

# Léčba pacientky s diferencovaným karcinomem štítnice

Hana Švébišová<sup>1</sup>, Kamil Bukovanský<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Klinika nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Pacienti s radiojodrefrakterním diferencovaným karcinomem štítné žlázy (RR-DTC) jsou indikováni k terapii inhibitory tyrosinkináz (TKI). Léčba je v České republice soustředěna do Komplexních onkologických center. Nemocní jsou většinou středního a vyššího věku, s komorbiditami. Kazuistika popisuje případ pacientky, která i přes pokročilost nádorového onemocnění, významnou komorbiditu a vzdálenost svého bydliště od našeho zdravotnického zařízení profituje z onkologické léčby.

**Klíčová slova:** radiojodrefrakterní diferencovaný karcinom štítné žlázy, TKI, komorbidita, profit z onkologické léčby.

## Treatment of a patient with differentiated thyroid carcinoma – a case report.

Patients with radio-refractory differentiated thyroid carcinoma (RR-DTC) are indicated for therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI). In the Czech Republic, treatment is concentrated to Complex Oncology Centers. Patients are mostly middle age and older, with comorbidities. The case report describes the case of a patient who, despite the advancement of cancer, significant co-morbidity and the distance of her residence from our healthcare facility, benefits from cancer treatment.

**Key words:** radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma, TKI, comorbidity, benefit from cancer treatment.

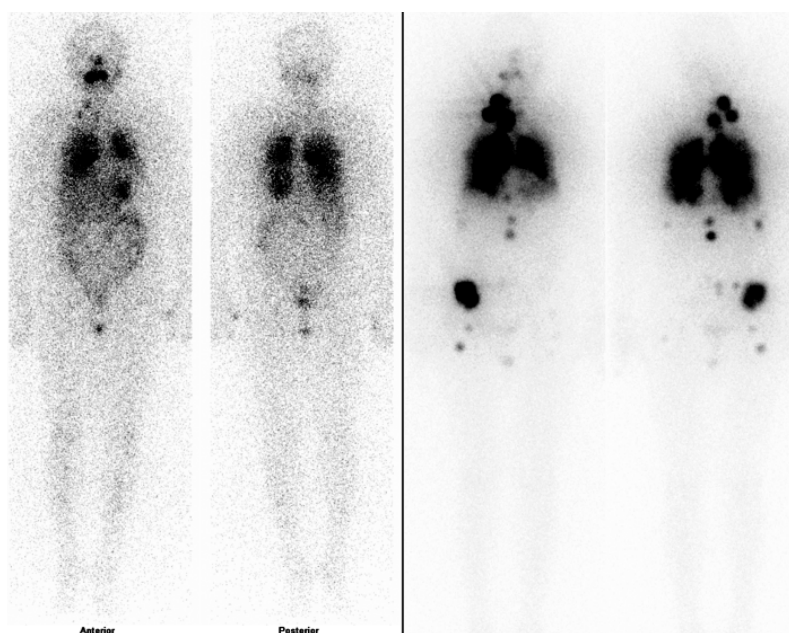
## Úvod

Léčba pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC) patří do kompetence chirurga, endokrinologa a odborníka v oboru nukleární medicíny. Nemocní, u kterých se v průběhu léčby <sup>131</sup>I vyvine rezistence (stávající či nové léze již neakumulují <sup>131</sup>I), jsou indikováni k léčbě TKI a přecházejí do péče klinického onkologa. Vzhledem k relativně malému počtu nemocných a finanční nákladnosti je terapie RR-DTC v ČR soustředěna do několika léčebných center. Inhibitory tyrosinkináz indikované k terapii RR-DTC jsou sorafenib (1, 3, 4) a lenvatinib (2, 3, 4). Oba léky hradí zdravotní pojišťovna do progresu nemoci.

## Popis případu

S naším pracovištěm byla konzultována 70letá pacientka. Paní byla do této doby 6 let

**Obr. 1.** Scintigrafie štítné žlázy – poslední terapie radiojodem (7,4 GBq) – diseminace onemocnění ve výrazné progresi; vlevo nález z března 2017, vpravo z dubna 2018



