

Karcinómy štítnej žľazy

MUDr. Jana Ďurková

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie FN, Nitra

Nádorom štítnej žľazy patrí zvláštne miesto v onkológii, pretože pochádzajú z hormonálne aktívneho tkaniva. Predstavujú 90 % endokrinných neoplázií. Ide o relatívne zriedkavé onkologické ochorenie, ktoré vďaka svojej heterogenite zahŕňa spektrum terapeutických postupov s interdisciplinárnym manažmentom s rôznym dosahom na prognózu a letalitu. Všeobecne platí, že prognóza pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy je dobrá, 10 rokov prežíva 85 % pacientov. Štandardná liečba diferencovaných karcinómov zahŕňa chirurgickú terapiu, terapiu suprimujúcu TSH a abláciu zvyšku thyroidálneho tkaniva rádioaktívnym jódom. Pacienti s recidivujúcim ochorením, diseminovaným ochorením už v čase diagnózy, pacienti nevhodní na operačnú liečbu, prípadne na liečbu rádiojódom predstavujú však naďalej terapeutický výzvu. Hoci neexistuje v súčasnosti efektívna systémová terapia, nádej vzbudzujú výsledky niekoľkých štúdií s multikinázovými inhibítormi ako vandetanib, sorafenib, cabozantinib, lenvatinib.

Kľúčové slová: karcinóm štítnej žľazy, diagnostika, liečba, multikinázové inhibítory.

Thyroid cancer

Special place in oncology belongs to thyroid cancer as it is a cancer originating from hormonally active tissue. 90 % of endocrine neoplasia are represented by thyroid cancer. It is a relatively rare cancer and due to its heterogeneity it encompasses spectrum of therapeutic approaches with interdisciplinary management which includes various implications for prognosis and lethality. Generally, the prognosis for patients with differentiated thyroid cancer is good, a 10 years survival rate is at 85 %. Standard treatment includes surgical therapy, TSH suppressive therapy and ablation of the thyroid remnant with radioactive iodine. Patients with recurrent disease, disseminated disease present at the time of diagnosis, patients unsuitable for surgical treatment or for treatment with radioiodine still remain a therapeutic challenge. As there is no effective systematic treatment there is a hope for new therapy with multiple kinase inhibitors such as vandetanib, sorafenib, cabozantinib and lenvatinib which is based on promising results of several studies.

Key words: thyroid cancer, diagnostic, treatment, multi-kinase inhibitors.

Úvod

Nádory štítnej žľazy predstavujú relatívne vzácné onkologické ochorenie, avšak so stúpajúcou ročnou incidenciou na celom svete vrátane Slovenska. V USA stúpala počet diagnostikovaných karcinómov štítnej žľazy v rokoch 1998 – 2007 každoročne v priemere o 6,1 % a v rovnakom období stúpala aj mortalita každoročne o 0,9 % (1). Vzostup incidencie sa zaznamenal hlavne pri papilárnych karcinómoch, najmä malých tumoroch – mikrokarcinóm (tumor menší ako 1 cm, minimálny karcinóm, okultný karcinóm). Viac ako 50 % diferencovaných karcinómov má v čase diagnostiky menej ako 2 cm (T1) (2). Incidencia ostatných histologických typov (folikulárneho, medulárneho a anaplastického) sa výrazne nemení (3). Prežívanie pacientov s rakovinou štítnej žľazy výrazne klesá po 65. roku života a pri očakávanom zdvojnásobení populácie staršej ako 65 rokov predpokladanom v najbližších dvoch dekádach bude mortalita na rakovinu štítnej žľazy naďalej stúpať, ak sa nezlepšia možnosti liečby.

Klasifikácia

Existujú štyri hlavné typy nádorov štítnej žľazy s rozličnou morfológiou, agresivitou a exprimujúcim genetickým profilom. Maligné nádory

štítnej žľazy vychádzajú prevažne z epiteliálnych buniek štítnej žľazy, iba malá časť vzniká z parafolikulárnych C-buniek (medulárny karcinóm). Nádory vychádzajúce z folikulárnych buniek sa delia na základe stupňa diferenciácie na diferencovaný (DTC, papilárny a folikulárny), málo diferencovaný (vrátane inzulárneho), medulárny a anaplastický karcinóm. Ďalšie typy malígnych nádorov, rovnako aj metastázy do štítnej žľazy sú veľmi zriedkavé (tabuľka 1) (4).

Papilárny karcinóm (PTC) predstavuje 50 – 80 % neoplázií štítnej žľazy. Rastie pomaly a jeho prognóza je zo všetkých typov najlepšia, desaťročné prežívanie sa uvádza u viac ako 90 % pacientov (4, 5). Ženy sú postihnuté 3-krát častejšie ako muži, vyskytuje sa hlavne medzi 40. – 60. rokom veku, ale aj u detí a mladistvých. Papilárny karcinóm má 9 histologických variantov. Agresívne subtypy papilárneho karcinómu (vysokobunkový, sklerotizujúci a kolumnárny) sú veľmi zriedkavé a diagnostikujú sa až definitívnym histologickým vyšetrením (nedajú sa zistiť aspiračnou biopsiou ani peroperačnou histológiou) (6). Papilárny karcinóm býva pomerne často prítomný bilaterálne a multifokálne, až v 80 % sú prítomné mikrometastázy v kontralaterálnom laloku. Metastázuje predovšetkým lymfogénne. Najčastejšie bývajú postihnuté

