

ONKOLOGIA

Musimy być gotowi na lawinowy wzrost zachorowań na raka tarczycy

– Rak tarczycy w ostatnich trzech dekadach zadziwia niebywałą tendencją wzrostową zachorowań. Musimy się dobrze przygotować do opieki nad lawinowo zwiększającą się liczbą pacjentów. Potrzebujemy nowoczesnych terapii w drugiej linii leczenia – przestrzega prof. dr hab. n. med. Aldona Kowalska, kierownik Kliniki Endokrynologii w Świętokrzyskim Centrum Onkologii, konsultant dla województwa świętokrzyskiego w dziedzinie endokrynologii.

Zwiększa się zachorowalność na raka tarczycy. Jaka jest epidemiologia tego nowotworu?

Zagadnienie epidemiologii nowotworów jest przedmiotem obserwacji naukowców na całym świecie. Rak tarczycy w ostatnich trzech dekadach zadziwia niebywałą tendencją wzrostową zachorowań, odnotowywaną w rejestrach epidemiologicznych wszystkich krajów. Współczynnik zapadalności na raka tarczycy rośnie najszybciej ze wszystkich nowotworów. Z danych GLOBOCAN wynika, że w 2020 r. na całym świecie zdiagnozowano ponad 580 tys. nowych przypadków raka tarczycy. To dziewiąty najczęstszy występujący nowotwór na świecie. W Polsce notujemy rocznie ok. 5 tys. nowych zachorowań. W ostatnich dekadach nastąpiło potrojenie liczby rozpoznań, przy czym kobiety chorują cztery razy częściej niż mężczyźni. Najwięcej zachorowań przypada na 4.–5. dekadę życia, chociaż ten nowotwór często występuje u młodych dorosłych, a także u dzieci. Epidemiologii raka tarczycy poświęcamy tak wiele uwagi, ponieważ chcemy zrozumieć to zjawisko, żeby dobrze przygotować się do opieki nad gwałtownie narastającą liczbą pacjentów.

Co jest przyczyną tak dużego wzrostu zachorowań?

Bierzemy pod uwagę dwa czynniki: po pierwsze zwiększoną wykrywalność choroby, po drugie faktyczny wzrost liczby zachorowań. Od określenia przyczyn wzrostu zachorowań zależą strategie postępowania. Dlatego z uwagą pochylamy się nad tym problemem.

Jakie czynniki wpływają na zachorowanie na raka tarczycy?

Są to czynniki genetyczne oraz środowiskowe. Do czynników środowiskowych, które mogą wpływać na zwiększoną zapadalność na raka tarczycy, należy ilość jodu w diecie. Zarówno niedobór tego pierwiastka, jak i jego nadmiar może się przyczynić do nowotworzenia. Polska należy do krajów, w których zasoby jodu w środowisku naturalnym są ograniczone, a w konsekwencji

jego spożycie jest niewystarczające. Z tego powodu konieczne jest stałe prowadzenie programów wzbogacających dietę Polaków w ten pierwiastek. Obecnie dzięki powszechnemu, obligatoryjnemu jodowaniu soli kuchennej uzyskaliśmy prawidłową podaż jodu na poziomie populacyjnym, ale przerwa w prowadzeniu tego programu mogła się przyczynić do wzrostu częstości występowania wola i nowotworów tarczycy. W latach niedoboru jodu obserwowaliśmy więcej raków pęcherzykowych tarczycy, bardziej agresywnych, trudniejszych do leczenia. W momencie przywrócenia programu profilaktyki jodowej dominującym typem nowotworów tarczycy stał się lepiej rokujący rak brodawkowaty. Kolejnym czynnikiem jest narażenie na promieniowanie jonizujące obejmujące tarczycę. Odnotowujemy pojawianie się raka tarczycy u osób poddawanych w dzieciństwie radioterapii z powodu chłoniaków czy ziarnicy. Obserwacje z terenów Ukrainy, gdzie doszło do awarii elektrowni w Czarnobylu, pokazały, że gwałtownie zwiększyła się zapadalność na raka tarczycy u dzieci. Poza tym środki chemiczne, szczególnie zmniejszające palność, oraz zanieczyszczenia środowiska mają działanie stymulujące nowotworzenie. Pewną rolę przypisuje się także otyłości, która dotyka coraz liczniejsze grupy zarówno dorosłych, jak i dzieci. I w końcu dochodzą do tego predyspozycje genetyczne, na które nakładają się wymienione czynniki środowiskowe.