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

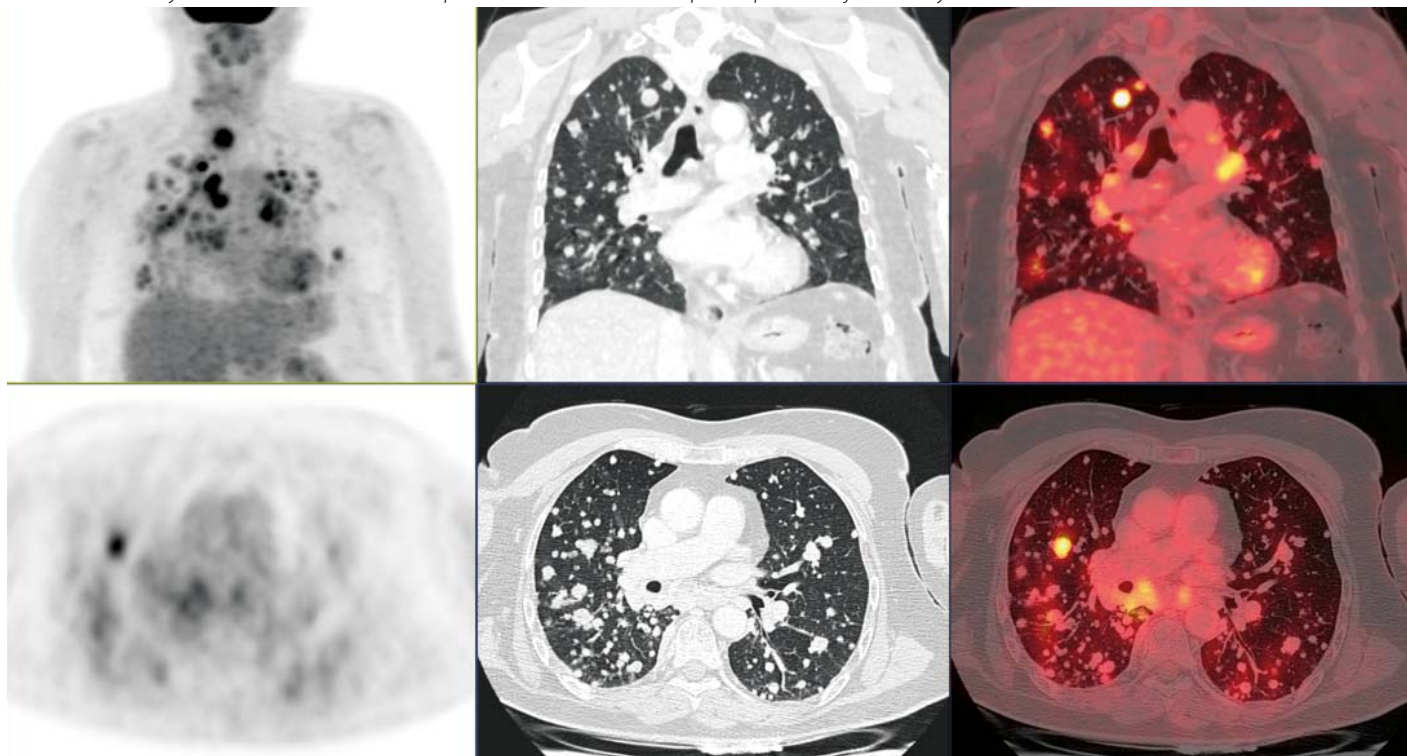
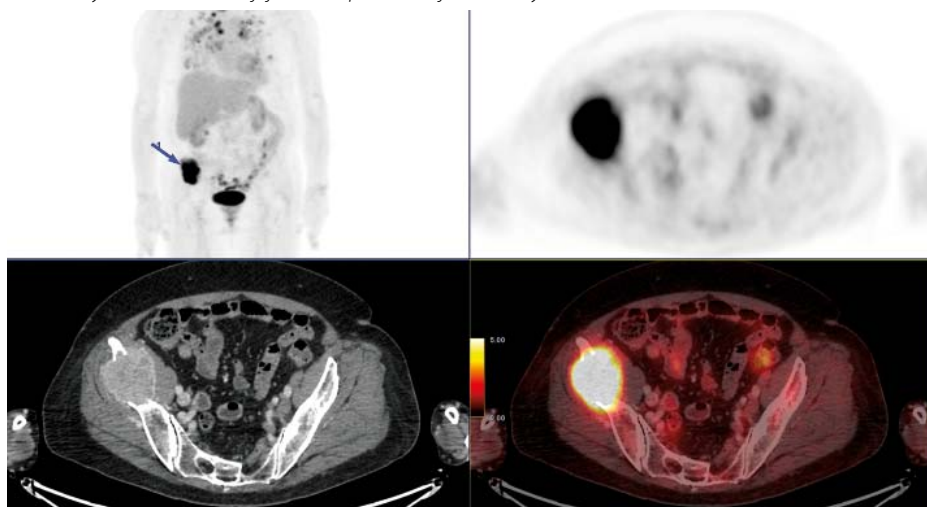
MUDr. Hana Švébišová, Ph.D., Hana.Svebisova@fnol.cz

Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. D): 92–97

Článek přijat redakcí: 5. 4. 2020

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2020

**Obr. 2.** PET/CT vyšetření z června 2018. Rozsah pokročilého onemocnění v plicích před zahájením léčby sorafenibem**Obr. 3.** PET/CT vyšetření z června 2018. Rozsah pokročilého onemocnění v kosti kyčelní vpravo a měkkotkáňových strukturách v jejím okolí před zahájením léčby sorafenibem

