

Novosti v sistemske zdravljenju diferenciranega raka ščitnice



Cvetka Grašič Kuhar

Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

cgrasic@onko-i.si

Izvleček

Sistemsko zdravljenje diferenciranega raka ščitnice prihaja v poštev, ko gre za radiojod rezistentno (RAI-R) bolezen. Ker pa je potek RAI-R pogosto indolenten, je sprva na vrsti aktivno spremljanje in specifično sistemsko terapijo uvedemo šele, ko se pri bolniku pokažejo simptomi bolezni ali ima veliko breme bolezni ali rak hitro napreduje. Zdravljenje prvega izbora so multikinazni zaviralci. V prvi liniji zdravljenja sta odobrena lenvatinib in sorafenib, ki sta izkazala večji objektivni odgovor in podaljšano preživetje brez progressa bolezni v primerjavi s placebom. Po progresu na to terapijo obstaja še možnost zdravljenja s kabozantinibom. V zadnjih letih so bile z napredkom tehnologij sekvencioniranja tumorja odkrite nekatere mutacije in fuzije genov diferenciranega raka ščitnice, ki so podlaga za možno tarčno zdravljenje RAI-R raka. Gre za mutacijo gena BRAF V600E in fuzije genov RET, NTRK, ALK in ROS1. Nova pa je tudi možnost tumor-agnostičnega zdravljenja, če so izčrpane vse druge možnosti zdravljenja in tumor izraža visoko breme mutacij v tumorju ($\geq$ kot 10 mutacij na megabazo), mikrosatelitna nestabilnost (*angl.* microsatellite instability – MSI) ali okvarjeno popraviljanje neujemanja DNK (*angl.* impaired DNA mismatch repair – MMR).

Ključne besede: radiojod rezistenten rak ščitnice, lenvatinib, sorafenib, seliperkatini, larotreklinib

Uvod

Rak ščitnice spada med manj pogoste rake in je v Sloveniji leta 2020 predstavljal 1,2% vseh novo diagnosticiranih rakov [1]. Najpogostejši histološki podtip je diferenciran rak ščitnice, ki izvira iz folikularnih celic ščitnice in ima ugodno prognozo. Histološko ga razdelimo v papilarni (>80%), folikularni (6%) in onkocitni (3%, iz Hurtleovih celic) rak ščitnice. Večino tega raka odkrijemo v zgodnjem stadiju, zato glavno zdravljenje predstavlja različno obsežna kirurška terapija in kadar je to potrebno tudi pooperativna radiojodna terapija.

Zdravljenje radiojod rezistentnega raka ščitnice

Internisti onkologi zdravimo bolnike z rakom ščitnice, ko nastopi radiojod rezistentna (RAI-R) bolezen. RAI-R je povečini indolentna bolezen in ne potrebuje takojšnje sistemske terapije. Smernice Evropskega združenja internistične onkologije (angl. European Society of Medical Oncology – ESMO) [2] za asimptomatske bolnike s stabilno ali počasi progresivno boleznijo priporočajo aktivno spremljanje. Zdravljenje se svetuje v primeru pojava simptomov, velikega bremena bolezni ali hitrega progressa bolezni. V zadnjem desetletju zdravimo bolnike z RAI-R boleznijo z multikinaznimi zaviralci (Tabela 1) in tarčnimi zdravili (Tabela 2) [2 – 17].