Które geny odpowiadają za nowotwory tarczycy?

Dużo już wiemy na temat dziedziczenia raka rdzeniastego tarczycy, za którego powstanie odpowiadają głównie mutacje w onkogenie RET. Są one już dobrze poznane i opisane. Potrafimy badać i przewidywać wystąpienie raka tarczycy u osób, które odziedziczyły zmutowany gen. W zróżnicowanych rakach tarczycy (*differentiated thyroid carcinoma* – DTC) dochodzi natomiast do dziedziczenia wielogenowego, kiedy nie możemy wyodrębnić jednego dominującego czynnika genetycznego. Przy czym szacuje się, że DTC stanowi 90–95 proc.

”
W Polsce ok. 50–60 pacjentów rocznie wymaga terapii z powodu oporności na jod radioaktywny. Myślę, że leczenie tych chorych nie będzie stanowić dużego obciążenia dla NFZ, dlatego pilnie oczekujemy programu lekowego

wszystkich przypadków raka tarczycy, a większość to przypadki sporadyczne, bez udokumentowanego rodzinnego występowania choroby.

Dysponujemy coraz lepszymi metodami diagnostycznymi, co pozwala rozpoznawać wczesne postacie nowotworów. Na ile to wpływa na wzrost epidemiologii?

Poprawa diagnostyki bez wątpienia jest w znacznej części odpowiedzialna za obserwowany wzrost liczby rozpoznania raka tarczycy. A ponieważ tarczycza jest położona dość powierzchownie, staje się doskonałym obiektem do obrazowania różnymi metodami, czasami przy okazji diagnostyki nakierowanej na inne narządy. Szerszy dostęp do badań diagnostycznych daje nam możliwość rozpoznania nowotworu w początkowym stadium zaawansowania, co jest korzystne, ale niesie ze sobą także zagrożenie wykrywania nowotworów, które przez całe życie mogłyby pozostawać „w uśpieniu” i nigdy nie zagrozić życiu naszych pacjentów. Z epidemiologicznego punktu widzenia dowodem na udział poprawy wykrywalności we wzroście współczynnika zachorowań jest wzrost liczby przypadków w niskich stadiach zaawansowania klinicznego oraz brak wzrostu śmiertelności z powodu danego typu raka – i tak do niedawna było w raku tarczycy. W ostatnich latach jednak w niektórych rejestrach onkologicznych zaczynamy obserwować niewielki przyrost liczby zgonów oraz nowotworów w wyższych stadiach zaawansowania. Nie wiemy do końca, dlaczego tak się dzieje. Tej sytuacji musimy się bacznie przyglądać i być na nią przygotowani.

Jak medycyna radzi sobie z dużym wzrostem liczby rozpoznania raka tarczycy?

Lekarze muszą zmierzyć się z tą nową sytuacją i decydować o postępowaniu terapeutycznym, co wcale nie jest łatwe. Trzeba bowiem wiedzieć, że niewielkie, wykrywane często przypadkowo zmiany nowotworowe w wielu przypadkach nie wpływają na życie pacjentów. Mamy kilka prac naukowych, gdzie dokonano autopsji, czyli po-

śmiertnych badań tarczycy u osób, które zmarły z zupełnie innych przyczyn, nie wiedząc nawet, że jakaś patologia tarczycy u nich występuje. Okazało się, że nawet co trzeci badany miał ogniska mikro-raka tarczycy. Jednocześnie jednak obserwujemy przypadki zaawansowanych, dość szybko postępujących raków tarczycy, które dają przerzuty i stają się przyczyną śmierci. Obecnie nieznane są czynniki pozwalające jednoznacznie przewidzieć przebieg choroby. Nie wiemy, jak zachowa się to małe ognisko nowotworowe – czy faktycznie będzie pozostawało bez progresji latami, czy też choroba będzie miała bardziej agresywny przebieg. Zastanawiamy się, jaki powinien być próg interwencji lekarskiej w tej sytuacji i jaki powinien być jej zakres.

