaja v poštev še zdravljenje s kemoterapijo. Učinkovit je dakarbazin, v monoterapiji ali kombinaciji, vendar je objektivnih odgovorov na zdravljenje < 20 %, odgovori pa so lahko dolgotrajni (več kot eno leto) (11, 12). Po smernicah National Comprehensive Cancer Network (NCCN) prihaja zdravljenje s kemoterapijo v poštev po izčrpani terapiji s TKI (13).

Ves čas zdravljenja, še posebej pa v terminalni fazi bolezni, se uporablja tudi podporna (na simptome in znake usmerjena) terapija. Sem prištevamo antiidiaroičke, antiemetike in laksative za blaženje simptomov gastrointestinalnega trakta.

Pri kostnih zasevkih se uporabljajo bifosfonati. Pomembna je tudi ustrezna analgetična terapija, včasih tudi antitrombotična in antidepresivna terapija. Včasih je potrebna paliativna operacija ali radioterapija, prehranska podpora, fizioterapija, delovna terapija (14).

### Razprava

Lokalno napredovali ali metastatski MTŠ je lahko dolgo indolentna bolezen. Terapija je individualizirana glede na dosedanje bolezni, lokacijo bolezni, sočasno jemanje drugih zdravil in hitrost progressa (4, 9).

Trenutno razpoložljivi TKI imajo zmerno učinkovitost ob znatni toksičnosti zdravljenja. Zaradi tega je indicirano zdravljenje z njimi samo v primeru hitro napredujoče ali simptomatske bolezni z radiološkim progresom, ko je pričakovana korist zdravljenja večja od neželenih učinkov zdravljenja (tabeli 2 in 3). Vedeti je treba, da zdravljenje ni kurativno, da je dolgotrajno in da je compliance jemanja zdravil zaradi številnih neželenih učinkov slaba (tabela 2).

**Tabela 2.** Prikaz tarč in možnih neželenih učinkov vandetaniba in cabozantiniba \* REMS program: Risk Evaluation and Mitigation Strategy za kardiovaskularno tveganje. Povzeto po 5–7.

	Vandetanib	Cabozantinib
Tarče	RET, EGFR, VEGFR1, VEGFR2	RET, VEGFR2, MET
Zaščiteno ime	Calprelsa®	CometriX®
Odmerek	300 mg 1 tableta/dan	140 mg 1 tableta/dan
Neželeni učinki	<p><u>Preko inhibicije RET, EGFR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gastrointestinalni: diareja, nauzea, bruhanje, bolečine v abdomnu;</li> <li>- kožni: izpuščaj (rash), akneiformni dermatitis, suha koža, fotosenzitivna reakcija</li> <li>- splošni: inapetenca, hujšanje, depresija, splošno slabo počutje, nespečnost</li> <li>- dihala: kašelj</li> </ul> <p><u>Preko inhibicije VEGFR1, VEGFR2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glavobol, zvišan krvni tlak</li> </ul>	<p><u>Preko inhibicije RET, MET:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gastrointestinalni: diareja, stomatitis, spremenjen okus, obstipacija, bolečine v abdomnu;</li> <li>- kožni: palmarno-plantarna eritrodizestezija</li> <li>- splošni: splošno slabo počutje, sivenje las</li> <li>- vpliv na krvno sliko: nevtropenija, trombopenija</li> </ul> <p><u>Preko inhibicije VEGFR2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fistule, perforacije</li> <li>- krvavitve</li> <li>- glavobol, zvišan krvni tlak</li> <li>- venske tromboze</li> </ul>
Nevarni neželeni učinki	- podaljšanje QT-dobe (potrebno je spremljanje kardiovaskularnega tveganja)*	- elektrolitne motnje: K, Na, Mg, fosfat, Ca - patološki jetrni testi - fistule, perforacije gastrointestinalnega trakta - hude krvavitve
Previdnost pri uvedbi	podaljšana QT-doba sočasno jemanje zdravil, ki podaljšujejo QT-doba jemanje induktorjev CYP 3A4	peptični ulkus, divertikulitis jemanje inhibitorjev CYP 3A4 vdor tumorja v trahejo, ezofagus, velike žile teleradioterapija

RET - rearranged during transfection, EGFR - epidermal growth factor receptor VEGFR - vascular endothelial growth factor receptor, MET - mesenchymal epithelial transition factor, CYP - cytochrome P450