Multikinazni zaviralci

V prvem redu zdravljenja sta odobrena sorafenib (raziskava DECISION) in lenvatinib (raziskava SELECT). Zgoraj navedeni raziskavi faze III sta v primerjavi s placebom podaljšali preživetje brez progressa bolezni (*angl.* progression-free survival - PFS) in objektivni odgovor na zdravljenje, nista pa podaljšali celokupnega preživetja (*angl.* overall survival - OS). Direktna primerjava med sorafenibom in lenvatinibom v okviru klinične raziskave ni bila nikoli narejena, tako da vrstni red njune uporabe ni dorečen. V raziskavi DECISION je bil PFS v roki s placebom 5,8 meseca, v roki s sorafenibom pa je bil 10,8 meseca (razmerje ogroženosti (RO) 0,59; 95% interval zaupanja (IZ) 0,45 – 0,76; $p < 0,0001$). Objektivni odgovor pri sorafenibu je bil 12,2%, stabilno bolezen je imelo 41,9% bolnikov [4]. V raziskavi SELECT je lenvatinib podaljšal PFS kar za 14,7 meseca: iz 3,6 na 18,3 meseca (RO 0,21; 99% IZ, 0,14–0,31; $p < 0,001$). Objektivni odgovor je bil pri 64,7% (1,5% kompletna remisija, ostalo parcialna remisija) in stabilna bolezen pri 23% [5]. V obeh raziskavah je bilo dovoljeno ob progresu po zdravljenju s placebom bolnika zdraviti s študijskim zdravilom sorafenibom ali lenvatinibom (t.i. „cross-over“). Naredili so še analizo OS, kjer so tako zdravljenje upoštevali. V tej analizi je lenvatinib pokazal podaljšanje OS (RO 0,53; 95% IZ 0,34 – 0,82), sorafenib pa ne (RO 0,77;

95% IZ 0,58 – 1,02) [6, 7]. Tudi retrospektivne raziskave iz realnega sveta kažejo na nekoliko daljši PFS pri lenvatinibu v primerjavi s sorafenibom [8]. Zdravili se nekoliko razlikujeta tudi v neželenih učinkih: oba povzročata drisko, utrujenost in izgubo telesne teže. Pri sorafenibu se pogosteje pojavi sindrom roka-noga, pri lenvatinibu pa hipertenzija in proteinurija in podaljšanje QTc intervala [5].

ESMO smernice zaključujejo, da na podlagi trenutno razpoložljivih dokazov ni mogoče določiti optimalnega zaporedja. Odločimo se za vsakega bolnika posebej in upoštemo verjetnosti odgovora in varnostni profil zdravila [2]. Zaradi podatkov iz realnega sveta in podatkov o OS dobrobiti ob upoštevanju „cross-over“ pa npr. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smernice kot prvo opcijo pri RAI-R raku ščitnice dajejo prednost lenvatinibu pred sorafenibom [9].

Po progresu na sorafenib in/ali lenvatinib je na voljo zdravljenje s kabozantinom. V randomizirani raziskavi faze III (COSMIC-311) so preučevali cabozantinib v primerjavi s placebom. PFS je bil pri zdravljenju s kabozantinibom za 9,1 meseca daljši (11 mesecev napram 1,9 meseca pri placebo). S kabozantinibom je imelo 11% bolnikov objektivni odgovor, 69% stagnacijo bolezni. Najpogostejši neželeni učinki so bili palmareplantarna eritrodizesteziya, hipertenzija in utrujenost [10].

Tabela 1: Multikinazni zaviralci za zdravljenje napredujočega radiojod rezistentnega diferenciranega raka ščitnice

Zdravilo	Raziskava (faza)	Objektivni odgovor	Mediana PFS (meseci)	Podaljšanje PFS	Mediana OS (meseci)	Neželeni učinki
Prva linija zdravljenja						
Lenvatinib	SELECT (faza III) ^f	64,8%	18,3	14,7	Ni znano	driska, utrujenost, izguba telesne teže, hipertenzija, proteinurija, podaljšanje QTc intervala
Sorafenib	DECISION (faza III) ^g	12,2%	10,8	5	Ni znano	driska, utrujenost, izguba telesne teže, sindrom roka-noga
Druga linija zdravljenja						
Kabozantinib	COSMIC-311 (faza III) ^g	11%	11	9,1	19,4	palmoplantarna eritrodizesteziya, hipertenzija in utrujenost

Tarčna zdravila

Z napredkom medicine in dostopnostjo genskega sekvencioniranja tumorja so se razširile možnosti tudi za tarčno zdravljenje morebitnih gonilnih mutacij RAI-R raka ščitnice. NCCN smernice že ob diagnozi RAI-R bolezni svetujejo molekularno testiranje na morebitne somatske mutacije v tumorju (mutacije genov ALK, NTRK, BRAF in RET fuzije, na pomanjkanja popraviljanja neusklajenosti (angl. impaired DNA mismatch repair – MMR), mikrosatelitne nestabilnosti (*angl.* microsatellite instability – MSI) in mutacijskega bremena tumorja (*angl.* tumor mutation burden – TMB), torej za tiste tarče, kjer je na voljo uspešno tarčno zdravljenje. Povzetek je prikazan v Tabeli 2.