Jaka jest odpowiedź na to pytanie?

Nie znamy jeszcze odpowiedzi. Najlepszym rozwiązaniem wydaje się personalizacja terapii, czyli indywidualne podejmowanie decyzji o zakresie leczenia zależnie od wielkości rozpoznanej choroby, stanu zdrowia pacjenta i jego preferencji. Podobny problem mają urologi, jeśli chodzi o diagnostykę raka prostaty. To też jest częsty nowotwór i często wykrywany dzięki programom przesiewowym. W wielu przypadkach nie progresowałby i nie wpływał na życie ludzi. Oczywiście, cieszy nas diagnozowanie zmian w początkowym stadium zaawansowania, ale z drugiej strony musimy odpowiednio reagować na te nowe zjawiska.

Co wynika z wytycznych na ten temat?

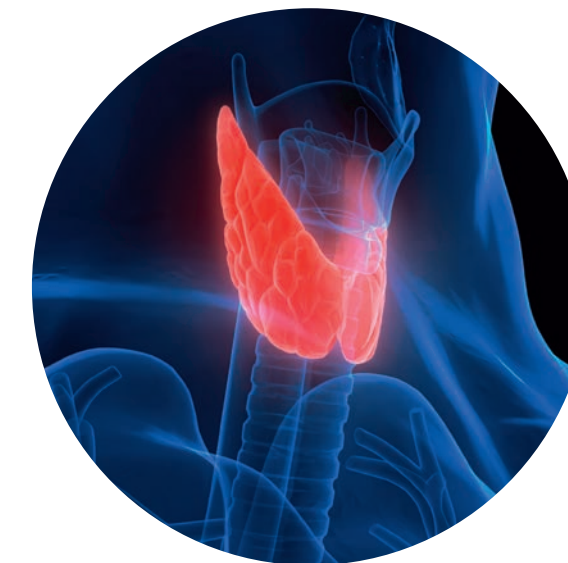
Amerkańscy naukowcy rekomendują, aby w przypadku małych zmian w tarczycy nie wykonywać biopsji i monitorować je w USG, natomiast diagnostykę cytologiczną prowadzić przy większych rozmiarach ognisk lub występowaniu podejrzanych o przerzuty węzłów chłonnych. Eksperti z Japonii natomiast zalecają wprowadzenie wykłycznej obserwacji rozpoznanych w biopsji ognisk raka wielkości do 1 cm zamiast natychmiastowej operacji. Tylko kilka procent takich zmian wykazuje tendencję do wzrostu czy do dawania przerzutów do węzłów chłonnych. Jeżeli będziemy chorych monitorować, to uchwycimy moment progresji i tylko 5–7 proc. pacjentów będzie wymagało leczenia, a ogromna większość pozostanie wyłącznie pod kontrolą. Należy zaznaczyć, że terapia raka tarczycy nie jest wolna od ryzyka działań niepożądanych. Interwencja chirurgiczna może uszkodzić nerwy krtaniowe wsteczne lub spowodować niedoczynność przytarczyc. Terapia



Fot. Archiwum Pływalnie

”
W rekomendacjach czytamy, że pewne typy raka w niższym stadium zaawansowania mogą podlegać obserwacji, jednak w zdecydowanej większości przypadków pacjenci i lekarze wolą podjąć działania terapeutyczne zmierzające do pozbycia się ogniska nowotworu jak najszybciej

jodem radioaktywnym pogarsza pracę ślinianek i gruczołów łzowych, a nawet może powodować nieco większą zapadalność na inne nowotwory. Dlatego konieczne jest rozważne podejście, żeby leczenie nie było gorsze od choroby. Ciekawym przykładem są doświadczenia Korei Południowej, kraju bogatego, z dobrze funkcjonującą medycyną, w którym wprowadzono program skriningowy raka tarczycy. Okazało się, że



