

# Molekylär diagnostik ger bättre behandling av tyreoideacancer

## MÖJLIGGÖR MÅLINRIKTAD BEHANDLING AV ANAPLASTISK OCH LÅGT DIFFERENTIERAD TYREOIDEACANCER

Årligen diagnostiseras cirka 700 patienter med sköldkörtelcancer i Sverige. Vanligen rör det sig om differentierad tyreoideacancer, som generellt har mycket god prognos. Anaplastisk tyreoideacancer (ATC) och lågt differentierad tyreoideacancer (PDTC) är sällsynta varianter av högmalign sköldkörtelcancer som växer lokalt infiltrativt, metastaserar tidigt och har hög dödlighet. Eftersom ICD-koden är densamma för all tyreoideacancer kan man inte skilja ut anaplastisk tyreoideacancer från övrig tyreoideacancer i Cancerregistret. Enligt det kirurgiska kvalitetsregistret SQRTPA (Scandinavian quality register for thyroid, parathyroid and adrenal surgery; <https://sqrtpa.se/>) opereras 25-30 patienter för anaplastisk tyreoideacancer varje år, och motsvarande siffra från Nationellt

»Det är dock viktigt att beakta möjligheten av anaplastisk tyreoideacancer vid varje snabbväxande tumör på halsen ...«

kvalitetsregister för tyreoideacancer [1] är 15-20 fall årligen. Att siffrorna skiljer sig åt kan delvis förklaras av varierande täckningsgrad, men incidensen ligger sannolikt högre eftersom många patienter aldrig blir aktuella för kirurgi. Incidensen av lågt differentierad tyreoideacancer är ännu lägre. Det är dock viktigt att beakta möjligheten av anaplastisk tyreoideacancer vid varje snabbväxande tumör på halsen, eftersom handläggningen kräver snabbt omhändertagande.

Förutom hög ålder finns inga kända riskfaktorer för anaplastisk/lågt differentierad tyreoideacancer. I motsats till differentierad tyreoideacancer saknar de samband med exponering för radioaktiv strålning. För båda diagnoserna gäller att flertalet fall utgår från en befintlig differentierad tyreoideacancer genom stegvis ökat antal mutationer [2] (Figur 1). Prognosen för anaplastisk tyreoideacancer är historiskt mycket dålig, med en medianöverlevnad på <12 månader [3]. I Sverige har behandlingsregimen fram till nu varit nästan uteslutande palliativt inriktad för lokal kontroll av tumörväxt på halsen, och patienten dör oftast av metastaserande sjukdom. Lågt differentierad

**Renske Altena**, docent, biträdande överläkare, onkologi och internmedicin, ME bröst-, endokrina tumörer och sarkom, Karolinska Comprehensive Cancer Center, Karolinska universitetssjukhuset Solna  
 ● [renske.altena@ki.se](mailto:renske.altena@ki.se)

**Mikael Nilsson**, professor; föreståndare, Sahlgrenska Centrum för cancerforskning; institutionen för biomedicin, Göteborgs universitet

**Viveka Bergman**, överläkare, onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

**Jakob Dahlberg**, överläkare, sektionen för endokrin- och sarkomkirurgi, Sahlgrenska universitetssjukhuset; institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs universitet

**C Christofer Juhlin**, docent, biträdande överläkare, ME klinisk patologi och cancerdiagnostik, Karolinska universitetssjukhuset Solna

**Jan Zedenius**, professor, överläkare, ME bröst-, endokrina tumörer och sarkom, Karolinska Comprehensive Cancer Center, Karolinska universitetssjukhuset Solna

tyreoideacancer ger inte ett lika dramatiskt insjuknande som anaplastisk tyreoideacancer, men långtidsmortaliteten är hög [4].

**Klinisk bild.** Sköldkörtelcancer upptäcks oftast då patienten söker vård på grund av en palpabel knöl på halsen [5]. De flesta patienter med anaplastisk tyreoideacancer har en hastig debut med snabb (inom dagar/veckor) tillväxande resistens på halsen. Andra kan ha ett mer långsamt förlopp. Handläggning av patienter med misstänkt anaplastisk tyreoideacancer ska alltid betraktas som ett akut onkologiskt ärende [5]. I sammanhanget är det viktigt komma ihåg att >90 procent av palpabla förändringar i sköldkörteln är benigna (till exempel follikulärt adenom eller follikelnodös sjukdom) och att differentierad tyreoideacancer vanligen är långsamt växande tumörer som inte kräver snabbutredning.

