

Sistemsko zdravljenje napredovelega diferenciranega raka ščitnice

Cvetka Grašič Kuhar

Izvleček

Diferencirani rak ščitnice predstavlja preko 90 odstotkov raka ščitnice. Nastane iz folikularnih celic ščitnice in spada med visoko ozdravljive rake. Primarno zdravljenje je kirurško, visoko rizični za ponovitev prejmejo še adjuvantno radiojodno terapijo in tiroksin v supresijskem odmerku. Pri 7-23% bolnikov pride do pojava zasevkov v oddaljenih organih (pljuča, skelet). Temelj zdravljenja metastatskega diferenciranega raka ščitnice je radiojodna terapija. Pri pojavu rezistence na radiojodno terapijo je ob napredovanju bolezni sedaj na voljo zdravljenje s tarčnim zdravilom sorafenibom.

Uvod

Rak ščitnice spada med rake endokrinih žlez, med katerimi predstavlja 94% incidence in 66% smrti zaradi teh rakov [1]. Incidenca raka ščitnice v ZDA v letu 2002 je bila 8,7/100 000 prebivalcev. Incidenca narašča, saj se je v 30 letih zvišala za dvainpol krat, predvsem na račun papilarnega karcinoma ščitnice [2]. Smrtnost zaradi raka ščitnice je stabilna (0,5/100 000). Tudi v Sloveniji incidenca raka ščitnice narašča in je prikazana na sliki 1 [3]. Razlog za povečano incidenco ni povsem jassen, vendar je verjetno posledica incidentalomov (slučajno odkritih asimptomatskih indolentnih rakov) zaradi izboljšanih in pogostejše uporabljenih diagnostičnih metod na vratu, demografskih sprememb in spremenjenih rizičnih dejavnikov iz okolja [1, 4]. Vzrok nastanka raka ščitnice je izpostavljenost radiaciji (eksplozija atomske bombe, okvare jedrskih reaktorjev, obsevanje raka v področju blizu vratu: neuroblastom, Hodgkinov limfom, Wilmsov tumor). Dovednost za rak ščitnice je obratno sorazmerna s starostjo osebe (najbolj občutljivi so otroci mlajši od 10 let). Po eksploziji

Slika 1. Groba incidenčna stopnja raka ščitnice v Sloveniji v letih 1961-2008

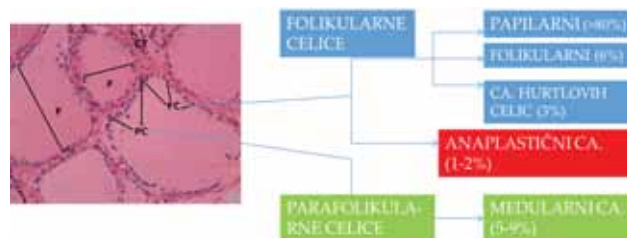


jedrskega reaktorja v Černobilu so se pojavili pri otrocih dobro diferencirani papilarni karcinomi ščitnice. Pet odstotkov diferenciranih rakov ščitnice je povezanih s familiarnimi genetskimi sindromi: Gardnerjev sindrom, familiarna adenomatozna polipoza, Cowdenov sindrom, Carneyev kompleks in multipla endokrini neoplazija (MEN 1). Medularni karcinom ščitnice se lahko pojavi v okviru MEN 2a ali MEN 2b [5, 6].

Zdravljenje diferenciranega raka ščitnice

Rak ščitnic je heterogena bolezen. Izvor raka ščitnice (slika 2) so lahko folikularne celice (preko 90% rakov ščitnice), tako nastane lahko papilarni rak (>80%), folikularni rak (6%), karcinom Hurtlovih celic (3%) – vse tri prištevamo med diferencirane rake ščitnice in anaplastični karcinom (1-2%). Iz parafolikularnih celic nastane medularni rak ščitnice (okrog 5% rakov ščitnice).

Slika 2. Prikaz nastanka karcinomov ščitnice iz folikularnih in parafolikularnih celic. Ščitnica, 200x povečava. F – folikli, FC – folikularne celice; PC – parafolikularne celice [14].