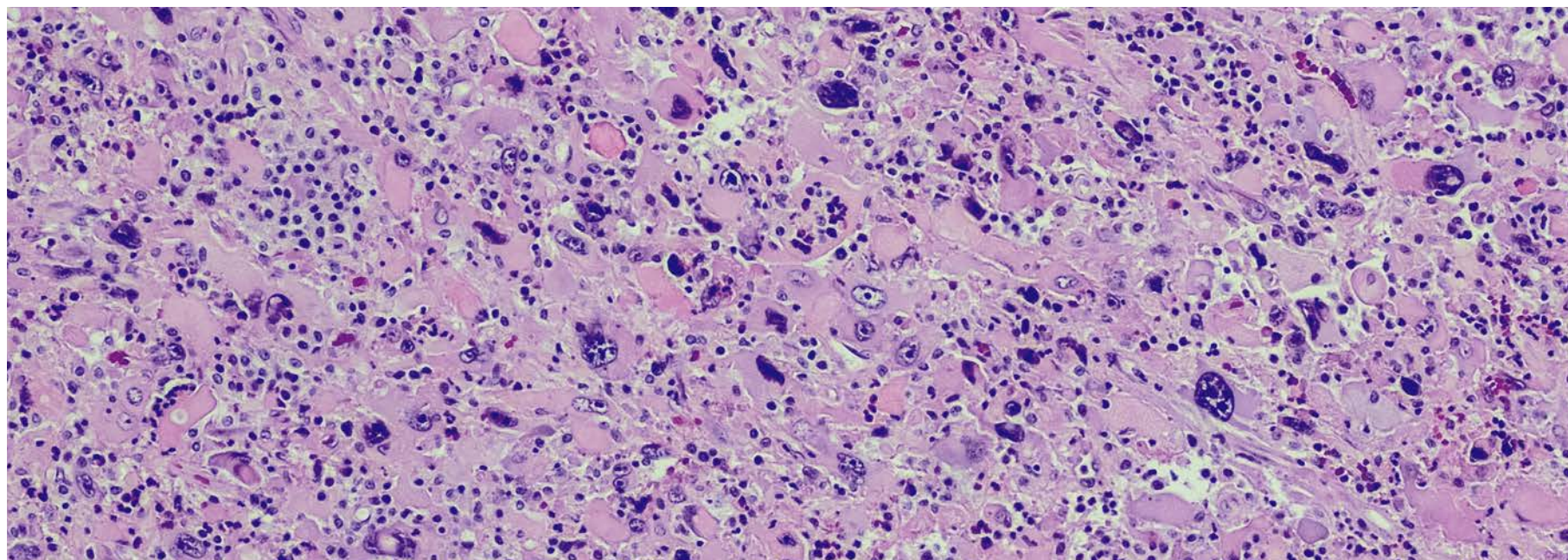
Fot. iStockphoto

lawinowo zaczęła narastać rozpoznawalność tego nowotworu. Koreańscy musieli dobudować oddziały szpitalne, żeby sprostać zadaniu leczenia tak wielu chorych z rakiem tarczycy. Po kilkunastu latach trwania programu powołali komisję, aby ocenili, czy takie postępowanie jest korzystne dla pacjentów. Eksperti wykazali, że skrining nie przyczynił się do zmniejszenia śmiertelności z powodu raka tarczycy i zalecieli jego zaprzestanie. Przyglądamy się temu, co się działo w Korei, i widzimy, że podobne zjawisko zachodzi w Europie. Aparaty diagnostyczne są coraz lepszej jakości i coraz bardziej dostępne, pacjenci coraz lepiej wyedukowani medycznie i chętniej poddają się badaniom kontrolnym. To sprawia, że badania tarczycy wykonywane są często i część z nich kończy się rozpoznaniem raka.

Jakie strategie postępowania stosuje się w Polsce?