**Nya behandlingsmöjligheter.** Den senaste forskningen visar att både molekylär diagnostik och målinriktad behandling av patienter med anaplastisk/lågt differentierad tyreoideacancer genomgått betydande förändringar som inger hopp om förbättrad sjukdomskontroll för denna hårt drabbade patientgrupp. Mot bakgrund av att det nationella vårdprogrammet för sköldkörtelcancer (Regionala cancercentrum i samverkan; 2021), som i första hand rekommenderar dia-

### HUVUDBUDSKAP

- Anaplastisk och lågt differentierad tyreoideacancer är sällsynta tumörer med snabb sjukdomsprogress och dålig prognos.
- Hittills har behandlingen syftat till att uppnå lokal kontroll med radiokemiterapi och därefter kirurgi.
- Nya framsteg inom tumörpatologi, molekylärpatologisk analys samt målinriktade läkemedel medför att patienter med anaplastisk och lågt differentierad tyreoideacancer sannolikt nu kan behandlas mer framgångsrikt.
- Primär kirurgi är aktuell för patienter med resekbala tumörer utan fjärrmetastaser, och kombinationsbehandling med kinashämmare bör vara förstahandsval vid påvisad BRAF<sup>V600E</sup>-mutation.
- Akut multidisciplinär handläggning är avgörande för optimal onkologisk behandlingsplanering.

gnostik med cytologi och primär accelererad strålbehandling med samtidiga cytostatika följd av avlastande kirurgi, ännu saknar rekommendationer avseende detta, sammanfattar vi här det aktuella kunskapsläget samt föreslår en uppdaterad handlägningsplan i

## »Mot bakgrund av att det nationella vårdprogrammet ... ännu saknar rekommendationer avseende detta, sammanfattar vi ... kunskapsläget ...«

konsensus med internationella riktlinjer baserad på data från de senaste kliniska fas 1- och 2-studierna. Den viktigaste utvecklingen som diskuteras närmare i denna artikel baseras på systemisk behandling med BRAF-/MEK-hämmare som även gett oss insikter om betydelsen av primär kirurgi vid resekbala tumörer.

I väntan på att det nationella vårdprogrammet för sköldkörtelcancer revideras är det viktigt att det multidisciplinära teamet som ansvarar för patienter med anaplastisk tyreoideacancer redan nu kan arbeta efter riktlinjer och rekommendationer som stämmer överens med det senaste kunskapsläget och att samtliga vårdgivare som kan komma i kontakt med patienter med anaplastisk eller lågt differentierad tyreoideacancer får möjlighet att uppdatera sig om dessa framsteg. I författarlistan ingår representanter för det nationella vårdprogrammet för sköldkörtelcancer.

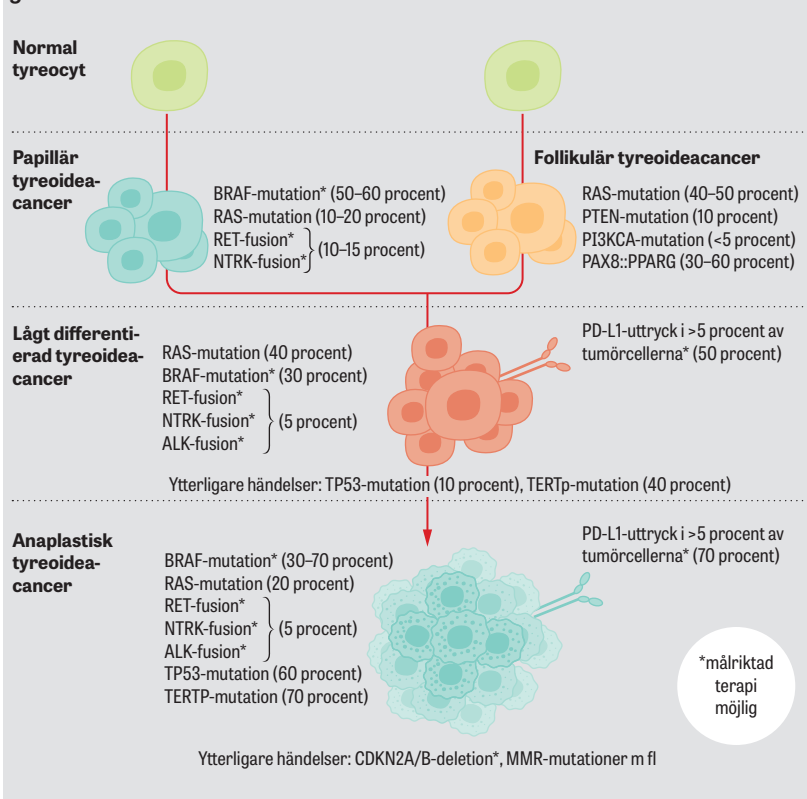
### Tumörbiologi och kliniska tumörstadier

**Histologiska och molekylära kännetecken.** Anaplastisk tyreoideacancer är en odifferentierad tumör med varierande kärnstorlek, utbredd förekomst av mitoser, nekros och invasiv växt. Olika histologiska undergrupper (rabdoid, sarkomatös, jättecellvariant) förekommer och kan ibland förväxlas morfologiskt med lymfom, angiosarkom eller metastaser. Immunoreaktivitet mot vanliga tyreoideamarkörer (TTF1, PAX8 och tyreoglobulin) saknas. Vid tveksamheter kring diagnosen kan eftergranskning av subspecialiserad cytolog och patolog vara av stort värde.