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 28–32

Tabuľka 1. Klasifikácia malígnych nádorov štítnej žľazy (4)

Bunka pôvodu karcinómu	Typ karcinómu
Folikulárna	papilárny (70 – 80 %) – varianty folikulárny (10 %) – varianty málo diferencovaný inzulárny anaplastický (2 – 5 %)
Parafolikulárna	medulárny (5 – 10 %)
Lymfoidná	lymfómy (2 – 5 %)
Vazivo	sarkómy
Metastázy	melanóm, karcinóm GIT obličky, prsníka, pľúc

lymfatické uzliny v centrálnom krčnom kompartmente (pretracheálne, paratracheálne, paraezofageálne), menej často v laterálnych kompartmentoch (pozdĺž v. jugularis interna). Vo vzdialenejších oddieloch krku sú metastázy v lymfatických uzlinách zriedkavé (6). V diagnostike dosahujú vysokú presnosť aspiračná biopsia a peroperačná histológia. Hematogénny rozsev a pľúcne metastázy sú menej časté, diagnostikujú sa hlavne u detí.

Folikulárny karcinóm (FTC) je druhý najčastejší typ nádorov štítnej žľazy, tvorí asi 10 – 15 % malignít štítnej žľazy v oblastiach s normál-

ným obsahom jódu v potrave (4). V minulosti v období jódového deficitu bol dominujúcim typom karcinómu. Maximum jeho výskytu je v porovnaní s papilárnym karcinómom posunuté o dekádu vyššie. Býva zvyčajne solitárny, šíri sa hematogénne (pľúca, kosti). Má o niečo horšiu prognózu ako PTC.

Niektorí autori považujú inzulárny karcinóm za variant folikulárneho karcinómu, ale väčšinou sa uvádza ako samostatný karcinóm. Charakteristické je jeho prerastanie cez puzdro, rýchla tendencia na tvorbu metastáz (pľúca, skelet) a z terapeutického hľadiska nízka akumulácia jódu.

Medulárny karcinóm (MTC) je odlišná skupina karcinómov, vychádza z parafolikulárnych C-buniek a charakteristická je preň sekrécia kalcitonínu, ktorého zvýšená hladina uľahčuje diagnózu, pozitívny je aj onkomarker CEA. MTC tvorí asi 5 – 10 % malígnych nádorov štítnej žľazy. Radíme ho k nediferencovaným nádorom, neakumuluje jód a jeho prognóza nie je dobrá. Vyskytuje sa jednak sporadicky (75 – 80 %) ako solitárna thyroidálna masa, metastázy do krčných a mediastinálnych lymfatických uzlín sú prítomné asi u polovice pacientov už v čase diagnózy. Hereditárny MTC (20 – 25 %) sa typicky prezentuje ako bilaterálny, multifokálny proces, často vzniká v dôsledku mutácie RET protoonkogénu. Poznáme tri formy hereditárneho MTC: familiárny medulárny thyroidálny karcinóm FMTC, alebo sa MTC kombinuje s inými endokríno-patiami v zmysle mnohopočetnej endokrínnej neoplázie – MEN2, zriedkavého autozomálne dedičného ochorenia spôsobeného mutáciou RET protoonkogénu. MEN 2A zahŕňa: medulárny karcinóm, feochromocytóm a hyperparathyreózu. V prípade MEN 2B syndrómu sa MTC diagnostikuje u detí vo veku niekoľkých mesiacov spolu s feochromocytómom, marfanoidným habitom a výskytom ganglioneurómov postihujúcich jazyk, skléry (3, 4).

Anaplastický karcinóm (ATC) je vysokomaligný nediferencovaný nádor štítnej žľazy, tvorí asi 2 – 5 % jej malignít. Prezentuje sa rýchlo rastúcou fixovanou masou na krku. Agresívne invaduje do okolitých príslušných štruktúr. ATC typicky metastázuje do priedušnice, lymfatických uzlín, pľúc a kostí. Asi 50 % pacientov má vzdialené metastázy v čase diagnózy a viac ako 90 % nádorov je lokálne pokročilých. Vyskytuje sa zvyčajne vo vyššom veku u pacientov s dlhodobou existujúcou strumou. V diferenciálnej diagnóze treba zvažovať najmä lymfóm. Príležitostne sa opisujú prípady anaplastického karcinómu, pri ktorom bolo preukázané, že vznikol už z existujúceho diferencovaného karcinómu štítnej žľazy.

