

CQ  
8-5

切除不能・再発甲状腺癌に対して分子標的薬は推奨されるか？

推 奨

1) 放射性ヨウ素治療不応の分化型甲状腺癌に対し、レンバチニブあるいはソラフェニブによる治療を行うことを強く推奨する。また、レンバチニブあるいはソラフェニブによる治療が困難な、*BRAF* 遺伝子変異を有する分化型甲状腺癌に対するダブラフェニブ+トラメチニブ、*RET* 融合遺伝子を有する分化型甲状腺癌に対するセルペルカチニブ、*NTRK* 融合遺伝子を有する分化型甲状腺癌に対するラロトレクチニブあるいはエヌトレクチニブによる治療を行うことを強く推奨する。

2) 切除不能・再発甲状腺腫瘍様癌に対し、*RET* 遺伝子変異を有する場合はセルペルカチニブによる治療を行うことを強く推奨する。また、*RET* 遺伝子変異を認めない場合は、バンデタニブによる治療を行うことを強く推奨する。

切除不能・再発甲状腺腫瘍様癌に対し、バンデタニブによる治療を行うことを強く推奨する。

3) 甲状腺未分化癌に対し、*BRAF* 遺伝子変異を有する場合はダブラフェニブ+トラメチニブ、*RET* 遺伝子異常を有する場合はセルペルカチニブ、*NTRK* 融合遺伝子を有する場合はラロトレクチニブあるいはエヌトレクチニブによる治療を行うことを弱く推奨する。上記の遺伝子異常の検査結果を確認するまでに時間を要し、患者に不利益を被ることが予想される場合には、レンバチニブによる治療を行うことを弱く推奨する。甲状腺未分化癌に対し、レンバチニブによる治療を行うことを弱く推奨する。

推奨の強さ

- 1) 強く推奨する
- 2) 強く推奨する
- 3) 弱く推奨する

エビデンスの確実性

- 1) B
- 2) B
- 3) C

合意率：100% (今回は、投票を行わず)

## 解 説

1. 放射性ヨウ素内用療法不応の分化型甲状腺癌に対する分子標的薬 (図：RAI抵抗性分化癌フローチャート参照)

全身治療を要する分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer : DTC, 乳頭癌および濾胞癌) に対する初回治療は、放射性ヨウ素内用療法 (RAI) である。全身治療を要する段階にある場合でも DTC の予後は良好であり、RAI 感受性 DTC における 10 年生存割合 : 56% とされるが、RAI 抵抗性では 10 年生存割合 : 10% に低下する<sup>1)</sup>。一般的に RAI 不応は「放

放射性ヨウ素の取り込みがない]、「RAI 後 12 カ月以内の増悪」,「RAI の累積が 600mCi (22GBq) 以上」のいずれかを満たす場合と定義され、2000 年代前半まで本対象に対し有効な薬物療法は確立されなかった。

