

Karcinomy štítné žlázy z pohledu onkologa – systémová léčba

Andrea Jurečková

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Nádory štítné žlázy jsou poměrně vzácné, jejich incidence činí 36–60 případů na 1 milion obyvatel (tj. 0,5–1 % všech zhoubných nádorů). V poslední době však trvale stoupá. Tvoří velmi mnohotvarou skupinu nádorů s variabilní biologickou aktivitou. Vyskytují se častěji u žen než u mužů. Dělíme je na diferencované karcinomy – DTC (papilární – PTC, folikulární – FTC, z Hürthleho buněk), medulární karcinom – MTC a anaplastický karcinom – ATC. Vzácně se mohou ve štítné žláze objevit také lymfomy, sarkomy nebo metastázy jiných malignit. V článku bude podán přehled systémové léčby jednotlivých typů karcinomů: chemoterapie, radioterapie a cílené léčby a indikace těchto léčebných modalit u jednotlivých druhů karcinomů.

Klíčová slova: karcinomy štítné žlázy, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba.

Malignant tumors of the thyroid gland by oncologist - systemic treatment

Malignant tumors of the thyroid gland are relatively rare, their incidence is 36–60 cases per 1 million people (i.e. 0.5–1 % of all malignant tumors). Anyway, an escalating incidence has been reported recently. It comprises variable groups of tumors with different biological activity. They are more frequent in women than in men. The tumors are usually divided into several histological categories: differentiated thyroid cancer DTC; (papillary – PTC, follicular – FTC and Hürthle cell carcinoma), medullary thyroid cancer – MTC and anaplastic thyroid cancer – ATC. Lymphomas, sarcomas and metastatic lesions of other types of cancer can be found in the thyroid gland very rarely. The article gives an overview of systemic treatment of different histological types of thyroid cancer: chemotherapy, radiotherapy and targeted treatment and indications of these treatment modalities in particular tumor types.

Key words: thyroid cancer, chemotherapy, radiotherapy, targeted treatment.

Podle agresivity lze nádory štítné žlázy seřadit v pořadí papilární karcinom jako biologicky nejpříznivější (představuje asi 80–85 % malignit štítnice), folikulární karcinom, medulární karcinom a vysoce maligní anaplastický karcinom. Léčba těchto nádorů vyžaduje multidisciplinární spolupráci.

Diferencovaný karcinom štítné žlázy

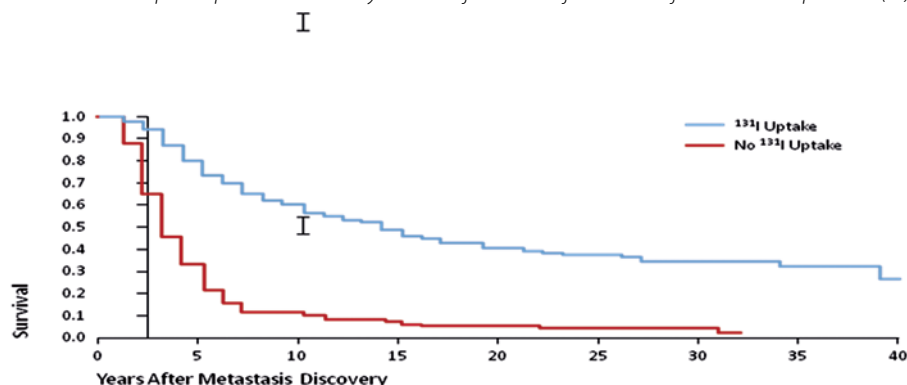
Papilární karcinom představuje 40–80 %, folikulární karcinom 15 % tyreoidálních malignit, karcinom z Hürthleho buněk asi 3–5 % nádorů. Tyto nádory mají obecně dobrou prognózu, k úplnému uzdravení dospěje díky kombinované léčbě většina pacientů. Pětileté přežití diferencovaných karcinomů stadia I a II činí téměř 100 %, stadia III

71–93 % a stadia IV 50 % (1). Je ovšem nutno zdůraznit, že pro diferencované tyreoidální karcinomy není 5leté přežití ideálním parametrem, protože recidivy mohou nastat i po 10, 15 letech, ačkoliv jsou obvykle dobře kurabilní.