**Tabela 3.** Indikacije za zdravljenje medularnega raka ščitnice s tarčnimi zdravili v Evropi in ZDA

Zdravilo/Indikacija	Evropska agencija za zdravila (EMA)	Ameriška agencija za zdravila (FDA)
vandetanib	progresivni neresektabilni lokalno napredovali ali metastatski MKŠ	simptomatski ali progresivni lokalno napredovali ali metastatski MKŠ
cabozantinib	simptomatsko-agresivni lokalno napredovali ali metastatski MKŠ	progresivni metastatski MKŠ

Pogosto je treba odmerke zdravila znižati. V Sloveniji zdravila vandetanib in cabozantinib zaenkrat še nista registrirani (niti za druge onkološke indikacije). Zaradi tega bolniki po sklepu ščitničnega konzilija Onkološkega inštituta Ljubljana lahko prejmejo enega od registriranih TKI, ki je bil učinkovit v fazi II (sorafenib ali sunitinib). Takšno priporočilo je izdalo tudi ameriško združenje NCCN: če vandetaniba in cabozantiniba ni na voljo ali nista primerni, če ni na voljo ustrezne klinične raziskave, potem svetujejo druge komercialno dostopne TKI, kot sta sorafenib in sunitinib (13).

**Tabela 4.** Učinkovitost zdravljenja s tirozin kinaznimi inhibitorji v raziskavah faze II.

Učinkovina	Število bolnikov	Število raziskav	Objektivni odgovor (CR + PR) Skupni % (95 % IZ)	Število bolnikov	Število raziskav	Klinična dobrobit (CR + PR + dolg SD)	Neželeni učinki - diareja	%RD
sorafenib	52	4	25 (15–38)	36	2	72 (56–84)	81 (59–93)	76
sunitinib	20	4	43 (14–77)	-	-	-	26 (14–42)*	60*
vandetanib	280	3	40 (34–46)	280	3	84 (79–88)	57 (51–63)	50
kabozantinib	256	2	27 (22–32)	256	2	55 (49–61)	61 (55–67)	77
motesanib	91	1	2 (1–8)	91	1	51 (40–61)	41 (31–51)	14
aksitinib	11	1	18 (5–51)	-	-	-	-	-
gefitinib	4	1	-	4	1	-	-	-
imatinib	15	1	-	15	1	33 (15–59)	7 (1–35)	47

CR: popolni odgovor, PR: delni odgovor, SD: mirovanje bolezni, 95 % IZ: 95 % interval zaupanja; \*podatek iz raziskav za diferencirani rak ščitnice, % RD: odstotek bolnikov, ki so potrebovali znižanje odmerka zdravila. Povzeto po 9 in 10.

## Literatura

- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006; 107: 2134–2142.
- Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Howe JR. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2014;120(21): 3287–301. doi: 10.1002/cncr.28858.
- Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: 534–542.
- Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C. Medullary thyroid cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors: to treat or not to treat--and with which drug--those are the questions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12): 4390–6. doi: 10.1210/jc.2014–2811.
- Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(2): 134–41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EE, Wirth LJ, Ali H, Hessel C, Yaron Y, Ball D, Nelkin B, Sherman SI. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(29): 3639–46. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
- Hoy SM. Cabozantinib: a review of its use in patients with medullary thyroid cancer. *Drugs*. 2014;74(12): 1435–44. doi: 10.1007/s40265-014-0265-x.
- Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2013; 18(10): 1093–100. doi: 10.1634/theoncologist.2013–0053.
- Fallahi P, Ferrari SM, Mazzi V, Vita R, Benvenega S, Antonelli A. Personalization of targeted therapy in advanced thyroid cancer. *Curr Genomics*. 2014; 15(3): 190–202. doi: 10.2174/1389202915999140404101902.
- Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, Corssmit EP, van der Horst-Schrivers AN, Lefrandt JD, Links TP, Dekkers OM. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(5): R215–25. doi: 10.1530/EJE-14-0788.
- Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer*. 1994; 73(2): 432–436.
- Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC)*. *Br J Cancer*. 2000; 83(6): 715–718.
- Tuttle RM, Haddad R, Ball DW, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014; 1.2014.
- Kreissl MC, Jacob C, Führer D, Karges W, Luster M, Lux MP, Mann K, Mittendorf T, Schott M, Spitzweg C, Schmoll HJ. Best supportive care from the conservative/non-surgical perspective and its costs in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer: results of a Delphi panel. *Oncol Res Treat* 2014; 37(6): 316–22. doi: 10.1159/000362613.