Tabuľka 2. Rozdelenie podľa AJCC/IUCC s ohľadom na TNM

Nízke riziko (všetko uvedené)	Stredné riziko (aspoň jedno uvedené)	Vysoké riziko (aspoň jedno uvedené)
bez lokoregionálneho šírenia a vzdialenej diseminácie, bez vaskulárnej invázie	invázia do perithyroidálneho tkaniva, vaskulárna invázia	makroskopická invázia nádoru
totálna makroskopická resekcia nádoru	postihnutie cervikálnych lymfatických uzlín	nekompletná resekcia
nie agresívna histológia (vysokobunkový, sklerotizujúci, kolumnárny)	agresívny histologický typ (vysokobunkový, sklerotizujúci, kolumnárny)	vzdialené metastázy
okolie lôžka štítnej žľazy nevychytáva diagnostický rádiojódu	vychytávanie rádiojódu pri prvom celotelovom scane	

tujúceho diferencovaného karcinómu štítnej žľazy. Pre anaplastický karcinóm je typické, že neprodukuje thyreoglobulín a neakumuluje jód.

Liečba nádorov štítnej žľazy

I. Diferencované karcinómy štítnej žľazy (PTC a FTC)

Liečba DTC má štyri hlavné ciele:

- 1.) kompletné odstránenie primárneho nádoru,
- 2.) stanovenie presného stagingu ochorenia,
- 3.) pooperačné podanie rádiojódu,
- 4.) dlhodobé sledovanie pre prevenciu a včasnú odhalenie rekurencie, zabránenie vzniku metastatickej choroby.

Väčšinou pozostáva z kombinácie: chirurgického výkonu, podania rádiojódu a substitučnej hormonálnej liečby.

Chirurgická liečba sa stále spája s viacerými kontroverziami. Diskusie pretrvávajú v rozsahu realizovaného výkonu pri zohľadnení rizika progresie. Za nízkorizikové ochorenie sa považuje dobre diferencovaný PTC u pacienta mladšieho ako 45 rokov, keď priemer nádoru je maximálne 1 – 4 cm bez dôkazu invázie cez puzdro, bez postihnutia lymfatických uzlín, bez vzdialených metastáz. Preferovaným výkonom u nízkorizikových pacientov je totálna thyreoidektómia (TTE) pre nízke percento pooperačných komplikácií a súčasne eliminácii mikroskopickej, ale aj makroskopickej choroby v druhom laloku štítnej žľazy v období diagnózy, a tým teda zníženiu rizika recidívy. V kontraste s TTE ipsilaterálna lobektómia alebo isthmusektómia ponúka možnosť vyhnúť sa riziku poškodenia prístitných teliesok a nervových štruktúr (6). Niektoré práce poukazujú na podobné prežívanie pacientov liečených TTE a parciálnou thyreoidektómiou. American Thyroid Association (ATA) odporúča lobektómiu ako metódu voľby u pacientov s veľmi nízkym rizikom, malým (< 1 cm) intrathyroidálnym PTC. ATA súčasne odporúča TTE ako základ liečby ostatných pacientov. Postihnutie lymfatických

uzlín je u pacientov s DTC veľmi časté. Počas iniciálnej operácie sú metastázy potvrdené u 22 – 90 % pacientov s PTC. Pri pacientoch s FTC je frekvencia postihnutia lymfatických uzlín podstatne nižšia (2 %) (3). Terapeutická resekcia centrálného a laterálneho kompartmentu lymfatických uzlín sa odporúča u pacientov s dokázaným postihnutím lymfatických uzlín. V súlade s odporúčaniami ATA je indikovaná profylaktická resekcia centrálného kompartmentu u všetkých pacientov s PTC diagnostikovaných s lokálne pokročilým ochorením aj v prípade absencie suspekcie klinického postihnutia. Pacienti s malými nádormi a pacienti s FTC môžu byť liečení samotnou thyreoidektómiou (2, 3). Pooperačný staging umožňuje odhadnúť riziko rekurencie, a zároveň umožňuje aplikovať správnu pooperačnú liečbu. Dve veľké organizácie bojujúce proti rakovine – americká AJCC (American Joint Committee on Cancer) a celosvetová UICC (Union for International Cancer Control) zaradili pacientov s ohľadom na TNM klasifikáciu do troch rizikových skupín (tabuľka 2).

Liečba rádiojódom I-131 nasleduje u pacientov s DTC 6 – 8 týždňov po operácii. Má dva základné princípy: ablácia zvyšku thyroidálneho tkaniva, čo umožní neskôr včasnú detegovanie recidívy ochorenia a eliminácia možných mikrometastáz a reziduálnej choroby na krku. U pacientov s nízkym rizikom možno abláciu zvyšku thyroidálneho tkaniva rádiojódom vynechať. U všetkých ostatných je indikované ju podať (tabuľka 3). Liečba I-131 sa používa aj pri diseminovanom ochorení alebo rekurencii DTC. Prognóza pacientov s metastatickým ochorením vychytávaním I-131 je podstatne lepšia ako tých, ktorí rádiojódu nevychytávajú, alebo tých, ktorí si vyvinuli rezistenciu po opakovaných podaniach I-131. V liečbe skeletálnych metastáz je iniciálnou liečebnou metódou chirurgický výkon s cieľom zabrániť rozvoju komplikácií (fratúr, neurologického deficitu). Neresekabilné metastázy môžu byť liečené aj rádiojódom, chemoembolizáciou,