Nádory typicky akumulují radiojód. Léčba diferencovaných karcinomů je chirurgická s následnou terapií radiojodem ¹³¹I v hluboké hypotyreóze nebo po předchozí stimulaci rekombinantním lidským thyrotropinem (rhTSH), která vede ke snížení výskytu lokoregionálních relapsů a zlepšuje celkové přežití. Po operaci je nutná terapie hormony štítné žlázy v supresních dávkách, jejíž délka závisí na stratifikaci rizika tumoru vstupně a také po léčbě. Doživotní suprese je nutná pouze u perzistujících nádorů.

Až u 30 % pacientů dojde k rozvoji vzdálené diseminace (2). Metastázy jsou obvykle lokalizovány v plicích (49 %), kostech (25 %), kůži (10 %), játrech, mozku. Nepříznivými faktory pro rozvoj diseminovaného onemocnění jsou věk nad 40 let, mužské pohlaví, histologický nález karcinomu z Hürthleho buněk nebo lokoregionálně pokročilé onemocnění.

U pacientů s metastatickým rozsevem může v průběhu nemoci dojít k rozvoji radiojód refrakterního onemocnění. Rezistence na radiojód je definována jako absence nebo nedostatečné vychytávání radiojodu v nádorové tkáni, progresi onemocnění po léčebné aplikaci radiojodu nebo celková podaná aktivita radiojodu > 22 GBq. Nemoc má poté agresivnější průběh, možnosti

Graf 1. Rozdíl v přežití pacientů s nádory akumulujícími radiojód vs. radiojód refrakterní pacienti (13)

131I = radiojód

léčby jsou limitované a 10leté přežití pacientů se snižuje na 10–20 % (viz graf 1) (13). V těchto případech je třeba využít jiné léčebné modalit.

Chemoterapie má u diferencovaných karcinomů velmi omezenou účinnost a jen okrajový význam; lze ji zvážit zejména u pacientů s rychlou progresí onemocnění, pokud nádor neakumuluje radiojód. Nejlepší odpovědi bylo dosaženo při léčbě na bázi doxorubicinu (3, 4, 5).

Zevní radioterapie (RT) je indikována u tumorů neakumulujících radiojód jako adjuvanční nebo kurativní léčba (T4 tumory, postižení spádových lymfatických uzlin, neradikální resekce či kontraindikace chirurgického výkonu), popř. jako paliativní léčba vzdálených metastáz (6).

Důležité místo v léčbě mají také lokální metody ošetření solitárních ložisek, event. oligometastatického onemocnění – chirurgická resekce, radiofrekvenční ablace (RFA), embolizace/chemoembolizace, stereotaktická RT, neurochirurgický výkon při postižení CNS apod.

Moderní metodou léčby pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem rezistentním na radiojód je cílená léčba perorálními multikinázovými inhibitory – sorafenibem a lenvatinibem.

U diferencovaných karcinomů byla detekována celá řada mutací. Sorafenib inhibuje receptory vaskulárního růstového faktoru 1–3 (VEGF 1–3), destičkového růstového faktoru β (PDGF β), signální dráhy RET a RAF. Lenvatinib je inhibitor receptorové tyrozinkinázy, který selektivně inhibuje kinázovou aktivitu receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) a VEGFR3 (FLT4), receptorů pro růstový faktor pro fibroblasty FGFR1, 2, 3 a 4, receptoru pro růstový faktor pro krevní destičky PDGFR α , KIT a RET.

Registrační klinická studie DECISION pro sorafenib (7) zahrnovala radiojód refrakterní paci-