2000 年代後半に入り、さまざまな癌腫において分子標的薬の開発が進むなかで、DTC へのマルチターゲットキナーゼ阻害薬 (mTKI) の有効性を示唆するデータ<sup>2)</sup>が報告されるようになり、RAI 不応 DTC を対象とした mTKI の開発が進められた。そのなかでも、ソラフェニブおよびレンバチニブは以下のランダム化比較試験 (RCT) において RAI 不応 DTC に対する有効性を示した薬剤であり、本邦でも保険適用となっている。DECISION 試験<sup>3)</sup>は、直近 1 年間で腫瘍増悪を認めた RAI 不応 DTC に対するソラフェニブの有効性を検証したプラセボ比較 RCT であり、その主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) を有意に改善した [PFS 中央値: 10.8 カ月 vs 5.8 カ月, ハザード比 (hazard ratio: HR) 0.59, 95%信頼区間 (confidence interval: CI) 0.45-0.76,  $p < 0.0001$ ]。一方、SELECT 試験<sup>4)</sup>は直近 1 年間で腫瘍増悪を認めた RAI 不応 DTC に対するレンバチニブの有効性を検証したプラセボ比較 RCT であり、同じく主要評価項目である PFS を有意に改善した [PFS 中央値 18.3 カ月 vs 3.6 カ月, HR 0.21 (95%CI 0.14-0.31),  $p < 0.01$ ]。奏効割合については、ソラフェニブ 12.2%・レンバチニブ 64.8%であり、いずれの試験でもプラセボ群は増悪後に実薬群へのクロスオーバーが許容されていた背景もあり、全生存期間 (OS) における優越性は示されていない。これらの mTKI の治療においては、高血圧・蛋白尿・手足症候群・下痢・皮疹・倦怠感・体重減少といった多彩な有害事象が発生し、特にレンバチニブについては薬剤中断期間と有効性の低下の関連が報告<sup>5)</sup>されていることから、安全かつ有効な治療の提供のために腫瘍内科医など豊富な薬物療法の経験を有する医療スタッフと連携をとって治療にあたるのが望ましい。また主要臓器浸潤を伴う腫瘍の治療に際しては、mTKI による腫瘍穿通・重篤な出血といった致命的合併症のリスクがあり、多職種カンファレンスにて慎重に適応を判断すべきである。最近の話題として、ソラフェニブ、レンバチニブのいずれか、もしくは両剤に不応となった DTC を対象として、mTKI であるカボザンチニブ (注: 2021 年 12 月の本ガイドライン執筆時点で、本邦では保険適用外) の有効性を検証したプラセボ比較 RCT (COSMIC-311 試験)<sup>10)</sup>において、主要評価項目である PFS の延長 [PFS 中央値: 未到達 vs 1.9 カ月, HR 0.22 (95%CI 0.13-0.36),  $p < 0.0001$ ] が認められた。奏効割合は 15%とされ、ソラフェニブ、レンバチニブといった mTKI 不応の DTC に対する新規治療としてのカボザンチニブの有用性が示された。

また、乳頭癌の約10%に認められる「CDCC6-RET」「NCOA4-RET」といったRET/PTC 融合遺伝子を有する場合、選択的RET阻害薬であるセルペルカチニブ<sup>11)</sup>の高い抗腫瘍効果が示されており、本邦でも2022年2月4日に「RET融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺癌」に対する適応追加が決定し、コンパニオン診断薬である「オンコマインDx Target Test マルチCDx」によるRET融合遺伝子陽性を確認したのちに日常診療で使用可能となっている。

甲状腺乳頭癌で最も認められる頻度の高い「*BRAF V600E*変異」については、ダブラフェニブ<sup>8)</sup>、ベムラフェニブ<sup>9)</sup>といった*BRAF*阻害薬の有効性が示されている。*BRAF*遺伝子変異を有するRAI不応のDTCを対象とした、ダブラフェニブとダブラフェニブにMEK阻害薬であるトラメチニブを併用するダブラフェニブ+トラメチニブの有用性を比較したランダム化第II相試験<sup>26)</sup>が行われ、その主要評価項目である奏効割合において有意差は認められなかった(42% vs 48%, p=0.67)。そして、PFS中央値(10.7ヵ月 vs 15.1ヵ月, p=0.65)とOS中央値(37.9ヵ月 vs 47.5ヵ月, p=0.99)においても有意差は認められなかったものの、*BRAF*遺伝子変異を有するDTCにおける*BRAF*を標的とした治療法の高い有効性が示唆された。また後述する*BRAF V600E*変異陽性の希少がんを対象とした第II相試験(ROAR試験)<sup>27)</sup>の結果、本邦でも2023年11月24日に「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異陽性の進行・再発固形癌(大腸癌を除く)」に対するダブラフェニブ+トラメチニブの適応追加が決定し、コンパニオン診断薬である「MEBGEN *BRAF* 3キット」による*BRAF*遺伝子陽性を確認したのちに日常診療で使用可能となっており、mTKI不応のDTCに対する治療選択肢として認識しておく必要がある。更に、国内第II相試験(ONO-7702/7703-03)<sup>28)</sup>にて*BRAF V600E*変異陽性甲状腺癌(22例、うち17例がDTC)に対するエンコラフェニブ+ビニメチニブの臨床的有用性が示され、2024年2月時点で変更承認申請中・拡大治験が進行中である。また、2024年2月5日に「オンコマイン Dx Target Test マルチCDx」がそのコンパニオン診断薬として承認されており、エンコラフェニブ+ビニメチニブが保険適用となった際には*BRAF V600E*変異陽性甲状腺癌に対する治療選択肢の一つとなる。-