ATC/PDTC som utgår från papillär tyreoideacancer är ofta BRAF-driven, medan ATC/PDTC som utvecklas från follikulär cancer många gånger uppvisar RAS-mutationer (Figur 1). Inaktiverande mutationer som är kopplade till tumörprogression, främst avseende TP53, TERT-promotorn och CDKN2A/B [5-7], är vanliga. Ingen enskild känd molekylär förändring särskiljer anaplastisk från lågt differentierad tyreoideacancer.

**Stadieindelning.** På grund av den mycket dåliga prognosen stadiindelns anaplastisk tyreoideacancer i stadium IVa-c (Tabell 1). Stadium IVa inkluderar primärtumör som är helt begränsad till tyreoidea ( $\leq T3a$ ) och saknar lymfkörtelmetastaser. Stadium IVb inkluderar primärtumörer med extratyreoideal växt och/eller lymfkörtelmetastaser på halsen, medan stadium

**FIGUR 1.** Schematisk översikt av sköldkörtelcancer med underliggande genetiska händelser



**FIGUR 2.** Sammanfattning av minimal diagnostik för kartläggning av utbredning och patologi



IVc innebär att det finns fjärrmetastaser. En större ATC-fallserie klassade 11 procent som stadium IVa, 36 procent som IVb och 53 procent som stadium IVc vid diagnos [3].

Lågt differentierad tyreoideacancer stadiindelns på samma sätt som differentierad tyreoideacancer och redovisas ej närmare här [8].

### Handläggning och diagnostik

Vid misstanke om anaplastisk tyreoideacancer ska patienten utredas skyndsamt, och vid konstaterad

**TABELL 1.** Stadieindelning av anaplastisk tyreoideacancer enligt [29].

Stadium	Tumör (T)	Lymfkörtlar (N)	Fjärrmetastaser (M)
IVa	T1-T3a	N0	M0
IVb	T3b, T4	och/eller N1	M0
IVc			M1
Förtydligande			
	T	N	M
	<p>- pTx: Primärtumören kan inte bedömas</p> <p>- pT0: Inga tecken till primärtumör</p> <p>- pT1: Tumör 2 cm eller mindre, begränsad till tyreoidea</p> <p>- pT1a: Tumör 1 cm eller mindre</p> <p>- pT1b: Tumör större än 1 cm, men inte större än 2 cm</p> <p>- pT2: Tumör större än 2 cm, men inte större än 4 cm i största diameter, begränsad till tyreoidea</p> <p>- pT3: Tumör större än 4 cm i största diameter, begränsad till tyreoidea (pT3a) eller tumör med extratyreoideal invasion endast i mm infrahyoidei («strap muscles») (pT3b)</p> <p>- pT3a: Tumör större än 4 cm begränsad till tyreoidea</p> <p>- pT3b: Tumör som oavsett storlek har extratyreoideal invasion av mm infrahyoidei</p> <p>- pT4: Tumören har extratyreoideal utbredning</p> <p>- pT4a: Tumören har en extratyreoideal utbredning utanför tyreoideas kapsel och invaderar något av följande: subkutan mjukvävnad, larynx, trakea, esofagus eller n laryngeus recurrens</p> <p>- pT4b: Tumören har en extratyreoideal utbredning och invaderar prevertebral fascia, mediastinala kärl eller växer runt a carotis</p>	<p>- pNX *: Regionala lymfkörtlar kan inte bedömas</p> <p>- pNO **: Inga regionala lymfkörtelmetastaser (minst 6 undersökta körtlar)</p> <p>- pN1: Regionala lymfkörtelmetastaser</p> <p>- pN1a: Metastaser i centrala lymfkörtlar/regio VI (pretrakealt, paratrakealt och prelaryngealt/delfiska noden) eller övre/främre mediastinum</p> <p>- pN1b: Metastaser ipsilateralt, bilateralt eller kontralateralt till cervikala (regio I, II, III, IV eller V) eller retrofaryngeala lymfkörtlar</p>	<p>- MX: Fjärrmetastasering kan inte bedömas</p> <p>- M0: Ingen fjärrmetastasering</p> <p>- M1: Fjärrmetastasering</p>

sjukdom ska behandling påbörjas snarast (<48 timmar) utan att standardiserat vårdförlopp initieras. Socialstyrelsen har beslutat att avancerad sköldkörtelcancer inte ska bli föremål för nationell högspecialiserad vård. Däremot rekommenderas nivåstrukturerad vård av patientgruppen till en enhet inom respektive sjukvårdsregion, och därmed bör patienter omedelbart remitteras till närmaste sjukhus med högspecialiserad enhet för sköldkörtelcancer för multidisciplinär handläggning och behandlingsplanering.