enty s lokálně pokročilým nebo metastatickým DTC, kteří nebyli předléčení cílenou terapií ani chemoterapií. Do této multicentrické, dvojité zaslepené studie fáze III bylo randomizováno celkem 417 pacientů v poměru 1 : 1 do ramene se sorafenibem ($n = 207$) nebo placebem ($n = 210$). Ve studii bylo dosaženo mediánu doby do progresse onemocnění (PFS) 10,8 měsíce v rameni se sorafenibem oproti 5,8 měsícům ve skupině s placebem ($p < 0,0001$). Tyto výsledky platily ve všech analyzovaných podskupinách pacientů. Odpověď na léčbu (OR = dosažení celkové – CR – nebo parciální remise – PR) činila 12 % pro sorafenib oproti 0,5 % pro placebo. Stabilizace nemoci (SD) na dobu delší než 6 měsíců byla zaznamenána u 42 % nemocných ve skupině se sorafenibem oproti 33 % pro placebo. V této studii bylo možno pokračovat v léčbě sorafenibem po odslepení, čehož využilo 75 % pacientů s placebem a 30 % se sorafenibem. Medián celkového přežití (OS) nebyl v rameni se sorafenibem dosažen, v rameni s placebem odpovídal 36,5 měsícům.

Nežádoucí účinky sorafenibu byly očekávané a odpovídaly dobře známému profilu toxicity. U 37 % nemocných byla zaznamenána toxicita 3. nebo 4. stupně, nejčastěji ve formě dušnosti, rozvoje pleurálního výpotku nebo sekundárních kožních malignit.

Registrační studie fáze III SELECT pro lenvatinib (8) byla multicentrická, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie, která byla provedena u 392 pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy refrakterním na léčbu radioaktivním jódem. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do skupiny užívající lenvatinib ($n = 261$) nebo do skupiny s placebem ($n = 131$). Z 392 zařazených nemocných bylo 76,3 % nepředléčeno cílenou léčbou anti-VEGF/VEGFR. Četnost ob-

jektivních odpovědí (CR + PR) byla významně vyšší u skupiny léčené lenvatinibem (64,8 % pro lenvatinib vs. 1,5 % pro placebo). Lenvatinib signifikantně prodloužil medián PFS – o 14,7 měsíců ve srovnání s placebem. Zlepšení PFS u pacientů léčených lenvatinibem ve srovnání s placebem bylo pozorováno u všech podskupin pacientů. U nepředléčených nemocných odpovídal medián PFS pro lenvatinib 18,7 měsíců a pro placebo 3,6 měsíců; u pacientů, kteří absolvovali jednu linii anti-VEGFR cílené terapie byl medián PFS 15,1 měsíců (placebo 3,6 měsíců).

Analýza celkového přežití byla negována skutečností, že pacienti léčení placebem s potvrzenou progresí onemocnění mohli přejít do skupiny užívající lenvatinib v otevřeném uspořádání (109 pacientů z placebo skupiny). Medián celkového přežití nebyl dosažen skupinou užívající lenvatinib ani skupinou přecházející z placeba. V rameni s placebem činí OS 19 měsíců.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky lenvatinibu patří hypertenze (69 %), průjem (52 %), únava (38 %), proteinurie (32 %), trombembolie (4–5 %). V rámci registrační studie odpovídaly nežádoucí účinky lenvatinibu známému profilu toxicity.

Terapie sorafenibem i lenvatinibem probíhá do progresse onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity (viz tabulka 1).

Medulární karcinom štítné žlázy

Vychází z parafolikulárních C-buněk a představuje asi 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.

Medulární karcinom má agresivnější charakter než DTC. Tento nádor poměrně časně a téměř u čtvrtiny nemocných, metastazuje nejčastěji do plic, jater, mediastina, kostí nebo CNS. Pro velmi pokročilé onemocnění s mnohočetným rozsevem jsou typické těžké, imperativní průjmy. Prognóza pacientů je relativně příznivá, 75 % pacientů přežívá 10 let.

Ve stadiu I činí 5leté přežití 100 %, ve stadiu II pak 98 %, ve stadiu III 81 % nemocných. Nejhorší prognózu mají pacienti ve stadiu IV, pětileté přežití odpovídá 28 % (1).

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 hormonů štítné žlázy.

Adjuvantní chemoterapii lze zvážit u neradiálně resekce, T4 tumorů, postižení regionálních lymfatických uzlin, eventuálně v konkomitanci s radioterapií. Paliativní chemoterapie má velmi omezenou účinnost (< 20 %), je založena zejména na režimech s dacarbazinem (2, 3, 4).