Zaviralci BRAF

Ob prisotnosti mutacije BRAF V600E se je izkazalo uspešno zdravljenje z dabrafenibom in trametidinom ter dabrafenibom v monoterapiji [11] ali vemurafenibom [12]. Rezultati z dabrafenibom in trametidinom se nanašajo na raziskavo faze II, kjer je bil pri RAI-R raku ščitnice PFS 15,1 meseca in objektivni odgovor 48% s kombinacijo dabrafeniba in trametidina in z dabrafenibom v monoterapiji PFS 10,7 meseca z objektivnim odgovorom 42% [11]. Pri vemurafenibu je bil PFS daljši, če še niso prejeli predhodno multikinaznih kinaznih zaviralcev (PFS 18,2 meseca in objektivni odgovor 38%), kot če so jih že prejeli (PFS 8,9 meseca in objektivni odgovor 27%) [12].

Zaviralci RET

Pri papilarnem karcinomu ščitnice ima 6% tumorjev fuzijo RET, kar omogoča tarčno terapijo z RET zaviralcema selperkatinibom ali pralsetinibom. V raziskavi faze I/II (LIBRETTO-001), ki je vključevala različne rake, je bil objektivni odgovor na selperkatinib pri 8 bolnikih z RAI-R rakom 100%, 6 bolnikov je imelo trajanje odgovora vsaj 6 mesecev. Najpogostejši neželeni učinki so bili suha usta, hipertenzija, utrujenost in zvišane transaminaze [13, 14]. Pralsetinib je bil preizkušan v raziskavi faze I/II (ARROW). Devet bolnikov z RAI-R rakom je imelo objektivni odgovor v 89% in 86% je imelo dolgotrajni odgovor (>12 mesecev). Najpogostejši neželeni učinek je bila hipertenzija, dodatno pa še anemija ter bolečine v mišicah in kosteh. V 4% je bil ugotovljen pneumonitis [15]. V Sloveniji je dostopen le selperkatib po progresu na multikinazne inhibitorje (2. linija zdravljenja).

Tabela 2: Pregled tarčne terapije pri radiojod rezistentnem diferenciranem raku ščitnice

Genska alteracija	Zdravilo	Raziskava (faza)	Objektivni odgovor	Mediana PFS (meseči)	Mediana OS (meseči)	Neželeni učinki
Mutacija BRAF V600E	Dabrafenib	Faza II/III	42%	10,7	Ni znano	glavobol, vročina, utrujenost, inapetenca, kašelj, bruhanje, driska, bolečine v mišicah in sklepih, alopecija, kožne spremembe
	Dabrafenib + trametidin		48%	15,1		
	vemurafenib	Faza II/III	38% (MKI naivni) 27% (predhodno zdravljeni)	18,2 8,9	Ni znano	enaki kot pri dabrafenibu
RET fuzija	Selperkatinib	LIBRETTO-001 Faza I/III/IV	100% 79%	DOR>6 pri 75% (MKI-naivni) DOR 18,4 (predhodno zdravljeni)	Ni znano	suha usta, hipertenzija, utrujenost in zvišane transaminaze
	Pralsetinib	ARROW15 Faza I/II	89%	DOR>12 mesecev pri 86% (predhodno zdravljeni)		hipertenzija, dodatno pa še anemija ter bolečine v mišicah in kosteh, pneumonitis (4%)
NTRK fuzija	Entrectinib		53,8%	19,9		inapetenca, glavobol, bolečine v mišicah, utrujenost
	Larotrectinib		86%	2-letni PFS: 84%	2-letni OS: 92%	enako kot pri entrectinibu

Opomba: **NTRK** – neurotropni receptor tropomiozinske kinaze; **RET** – preurejen med transfekcijo (iz *angl.* rearranged during *transfection*); **DOR** – trajanje odgovora (*angl.* duration of response).