Figur 2 sammanfattar minimal diagnostik för att kartlägga sjukdomens utbredning och patologi som underlag för beslut om bästa behandlingsstrategi.

**Minimal bildiagnostik vid misstänkt ATC.** DT hals-toraxbuk med intravenös kontrast är förstahandsvalet för kartläggning av sjukdomsstadium. Vid neurologiska symtom som inger misstanke om hjärnmetastaser bör DT eller MR hjärna utföras. I de fall där primär kirurgi övervägs (se nedan) är <sup>18</sup>F-FDG-PET/DT viktig för att bedöma spridning som inte tydligt framgår av DT. Undersökning med MR av halsen ger likvärdig information som DT hals.

Diagnosen lågt differentierad tyreoideacancer ställs först postoperativt genom ruti-histologisk undersökning av tumörmaterialet. Varken radiologi eller cytologi är primärt vägledande för att diagnostisera lågt differentierad tyreoideacancer.

**Analys vid misstänkt ATC och recidiverande PDTc.** Diagnosen anaplastisk tyreoideacancer kan ställas med finnåls cytologi eller mellannålsbiopsi. Baserat på dagens kunskapsläge rekommenderas i första hand mel-

lannålsbiopsi som ger möjlighet till analys av behandlingsprediktiva markörer för ATC/PDTC enligt följande prioritering:

1. Immunhistokemi med BRAF-VE1-antikropp, som har hög sensitivitet och specificitet för BRAF<sup>V600E</sup>-mutation, vilken förekommer hos 30-70 procent av patienterna med ATC [9].
2. Immunhistokemi för PD-L1 (programmed death ligand 1). 10-30 procent av ATC-tumörer visar starkt membranuttryck av PD-L1 i tumörceller eller lymfocyter. Olika PD-L1-antikroppar förekommer, till exempel klonerna SP263, 22C3, SP142 och E1L3N, men inga rekommendationer avseende klon vid just ATC-analys föreligger ännu.
3. Fokuserad parallell DNA-sekvensering för BRAF-mutationer och ALK/RET/NTRK-fusioner, där de sistnämnda har låg prevalens i ATC/PDTC men är av starkt behandlingsprediktivt värde. Molekylär-analys av mikrosatellit-instabilitet och tumör-mutationsbörda kan även vara av värde inför immunmodulerande behandling.

### Nya möjligheter vid anaplastisk tyreoideacancer

Det är avgörande att alla patienter med anaplastisk tyreoideacancer handläggs multidisciplinärt för att snabbast möjligt komma fram till en individuell behandlingsstrategi. Teamet består av specialister inom tyreoideakirurgi, onkologi, patologi och radiologi. Detsamma gäller för patienter med lågt differentierad tyreoideacancer och avancerad tumör vid diagnos eller progredierande sjukdom efter primär kirurgi. Lokal tumörkontroll är fortsatt avgörande för att förhindra att tillväxt av primärtumören eller lymfkörtelmeta-

staser komprimerar trakea, esofagus och/eller stora halskärl och hotar vitala funktioner.

Vi sammanfattar här diagnostiska och behandlingsmässiga överväganden och diskuterar tillämpningen av de specifika behandlingsmodaliteterna strålbehandling, cytostatika och målriktade läkemedel i detalj (Figur 3, Tabell 2).

**Tumörstadium IVa eller IVb.** Primär kirurgi: reseabilitet bedöms utifrån genomförda radiologiska undersökningar, ibland kompletterad med laryngotrakeoskopi och en samlad klinisk bedömning av erfaren kirurg. I retrospektiva kohorter har patienter som opererats radikalt en bättre långtidsöverlevnad jämfört med icke-opererade [5, 10]. Erfarenhetsmässigt utgör denna grupp en minoritet. Nyttan med kirurgi, utöver att uppnå långvarig sjukdomskontroll för ett fåtal, är framför allt palliativ.

**Preoperativ behandling:** extern strålbehandling i kombination med cytostatika syftar till att krympa en initialt icke-resekel anaplastisk tyreoideacancer och underlätta en eventuell operation [11, 12]. Preoperativ kombinationsbehandling av BRAF-muterade tumörer med BRAF- och MEK-hämmare kan medföra snabb regress och möjliggöra kirurgi [13].