Zevní radioterapie se používá v adjuvantní, resp. pooperační indikaci nebo jako paliativní léčba metastatického rozsevu (6).

V neposlední řadě je nutno zmínit i terapii metajodobenzylguanidinem (MIBG) u pacientů s kumulací radiofarmaka v nádorové tkáni.

V současné době jsou k dispozici dva preparáty pro cílenou léčbu pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním:

Cabozantinib – inhibitor receptorových tyrozinkináz VEGF, dráhy MET, RET.

Vandetanib – inhibitor tyrozinkináz VEGFR-2, receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), dráhy RET.

Registrační studie pro cabozantinib s názvem EXAM (9) zahrnovala pacienty s lokálně pokročilým nebo metastatickým MTC, progredujícím během 14 měsíců. Pacienti mohli být předlčeni systémovou léčbou, včetně tyrozinkinázových inhibitorů. Do této multicentrické studie fáze III bylo randomizováno 330 pacientů v poměru 2 : 1 ve prospěch cabozantinibu (n = 219) oproti placebo (n = 111). U 48 % pacientů byla prokázána přítomnost RET mutace (z toho u 74 % mutace M918T), u 5 % pak přítomnost RAS mutace (HRAS, KRAS, NRAS). Většina pacientů měla sporadickou formu onemocnění. Medián doby do progresu onemocnění (PFS) celkově činil 11,2 měsíců ve skupině s cabozantinibem oproti 4,0 měsícům v rameni s placebem (p < 0,001). Odpověď na léčbu (CR+PR) byla 28 % pro cabozantinib proti 0 % ve skupině s placebem; celkem 55 % pacientů léčených cabozantinibem dosáhlo stabilizace nemoci nebo objektivní odpovědi (SD+OR) oproti 13,5 % ve skupině s placebem. Výrazně lepší výsledky byly zjištěny u nemocných s pozitivní

mutací RET, kdy medián PFS odpovídal 14 měsícům a OR pak 32 %, přitom nejvyšší efektivita platí pro nejčastější mutaci M918T (PFS 15 měsíců). V podskupině pacientů s mutací RAS byl zjištěn medián PFS 12 měsíců. Závěrečná analýza celkového přežití ukázala trend k prodloužení přežití ve prospěch cabozantinibu o 5,5 měsíce (26,6 měsíců pro cabozantinib vs. 21 měsíců pro placebo). Signifikanční zlepšení celkového přežití bylo pozorováno v podskupině pacientů s pozitivním stavem mutace RET M918T (n = 81/219 rameno s cabozantinibem): 44,3 měsíců v rameni s cabozantinibem versus 18,9 měsíců v rameni s placebem (HR = 0,60, p = 0,0255).

Nežádoucí účinky cabozantinibu zahrnovaly průjem (63 % pacientů), palmo-plantární dysestézie (50 %), únavu (40 %), nauzeu (43 %), hypertenzi (33 %), stomatitis (29 %), vyrážku (20 %). Nejčastěji byly 1. nebo 2. stupně.

Do registrační studie pro vandetanib fáze III s názvem ZETA (10) bylo zařazeno 331 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým (96 %), progredujícím MTC. Pacienti mohli být předlčeni systémovou léčbou. Byli randomizováni do dvou ramen v poměru 2 : 1 – vandetanib (n = 231) vs. placebo (n = 100). Většina nemocných měla sporadickou formu medulárního karcinomu. Přibližně 55 % pacientů vykazovalo přítomnost RET mutace. Medián doby do progresu onemocnění nebyl pro vandetanib dosažen – predikce činí 30,5 měsíce. Ve skupině léčené placebem odpovídá PFS 19 měsícům (p < 0,001). Odpověď na léčbu ve smyslu CR+PR byla 45 % pro vandetanib oproti 13 % v skupině s placebem. Lepší odpověď na léčbu byla opět zjištěna ve skupině s mutací M918T (OR = 52 %). Konečná analýza celkového přežití nebyla provedena, jedná se o krátkou dobu sledování.