Zaviralci neurotropnega receptorja tropomiozinske kinaze (NTRK)

Pri 6% odraslih bolnikih s papilarnim rakom ščitnice je prisotna NTRK fuzija. Poznamo dva zaviralca NTRK – larotektinib in entrekatinib. Pri 20 bolnikih z RAI-R rakom, preučevanih v raziskavah faze I/II je bil objektivni odgovor na larotektinib 86%, in 2-letni PFS je bil 84% [15]. Za entrekatinib imamo podatke iz skupne analize raziskav faz I/II, kjer je bilo tudi 21 bolnikov z diferenciranim rakom ščitnice (papilarnim ali folikularnim) in je bil objektivni odgovor 76%. Median PFS je bil 19,9 mesecev [16].

Zaviralci ALK

ALK fuzija je prisotna pri 1-3% papilarnih karcinomov ščitnice. V literaturi so posamezni primeri, kjer poročajo o učinkovitosti zdravljenja z alektinibom, krizotinibom in lorlatinom [3].

Zaviralci ROS1

ROS1 fuzija je zelo redka; v primeru odkritja te spremembe je možen poskus zdravljenja z ROS1 zaviralci.

Agnostično zdravljenje s pembrolizumabom

Zdravljenje z zaviralcem kontrolnih točk pembrolizumabom prihaja v poštev v primeru visokega TMB (≥ 10 mutacij na megabazo), visoko mikrosatelitno nestabilnostjo ali pri tumorjih s pomanjkljivim popravljanjem DNK pri bolnikih, kjer je izčrpano vso standardno zdravljenje. V raziskavi faze II na 103 bolnikih z diferenciranim rakom ščitnice (KEYNOTE-158) je zdravljenje s pembrolizumab pokazalo objektivni odgovor pri 6,8 % bolnikov, neodvisno od statusa liganda programirane celične smrti (*angl.*

programmed death-ligand 1 – PD-L1), vendar pa je bilo srednje trajanje odgovora dolgo (18,4 meseca). Mediana PFS je bil 4,2 meseca, mediana OS pa 34,5 meseca [17].

Zaključek

V zadnjih letih se je repertoar zdravil za zdravljenje RAI-R raka ščitnice iz dosedanjih lenvatiniba in sorafeniba bistveno razširil. Poleg možnosti zdravljenja s tretjim multitarčnim zaviralcem kinaz kabozantinibom je na voljo nekaj novih tarčnih zdravil, ki pa jih lahko prejme le peščica bolnikov z izraženo mutacijo BRAF V600E, fuzijo RET in NTRK. Ne gre pozabiti tudi na agnostično indikacijo za zdravljenje s pembrolizumabom pri visokem bremenu mutacij v tumorju (≥ 10 mutacij na megabazo), visoki mikrosatelitni nestabilnosti ali pri tumorjih s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja DNK.



Reference

1. Rak v Sloveniji 2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2023; dostopano 31. 10. 2024
2. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7):674-684.
3. Yun KM, Cohen EEW. An Era of Advances in Systemic Therapies for Advanced Thyroid Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2024;20(7):899-906.
4. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. 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.
5. Kim M, Jin M, Jeon MJ, et al: Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid

carcinoma: Real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid* 33:91-99, 2023.

6. Brose M, Jarzab B, Elisei R, et al: Final overall survival analysis of patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAI-rDTC) treated with sorafenib in the phase 3 DECISION trial: An exploratory crossover adjustment analyses. *Ann Oncol* 27:vi329, 2016
7. Guo M, Sherman S, Wirth L, et al: 2805 Overall survival gain with lenvatinib vs. placebo in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): An updated analysis. *Eur J Cancer* 51: S559, 2015
8. Kim M, Jin M, Jeon MJ, et al: Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: Real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. *Thyroid* 33:91-99, 2023
9. [thyroid.pdf \(nccn.org\)](https://www.nccn.org/pdf/thyroid.pdf); dostopano 3. 11. 2024
10. 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.
11. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al: Dabrafenib versus dabrafenib 1 trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, openlabel multicenter trial. *Thyroid* 32:1184-1192, 2022
12. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al: Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: A nonrandomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:1272-1282, 2016
13. Bradford D, Larkins E, Mushti SL, et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid Cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res.* 2021;27(8):2130-2135.
14. 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.
15. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Oct;9(10):e4. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00247-3]. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(8):491-501.

16. 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.
17. Oh DY, Algazi A, Capdevila J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer.* 2023;129(8):1195-1204.