Halskirurgi vid anaplastisk tyreoideacancer innebär en ökad risk för komplikationer inklusive recurrensnervskador. Vid ensidig tumör finns ingen anledning för total tyreoidektomi; målet är i första hand att avlägsna primärtumör och lymfkörtelmetastaser radikalt. Vid radiologisk regress efter onkologisk behandling kan sekundär kirurgi övervägas. Man bör så långt som möjligt undvika trakeostomi, som ofta medför lokala komplikationer till men för patientens livskvalitet.

**Tumörstadium IVc.** Vid anaplastisk tyreoideacancer med spridd sjukdom är det angeläget att göra en noggrann avvägning mellan nytta och risk avseende aktiva behandlingsinsatser. Att avstå onkologisk behandling till förmån för »best supportive care« kan efter individuell bedömning i vissa fall vara rätt beslut, och där kan vårdprogrammet »Palliativ vård« ge vägledning [14].

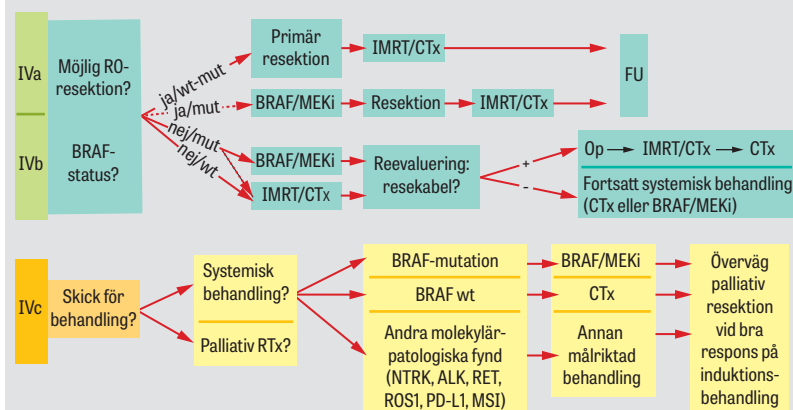
Systemisk behandling med målinriktade läkemedel, särskilt BRAF-/MEK-hämmare, är potentiellt av stort värde för selekterade patienter med anaplastisk tyreoideacancer i stadium IVc och kan förlänga både progressionsfri och total överlevnad [3, 5].

Lokoregional tumörkontroll är mycket betydelsefull vid stadium IVc-sjukdom och kan uppnås genom lokoregional strålbehandling eller tumörreducerande kirurgi, särskilt om inga mutationer vägledande för målinriktad behandling kan påvisas.

## Strålbehandling vid anaplastisk tyreoideacancer

**Dosplanering.** Datortomografi rekommenderas som underlag för 3D-dosplanering. Behandling ges med dynamisk teknik för att uppnå en effektiv dos till tumörområdet samt minimera risken för strålningsrelaterade biverkningar, men kan ges med en enklare dosplan med statiska fält när snabb strålstart bedöms viktig. Behandlingsvolymen inkluderar primärtumören, cervikala lymfkörtlar och fossa supraclavicularis bilateralt samt främre övre mediastinum.

**FIGUR 3.** Tumörstadium – diagnostiska och behandlingsmässiga överväganden



► IMRT = intensitetsmodulerad strålbehandling, BRAF/MEKi = BRAF-/MEK-hämmare, RTx = strålbehandling, CTx = kemoterapi, FU = uppföljning, wt = vildtyp, mut = mutant

**Preoperativ extern strålbehandling.** Förslagsvis ges hypofraktionerad behandling med 3 Gy per fraktion till slutdos 45 Gy med behandling 5 dagar per vecka med samtidiga cytostatika som strålsensibiliserande medel (se nedan).

**Postoperativ extern strålbehandling.** För patienter i ett tillräckligt bra allmäntillstånd kan strålbehandling upp till slutdos på 65-70 Gy, eventuell med veckovis cytostatikabehandling (se nedan), erbjudas. Retrospektiva kohortstudier har visat förlängd överlevnad vid anaplastisk tyreoideacancer med postoperativ strålbehandling eller radiokemoterapi efter R0/R1-resektion av primärtumören [15].

**Extern strålbehandling vid stadium IVc.** För att uppnå lokal kontroll, förebygga obstruktion och förhindra fistulering eller malign sårbildning kan strålbehandling mot tyreoideatumören och eventuella halslymfkörtelmetastaser med 5 Gy i 5 fraktioner till slutdos 25 Gy mot tumörområdet ges, med en rekommenderad marginal på 0,5 cm. Vid symptomgivande metastaser från andra lokaler kan sedvanlig palliativ strålbehandling erbjudas som vid andra cancersjukdomar.