Nežádoucí účinky (nejčastěji 1. a 2. stupně) vandetanibu byly obdobné jako u cabozantinibu, jednalo se o průjem (56 % pacientů), kožní vyrážku (45 %), nauzeu (33 %), hypertenzi (32 %), únavu (24 %), bolesti hlavy (26 %). Závažným nežádoucím účinkem je riziko prodloužení QTc intervalu

a vzniku arytmií typu Torsade de pointes, zejména u pacientů s anamnézou kardiálního onemocnění nebo závažnou iontovou dysbalancí.

Jak bylo uvedeno výše, ve studiích byl vztah mezi prodloužením přežitím bez progresu a signifikantním prodloužením celkového přežití u obou preparátů prokázán ve skupině s pozitivním stavem mutace RET M918T (exony 10, 11, 13–16). U pacientů s negativní mutací RET je třeba vzít v úvahu možnost menšího prospěchu z léčby; použití cabozantinibu nebo vandetanibu je nutno pečlivě zvážit s ohledem na léčebná rizika. Doporučuje se proto vyšetření výše uvedených mutací ještě před zahájením terapie.

U pacientů s asymptomatickou a pomalu progredující chorobou by tyrozinkinázové inhibitory měly být indikovány a podávány opatrně za pečlivého monitorování možných nežádoucích účinků a průběžného hodnocení kvality života.

Léčba probíhá do progresu onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity (viz tabulka).

Anaplastický karcinom štítné žlázy (11)

Jedná se o nejméně častý (3–5 %), avšak velmi agresivní typ nádoru štítné žlázy. Postihuje převážně starší pacienty. Téměř u 50 % pacientů jsou vstupně přítomny metastázy, dochází k rychlému šíření do okolí, regionálních lymfatických uzlin i vzdálených orgánů. Celkové přežití se pohybuje kolem 6–24 měsíců.

Neexistuje žádná dlouhodobě efektivní léčba ani jednotné léčebné schéma. Léčbou volby je obvykle kombinace zevní radioterapie a chemoterapie. Chirurgická léčba je indikována často jen za účelem zprůchodnění dýchacích cest (11).

Chemoterapeutické režimy jsou nejčastěji založeny na doxorubicinu, paklitaxelu a platinových derivátech.

Závěr

Karcinomy štítné žlázy jsou heterogenní skupinou nádorů, s odlišným průběhem onemocnění a také prognózou. V současné době se

Tab. 1. Režimy cílené léčby (12)

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*	140 mg (80 mg + 3×20 mg)	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu
vandetanib*	300 mg	p.o.	1× denně	kontinuálně do progresu

* Preparát nemá k 1. 4. 2016 stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění a je hrazen zdravotními pojišťovnami na základě individuálně schválených žádostí

pozornost v léčbě metastatického diferencovaného a medulárního karcinomu upírá na cílenou léčbu. V článku uvedené preparáty prokázaly signifikantní účinnost v rámci randomizovaných klinických studií. Při rozhodování o nasazení této

nákladné léčby je nutno zohlednit několik skutečností. Terapie kinázovými inhibitory je spojena s prodloužením mediánu doby do progresu onemocnění, není však kurativní. Aplikace kinázových inhibitorů je zatížena řadou nežádoucích

účinků, které mohou nepříznivě ovlivnit kvalitu života nemocných. Je proto nezbytné důsledně zvažovat indikace této terapie; asymptomatické nemocné s indolentním průběhem choroby je doporučeno sledovat (3).

LITERATURA

1. Vlček P, Neumann J. Karcinom štítné žlázy. Maxdorf 2002.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–428.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], 2016, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
4. Pacini F, Castagna MG, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23(Suppl 7): vii110–vii119.
5. 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.
6. Hynková L, Šlampa P, a kol. Radiační onkologie – učební texty. MOÚ 2009: 85–86.
7. 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; 384(9940): 319–328.
8. Schulmberger M, Makoto Tahara, Wirth Lori J, et al. Lenvatinib versus Placebo in radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621–630.
9. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *JCO* 2013 Sep; 31(20): 2892–2899.
10. 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. *JCO* 2012 Jan; 30(2): 134–140.
11. 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.
12. Modrá kniha České onkologické společnosti, www.lin-kos.cz
13. Durante C, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(8): 2892–2899.
14. Pfister DG, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26(29): 4701–4704.