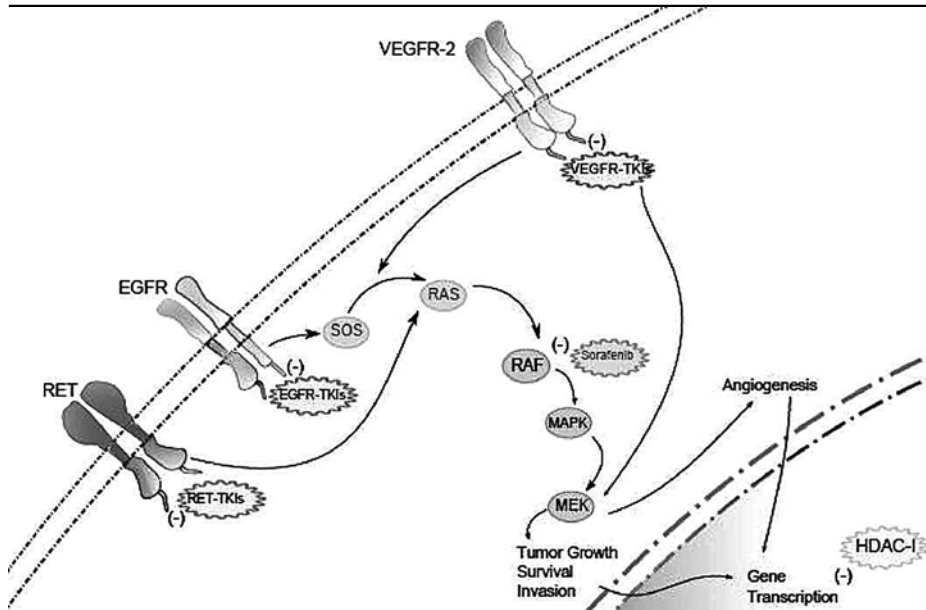
Tabuľka 3. Indikácie na liečbu rádiojódom (10)

Liečba rádiojódom je indikovaná	Liečba rádiojódom nie je indikovaná
Všetci pacienti	Pacienti s unifokálnou chorobou < 1 cm, bez ostatných rizikových faktorov*
– so vzdialenými metastázami	
– s postihnutím lymfatických uzlín	Pacienti s multifokálnou chorobou, ak všetky ložiská < 1 cm a súčasne neprítomnosť rizikových faktorov
Extrathyroidálne šírenie, bez ohľadu na veľkosť nádoru	
Nádor > 2 cm, aj keď absentujú rizikové faktory*	

Vysvetlivky: rizikové faktory*: histologický subtyp (vysokobunkový, kolumnárny, inzulárny, zle diferencovaný karcinóm); intrathyroidálna vaskulárna invázia; veľká alebo mikroskopická multifokálna choroba

externou rádioterapiou, bisfosfonátmi. Vo svete neexistuje jednoznačný konsenzus v dávke rádiojódu, frekvencii a počte jednotlivých podaní. Väčšina odporúčaní je založených na skúsenostiach jednotlivých pracovísk a nie na prospektívnych randomizovaných štúdiách s podaním rádiojódu u pacientov s pokročilým ochorením. Cieľom hormonálnej supresívnej liečby je upraviť hypotyreózu a zabrániť potenciálnemu rastu TSH dependentného reziduálneho nádoru. Používa sa zásadne L-tyroxín. Na liečbu sa má použiť dávka, ktorá zabezpečí pokles sérového TSH na hodnotu $\leq 0,1$ mU/l. Dávka, ktorou sa dosiahne takáto supresia, je individuálna, neexistujú dôkazy o zlepšení prežívania pacientov pri intenzívnejšej supresii. Preferovaným postupom v liečbe perzistujúceho, rekurentného, metastatického ochorenia podľa NCCN je chirurgická resekcia. V prípade neresekovateľného nálezu pripadá do úvahy liečba rádiojódom, ak je nádorom akumulovaný. Pri rádiojód refraktérnych neresekovateľných nádoroch sa používa ERT, v prípade skeletálnych metastáz je indikovaná liečba bisfosfonátmi (pamidronát, kyselina zolendronová) alebo denosumabom. V liečbe perzistujúceho, rekurentného, metastatického ochorenia možno použiť sorafenib, ktorý je od 23. mája 2014 registrovaný v Európskej únii na liečbu pacientov s rádiojód refraktérnym lokálne pokročilým/metastatickým DTC. Počas liečby sa pokračuje v terapii suprimujúcej TSH levothyroxínom. Pri rozhodovaní o liečbe treba zobrať do úvahy viacero faktorov, najmä rýchlosť progresie ochorenia, nežiaduce účinky liečby a fakt, že liečba mKI je asociovaná iba s predĺžením PFS, nejde o kuratívnu liečbu. Pacienti s indolentným alebo pomaly progredujúcim ochorením, ktorí sú asymptomatikí, nie sú vhodní na liečbu mKI, zvlášť ak vezmeme do úvahy nežiaduce účinky tejto liečby, ktoré výrazne znižujú kvalitu života

Obrázok 1. Mechanizmus účinku vybraných molekúl používaných v liečbe karcinómu štítnej žľazy. Malé molekuly (TKI) obvyčajne pôsobia intracelulárne, blokovaním naviazania ATP alebo substrátu na katalickú doménu substrátu inej kinázy. Tento mechanizmus účinku sa môže prejavovať na tyrozínkinázovom receptore (VEGFR, RET, EGFR) a serín/threonín kináze (RAF) alebo oboch (účinnosť sorafenibu). Na druhej strane histón-deacetylázové inhibitory účinkujú intracelulárne znížením frekvencie gémovej transkripcie (4)