## Kemoterapi vid ATC och PDTC

**Preoperativ cytostatikabehandling.** Som förstahandsval av cytostatika konkomitant med strålbehandling rekommenderas paklitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> som ges veckovis (dag 1, 8, 15), alternativt doxorubicin 20 mg/vecka (dag 1, 8, 15). Det finns inga jämförande studier till stöd för det ena eller andra alternativet; val av preparat får styras av lokal erfarenhet och eventuella kontraindikationer.

Cytostatika har ingen etablerad plats för behandling av lågt differentierad tyreoideacancer.

## Systemisk målinriktad behandling vid ATC och PDTC

**BRAF-/MEK-kinashämmare.** Kombinationsbehandling med specifika BRAF- och MEK-kinashämmare följer samma principer och protokoll som redan är etablerade för andra BRAF-muterade tumörer, till exempel metastaserat malignt melanom. Samtidig behandling

**TABELL 2.** Översikt av målinriktade läkemedel för behandling av ATC/PDTC. Kliniska studier med högsta evidensgraden för respektive mål och läkemedel som är utförda på patienter med ATC och/eller PDTC finns i tabellen.

Mål	Specifik molekylär förändring	Behandling	Antal patienter med ATC	Tidigare systembehandlingar	BRAF-mutationsstatus	Effekt	Evidens	Referens
BRAF	BRAF <sup>V600E</sup>	Dabrafenib och trametinib	36	Ja	Enbart BRAF-mutation	ORR 56 procent (95KI 38,1-72,1), median PFS 6,7 mån, OS 14,5 mån, OS (24 mån) 31,5 procent	Fas 2-korgstudie	17
PD-1/ PD-L1	PD-L1-uttryck (22C3-klonen)	Spartalizumab	42	Ja	Oselekerad	ORR 19 procent, RR PD-L1-positiva gruppen 29 procent, 1-årsöverlevnad PD-L1-positiva gruppen 52,1 procent	Fas 1-/2-studie	18
		Pembrolizumab och lenvatinib	6 ATC 2 PDTC	Ja	Oselekerad	ATC: 66 procent CR, 16 procent SD, 16 procent PD PDTC: PR i båda PFS median 17 mån, OS median 18,5 mån Längst respons vid hög TMB eller PD-L1 CPS >50 procent	Retrospektiv singelcenterstudie	19
NTRK	NTRK1/3-fusion	Larotreklinib	7	Ja	BRAF-mutation och wt	ORR 29 procent	Sammanfogade data från tre fas 1-/2-studier	21
VEGF	-	Lenvatinib	10 studier, totalt 176 patienter	Ja	Oselekerad	15 procent PR 42 procent SD 63 procent sjukdomskontroll 1-årsöverlevnad 18,9 procent	Metaanalys	26
	-	Sorafenib	20	Ja	Oselekerad	PFS median 1,9 månader, 1-årsöverlevnad 20 procent	Fas 2-studie	23
	-	Sunitinib	4	1:a linje	Oselekerad	ORR 0 procent	Fas 2-studie	24
	-	Pazopanib	16	Ja	Oselekerad	Studien stängd i förtid pga dålig respons med progress hos 12 av 16 patienter. Mediantid till sjukdomsprogress 66 dagar	Fas 2-studie	25
ALK/ROS1	ALK-mutation	Krizotinib	1	Ja	BRAF wt		Fallbeskrivning	27
RET	RET-fusion	Selperkatnib	2	Ja	BRAF-mutation och wt	1 patient med SD, 1 patient med PR	Biomarkördriven fas 1-/2-studie	22
mTOR	-	Everolimus	7	Ja	Oselekerad	Median PFS 2,2 mån	Fas 2-studie	28

ORR = allmänna svarsfrekvensen (overall response rate), 95KI = 95 procentns konfidensintervall, PFS = progressionsfri överlevnad, OS = total överlevnad (overall survival), mån = månader, RR = svarsfrekvens (response rate), CR = komplett remission (complete remission), SD = stabil sjukdom (stable disease), PD = progressiv sjukdom, PR = partiell respons, TMB = tumörmutationsbörda, CPS = combined positive score, wt = vildtyp

med MEK-hämmare har visats motverka resistensutveckling mot BRAF-hämmare [16].

Relativt snabb tumörrespons kan förväntas. En fas 2-studie som inkluderade patienter med BRAF<sup>V600E</sup>-mutation oberoende av tumördiagnos visade en tydlig behandlingseffekt av BRAF-hämmaren dabrafenib (Tafinlar; 150 mg × 2) i kombination med MEK-hämmaren trametinib (Mekinist; 2 mg × 1) på tumörprogression [17]. I patientgruppen med anaplastisk tyreoideacancer (n = 36) hade 56 procent en objektiv tumörrespons på behandlingen, och 31,5 procent av patienterna levde efter 24 månader.