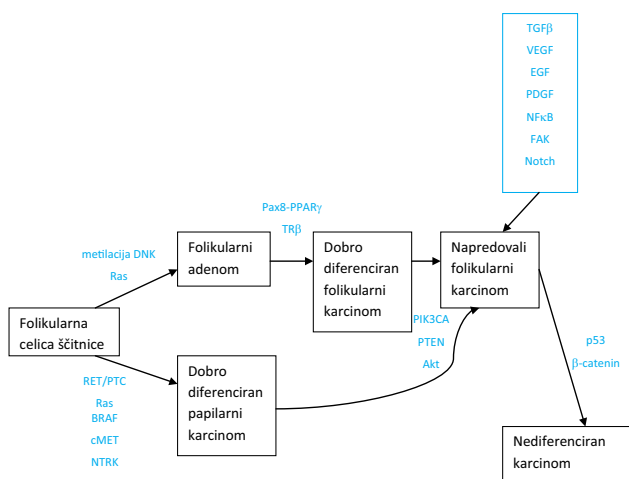
Diferencirani raki ščitnice so ob postavitvi diagnoze ponavadi v nizkem stadiju bolezni, počasi progredirajo in so zelo visoko ozdravljivi. Primarno kirurško zdravljenje je totalna tiroidektomija. Bolniki z visokim rizikom ponovitve prejmejo adjuvantno terapijo z radiojodom (^{131}I). Bolniki po odstranitvi ščitnice prejmejo nadomestno terapijo z levotiroksinom. Odmerek pri visoko rizičnih je višji (supresijski, da TSH ne stimulira rasti morebitnih zaostalih tumorskih celic). Spremljanje bolnikov (detekcija rezidualne bolezni ali ponovitve) poteka z določitvijo serumskega tiroglobulin (po 6-12 mes) in UZ vratu ter s stimulacijo z rekombinantnim tirootropinom; če poraste tiroglobulin >2 ng/ml, se naredijo slikovne preiskave za ponovitev bolezni (radiojodni sken) [5-7]. Pri lokoregionalni ponovitvi diferenciranega raka ščitnice prihajajo v poštev kirurško zdravljenje, radiojodna terapija in ev. zunanja radioterapija. 7-23% bolnikov razvije oddaljene zasevke (pljuča, skelet), kar zdravimo z radiojodno terapijo. Metastatski diferenciran rak ščitnice sčasoma postane rezistenten na radiojodno terapijo (5-15% rakov). Sinonimi so, da je bolezen postala rezistentna, refraktarna, angl. *nonresponsive*, ali *ne-avidna* (kar pomeni, da ne kopiči na diagnostičnem radiojodnem skenu, kopiči pa na PET-CT-ju) [7]. Včasih pa bi bila radiojodna terapija še učinkovita.

kovita, vendar je ne moremo več aplicirati zaradi dosežene zgornje doze 600 mCi ali stranskih učinkov (pljučna fibroza, zavora kostnega mozga). Srednje preživetje na radiojod rezistentnih bolnikih je 2,5-3,5 let. Zdravljenje s kemoterapijo je skoraj neučinkovito. Največ poročil je z uporabo antraciklinov, vendar je bil tudi tu objektivni odgovor na zdravljenje v kliničnih raziskavah faze II do 20%, v raziskavi, kjer so vključili le bolnike z jasnim progresom bolezni, pa le 5% [8]. Raziskave so bile usmerjene tudi v smer ponovne diferenciacije raka ščitnice in s tem občutljivosti na radiojodno terapijo. Tako so z uporabo 13-cis-retinoične kisline dosegli ponovni privzem radiojoda v tumorske celice, vendar se to ni prevedlo v objektivni odgovor po RECIST kriterijih (stagnacija ali zmanjšanje metastatskih lezij) [9, 10]. Tudi inhibitorji histonske deacetilaze povzročijo ponovno ekspresijo gena za transport radiojoda (natrijev-jodidni simporter), vendar v raziskavah faze II (npr. dispeptidaza, vorinostat) ni bilo objektivnega odgovora [1].