Vysvetlivky: VEGFR – receptor pre vaskulárny endoteliálny rastový faktor; EGFR – receptor pre epidermálny rastový faktor; TKI – tyrozínkinázový inhibitor; HDAC-I – inhibitor histón-deacetylázy

pacientov. Liečba mKI je indikovaná u pacientov s rýchlo progredujúcim ochorením, ktorí sú symptomatickí. Systémová chemoterapia má limitovaný efekt a odporúča sa indikovať ju iba v prípade nedostupnosti liečby mKI (vandetanib, sunitinib, axitinib, pazopanib) alebo nedostupnosti klinickej štúdie.

II. Anaplastický karcinóm

Základným kameňom liečby tohto zriedkavého nádoru je chirurgický výkon. Môže ísť o radikálnu resekciu operabilných nádorov, paliatívnu resekciu s cieľom debulkingu, prípadne iba o biopsiu pri inoperabilných nádoroch. Väčšina pacientov má neresekovateľné ochorenie, skôr príležitostne ide o náhodne zachytené ochorenie, ktoré je kompletne resekovateľné. V prípade neresekovateľného ochorenia je medián času prežívania asi 6 mesiacov (3). Po podaní adjuvantnej rádioterapie a chemoterapie v prípade operabilného nádoru tak dochádza k výraznému predĺženiu prežívania pacientov. Extenzívne radikálne resekcie orgánov (laryngektómia, tracheálna resekcia) na krku v prípade pokročilého ATC nie sú odporúčané, pretože aj limitovaný výkon v kombinácii s externou rádioterapiou (ERT) a chemoterapiou poskytuje dostatočnú kontrolu choroby. Rozhodnutie o podaní chemoterapie alebo chemorádioterapie ovplyvňuje do veľkej miery stav pacienta. Podanie CHT/RT je spojené s vyššou toxicitou a ATA v prípade kon-

komitancie odporúča weekly režimy (cisplatina, paklitaxel, doxorubicín, paklitaxel/karboplatina). Najpoužívanejším liečivom v monoterapii je doxorubicín s odpoveďami okolo 20 % a paklitaxel s parciálnymi odpoveďami asi u 50 % pacientov, používa sa aj kombinácia karboplatina/paklitaxel. Režimy zahŕňajúce bleomycín, etoposid, cisplatínu a metotrexát majú iba malé odpovede bez zlepšenia prežívania. Vzhľadom na agresivitu anaplastického karcinómu je ťažké jednoznačne odporučiť optimálnu sekvenciu adjuvantnej rádioterapie a chemoterapie, ktorá tak stále ostáva predmetom diskusií.

III. Medulárny karcinóm

Metódou voľby pre MTC je totálna tyroidektómia s resekciou centrálného kompartmentu. U pacientov podstupujúcich TTE pre unilaterálne sa prezentujúci nádor bolo vo vysokom percente dokázané metastatické postihnutie kontralaterálneho laloka aj lymfatických uzlín, preto sa väčšina chirurgov prikláňa k radikálnej resekcii. Desiatročné prežívanie pacientov s MTC je asi 70 %, samozrejme, varíruje však v závislosti od pokročilosti ochorenia a veku pacienta. Za prognostické faktory sa považuje vek pacienta, veľkosť primárneho nádoru, postihnutie lymfatických uzlín a vzdialené metastázy. Z laboratórnych parametrov sa nezávislým prediktívnym faktorom ukazuje kalcitonín a karcinoembryonálny antigén (CEA). Najčastejším symptómom

pokročilého ochorenia je hnačka, v liečbe ktorej by sa mal používať loperamid a kodeín. Pacienti s veľkými hepatálnymi metastázami sa môžu vďaka sekrécii ACTH (adrenokortikotropín) a CRH (kortikoliberín) prezentovať Cushingovým syndrómom. Liečebné možnosti zahŕňajú ketokonazol, mifepriston, mitotan, môže sa zvažovať aj bilaterálna adrenalectómia, resekcia heparu, chemoembolizácia. Resekované by mali byť hlavne unifokálne metastázy. Bežne používané chemoterapeutiká (NCCN a ATA odporúčajú chemoterapiu na báze dakarbazínu, napríklad kombinácia DTIC a fluoropyrimidínov) preukázali efekt v podobe dosiahnutia parciálnych remisíí u 10 – 20 % pacientov a sú indikované pri rýchlo progredujúcom ochorení. Z cieľných liekov sa vo svete používa: vandetanib, cabozantinib, motesanib, sorafenib a axitinib. Úloha ERT pri lokoregionálnom ochorení ostáva kontroverzná, ale niektoré retrospektívne práce ukazujú na jej efekt v dosiahnutí lokoregionálnej kontroly ochorenia (3).

