# 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 thyreotropinem alfa, která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití.
Po operaci je nutná terapie hormony štítné žlázy v tzv. supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě.

### 24.1.1 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

Vždy je nutno zvážit kombinaci chirurgické léčby a terapii radiojódem. U resekabilních 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 – lenvatinib, sorafenib (viz níže),
• NTRK inhibitory – larotrektinib.

### 24.1.2 Systémová léčba

V léčbě 1. a 2. linie je nutno na prvním místě zvažovat léčbu TKI – sorafenib, lenvatinib.
Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována.
Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu (30–40%), přitom kombinovaná schémata nevykazují lepší účinnost a nejsou doporučena.

### 24.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

• adjuvantní nebo kurativní léčba,
• paliativní RT.

## 24.2 Medulární karcinom štítné žlázy

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.

Terapie je chirurgická. Nádory neakumulují radiojód.
Kalcitonin je velmi specifickým i senzitivním onkomarkerem pro MTC, z dalších laboratorních parametrů stanovujeme kalcemii a CEA. Nedetekovatelné sérové hladiny kalcitoninu a CEA po operaci jsou známkou kompletní remise onemocnění. Jejich zvýšení je naopak prediktorem progrese onemocnění.
Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

### 24.2.1 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 – vandetanib, cabozantinib (viz níže),
- paliativní chemoterapie – dacarbazin.

### 24.2.2 Systémová léčba

V 1. linii léčby je indikována cílená terapie TKI – vandetanib, cabozantinib.
Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, v případě progrese onemocnění po aplikaci cílené léčby lze podat dacarbazin.

### 24.2.3 Zevní radioterapie

- adjuvantní RT,
- paliativní RT.

## 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. Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. V léčbě anaplastického karcinomu je léčbou volby zevní radioterapie a chemoterapie na bázi antracyklinů, taxanů nebo platinových derivátů. 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 na bázi antracyklinů a/nebo taxanů (zahájení nejlépe do 3 týdnů od operačního výkonu),
- v případě neresekabilního postižení nebo u předpokládané R2 resekce – kombinace RT a CHT

### 24.3.2 Metastatické onemocnění

- paliativní chirurgický výkon,
- systémová paliativní chemoterapie,
- nádory s NTRK fúzí – larotrectinib
- paliativní RT.

## 24.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

### 24.4.1 Cílená léčba

#### 24.4.1.1 Lenvatinib

Lenvatinib je multikinázový inhibitor (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, KIT), který je indikován k léčbě diferencovaného karcinomu štítné žlázy (1). V registrační studii SELECT bylo dosaženo významné prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (19 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

**Indikace dle SPC**

Lenvatinib je hrazen v léčbě dospělých pacientů dosud neléčených pro karcinom štítné žlázy inhibitorem tyrozinkináz nebo léčených jedním předchozím léčebným režimem obsahujícím inhibitor tyrozinkináz. Pacienti musejí splňovat všechny tyto podmínky: stav výkonnosti dle ECOG 0-1, diagnóza progresivního, lokálně pokročilého nebo metastazu-

jícího diferencovaného karcinomu štítné žlázy (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk), který je rezistentní na léčbu radiojódem a u kterého není možné nebo vhodné použití alternativní lokoregionální terapeutické alternativy (zevní radioterapie, embolizace, intraluminální radiofrekvenční termoablace). Terapie je hrazena do progrese onemocnění. Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo progrese po RAI léčbě během 12 měsíců po podání terapie RAI nebo podaná kumulativní dávka RAI větší nebo rovna 22,2 GBq.

Léčba je možná jako 1. nebo 2. linie u pacientů předléčených jiným tyrozinkinázovým inhibitorem – v registrační studii vykazovali i tito nemocní léčebný benefit (doba do progrese 15,1 měsíců).

#### 24.4.1.2 Sorafenib

Sorafenib je dalším multikinázovým inhibitorem pro léčbu diferencovaného karcinomu štítné žlázy (VEGF, PDGF, RET, RAF) (1). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progrese onemocnění oproti placebu (10,8 měsíců oproti 5,8 měsícům).

**Indikace dle SPC**

Sorafenib je indikován v léčbě dospělých pacientů dosud neléčených pro karcinom štítné žlázy cílenou terapií, thalidomidem nebo chemoterapií o stavu výkonnosti dle ECOG 0-1 s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy, který je rezistentní na léčbu radiojodem a u kterého není možné nebo vhodné použití alternativní lokoregionální terapeutické alternativy (zevní radioterapii, embolizaci, intraluminální radiofrekvenční termoablaci). Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo kumulativní dávka RAI je větší nebo rovna 22,2 GBq nebo progrese po RAI léčbě během 16 měsíců od zařazení nebo po dvou léčbách pomocí RAI s odstupem 16 měsíců.

