

24. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

24.1 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Papilární karcinom představuje 40–80% a folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit.

Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojódem ¹³¹I v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci Thyrogenem, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.

24.1.1 Indikace léčby radiojódem:

- operační výkon, který je v menším rozsahu než totální thyroidektomie,
- invaze nádoru do lokoregionálních struktur mimo štítnici,
- velikost tumoru nad 2 cm,
- nepříznivý histologický typ nádoru (nízce diferencovaný DTC, karcinom z Hürthleho buněk),
- vaskulární invaze,
- přítomnost protilátek proti tyreoglobulinu, zvýšená pooperační hladina nestimulovaného tyreoglobulinu,
- multifokální postižení,
- metastázy v krčních uzlinách,
- vzdálené metastázy.

Po operaci je nutná celoživotní terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě.

24.1.2 Chemoterapie

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována.

Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, je indikována zejména u pacientů s rychlou progresí onemocnění. Nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu, přitom kombinovaná schémata nevykazují lepší účinnost.

24.1.3 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

Vždy je nutno zvážit kombinaci chirurgické léčby a terapie radiojódem. U resektabilních metastáz upřednostňujeme jejich chirurgické odstranění před následnou léčbou ¹³¹I.

V případě radiojód rezistentního onemocnění lze použít následující postupy:

- observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
 - chirurgický výkon,
 - v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
 - zevní RT, event. stereotaktická RT,
 - paliativní lokoregionální léčba – RFA, embolizace,
- generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
- cílená léčba – sorafenib, lenvatinib (viz níže).

24.2 Medulární karcinom štítné žlázy

Vychází z parafolikulárních C-buněk. Tvoří 8 % malignit štítné žlázy.

Vyskytuje se ve formě sporadické, familiární nebo v rámci syndromu MEN 2 (syndrom mnohočetné endokrinní neoplazie typ 2). U familiární formy a MEN 2 je indikováno genetické vyšetření (mutace RET protoonkogenu), včetně vyšetření rodiny v přímé linii. Při podezření na MEN 2 je nutno diagnostikovat případný feochromocytom, hyperparatyreózu apod.

Kalcitonin je velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem pro MTC, z dalších laboratorních parametrů stanovujeme kalcemii a CEA.

Terapie je chirurgická. Nádory neakumulují radiojód.

Nedetektovatelné sérové hladiny kalcitoninu a CEA po operaci jsou známkou kompletní remise onemocnění. Jejich zvýšení je naopak prediktorem progresu onemocnění.

Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

24.2.1 Chemoterapie

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost. V první linii léčby je vhodné upřednostnit cílenou terapii.

24.2.2 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

- observace u asymptomatického, pomalu progredujícího postižení,
- chirurgický výkon,
- v případě metastáz do CNS neurochirurgický výkon,
- zevní RT, event. stereotaktická RT,
- terapie MIBG u pacientů s kumulací radiofarmaka v nádorové tkáni, generalizované, progredující a/nebo symptomatické onemocnění:
- cílená léčba – cabozantinib, vandetanib (viz níže),
- paliativní chemoterapie – režimy s dacarbazinem.

24.3 Nediferencovaný (anaplastický) karcinom štítné žlázy

Jedná se o nejméně častý, avšak velmi agresivní typ nádoru štítné žlázy. Téměř u 50 % pacientů jsou vstupně přítomny vzdálené metastázy. Klasifikuje se jako T4 tumor stádia IV bez ohledu na velikost tumoru a rozsah onemocnění.

Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. V léčbě anaplastického karcinomu je léčbou volby zevní radioterapie a chemoterapie. Chirurgická léčba je indikována často jen za účelem zprůchodnění dýchacích cest. Celkové přežití se pohybuje kolem 6–24 měsíců.

24.3.1 Lokoregionální onemocnění

- v případě možnosti R0/R1 resekce – chirurgický výkon, následně pooperační RT a CHT,
- v případě neresekabilního postižení nebo u předpokládané R2 resekce – kombinace RT a CHT, poté zvážit chirurgický výkon.

24.3.2 Metastatické onemocnění

- paliativní chirurgický výkon,
- systémová paliativní chemoterapie,
- paliativní RT.

24.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění**Paliativní systémová chemoterapie**

Systémová chemoterapie je indikována u pacientů s chirurgicky neřešitelným nádorem, neodpovídajícím na léčbu radiojódem, kde zevní radioterapie není možná a cílená léčba není indikována. Systémová chemoterapie má však u diferencovaných nádorů minimální odpověď, indikována je převážně u anaplastického karcinomu.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	i.v. inf.	1.	à 3 týdny
doxorubicin	20	i.v. inf.	1.	1× týdně
paklitaxel	60–100	i.v. inf.	1.	1× týdně
karboplatina	AUC2	i.v. inf.		
paklitaxel	135–175	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
karboplatina	AUC 5–6	i.v. inf.		