近年保険適用となった、がん遺伝子パネル検査に基づく治療として、甲状腺乳頭癌の10%弱に認められる「神経栄養因子受容体チロシンキナーゼ(NTRK)融合遺伝子」を標的としたTRK阻害薬であるエヌトレクチニブ<sup>6)</sup>、ラロトレクチニブ<sup>7)</sup>の高い抗腫瘍効果が示されており、両剤ともに本邦で保険適用となっていることからmTKI不応のDTCに対する治療選択肢として認識しておく必要がある。

## 2. 切除不能・再発甲状腺髄様癌に対する分子標的薬

甲状腺髄様癌(MTC)では、高頻度にRET遺伝子変異(「*RET M918T*変異」が大部分を占める)が認められ、その頻度は孤発性のもので60%以上、遺伝性のものでは90%以上とされる<sup>12)</sup>。切除不能・再発MTCについても、かつては有効な薬物療法は確立されておらず、前項のDTC同様に、mTKIの登場とともにその有効性を示唆するデータが報告されるようになった<sup>12)</sup>。バンデタニブはRETのほかVEGFRやEGFRを選択的に阻害するmTKIであり、切除不能・再発MTCに対するバンデタニブの有効性を検証したプラセボ比較RCT(ZETA試験)<sup>13)</sup>において、主要評価項目であるPFSの有意な改善が示され[HR 0.46(95%CI 0.31-0.69), p<0.001]、本邦でも保険適用となっている。また前項にて触れたカボザンチニブ(注:2021年12月の本ガイドライン執筆時点で、本邦では保険適用外)も、RETをはじめMET、VEGFR2

を阻害する mTKI であり、切除不能・再発 MTC に対するカボザンチニブの有効性を検証したプラセボ比較 RCT<sup>14)</sup>において、主要評価項目である PFS の有意な改善が認められた [PFS 中央値：11.2 カ月 vs 4.0 カ月，HR 0.28 (95%CI 0.19-0.40)， $p < 0.001$ ]。奏効割合については、バンデタニブ 45%，カボザンチニブ 28%であり、いずれの試験においてもプラセボ群は増悪後に実薬群へのクロスオーバーが許容されていた背景から、OS における優越性は示されていない。バンデタニブにおいても、皮膚症状・下痢・高血圧・疲労・QT 延長など、注意を要する有害事象が報告されており、腫瘍内科医など豊富な薬物療法の経験を有する医療スタッフと連携をとって治療にあたるのが望ましい。また前述のソラフェニブ<sup>15)</sup>、レンバチニブ<sup>16,17)</sup>についても、MTC に対する RCT は実施されていないものの一定の有効性と安全性が報告されており、バンデタニブ不応例など、ほかの治療選択肢がない場合に使用可能である。

前項で触れたセルペルカチニブ<sup>11)</sup>、同じく選択的RET阻害薬であるプラルセチニブ<sup>12)</sup>の両剤ともにMTCへの高い抗腫瘍効果が示されており、本邦でも2022年2月4日にセルペルカチニブの「RET遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌」に対する適応追加が決定し、コンパニオン診断薬である「オンコマインDx Target Test マルチCDx」によるRET遺伝子変異陽性を確認したのちに、日常診療で使用可能となっている。なお、RET遺伝子変異を有する前治療歴のない切除不能・再発MTCを対象とし、セルペルカチニブ療法と医師選択治療（バンデタニブまたはカボザンチニブ）の有効性を比較したLIBRETTO-531試験<sup>29)</sup>の結果が2023年11月に報告され、主要評価項目であるPFSにおけるセルペルカチニブ療法の優越性が示された (PFS中央値：未到達 vs 16.8カ月，HR: 0.28 [95%CI: 0.16-0.48]， $p < 0.001$ )。奏効割合はセルペルカチニブ：69.4%，医師選択治療：38.8%であった。医師選択治療群は増悪後にセルペルカチニブ群へのクロスオーバーが許容されており、死亡イベントが18例と少ないものの、OSにおいても良好な傾向が認められた (HR: 0.37 [95%CI: 0.15-0.95])。以上より、RET遺伝子変異陽性の切除不能・再発MTCに対する初回治療として、セルペルカチニブが推奨される。