úspěšně léčena v jiném zdravotnickém zařízení (Fakultní nemocnice Ostrava) pro folikulární variantu papilárního karcinomu štítné žlázy. V červnu 2012 provedena téměř totální thyroidektomie (TTE), pT3N1M1. Následně léčena radiojodem pro vícečetné akumulující metastázy v plicích, skeletu, krčních lymfatických uzlinách a rezidua na krku. V prosinci 2017 zevní ozáření na oblast metastázy při koření nosu, která byla histologicky verifikována. K zahájení léčby TKI pacientka indikována pro vysokou hladinu thyreoglobulinu, progresi nálezu meta postižení v oblasti krku a novým ložiskům v játrech a skeletu, která neakumulují radiojod. Na obrázku číslo

jedna je srovnání nálezů na scintigrafii štítné žlázy z března 2017 (vlevo) a dubna 2018 (vpravo), které ukazuje výraznou progresi nemoci v lymfatických uzlinách na krku, v malé pánvi, plicích a skeletu (obrázek 1).

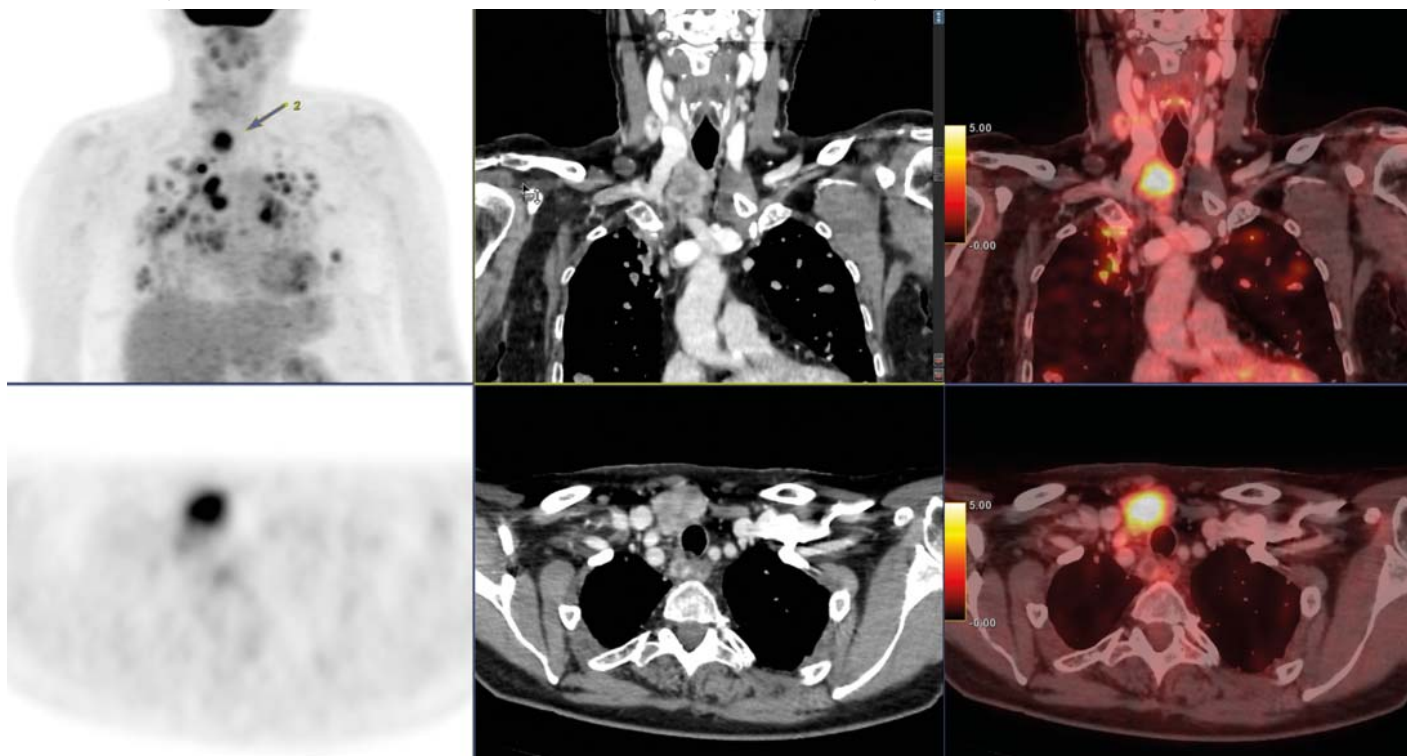
V červnu 2018 byla na PET/CT popsána progresi nemoci v plicích (obrázek 2), v kosti kyčelní vpravo (obrázek 3) a v lůžku po TTE (obrázek 4). Kromě pokročilého nádorového onemocnění se pacientka léčila dlouhodobě s arteriální hypertenzí, diabetem II. typu, astmatem bronchiale, revmatoidní artritidou, chronickou žilní insuficíencí a depresivní poruchou. Všechny uvedené nemoci byly kompenzovány. Poslední medikace:

Loradur, Afiten, Cardillan, Magnesium lacticum, Egiloc, Asentra, Letrox. Pacientka neudávala žádnou alergii a byla v dobrém výkonnostním stavu – ECOG 0 dle WHO. V poslední době nezhubla, stěžovala si pouze na mírné bolesti pravého kyčelního kloubu – analgetika brala nepravidelně. Pro léčbu TKI byla motivována jak lékaři z odesílajícího pracoviště, tak i osobnostně.