BRAF-/MEK-hämmare, i första hand dabrafenib/trametinib, har således en given plats i den terapeutiska arsenalen mot anaplastisk tyreoideacancer och bör övervägas till alla patienter med BRAF-drivande mutation oavsett tumörstadium enligt flödesschemat i Figur 3. För patienter med primärt resekbala tumörer (stadium IVa) kan förväntas att neoadjuvant terapi snabbt krymper primärtumören så att efterföljande

kirurgi blir mindre omfattande. För patienter med lokalt avancerad sjukdom (stadium IVb) finns chans att behandlingen - om den ger tillräcklig regress av primärtumören - tjänar som en överbrygning till eventuell operation. Samma gäller för PDTC-patienter med BRAF-mutation. Även om resultaten verkar lovande bör det dock betonas att denna rekommendation baseras på icke-randomiserade fas 2-studier. Utöver detta är det ur ett hälsoekonomiskt perspektiv viktigt att nämna att behandling med dessa läkemedel är kostsam och bör ges till patienter med tillräckligt gott allmäntillstånd som förväntas kunna dra nytta av medicinerna.

**Immunkontrollpunktshämmare.** PD-1- och PD-L1-antikroppar är numera en hörnsten i systemisk behandling av många solida tumörer. Det finns ett fåtal rapporter om monoterapi och kombination med andra läkemedel vid ATC/PDTC. I en fas 2-studie erhöll 42 patienter med anaplastisk cancer, samtliga med

sjukdomsprogress trots annan systemisk behandling, PD-1-hämmaren spartalizumab var 4:e vecka [18]. Svansfrekvensen var 19 procent för hela gruppen och 35 procent hos patienter med  $\geq 50$  procent PD-L1-uttryck i primärtumören. Inga oförväntade behandlingsrelaterade biverkningar noterades.

Kombinationsbehandling med tyrosinkinashämmaren lenvatinib och PD-1-hämmaren pembrolizumab gav lovande behandlingsresultat för 8 patienter med anaplastisk cancer i en retrospektiv kohortstudie [19]. Vid ESMO-konferensen hösten 2022 presenterades fas 2-studien ATLEP där man prospektivt undersökte samma behandlingskombination med preliminärt jämförbara ännu opublicerade resultat [20]. Det är därför mycket väl möjligt att trippelbehandling med BRAF-/MEK-/PD-1-hämmare kan komma att få en betydelsefull roll vid behandling av anaplastisk tyreoideacancer när resultaten av pågående kliniska studier är validerade och publicerade.

**Andra målinriktade läkemedel.** Tabell 2 sammanfattar vad som hittills utvärderats i kliniska prövningar vid systemisk behandling av ATC/PDTC med hämmare av TRK (tropomyosinkinaser), multireceptor-tyrosinkinaser, RET (rearranged during transfection), ALK (anaplastiskt lymfom-kinas) och mTOR (mammalian target of rapamycin). Behandlingseffekt har observerats för TRK- och RET-hämmare när motsvarande mutationer påvisats i tumören [21, 22]. Behandling med tyrosinkinashämmare, till exempel lenvatinib och sorafenib, som är etablerad vid radiojodrefraktär differentierad tyreoideacancer, har begränsad klinisk nytta för patienter med ATC/PDTC [23-25]. Dock har en metaanalys visat upp till 63 procents sjukdomskontroll av lenvatinib för sammanlagt 176 patienter [26], vilket talar för användbarhet i selekterade fall.

## Radiojodbehandling vid PDTC

Systemisk behandling med radioaktivt jod ( $I-131$ ) har ingen plats vid anaplastisk tyreoideacancer eftersom tumörcellerna saknar jodupptag. Patienter med lågt differentierad tyreoideacancer kan ha behandlingsnytta av adjuvant radiojodbehandling, som då ges

upprepat efter total tyreoidektomi enligt gängse rutiner för motsvarande behandling av differentierad tyreoideacancer. Behandlingsaktiviteten är 3,7 GBq upp till 7,4 GBq vid metastaser. Spårämnesupptag på post-terapeutisk skintigrafi och nedgång i tyreoglobulin-nivåer är tecken på behandlingsrespons och att upprepat radiojodbehandling är indicerad.