Dyskutujemy o tym na licznych konferencjach i kongresach. Jeszcze nie ma powszechnej akceptacji ani w środowisku lekarskim, ani w gronie pacjentów, żeby chorobie nowotworowej tarczycy przyglądać się spokojnie. W rekomendacjach czytamy, że pewne typy raka w niższym stadium zaawansowania mogą podlegać obserwacji, po uzgodnieniu tej decyzji z pacjentem, jednak w zdecydowanej większości przypadków pacjenci i lekarze wolą podjąć działania terapeutyczne zmierzające do pozbycia się ogniska nowotworu jak najszybciej. Jeśli decydujemy się na interwencję, to musimy dostosować leczenie do stadium zaawansowania raka i wdrażać mniej rozległe metody operacji oraz rezygnować z terapii radiojodem w przypadku niewielkiego zaawansowania choroby. Takie postępowanie jest onkologicznie wystarczające, a powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań i chorobowości związanej z leczeniem. Inaczej podejźmy do zaawansowanych nowotworów. Tu walczymy o życie chorego. W tym przypadku leczenie musi być bardziej rozległe, czyli polegające na całkowitym wycięciu tarczycy z węzłami chłonnymi szyi. Konieczne jest także leczenie uzupełniające z zastosowaniem jodu radioaktywnego. Zróżnicowane raki tarczycy, a także ich przerzuty, aktywnie kumulują w sobie jod radioaktywny, który po zgromadzeniu w komórkach raka ulega przemianom z emisją promieniowania niszczącego te komórki. U większości pacjentów takie postępowanie prowadzi do wyleczenia choroby nowotworowej. Niestety nie u wszystkich.

ONKOLOGIA



Fot. iStockphoto

Około 5–15 proc. pacjentów ze zróżnicowanym, zaawansowanym, przerzutowym rakiem tarczycy nie odpowiada na leczenie izotopowe. Jakie są możliwości terapii tej grupy chorych?

W tej grupie, mimo początkowo stwierdzanego gromadzenia izotopu, pojawia się oporność na działanie jodu radioaktywnego. Pomimo leczenia nie dochodzi do regresji zmian nowotworowych lub nawet pojawiają się kolejne przerzuty. Pacjenci, u których rozwija się oporność na radiojod, mają złe rokowanie, ze średnim szacowanym przeżyciem wynoszącym 3–5 lat. Ci chorzy są najtrudniejsi w leczeniu i stanowią podmiot naszej szczególnej troski, bo musimy szukać innych narzędzi terapeutycznych, żeby zatrzymać chorobę. Ostatnie lata przyniosły ogromny postęp w leczeniu onkologicznym, myślę tu o terapiach ukierunkowanych molekularnie, które rozwijają się na naszych oczach i dają nadzieję na leczenie chorym, dla których do niedawna nie było już ratunku. Rozwój genetyki medycznej powoduje zmiany w rozumieniu onkologii. Zaczynamy patrzeć na nowotwór nie przez pryzmat wyglądu komórek czy pochodzenia narządowego, lecz sięgamy w głąb jądra komórkowego i przyglądamy się zaburzeniom molekularnym. Szukamy tych genów, które zostały zmienione, nadmiernie aktywowane czy przeciwnie – wyciszone. Wiele nowotworów różnorodnie ma zbliżone podłoże molekularne i możemy je leczyć tymi samymi cząsteczkami. W niektórych z nich mamy bardzo silne mutacje onkogenne. Jest to korzystne z punktu widzenia terapii, bo zablokowanie tego jednego zmutowanego genu zwykle daje spektakularną poprawę. I takie nowoczesne leki mamy w rakach związanych z mutacją w genie *RET* czy rearanżacją genu *NTRK*.

W większości przypadków DTC nie ma jednego silnego onkogeny, natomiast dochodzi do nadekspresji wielu czynników, tzw. kinaz tyrozynowych, które pobudzają podziały komórkowe, zwiększają rozwój naczyń krwionośnych w nowotworze i jego zdolność do przerzutowania. Dysponujemy lekami hamującymi działanie tych aktywowanych nadmiernie kinaz. Po inhibitory kinaz tyrozynowych sięgamy właśnie wtedy, kiedy zastosowane po operacji uzupełniające leczenie jodem radioaktywnym jest nieefektywne. Drugą

grupę stanowią chorzy, u których miejscowe zaawansowanie raka nie pozwala na podjęcie leczenia operacyjnego. Musimy powiedzieć, że leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych jest leczeniem wydłużającym czas do progresji choroby, nie daje ono możliwości pełnego wyeliminowania raka.

Jaka jest dostępność nowoczesnych terapii dla chorych na raka tarczycy z opornością na leczenie jodem promieniotwórczym?