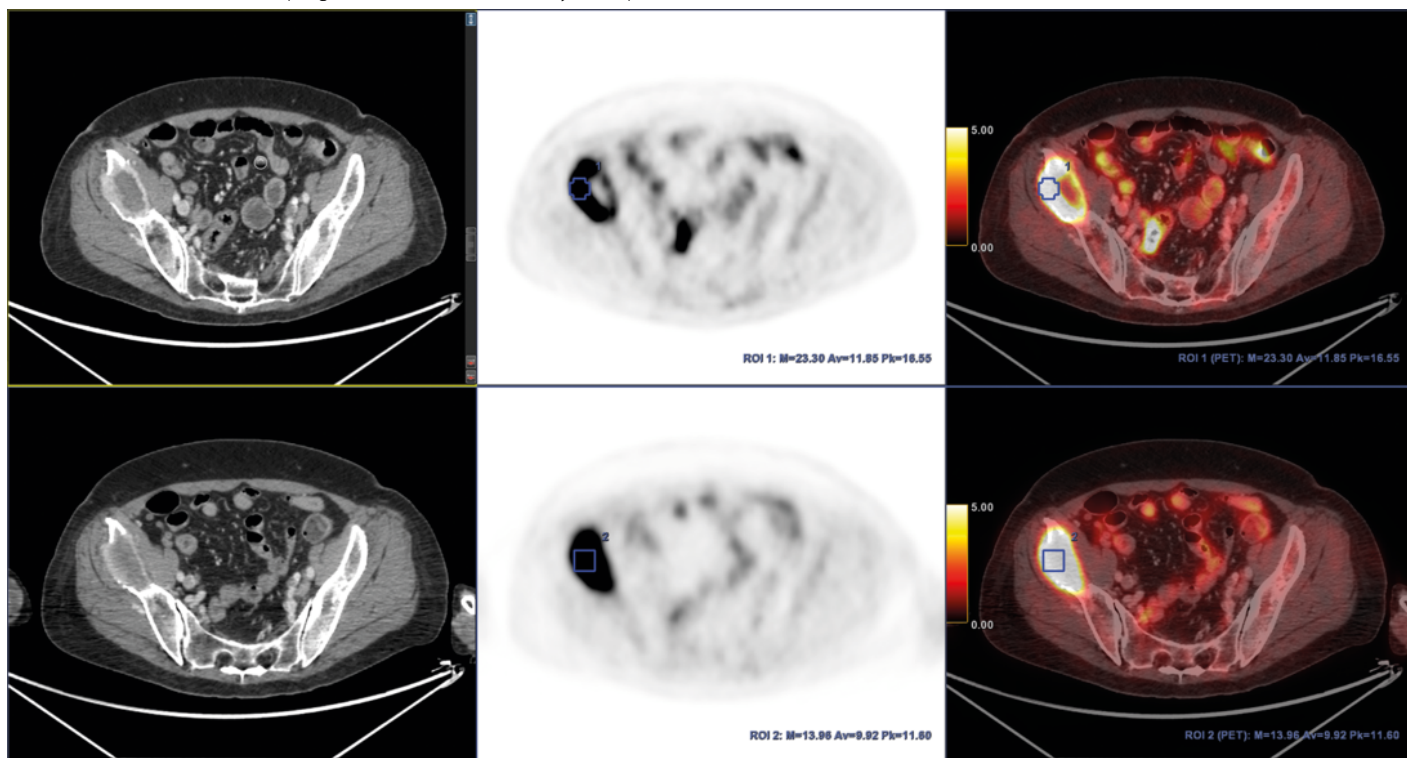
Od poloviny června 2018 zahájila léčbu sorafenibem ve standardním dávkování 2–0–2 tablety. Od začátku srpna 2018 k léčbě přidán denosumab 120 mg subkutánně v intervalu 1x za 28 dnů. Na kontrolním PET/CT v září 2018 došlo ke zmenšení mnohočetných ložisek v plicích, lymfatických uzlinách a ve skeletu. Na snímcích je nový nález vždy v horní polovině snímku, v dolní polovině nález předchozí. Toxicita léčby byla očekávaná a pacientkou velmi dobře tolerována, neboť o ní byla informována, a také jí byla nabídnuta podpůrná terapie, díky které nebylo nutno léčbu TKI přerušovat. Šlo o hand-foot syndrom, který se u nemocné projevil puchýři na plochách dolních končetin a dlaních horních končetin. Pacientka byla poučena o způsobu ošetřování pokožky dlaní a chodidel, zakoupila si speciální vložky do bot, zvykla si na pravidelné provádění pedikúry. V únoru 2019 došlo na kontrolním PET/CT k metabolické i morfologické progresi v oblasti lytického ložiska kosti kyčelní vpravo s měkkotkáňovou složkou. V ostatních