~~前項で触れたセルペルカチニブ<sup>11)</sup>、同じく選択的RET阻害薬であるプラルセチニブ<sup>12)</sup>の両剤ともにMTCへの高い抗腫瘍効果が示されており、本邦でも2022年2月4日にセルペルカチニブの「RET遺伝子変異陽性の甲状腺髄様癌」に対する適応追加が決定した。~~

### 3. 甲状腺未分化癌に対する分子標的薬

甲状腺未分化癌 (ATC) は極めて予後不良な疾患であり、分子標的薬以前の時代には殺細胞抗がん剤による治療の有効性が検討されてきた<sup>19-21)</sup>。特にパクリタキセルについては、国内で実施された第 II 相試験<sup>21)</sup>の結果、奏効割合：21%と一定の抗腫瘍効果が示されたが、生存期間中央値 (MST) 6.7 カ月と生命予後は依然として厳しい状況にあった。

ほかの甲状腺癌と同様に、分子標的薬の登場により ATC に対してもさまざまな mTKI を用いた臨床試験が複数実施されたが、満足のいく治療成績を示した治療レジメンはなかった<sup>22)</sup>。本邦では、レンバチニブの国内第 II 相試験の ATC コホート<sup>23)</sup>において、奏効割合

24%・MST 10.6 カ月と従来の報告と比較して良好な治療成績が示されたことから、実地臨床ではATCに対してレンバチニブが広く用いられてきた。一方で、欧米で実施されたATCを対象としたレンバチニブの第II相試験<sup>24)</sup>にて、奏効割合 2.9%・PFS中央値 2.6 カ月・MST 3.2 カ月というネガティブな結果が示されたが、本ガイドライン執筆時点において本邦ではほかに有用な治療選択肢はないことから場合には、瘻孔形成・重篤な出血といった致命的合併症のリスクに注意を払いながら、慎重にレンバチニブによる治療を行うことが提案される。

BRAF V600E変異を有するATCを対象としたダブラフェニブ+トラメチニブの第II相試験<sup>25)</sup>にて、奏効割合：63%・公表時点のPFS中央値・MSTのいずれも未到達という結果が示されており、ATCにおいてBRAFを標的とした治療は有望な選択肢と考えられていた。前述のBRAF V600E 変異陽性の希少がんを対象としたダブラフェニブ+トラメチニブの有効性・安全性を評価した第II相試験（ROAR試験）<sup>27)</sup>では、様々な癌種のコホートが設定されており、ATC（N=36）コホートにおける奏効割合が56%、PFS中央値が6.7ヵ月、OS中央値が14.5ヵ月と、ATCに対するダブラフェニブ+トラメチニブの有用性を再認識する結果が示された。本試験の結果、本邦でも2023年11月24日に「標準的な治療が困難なBRAF遺伝子変異陽性の進行・再発固形癌（大腸癌を除く）」に対するダブラフェニブ+トラメチニブの適応追加が決定し、コンパニオン診断薬である「MEBGEN BRAF 3 キット」によるBRAF遺伝子変異陽性を確認したのちに日常診療で使用可能となっていることから、標準治療の確立されていないATCに対する有用な治療選択肢として推奨される。また、前述の国内第II相試験（ONO-7702/7703-03）<sup>28)</sup>にて、登録されたATC5例中4例に奏効を認めたことも報告されており、エンコラフェニブ+ビニメチニブが保険適用となった際にはBRAF V600E 変異陽性ATCに対する治療選択肢の一つとなる。

また上述の治療などにより腫瘍制御がなされ安定した状況が得られた際には、各種遺伝子解析を行い、前述のTRK阻害薬や選択的RET阻害薬などによる治療選択肢を検討することが推奨される。

BRAF V600E 変異を有するATCを対象とした、BRAF阻害薬であるダブラフェニブとMEK阻害薬であるトラメチニブとの併用療法の第II相試験<sup>25)</sup>にて、奏効割合 63%・公表時点のPFS中央値・MSTのいずれも未到達という結果が示されており、2021年12月の本ガイドライン執筆時点で、いずれの薬剤も本邦では保険適用外ではあるが、ATCにおいてBRAFを標的とした治療は有望な選択肢と考えられる。またATCにおいては、何かしらの治療により腫瘍制御がなされ安定した状況が得られた際には、網羅的遺伝子解析を行い、前述のTRK阻害薬や選択的RET阻害薬などによる他の治療選択肢を検討することも有用かもしれない。ATCに対するさらなる治療開発が望まれる。