***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, bez metastatického postižení CNS, jejichž kvalita života by mohla být nepříznivě ovlivněna nežádoucími účinky léčby.*

Volbu konkrétního TKI je nutno zvažovat individuálně, s ohledem na očekávanou terapeutickou odpověď a komorbidity.

#### 24.4.1.3 Larotrectinib

Možnosti cílené léčby zejména papilárního karcinomu štítné žlázy rozšiřuje inhibitor NTRK (neutrophin-tropomyosin receptor kinase) larotrectinib. Papilární karcinomy vykazují přítomnost NTRK fúze v rozmezí 2–12 %, nádory štítné žlázy celkově pak v rozmezí 5–25 %.
Efektivita léčby byla potvrzena v rámci basket studie zahrnující solidní tumory s NTRK fúzí, včetně DTC a anaplastických karcinomů; léčebná odpověď činila 86 %.

**Indikace dle SPC:**

Přípravek larotrectinib je v monoterapii indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory, které vykazují fúzní gen NTRK, kteří mají lokálně pokročilé, metastatické onemocnění nebo u něhož by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby.

**Omezení úhrady ze zdravotního pojištění dle SÚKL k 1.3.2021.**

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

#### 24.4.1.4 Vandetanib

Vandetanib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je silným inhibitorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz (1). V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progrese 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.

#### 24.4.1.5 Cabozantinib

Cabozantinib je dalším preparátem pro cílenou léčbu pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy(1). Působí jako inhibitor receptorových tyrosinkináz (VEGF, MET, RET). Doba do progrese onemocnění v registrační studii EXAM byla signifikantně delší (11,2 měsíce oproti 4,0 měsícům).

**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 progrese 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 progrese 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.

***Pozn.***
*Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2022 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).*

### 24.4.2 Režimy cílené léčby

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

### 24.4.3 Paliativní systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie má u diferencovaných nádorů minimální odpověď, indikována je převážně u anaplastického karcinomu.

| režim | dávka (mg/m²) | způsob podání | den podání | opakování cyklu |
|---|---|---|---|---|
| doxorubicin | 60–75 | iv. inf. | 1 | à 3 týdny |
| doxorubicin | 20 | iv. inf. | 1 | 1× týdně |
| paklitaxel<br>karboplatina | 60–100<br>AUC2 | iv. inf.<br>iv. inf. | 1 | 1× týdně |
| paklitaxel<br>karboplatina | 135–175<br>AUC 5–6 | iv. inf.<br>iv. inf. | 1 | à 3–4 týdny |
| paklitaxel | 60–90 | iv. inf. | 1 | 1× týdně |
| paklitaxel | 135–200 | iv. inf. | 1 | à 3–4 týdny |
| docetaxel<br>doxorubicin | 60<br>60 | iv. inf.<br>iv. inf. | 1 | à 3–4 týdny |
| docetaxel<br>doxorubicin | 20<br>20 | iv. inf.<br>iv. inf. | 1 | 1× týdně |

V České republice se systémové léčbě lokálně pokročilého a metastatického karcinomu štítné žlázy věnují tato Komplexní onkologická centra: FN Brno, FN České Budějovice, FN Hradec Králové, FN Motol Praha, FN Olomouc, FN Plzeň, MOÚ Brno


*Literatura*

1. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], ver 2.2019 URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf>[cit. 2019-09-16].*
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. *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.*
5. *Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Maxdorf 2002, ISBN 80-85912-50-3: 33-48.*
6. *2020 ESMO guidelines: esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer*
7. *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.*
8. *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 IIItrial. J Clin Oncol 2012;30:134-141.*
9. *Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2013;31:3639-3646.*
10. *Kopečková K., a kol.: Nádory štítné žlázy, Mladá fronta, 2019.*
11. *Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer ME Cabanillas, A Drilon, AF Farago, MS Brose, R McDermott, D Sohal, D-Y Oh, M Almubarak, J Bauman, E Chu, S Kummar, S Leyvraz, K Park, JA Reeves, L Dima, P Maeda, L Rodrigues, N Brega, DS Hong, SG Waguespack Poster presentation at ESMO Virtual Congress, September 19–21, 2020. Abstract 1916P.*