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
paklitaxel	60–90	i.v. inf.	1.	1× týdně
paklitaxel	135–200	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
docetaxel	60	i.v. inf.	1.	à 3–4 týdny
doxorubicin	60	i.v. inf.		
docetaxel	20	i.v. inf.	1.	1× týdně
doxorubicin	20	i.v. inf.		

24.5 Cílená léčba

24.5.1 Sorafenib

V současné době je v léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy k dispozici multikinázový inhibitor sorafenib (VEGF, PDGF, RET, RAF) (2A). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění oproti placebu (10,8 měsíců oproti 5,8 měsícům). Medián celkového přežití přesahoval 36 měsíců.

Indikace dle SPC

Sorafenib je indikován pro léčbu pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem (RAI).

Definice rezistence na radiojód (dle registrační studie 14295 DECISION pro sorafenib): léze bez vychytávání jódu na RAI snímku nebo kumulativní dávka RAI $\geq 22,2$ GBq nebo progresu po RAI léčbě během 16 měsíců nebo po dvou léčbách pomocí RAI během 16 měsíců.

24.5.2 Lenvatinib

Lenvatinib je dalším multikinázovým inhibitorem (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který lze také použít k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (2A). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významného prodloužení doby do progresu onemocnění oproti placebu (18,3 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

Indikace dle SPC

Lenvatinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (DTC), který je rezistentní na léčbu radiojódem.

Pozn.: Před zahájením léčby DTC multikinázovými inhibitory se doporučuje, aby lékaři pečlivě posoudili prognózu každého pacienta individuálně. Týká se to zejména pacientů s pomalu progredujícím, asymptomatickým onemocněním, jejichž kvalita života by mohla být nepříznivě ovlivněna nežádoucími účinky léčby.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2018

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

24.5.3 Cabozantinib

Cabozantinib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je preparát prodlužující dle klinických studií dobu do progresu i celkové přežití (2A). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Medián celkového přežití v registrační studii EXAM přesahoval 26 měsíců oproti placebu, doba do progresu onemocnění byla signifikantně delší (11,2 měsíce oproti 4,0 měsícům). Délka trvání odpovědi na léčbu činí 14,6 měsíců.

Indikace dle SPC

Cabozantinib je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým medulárním karcinomem štítné žlázy.

Ve studiích byl vztah mezi prodlouženým přežitím bez progresu a signifikantním prodloužením celkového přežití prokázán jen ve skupině pacientů s pozitivním stavem mutace RET M918T (exony 10,11,13-16). Pacienti bez mutace RET,

avšak s mutací RAS (HRAS/KRAS/NRAS) vykazují dle klinických studií také signifikantní prodloužení doby do progresse onemocnění.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (Rearranged during Transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu. Doporučuje se proto vyšetření výše uvedených mutací před zahájením léčby.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2018

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

24.5.4 Vandetanib

Vandetanib je dalším preparátem pro léčbu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy (2A). Je silným inhibitorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz. V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progresse onemocnění oproti placebu (více než 30 měsíců oproti 19,3 měsícům). Parciální odpověď na léčbu byla zaznamenána u 45% pacientů, předpokládaná délka trvání odpovědi na léčbu činí 22 měsíců.

Indikace dle SPC

Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (rearranged during transfection) nebo mutace není přítomna, je třeba počítat s možností menšího prospěchu z léčby oproti pacientům s mutací RET. Pokud je to možné, je při stanovení statusu mutace RET žádoucí odebrat vzorky tkáně v době zahajování léčby a nikoliv v době stanovení diagnózy.

Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SUKL k 1. 3. 2018

Preparát nemá stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí.

24.5.5 Režimy cílené léčby

preparát	dávka	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400 mg (tj. 800 mg denně)	p.o.	2× denně	kontinuálně do progresse
lenvatinib	24 mg (2× 10 mg + 1× 4 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresse
cabozantinib	140 mg (80 mg + 3× 20 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresse
vandetanib	300 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresse

Literatura

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], 2014 URL: < http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf [cit. 2014-12-15].
2. Pacini F, Castagna MG et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supp 7): vii110-vii119, 2012.
3. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al, and the American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214.
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al, on behalf of the DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; published online April 24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9).
6. Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Maxdorf 2002, ISBN 80-85912-50-3: 33-48.
7. Hynková L., Šlampa P. a kol., Radiační onkologie – učební texty. MOÚ 2009, ISBN 978-80-86793-13-9: 85-86.
8. Schulmberger M, Makoto Tahara, Wirth Lori J, et al, Lenvatinib versus Placebo in radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.