## 参考文献

- 1) Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with

- distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ; 91 : 2892-9. (コホート) 【検】
- 2) Al-Jundi M, Thakur S, Gubbi S, et al. Novel Targeted Therapies for Metastatic Thyroid Cancer--A Comprehensive Review. Cancers (Basel) . 2020 ; 12 : 2104. (レビュー) 【委】
  - 3) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014 ; 384 : 319-28. (ランダム) 【検】
  - 4) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioactive iodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015 ; 372 : 621-30. (ランダム) 【検】
  - 5) Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Eur J Cancer 2019 ; 106 : 61-8. (ランダム) 【検】
  - 6) Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. ; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours : Integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 ; 21 : 271-82. (非ランダム) 【検】
  - 7) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 731-9. (非ランダム) 【委】
  - 8) Falchook GS, Millward M, Hong D, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. Thyroid. 2015 ; 25 : 71-7. (非ランダム) 【委】
  - 9) Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600E) -positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine : a non-randomised, multicenter, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 ; 17 : 1272-82. (非ランダム) 【委】
  - 10) Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311) : a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 ; 22 : 1126-38. (ランダム) 【委】
  - 11) Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-

- Altered Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2020 ; 383 : 825-35. (非ランダム) 【検】
- 12) Priya SR, Dravid CS, Digumati R, et al. Targeted Therapy for Medullary Thyroid Cancer : A Review. *Front Oncol.* 2017 ; 7 : 238. (レビュー) 【委】
  - 13) Wells SA Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer : a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012 ; 30 : 134-41. (ランダム) 【検】
  - 14) Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013 ; 31 : 3839-46. (ランダム) 【検】
  - 15) Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2017 ; 27 : 1142-8. (コホート) 【検】
  - 16) Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T. A Phase II study of the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced thyroid cancer. *Future Oncol.* 2019 ; 15 : 717-26. (非ランダム) 【検】
  - 17) Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multi-targeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 ; 22 : 44-53. (非ランダム) 【検】
  - 18) [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. \*Lancet Diabetes Endocrinol\* 2021; 9: 491-501. \(非ランダム\) 【委】](#) ~~[Hu M, Subbiah V, Wirth LJ, et al. 19130-Results from the registrational phase I/II ARROW trial of pralsetinib \(BLU-667\) in patients \(pts\) with advanced RET mutation-positive medullary thyroid cancer \(RET+MTC\). \*Ann Oncol.\* 2020 ; 31 \(suppl\\_4\) : S1084. \(非ランダム\) 【委】](#)~~
  - 19) Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel : phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid.* 2000 ; 10 : 587-94. (非ランダム) 【検】
  - 20) Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2014 ; 24 : 232-40. (非ランダム) 【検】
  - 21) Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients : A Nationwide Prospective Study. *Thyroid.* 2016 ; 26 : 1293-9. (非ランダム) 【検】

- 22) Ljubas J, Ovesen T, Rusan M. A Systematic Review of Phase II Targeted Therapy Clinical Trials in Anaplastic Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)* . 2019 ; 11 : 943. (レビュー) 【検】
- 23) Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol.* 2017 ; 7 : 25. (非ランダム) 【検】
- 24) Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, et al. Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 : 2359-66. (非ランダム) 【検】
- 25) Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 ; 36 : : 7-13. (非ランダム) 【検】
- 26) Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al. Dabrafenib versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of randomized, phase 2, open-label multicenter trial. *Thyroid* 2022; 32: 1184-92. (ランダム) 【委】
- 27) Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 2023; 29: 1103-1112. (非ランダム) 【委】
- 28) Tahara M, Kiyota N, Imai H, et al. A phase II study of encorafenib in combination with binimetinib in patients with metastatic BRAF-mutated thyroid cancer in Japan. *Thyroid* 2024, doi: 10.1089/thy.2023.0547. (非ランダム) 【委】
- 29) Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med*; 2023; 389: 1851-1861.