**Obr. 4.** PET/CT vyšetření z června 2018; rozsah onemocnění v lůžku po TTE před zahájením léčby sorafenibem



**Obr. 5.** PET/CT z února 2019 - progresse onemocnění v kosti kyčelní vpravo

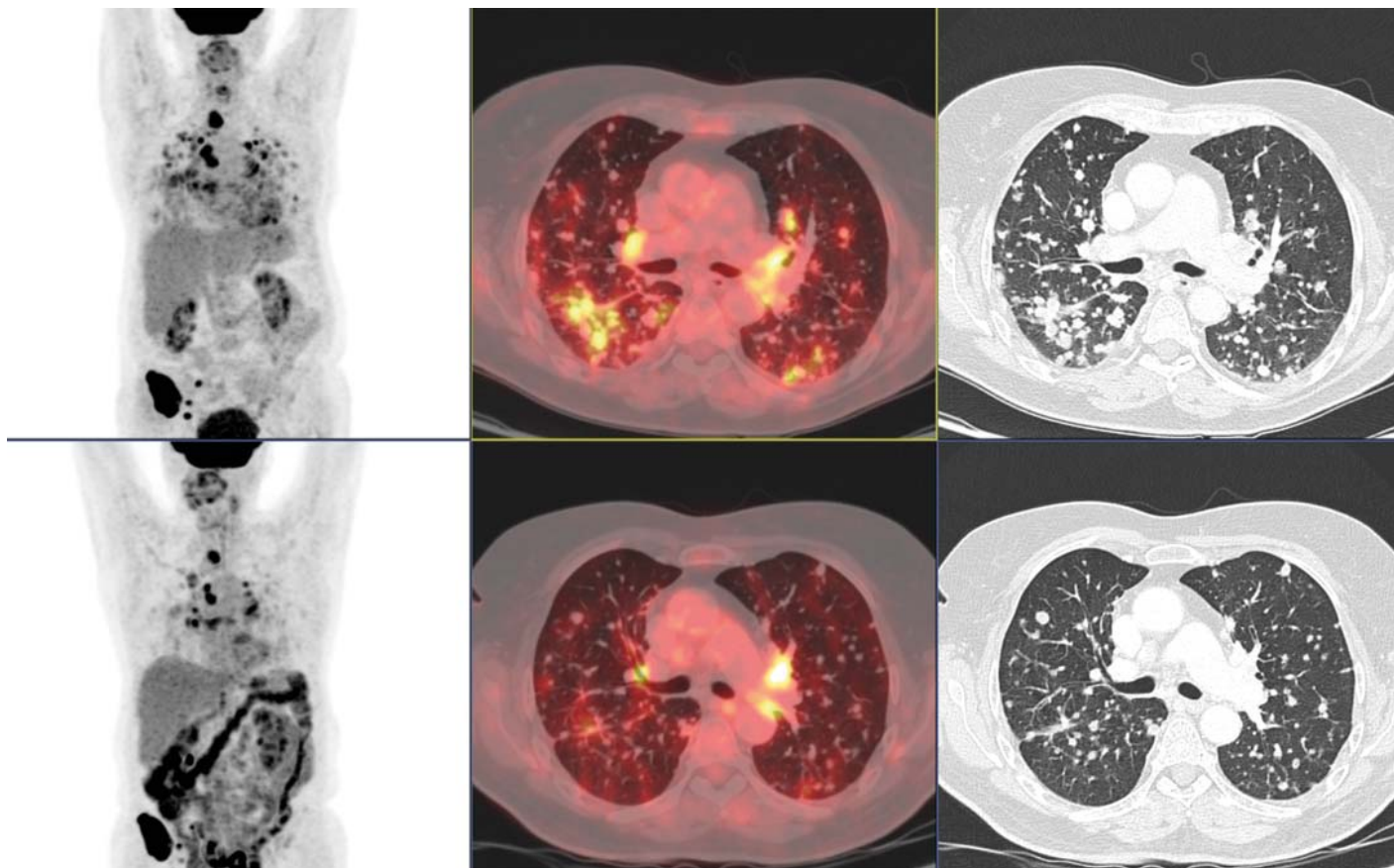


lokalitách byl nález stacionární (obrázek 5). Do hodnot nádorových markerů, zejména hladiny thyreoglobulinu, se progresse nemoci nepromítla. Léčba sorafenibem byla pro progresi nemoci v únoru 2019 ukončena. V březnu 2019 bylo ve FNO provedeno zevní ozáření na oblast kosti kyčelní vpravo 5 × 4 Gy. PET/CT v květnu 2019 ukazuje progresi velikosti i počtu ložisek v plicích,