## Sammanfattande diskussion

Molekylärgenetikens införande i den moderna patologin samtidigt med utvecklandet av skräddarsydd mediciner har revolutionerat cancervården. Diagnoser som förr uppvisade mycket hög mortalitet vid fjärrspridning är ibland botbara, och utvecklingen går framåt med stormsteg. För patienter med anaplastisk tyreoideacancer är prognosen fortsatt dyster, med en mycket hög mortalitet, och behandlingen är främst palliativt inriktad. Individanpassad diagnostik har dock möjliggjort identifiering av molekyllära förändringar som lämpar sig utmärkt för målinriktad terapi, ibland med häpnadsväckande resultat. I denna översikt belyser vi vikten av proaktiv diagnostik med mutationsanalys för att kunna optimera behandlingen av snabbväxande högmaligna tumörer i sköldkörteln. Vi presenterar ett detaljerat flödesschema för handläggning främst avseende patienter med anaplastisk tyreoideacancer, som kommer att ligga till grund för en uppdatering av vårdprogrammet för samma patientgrupp. Den snabba utvecklingen inom området förutsätter att flödesschemat ses som ett »levande« dokument som uppdateras fortlöpande. Förhoppningen är att varje regionalt centrum för avancerad tyreoideacancer medverkar i den processen i syfte att förbättra vården för alla patienter med denna sällsynta och ännu illavarslande diagnos. ○

- Mikael Nilsson är ordförande för Cancerfondens planeringsgrupp för sköldkörtelcancer. Jakob Dahlberg är ordförande för Nationellt vårdprogram för sköldkörtelcancer.
- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Renske Altena erhåller föreläsningsarvode av Mediahuset AB. Jan Zedenius är oavlönad medicinsk rådgivare för Akiram AB.

*Citera som: Läkartidningen. 2024;121:23108*

## REFERENSER

- Nationellt kvalitetsregister sköldkörtelcancer. <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/skoldkortel/kvalitetsregister/>
- Paulsson JO, Backman S, Wang N, et al. Whole-genome sequencing of synchronous thyroid carcinomas identifies aberrant DNA repair in thyroid cancer dedifferentiation. *J Pathol.* 2020;250(2):183-94.
- Maniakis A, Dadu R, Busaidy NL, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1397-404.
- Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer.* 2006;106(6):1286-95.
- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2021;31(3):337-86.
- Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res.* 2018;24(13):3059-68.
- Stenman A, Yang M, Paulsson JO, et al. Pan-genomic sequencing reveals actionable CDKN2A/2B deletions and kataegis in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(24):6340.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
- Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:790834.
- Segerhammar I, Larsson C, Nilsson IL, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: treatment and outcome over 13 years at one institution. *J Surg Oncol.* 2012;106(8):981-6.
- Tenvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer.* 2002;86(12):1848-53.
- Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, et al. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. *World J Surg.* 1998;22(7):725-30.
- Zhao X, Wang JR, Dad R, et al. Surgery after BRAF-directed therapy is associated with improved survival in BRAFV600E mutant anaplastic thyroid cancer: a single-center retrospective cohort study. *Thyroid.* 2023;33(4):484-91.
- Regionala cancercentrum i samverkan. Palliativ vård. Nationellt vårdprogram. Version 3.4. 30 maj 2023. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/palliativ-vard/vardprogram/>
- Chen J, Tward JD, Shrieve DC, et al. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(5):460-4.
- Ghosh C, Kumar S, Kushchayeva Y, et al. A combinatorial strategy for targeting BRAF-V600E mutant cancers with BRAFV600E inhibitor (PLX4720) and tyrosine kinase inhibitor (ponatinib). *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):2022-36.
- Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33(4):406-15.
- Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2620-7.
- Dierks C, Seufert J, Aumann K, et al. Combination of lenvatinib and pembrolizumab is an effective treatment option for anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2021;31(7):1076-85.
- Dierks C, Run J, Seufert J, et al. 1646MO phase II ATLEP trial: final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma [abstract]. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl 7):S1295.
- 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):631-43.
- Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383(9):825-35.
- Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2013;23(5):600-4.
- Raved A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer.* 2017;76:110-7.
- Bible KC, Human VJ, Menefee ME, et al; Mayo Phase 2 Consortium; Mayo Clinic Endocrine Malignancies Disease Oriented Group. A multi-institutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3179-84.
- Huang D, Zhang J, Zheng X, et al. Efficacy and safety of lenvatinib in anaplastic thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:920857.
- Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonnichon F, et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):e84-7.
- Hanna GJ, Busaidy NL, Chau NG, et al. Genomic correlates of response to everolimus in aggressive radioiodine-refractory thyroid cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(7):1546-53.
- Amin MB (editor). *AJCC Cancer staging manual, 8th ed.* Chicago: American Joint Committee on Cancer; 2018.

## SUMMARY

**Molecular diagnostics enable targeted therapies for anaplastic and poorly differentiated thyroid cancer**

Anaplastic and poorly differentiated thyroid cancer (ATC, PDTC) are rare and highly aggressive tumors that historically have been associated with a short life expectancy and low chance of cure. Molecular pathology and the introduction of highly effective targeted drugs have revolutionized the possibilities of management of patients with ATC and PDTC, with BRAF and MEK inhibitors as the most prominent example. Here we provide updated recommendations regarding diagnostics and management, including primary surgical management and targeted therapies based on specific molecular pathological findings.