

25. ZHOUBNÝ NOVOTVAR ŠTÍTNÉ ŽLÁZY (C73)

25.1 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.

25.1.1 Lokoregionální relaps/metastatické onemocnění

Vždy je nutno zvážit kombinaci chirurgické léčby a terapii 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 – lenvatinib, sorafenib, **cabozantinib** (viz níže),
- **selpercatinib** – v případě přítomnosti RET fúze,
- NTRK inhibitory – **larotrectinib**, entrectinib
- doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.1.2 Systémová léčba

V léčbě 1. a 2. linie je nutno na prvním místě zvažovat léčbu TKI – sorafenib, lenvatinib.

V další linii po předlčení 1-2 TKI je možno indikovat cabozantinib. U pacientů se zjištěnou RET-fúzí je možno indikovat též selpercatinib po předchozí léčbě sorafenibem a/nebo lenvatinibem.

25.1.3 Zevní radioterapie je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako

- adjuvantní nebo kurativní léčba,
- paliativní RT.

25.2 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 progresu onemocnění.

Po operaci je nutná celoživotní substituční terapie hormony štítné žlázy.

25.2.1 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 případě přítomnosti RET mutace – **selprecatinib, vandetanib, cabozantinib** (viz níže),
- paliativní chemoterapie – dacarbazin,
- doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.2.2 Systémová léčba

V 1. linii léčby je indikována cílená terapie TKI – **selpercatinib, vandetanib, cabozantinib**.

Neoadjuvantní ani adjuvantní chemoterapie není indikována. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost, v případě progresu onemocnění po aplikaci cílené léčby lze podat dacarbazin.

25.2.3 Zevní radioterapie

- adjuvantní RT,
- paliativní RT.

25.3 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.

U této diagnózy je vhodné zvažovat doplnění vyšetření NGS (next generation sequencing) dle klinického stavu a po konzultaci na multidisciplinárním týmu.

25.3.1 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

25.3.2 Metastatické onemocnění

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

25.4 Léčebná schémata u lokálně pokročilého a metastatického onemocnění

25.4.1 Cílená léčba

25.4.1.1 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 progresu onemocnění oproti placebo (19 měsíců oproti 3,6 měsícům). Míra odpovědi na léčbu lenvatinibem činila 65 %.

Indikace dle SPC

Lenvatinib je hrazen v léčbě dospělých pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferenco-

vaným (papilárním/folikulárním/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy (differentiated thyroid carcinoma – DTC), který je refrakterní na léčbu radioaktivním jódem. Pacienti musejí splňovat všechny tyto podmínky: stav výkonnosti dle ECOG 0-1, diagnóza progresivního, lokálně pokročilého nebo metastazujícího 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 progresu onemocnění. Rezistence na radiojód (RAI) je definována následovně: léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo progresu 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 inhibítorem – v registrační studii vykazovali i tito nemocní léčebný benefit (doba do progresu 15,1 měsíců).

25.4.1.2 Sorafenib

Sorafenib je dalším multikinázovým inhibítorem pro léčbu diferencovaného karcinomu štítné žlázy (VEGF, PDGF, RET, RAF) (1). V registrační studii DECISION prokázal signifikantní prodloužení doby do progresu 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 radiojódem 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 progresu po RAI léčbě během 16 měsíců od zařazení nebo po dvou léčbách pomocí RAI s odstupem 16 měsíců.

25.4.1.3 Cabozantinib

Cabometyx (cabozantinib) je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC), refrakterním nebo nezpůsobilým k léčbě pomocí radioaktivního jodu (RAI), u kterých došlo k progresi během předchozí systémové léčby nebo po ní.

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

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.

25.4.1.4 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.

25.4.1.5 Vandetanib

Vandetanib jako cílená léčba pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy je silným inhibítorem VEGFR-2, EGFR a RET tyrosinkináz (1). V registrační studii ZETA prokázal statisticky signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění oproti placebu (více než 30 měsíců oproti 19,3 měsícům). Parciální odpověď na léčbu byla zaznamenána u 45 % pacientů, Medián

celkového přežití (81,6 měsíců v rameni s vandetanibem a 80,4 měsíců v rameni s placebem) byl podobný v obou ramenech.

Indikace dle SPC

Vandetanib je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) s mutací RET (rearranged during transfection) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním. Vzhledem k tomu, že účinnost přípravku Caprelsa je na základě dostupných údajů považována u pacientů bez identifikované mutace RET za nedostatečnou, musí být před zahájením léčby přípravkem Caprelsa přítomnost mutace RET stanovena validovaným testem. Pokud je to možné, je při stanovení statusu mutace RET žádoucí odebrat vzorky tkáně v době zahajování léčby a nikoliv v době stanovení diagnózy.

25.4.1.6 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 progresu 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.

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.

25.4.1.7 Selpercatinib

Selpercatinib rozšiřuje terapeutické možnosti léčby medulárního karcinomu s RET mutací. V rámci klinické studie LIB-RETTO-531 prokázal selpercatinib v 1.linii pokročilého MTC s RET mutací signifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění ve srovnání s terapií vandetanibem nebo cabozantinibem. Data o celkovém přežití ještě nejsou zralá.

Indikace dle SPC

Přípravek Retsevmo je indikován v monoterapii k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým medulárním karcinomem štítné žlázy (medullary thyroid cancer, MTC) s mutací RET.

Pozn.

Červeně jsou označeny moderní léky, které nemají k 1. 3. 2024 stanovenu úhradu ze zdravotního pojištění. Indikace ostatních moderních preparátů je podmíněna splněním pravidel úhrady dle SÚKL (www.sukl.cz).

25.4.2 Režimy cílené léčby

preparát	dávka	způsob podání	den podání	opakování cyklu
sorafenib	400 mg (tj. 800 mg denně)	p.o.	2× denně	kontinuálně do progresu
lenvatinib	24 mg (2× 10 mg + 1× 4 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
cabozantinib (MTC)	140 mg (80 mg + 3× 20 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
vandetanib	300 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
cabozantinib (DTC)	60 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
selpercatinib (DTC, MTC)	160 mg	p.o.	2× denně	kontinuálně do progresu

25.4.3 Paliativní systémová chemoterapie

Systémová chemoterapie je indikována převážně u anaplastického karcinomu.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
doxorubicin	60–75	iv. inf.	1	à 3 týdny
doxorubicin	20	iv. inf.	1	1× týdně
paklitaxel	60–100	iv. inf.	1	1× týdně
karboplatina	AUC2	iv. inf.		
paklitaxel	135–175	iv. inf.	1	à 3–4 týdny
karboplatina	AUC 5–6	iv. inf.		
paklitaxel	60–90	iv. inf.	1	1× týdně
paklitaxel	135–200	iv. inf.	1	à 3–4 týdny
docetaxel	60	iv. inf.	1	à 3–4 týdny
doxorubicin	60	iv. inf.		
docetaxel	20	iv. inf.	1	1× týdně
doxorubicin	20	iv. inf.		

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.