Nové obzory v liečbe tyroidálneho karcinómu

V etiológii všetkých karcinómov štítnej žľazy sa uplatňujú génové poruchy. Najlepšie sú preskúmané pri MTC, ktorého príčinou je mutácia RET protoonkogénu, ktorá vyúsťi do hyperplázie C-buniek a ich malígnej transformácie (7). Prebiehajú a sú známe výsledky niekoľkých klinických štúdií, v ktorých sa skúmal efekt nových biologických liekov: multikinázových inhibítorov, inhibítorov angiogenézy, protilátok proti rastovým faktorom (obrázok 1).

Raf kinese pathway (raf kinázová signálna cesta). Aktivácia MAPK (mitogén aktivovanej proteín kinázy) signálnej cesty hrá hlavnú úlohu v karcinogenéze papilárneho tyroidálneho karcinómu. Spomedzi troch izoformiem Raf kinázy je B-typ (BRAF) najpotentnejším aktivátorom MAPK signálnej cesty. Mutácia v BRAF géne je najčastejšou genetickou alteráciou nachádzanou u pacientov s rakovinou štítnej žľazy, ku ktorej dochádza asi v 45 % sporadických PTC a 83 % ATC. Zodpovedá za rekurentnosť ochorenia a rezistenciu na liečbu rádiojódom (8).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) signálna cesta. Overexpresia VEGF pri PTC aj MTC je asociovaná s lokálnym rastom nádoru aj so vznikom vzdialených metastáz a zlou prognózou.

Sorafenib je orálny multikinázový inhibítor (mKI), ktorý sa viaže na BRAF, RET, PDGF, VEGFR receptor 2 a 3, a c-Kit receptor pre faktor kmeňových buniek. DECISION – multicentrická,

Tabuľka 4. TNM klasifikácia a určenie štádia karcinómu štítnej žľazy (AJCC/UICC, 7. vydanie, 2010)

Primárny nádor (T)

TX	primárny nádor nemožno určiť
TO	bez dôkazu primárneho nádoru
T1	nádor ≤ 2 cm v najväčšom rozmere limitovaný na štítnu žľazu
T1a	nádor ≤ 1 cm limitovaný na štítnu žľazu
T1b	nádor > 1 a ≤ 2 cm v najväčšom rozmere limitovaný na štítnu žľazu
T2	nádor 2 – 4 cm v najväčšom rozmere limitovaný na štítnu žľazu
T3	nádor > 4 cm v najväčšom rozmere limitovaný na štítnu žľazu alebo každý nádor s minimálnou extrathyroidálnou propagáciou (do príľahlých svalov, mäkkých tkanív)
T4	všetky anaplastické karcinómy
T4a	mierne pokročilé ochorenie: tumor akejkoľvek veľkosti presahujúci puzdro, invadujúci okolité mäkké tkanivá, larynx, trachea, oezophagus alebo n.recurrens; intrathyroidálny anaplastický karcinóm
T4b	veľmi pokročilé ochorenie, tumor invadujúci do prevertebrálnej fascie alebo infiltrujúci mediastinálne cievy alebo karotídy; anaplastický karcinóm s veľkou extrathyroidálnou propagáciou

Regionálne lymfatické uzliny (N)

NX	regionálne lymfatické uzliny nevyšetrené
NO	bez dôkazu metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách
N1	metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
N1a	metastázy v pre-, paratracheálnych a prelaryngeálnych uzlinách
N1b	unilaterálne, bilaterálne, kontralaterálne alebo retrofaryngeálne a mediastinálne lymfatické metastázy

Vzdialené metastázy (M)

MX	vzdialené metastázy nevyšetrené
M0	vzdialené metastázy neprítomné
M1	vzdialené metastázy prítomné

Štádium

Papilárny a folikulárny karcinóm vek < 45 rokov

Štádium I	akékoľvek T, akékoľvek N, M0
Štádium II	akékoľvek T, akékoľvek N, M1
Štádium III	
Štádium IVa	

Štádium IVb

Štádium IVc

Nediferencovaný (anaplastický karcinóm) štádium IV

Papilárny a folikulárny karcinóm vek > 45 rokov medulárny karcinóm

T1, NO, M0
T2, NO, M0
T3, NO, M0 alebo T1 – 3, N1a, M0
T4a, NO, M0 alebo T4a, N1a, M0 alebo T1 – 4a, N1b, M0
T4b, akékoľvek N, M0
akékoľvek T, N, M1
akékoľvek T, N, M

randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá zahŕňala 417 pacientov s rádiojódom refraktérnym lokálne pokročilým alebo metastatickým diferencovaným karcinómom štítnej žľazy progredujúcim v posledných 14 mesiacoch. Pacienti boli randomizovaní na rameno s placebom a sorafenibom (1 : 1). Primárnym cieľom bol PFS, sekundárnymi cieľmi ORR, OS. Medián PFS bol signifikantne dlhší v ramene so sorafenibom (10,8 mesiaca) ako v ramene s placebom (5,8 mesiaca; Hazard Ratio (HR) 0,59, 95 % CI 0,45 – 0,76; p < 0,0001). Sorafenib dokázal svoju efektívnosť v predĺžení PFS vo všetkých preddefinovaných podskupinách (klinicky a genetickými mutáciami, bez ohľadu na mutačný status). Nežiaduce účinky boli zaznamenané u 204 z 207 (98,6 %) pacientov liečených sorafenibom a u 183 z 209 (87,6 %) pacientov liečených placebom. Väčšina nežiaducich účinkov bola G1-2 a zahŕňala hand-foot syndróm, hnačku, alopeciu, raš a deskvamáciu kože. Sorafenib dokázal svoju efektívnosť v predĺžení PFS v porovnaní s placebom u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým diferencovaným karcinómom štítnej žľazy refraktérnym na liečbu rádiojódom. Nežiaduce účinky boli konzistentné s bezpečnostným profilom