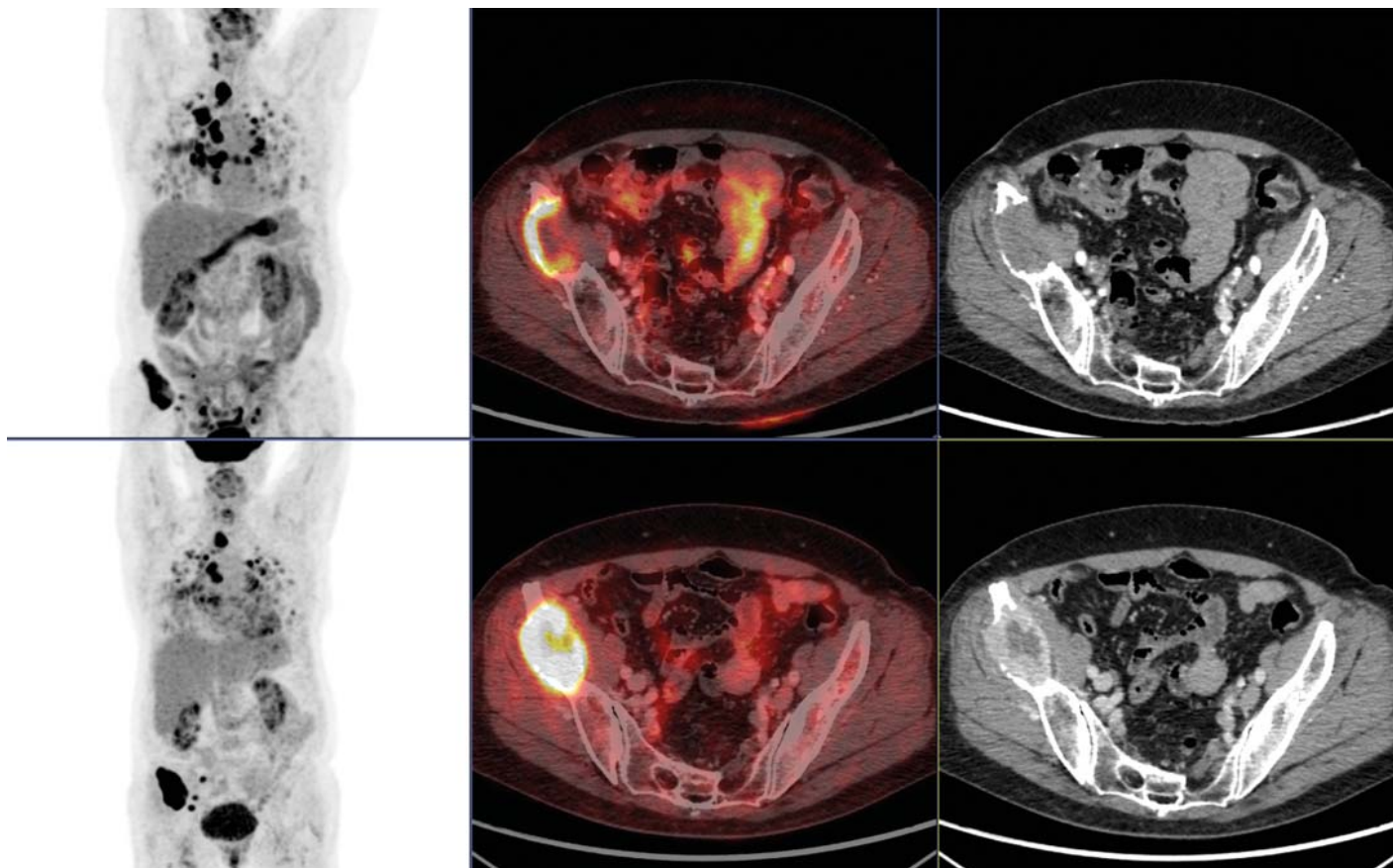
mírnou progresi v lymfatických uzlinách mediastina a malé pánve, regresi metabolické aktivity v uzlině na krku vlevo (obrázek 6). Od poloviny června 2019 zahájena léčba 2. linie lenvatinibem 24 mg/den, dále pokračuje v denosumabu inj. 120 mg. Na PET/CT ze září 2019 je popisována regrese osteolýzy kosti kyčelní vpravo (obrázek 7) a regrese ložisek v plicích (obrázek 8).