Z razvojem genetike in molekularne biologije se je zelo razširilo znanje o biologiji nastanka diferenciranega raka ščitnice (slika 3) [7]. S tem je bila podana molekularna osnova za zasnovano raziskavo s tarčno terapijo. Obenem so onkologi, ki se ukvarjajo s sistemskim zdravljenjem raka ščitnice, uvideli, da je potrebno za izvedbo raziskav mednarodno sodelovanje centrov, kjer se bolniki zdravijo, v okviru randomizirane multicentrične raziskave, da se zagotovi ustrezno število vključenih bolnikov [11].

Pri izboru tarčne terapije so raziskovalci ciljali na tarče tako na rakasti celici kot na tumorskem žilju (endotelijski celici) – slika

Slika 3. Molekularno-biološke spremembe pri nastanku in napredovanju neoplazije v ščitnici (povzeto po [7]).



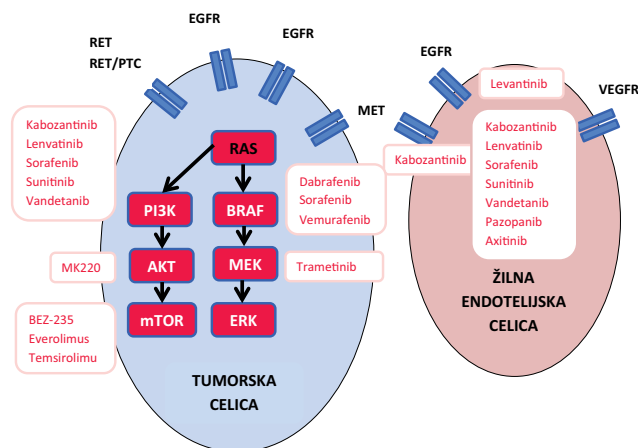
4. Gre za multikinazne inhibitorje, ki delujejo na transmembranske receptorje in na znotrajcelične signalne poti. Doslej opravljene raziskave faze II, ki so imele vključenih le nekaj deset bolnikov, so nakazale 3-30% odgovor na zdravljenje in čas do napredovanja 1-1,5 leta [1, 4]. Na področju diferenciranega raka ščitnice, odpornega na radiojodno terapijo, je bila doslej zaključena le ena raziskava faze III (DECISION) [11, 12]. Gre za randomizirano multicentrično dvojno slepo s placebom kontrolirano raziskavo učinkovitosti sorafeniba pri lokalno napredovalem ali metastatskem raku. Sorafenib deluje kot antiangiogeno zdravilo (preko zavora receptorjev za žilni

rastni faktor VEGFR-2 in -3) in kot multikinazni inhibitor (na CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT in FLT-3). Sodelovalo je 417 bolnikov, ki so imeli v zadnjih 14 mesecih od vključitve dokazan progres bolezni po RECIST kriterijih za solidne tumorje [10]. Srednji čas spremljanja bolnikov je bil 16 mesecev. Primarni cilj raziskave, podaljšanje časa do napredovanja bolezni ob zdravljenju s sorafenibom, je bil dosežen. Bolniki, ki so prejeli sorafenib, so imeli za 5 mesecev daljši čas preživetja do napredovanja bolezni (10,8 mesecev v roki s sorafenibom in 5,8 mesecev v roki s placebom; $p < 0,0001$) ali povedano z razmerjem tveganja, za 41% manjše tveganje za napredovanje bolezni (HR 0,59; 95% interval zaupanja 0,45-0,75). Po napredovanju bolezni so bolniki glede na odločitev raziskovalca lahko nadaljevali s sorafenibom (55 bolnikov), prav tako je bil dovoljeno, da so bolniki na placebo ob pričeli prejemati sorafenib (150 bolnikov). Razlike v celotnem preživetju tako ni bilo, prav tako še ni bilo doseženo srednje celotno preživetje. Kompletnih odgovorov na zdravljenje s sorafenibom ni bilo, po RECIST kriterijih je imelo delni odgovor 12% bolnikov, mediana trajanja delnega odgovora je bila 10,2 meseca (7,4-16,6 mesecev), 42% bolnikov je imelo stabilno bolezen 6 mesecev ali več. Preko 70% bolnikov na sorafenibu je imelo katerikoli neželen učinek. Najpogostejši neželeni učinki so bili sindrom roka noga (76%, od tega 20% tretje stopnje po CTCAE [13]), diareja (69%, 5% tretje stopnje), alopecija 67%, kožni izpuščaji/luščenje kože in splošna oslabetost (po 50%), arterijska hipertenzija 40% (10% tretje stopnje), hipokalcemija (19%; 9% stopnje 3-4). 37% bolnikov je imelo resni neželen učinek, od tega 3,4% kožne karcinome, medtem ko v roki s placebom kožnih karcinomov ni bilo. Pri 65% bolnikov so znižali odmerek sorafeniba. Zabeležili so eno smrt v povezavi z jemanjem sorafeniba. Sorafenib je tako prvo dokazano uspešno zdravilo za diferenciran na radiojodno terapijo odporen rak ščitnice pri bolnikih, ki so ob pričetku jemanja imeli progres bolezni. Zdravljenje s sorafenibom spremljajo znani neželeni učinki. Evropska agencija za zdravila je podala soglasje to indikacijo 25.4.2014.