sorafenibu. Výsledky štúdie dokazujú, že sorafenib je novou liečebnou možnosťou pre pacientov s progredujúcim rádiojódom refraktérnym diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (9). Predmetom analýz bolo aj zistenie korelácie medzi hladinou sorafenibu v sére, predĺžením PFS a výskytom nežiaducich účinkov. Hladiny sorafenibu boli vyššie u pacientov s DTC ako u pacientov s HCC alebo RCC. Nebola dokázaná žiadna korelácia medzi hladinou sorafenibu a predĺžením PFS, prípadne výskytom nežiaducich účinkov. Táto analýza je však limitovaná malým počtom pacientov v jednotlivých skupinách a iba jednorazovým meraním. Výsledky v súvislosti s predĺžením OS nie sú stále k dispozícii a aj keď budú ovplyvnené povoleným crossoverom na rameno so sorafenibom po progresii, dá sa predpokladať, že sorafenib bude mať vplyv aj na celkové prežítie (9, 10).

Vandetanib je orálne podávaný mKI s biologickým efektom viažuci sa na VEGFR-2 a –3, EGFR, RET kinázu. Táto látka sa stala sľubnou molekulou v liečbe MTC v dôsledku inhibície RET kinázy a účinku na angiogenézu. Výsledky ZETA štúdie, randomizovanej dvojito zaslepenej štúdie fázy III, boli prezentované na ASCO v roku 2010. Na štúdiu sa zúčastnilo 331 pacientov s lokálne

pokočilým alebo metastatickým MTC, ktorým bolo podávaných 300 mg vandetanibu denne v porovnaní s placebom. U 56 % bola zistená RET mutácia. V následnom sledovaní bolo u pacientov liečených vandetanibom pozorované štatisticky významné predĺženie PFS 16,4 verus 22,6 mesiaca (Hazard Ratio (HR) 0,35, 95 %, (CI) = 0,24 – 0,53; $p < 0,0001$), lepšia celková miera liečebnej odpovede kontroly ochorenia a biochemickej odpovede v porovnaní s placebom a 65 % redukcia rizika progresie ochorenia. Najčastejšie nežiaduce účinky v ZETA štúdií boli hnačka (57 %), raš (53 %), akné (35 %), nauzea (33 %). Hlavným rizikom pri užívaní vandetanibu je kardiotoxicita: predĺženie QT intervalu, srdcové arytmie typu Torsades de pointes a náhla smrť. Táto štúdia ako prvá (fáza III) demonštrovala zlepšenie PFS pri liečbe mKI u pacientov s rakovinou štítnej žľazy a vandetanib bol schválený FDA na liečbu pacientov s progredujúcim, symptomatickým, neoperabilným MTC. Použitie vandetanibu pri indolentných, asymptomatických, pomaly progredujúcich nádoroch musí byť zvažované vzhľadom na riziká vyplývajúce z liečby. Na použitie v tejto indikácii EMA (European Medical Association) odporúča testovanie RET mutácie, pretože sa ukazuje, že pacienti bez prítomnosti tejto mutácie môžu mať nižší benefit z liečby vandetanibom ako pacienti s mutovaným RET, a preto musí byť liečba individuálne zvažovaná po zhodnotení rizika/benefitu u daného pacienta (11).

Cabozantinib je mKI inhibujúci RET, VEGFR2, MET. V nedávno ukončenej štúdií fázy III (EXAM), na ktorej sa zúčastnilo 330 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým MTC cabozantinib významne predĺžil PFS v porovnaní s placebom, 11,2 mesiaca v ramene s cabozantinibom verus 4,0 mesiaca pre placebové rameno (Hazard Ratio, (HR) = 0,28; 95 % CI 0,19 – 0,40; $p < 0,001$). Predĺženie PFS cabozantinibom bolo pozorované vo všetkých podskupinách pacientov nezávisle od veku, predchádzajúcej liečby TKI alebo mutačného stavu RET (dedičný alebo sporadický). Celkové odpovede na liečbu boli 28 % pre cabozantinib a 0 % pre placebo; taktiež neboli ovplyvnené mutačným stavom RET. Na základe výsledkov štúdie schválila nedávno FDA použitie cabozantinibu v liečbe progredujúceho metastatického MTC. Bežné nežiaduce účinky cabozantinibu sú hnačka, nauzea, úbytok hmotnosti, ale aj ťažké krvácanie a GIT

perforácie. Cabozantinib však dosiahol štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov s progredujúcim metastatickým MTC a reprezentuje dôležitú novú možnosť liečby pacientov s touto zriedkavou chorobou (12).