W Polsce mamy program lekowy poświęcony pacjentom z rakiem tarczycy opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Na razie finansowany jest w nim jeden lek. U części pacjentów mimo zastosowanej terapii, po początkowej odpowiedzi na leczenie, dochodzi do progresji choroby w postaci zwiększenia wielkości leczonych przerzutów czy pojawienia się nowych ognisk nowotworowych. Leczenie onkologiczne czasami przypomina gonienie króliczka, który mimo naszych starań wciąż się nam wymyka. Powstają mutacje oporności, które pozwalają komórkom nowotworowym obejść zablokowany przez lek szlak przekazywania sygnałów wzrostowych. Jeśli dochodzi do progresji choroby, konieczna jest zmiana strategii leczenia i sięgnięcie po lek z drugiej linii.

Dzisiaj w przypadku raka tarczycy mamy ograniczone możliwości w tym zakresie, ponieważ nie ma innych leków finansowanych ze środków publicznych. Furtką, z której korzystamy w takich sytuacjach, jest ratunkowy dostęp do technologii lekowych. Świetnie, że istnieje to narzędzie, które pozwala na finansowanie ze środków publicznych leków dla indywidualnego pacjenta w sytuacji, gdy dostępne refundowane technologie lekowe zostały wykorzystane i okazały się nieskuteczne. Przygotowanie takiego wniosku wcale nie jest łatwe, wymaga od lekarzy poświęcenia czasu na czynności biurokratyczne, uzyskania akceptacji konsultanta wojewódzkiego lub krajowego z danej dziedziny. Wolelibyśmy, żeby te leki były refundowane i w prostszy sposób dostępne dla naszych chorych. W Polsce ok. 50–60 pacjentów rocznie wymaga terapii z powodu oporności na jod radioaktywny. Myślę, że leczenie tych chorych nie będzie stanowić dużego obciążenia finansowego dla Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego też pilnie ocze-

”
Terapia drugiej linii w zróżnicowanych rakach tarczycy powinna się stać jednym z refundacyjnych priorytetów onkologicznych na rok 2023

kujemy na rozszerzenie programu lekowego o kolejne leki.

Na jakie leki w drugiej linii czekają pacjenci i lekarze?

Na świecie są zarejestrowane co najmniej dwa inne preparaty do leczenia DTC. Niestety nie są one dostępne dla polskich pacjentów. Leki te hamują liczne receptorowe kinazy tyrozynowe związane ze wzrostem nowotworu, angiogenezą, opornością na leki i tworzeniem przerzutów. W badaniach klinicznych wykazano, że istotnie poprawiają przeżycie wolne od progresji w stosunku do placebo – także u chorych z progresją choroby po uprzednim leczeniu pierwszej linii.

Co pokazują badania dotyczące skuteczności tych terapii?

Rekomendacje polskich towarzystw naukowych oraz Narodowej Strategii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka tarczycy u chorych dorosłych zawierają wskazania do sekwencyjnego stosowania terapii ukierunkowanych molekularnie w zaawansowanym raku tarczycy. Eksperti zajmujący się leczeniem raka tarczycy wskazali, że terapia drugiej linii w DTC powinna się stać jednym z refundacyjnych priorytetów onkologicznych na rok 2023. Nie możemy pacjentowi powiedzieć, że nie mamy mu nic do zaproponowania. Nawet jeśli zaawansowanego nowotworu nie uda się wyleczyć, to przy zastosowaniu kolejnych linii leczenia może się on stać chorobą przewlekłą. Naszym celem jest zmniejszenie wielkości zmian nowotworowych i zatrzymanie progresji lub jej spowolnienie. Zaawansowane choroby nowotworowe coraz częściej mogą być leczone jak inne choroby przewlekłe – nadciśnienie czy cukrzyca, kiedy nie mamy narzędzi, żeby je wyleczyć, ale możemy je skutecznie kontrolować. Z nowotworem pacjenci mogą żyć długie lata, ale kluczowa jest dostępność terapii kolejnych linii, pozwalająca na szybką zmianę leczenia w razie progresji.

Rozmawiała Monika Stelmach