Při klinické kontrole v listopadu 2019 si pacientka stěžuje na dyskomfort horní části zažívacího traktu (nevolnost a zvracení, menší porce jídla), které nevyžadovaly medikaci (postačila dietní úprava), ale bylo nutné snížit dávku lenvatinibu na 20mg/den. V době od 21. 1.–1. 2. 2020 byla léčba lenvatinibem přerušena pro zánět v oblasti duodena, potvrzený gastrokopií. Po přeléčení

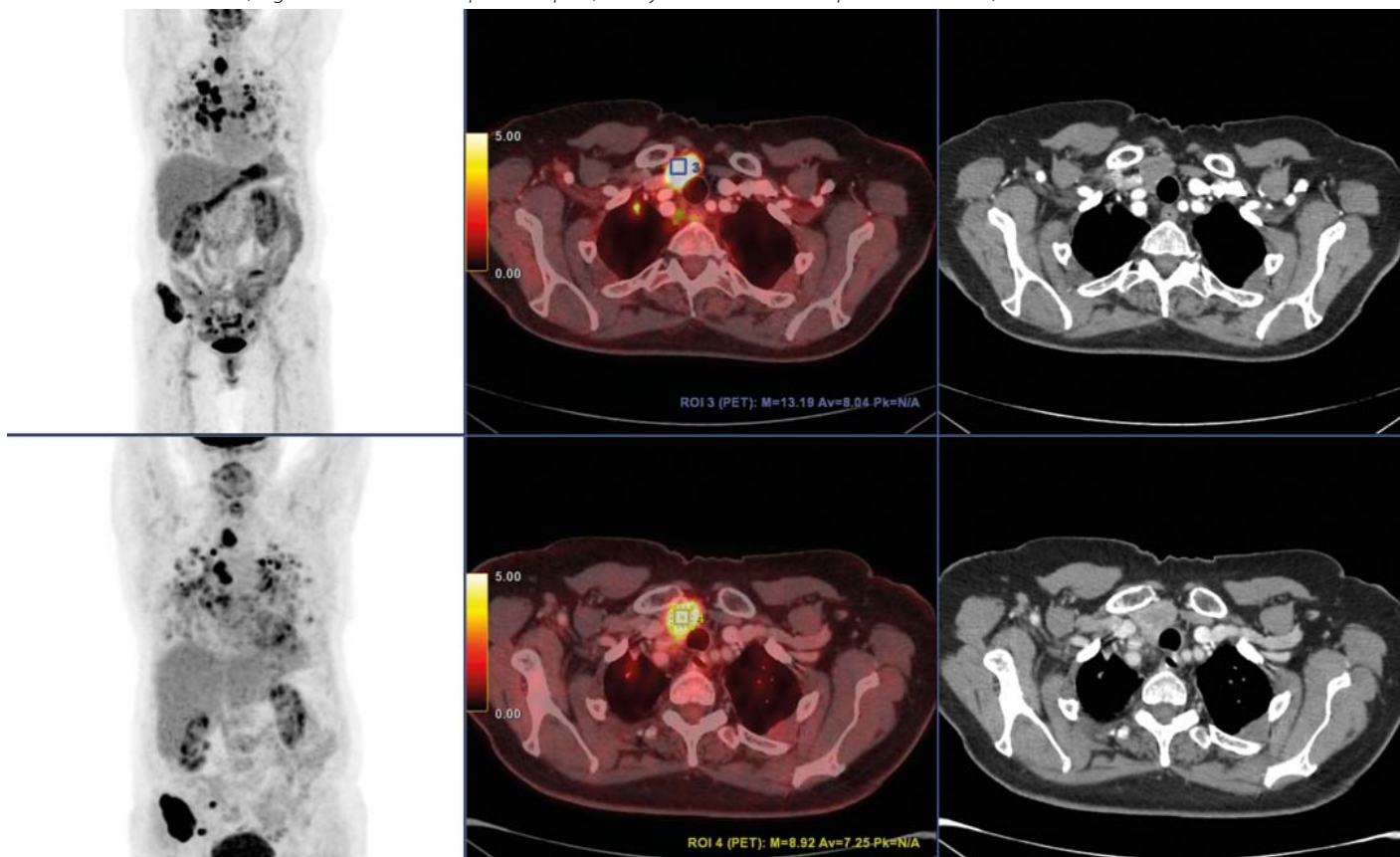
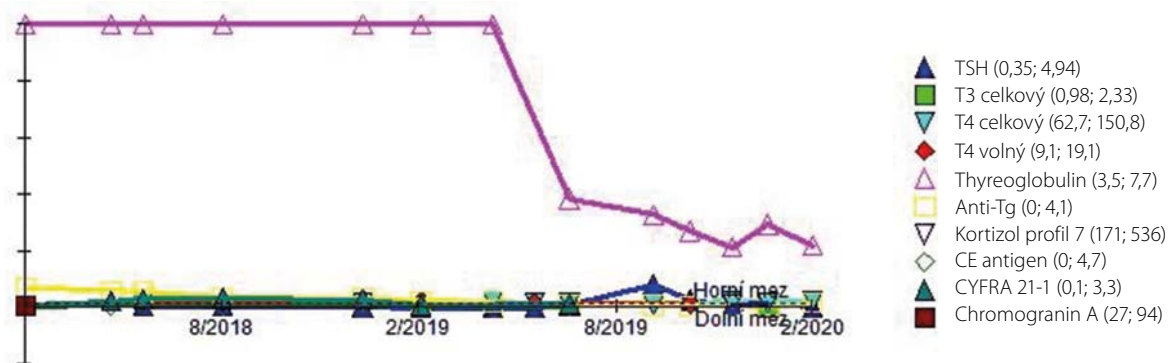
**Obr. 6.** PET/CT z května 2019; zřetelná progresie nemoci v plicích – řezy v horní polovině obrázku; srovnání s předchozím nálezem – dolní polovina obrázku