Zaključek

Dejstvo je, da gre pri bolnikih z rakom ščitnice, odpornim na radiojodno terapijo, ponavadi za indolentno bolezen s sorazmerno dobro kvaliteto življenja in je srednje preživetje

Slika 4. Transmembranski receptorji in znotrajcelične signalne poti na tumorski celici diferenciranega raka ščitnice in na žilni endotelijski celici ter možne tarčne substance (povzeto po [7])



bolnikov 2,5-3,5 let. V raziskavi DECISION so bili vključeni le bolniki z dokazanim progresom bolezni (v zadnjih 14 mesecih, kar je dolga doba, ki kaže na počasen potek bolezni). Ob placebo je prišlo do progressa bolezni po 6 mesecih, sorafenib pa podaljša čas do progressa za 5 mesecev, ne vpliva pa na celotno preživetje. Ob znani precejšnji toksičnosti zdravljenja s sorafenibom, ki bistveno zmanjša kvaliteto življenja bolnikov, se tako iščejo še nova zdravila z ugodnejšim profilom neželenih učinkov.

Literatura:

1. Kapiteijn E, Schneider TC, Morreau H, Gelderblom H, Nortier JW, Smit JW. New treatment modalities in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23(1):10-8.
2. Davies L, G. Welch. Increasing incidence of thyroid cancer in the united States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295 (18): 2164-7.
3. <http://www.slora.si/starostno-standardizirana-stopnja>; dostop: 23.08.2014
4. Liebner DA, Manisha HS. Thyroid cancer: pathogenesis and targeted therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2011; 2(5): 173-95.
5. Moore A. Editor. *ASCO SEP. Medical Oncology self-evaluation program* 2nd Ed. 2010: 204-7.
6. Bešić N. Tumorji ščitnice, občitničnih žlez, nadledvičnih žlez in nevroendokrini tumorji prebavil. V: *Onkologija*; ed. Novaković S. Založba Mladinska knjiga 2019, s: 272-8.
7. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocrine Reviews* 2013; 34(3): 439-55.
8. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2008;40:210-3.
9. Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Hasse-Lazar K, Szpak-Ulcok S, Puch Z, Kukulska A, Olczyk T, Piela A, Paliczka-Cieslik E, Jarzab B. 13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-Functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patient phase 2 study. *Thyroid Res.* 2009;2(1):8.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
11. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JWA, Reike G, Chung J, Kalmus J, Kappeler C, Schlumberger M. Rationale and design of DECISION: double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer* 2011; 11: 349-56.
12. Marcia S Brose, Christopher M Nutting, Barbara Jarzab, Rossella Elisei, Salvatore Siena, Lars Bastholt, Christelle de la Fouchardiere, Furio Pacini, Ralf Paschke, Young Kee Shong, Steven I Sherman, Johannes W A Smit, John Chung, Christian Kappeler, Carol Peña, István Molnár, Martin J Schlumberger. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *NEJM*; Published Online April 24, 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
13. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, Published: May 28, 2009 http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
14. <http://bcrc.bio.umass.edu/courses/spring2012/biol/biol523/category/lab/Lab%206%20Urinary%20exocrine%20and%20endocrine?page=1>