Lenvatinib je mKI VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR β , RET a KIT signálnej cesty. Výsledky štúdie fázy III SELECT (randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia) boli publikované na ASCO v roku 2014. Do štúdie bolo randomizovaných 392 pacientov s jód refraktérnym DTC s progresiou ochorenia v priebehu posledných 13 mesiacov. Pacienti boli stratifikovaní podľa veku (≤ 65 , > 65 rokov), predchádzajúcej liečby ≤ 1 VEGFR blokátormi a boli randomizovaní na rameno s lenvatinibom a placebom. Liečba bola podávaná do progresie ochorenia. Primárny cieľ štúdie PFS bol dosiahnutý. Medián PFS bol významne dlhší 18,3 mesiaca v ramene s lenvatinibom a 3,6 mesiaca v ramene s placebom, (Hazard Ratio, (HR) = 0,21; 95 % (CI) 0,14 – 0,31; $p < 0,0001$). Benefit v predĺžení PFS bol pozorovaný vo všetkých vopred definovaných podskupinách a v tejto štúdií boli zaznamenané štyri kompletne remisie. Najčastejšími nežiaducimi účinkami spojenými s liečbou (všetky stupne) boli: hypertenzia (68 %), hnačka (59 %), pokles chuti do jedla (50 %), strata na hmotnosti (46 %), nauzea (41 %). 78,5 % pacientov si vyžiadalo redukciiu dávky pre nežiaduce účinky a 14,2 % pacientov nemohlo ďalej pokračovať v liečbe. Záverom možno konštatovať, že lenvatinib významne predĺžil PFS v porovnaní s placebom u pacientov s progredujúcim jód refraktérnym DTC, má očakávané nežiaduce účinky a manažovateľný profil toxicity (13).

Záver

Rakovina štítnej žľazy zostáva najbežnejším endokrinným malígnym ochorením, ktorého prevalencia neustále rastie, na čom sa podieľa aj zlepšenie diagnostiky a liečby. Nedostatok efektívnej terapie medulárnych a diferencovaných karcinómov rezistentných na liečbu rádiojódom a TSH supresívnu terapiu viedla k vízii uplatnenia nových molekúl – inhibítorov tyrozínkináz, angiogenézy, ale aj imunomodulátorov a modulátorov bunkového rastu a apoptózy na dosiahnutie stabilizácie ochorenia. Najslubnejšie odpovede boli dosiahnuté u pacientov s MTC a DTC liečených mKI vandetanibom, sorafenibom, cabozantinibom a lenvatinibom, ktoré sú

schválené FDA. Do budúcnosti bude pravdepodobne ďalším krokom kombinovaná terapia a používanie biomarkerov ako prediktorov efektu liečby doteraz neliečiteľného ochorenia.

Literatúra

1. Sherman SI. Targeted therapies for thyroid tumors. *Modern Pathology*. 2011;24:S44–S52.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164–2167.
3. Regalbuto V, Frasca F, Pellegri G, et al. Update on thyroid cancer treatment. *Future oncol*. 2012;8(10):1331–1348.
4. Podoba J, Králik R, Borovičová F, Takáčová E, Weismanová E, Galbavý Š, Bolješiková E, Sorkovská D, Hnilica P, Straka V, Kaušitz J. Štandardné postupy v manažmente karcinómu štítnej žľazy v onkologickom ústave Sv. Alžbety v Bratislave. *Onkológia(Bratisl.)*. 2008;3(3):152–163.
5. Famakinwa OM, Roman SA, Wang TS, Sosa JA. ATA practice guidelines for the treatment of differentiated thyroid cancer: were they followed in the United States? *Am J Surg*. 2010;199(2):189–98.
6. Brychta I. Papilárny karcinóm štítnej žľazy – kontroverzie pokračujú. *Slov. chir*. 2012;9(3):98–101.
7. Brunová J, Bruna J. *Klinická endokrinologie*. Praha: Maxdorf, 2009. 93–100.
8. Perez CA, Santos ES, Arango BA, Raez LE, Cohen EEW. Novel molecular targeted therapies for refractory thyroidal cancer. Clinical review. *Head & Neck—doi:10.1002/hed* Month 2011.
9. Brose MS, Nutting ChM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial [online]. Available from: <www.thelancet.com, published online April 24, 2014.>
10. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Brilli G. Pentheroudakis, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group*, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(Supplement 7):vii110–vii119.
11. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial [online]. *J Oncol*. 2011. Available from: <http://jco.ascpubs.org/content/30/2/134.full>. Accessed December 29, 2014.
12. Elisei R, Schlumberger MJ, Stefan P. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. [online]. *jco.ascpubs*. Available from: <http://jco.ascpubs.org/content/early/2013/09/03/JCO.2012.48.4659.full.pdf>. Accessed December 29, 2014.
13. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. A phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of lenvatinib (E7080) in patients with ¹³¹I-refractory differentiated thyroid cancer (SELECT). *Journal of Clinical Oncology*. 2014 ASCO Annual Meeting Abstracts. 2014;(32)18 suppl (June 20 Supplement).

MUDr. Jana Ďurková

Oddelenie rádioterapie a klinickej onkológie FN Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra
durkojana@gmail.com