**Obr. 7.** PET/CT ze září 2019; regrese metastatického postižení osteolytického ložiska v kosti kyčelní vpravo (snímky ze září 2019 v horní polovině obrázku)





**Obr. 8.** PET/CT ze září 201; regrese metastatického postižení plic (snímky ze září 2019 v horní polovině obrázku)**Graf 1.** V grafu představuje osa x časovou osu, osa y hodnoty jednotlivých nádorových markerů; z grafu vyplývá, že jednoznačný vliv na pokles hladiny thyreoglobulinu měla léčba lenvatinibem

antibiotiky nemocná pokračuje v léčbě v dávce 20 mg/den. Při poslední kontrole v naší ambulanci dne 23. března tohoto roku si pacientka stěžuje na rouchu, kterou musí nosit v rámci pandemie koronaviru (chrapot). Jiné potíže nemá. Pokračuje v léčbě jak lenvatinibem, tak denosumabem. Léčebný efekt lenvatinibu se promítl do výsledku nádorových markerů – dochází k postupnému klesání hodnot hladiny thyreoglobulinu (graf 1).

## Diskuze

Zhoubné nádory štítné žlázy patří mezi vzácná nádorová onemocnění. Vyskytují se 5x častěji u žen než u mužů. K DTC patří papilární karcinom,

který tvoří 80% nádorů této skupiny. Objevuje se nejčastěji mezi 30.–60. rokem věku a je biologicky méně agresivní než folikulární karcinom. Ten se na rozdíl od papilárního karcinomu šíří hematogeně a může časně zakládat vzdálené metastázy do plic či kostí. Třetí variantou DTC je Hurtleho karcinom. Základní léčebnou modalitou u DTC je chirurgický výkon. Nemocní s lokalizovaným onemocněním mají po radikálním chirurgickém výkonu velkou šanci na dlouhodobé přežití bez známek nádorového onemocnění (5). U vybraných pacientů je indikováno pooperační diagnostické podání radiojodu. Dle tohoto výsledku se určuje další léčebný postup, a pacient buď přechází

do péče endokrinologa, nebo zůstává jak v péči odborníka v nukleární medicíně, tak endokrinologa (indikace k rozdělení do péče jednotlivým odbornostem přesahuje rozsah tohoto sdělení) (5). U části nemocných se v průběhu měsíců až let po chirurgickém výkonu a léčbě radiojodem mohou objevit vzdálená ložiska, která přestanou akumulovat radiojod. Tito nemocní byli dříve indikováni k paliativní chemoterapii, která ale měla pouze přechodný a krátkodobý efekt. Nemocným byla nadále poskytována symptomatická terapie. Od doby objevení účinku inhibitorů tyrosinkináz na RR-DTC se situace změnila. Pacientům s diagnózou RR-DTC je nabízena léčba, která může významně

ovlivnit kvalitu života ústupem potíží a prodlužuje dobu bez progresu nádorového onemocnění. Léčebný efekt TKI se může odrazit v hodnotách nádorových markerů (thyreoglobulin) a na zobrazovacích vyšetřeních (PET/CT). Aby léčba TKI byla efektivní, je nutná velmi dobrá meziborová spolupráce mezi endokrinologem, odborníkem v oboru nukleární medicína, chirurgem, radio-terapeutem a klinickým onkologem. Krucální je

načasovat správně zahájení léčby TKI a vybrat nemocné, u kterých benefit léčby bude větší, než její nežádoucí účinky. Neméně důležité je plně a pravdivě informovat nemocného a jeho rodinu o nežádoucích vedlejších účincích léčby. Jedině plnou informovaností o příkořích způsobených léčbou se daří pacienty dle mých zkušeností na této léčbě udržet. U pacientky, jejíž případ je prezentován, jsou výše uvedené podmínky splněny.

## Závěr

Ke zlepšení léčebných výsledků u nemocných s RR-DTC přispělo zavedení TKI do léčby. Současně nás přibývající počet nemocných s touto diagnózou a nutnost centralizace léčby učí zdokonalovat se v meziborové spolupráci.

*Tímto bych chtěla poděkovat přednostovi Kliniky nukleární medicíny FNO doc. MUDr. Otakaru Kraftovi, Ph.D., MBA za spolupráci.*

## LITERATURA

1. 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.
2. Schulmberger M, Makoto Tahara, Wirth Lori J, et al. Lenva-

tinib versus Placebo in radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621–630.

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [online], 2016, [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)

4. Modrá kniha České onkologické společnosti, [www.linkos.cz](http://www.linkos.cz)
5. 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.
6. Vlček P. Diferencovaný karcinom štítné žlázy – nový pohled na jeho léčbu. *Onkologie* 2011; 5(6): 329–332.