

Bölüm 26

MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE MOLEKÜLER HEDEFLİ TEDAVİLER

Nazım Can DEMİRCAN¹

GİRİŞ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignite olup yeni kanser tanılarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (1, 2). Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezinin nöral krest kökenli parafoliküler C hücrelerinden köken alır ve tüm tiroid kanserlerinin %5'inden azını oluşturur (3). MTK genellikle sporadik görülür ancak olguların yaklaşık %25'i otozomal dominant geçişli multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromu içinde yer alır (4). Büyük ölçüde indolan seyirli ve iyi prognozlu olan bu tümörde 10 yıllık genel sağkalım tiroid bezine sınırlı hastalıkta %95 ve rejyonel hastalıkta %75 civarında iken tanı anında uzak metastazı olanlarda (tüm olguların %13'ü) %40 civarındadır (5). Başlangıçta erken evrede olan hastaların yaklaşık yarısında rekürrens gelişmektedir (6).

Diğer tümörlerde olduğu gibi proliferasyon, anjiyogenez, invazyon ve metastazı stimüle eden tirozin kinaz genlerindeki değişiklikler MTK patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Rearranged during transfection (RET) protoonkogeninde aktive edici germline mutasyonlar MEN2 gelişimine yol açmakta, somatik RET mutasyonları ise sporadik MTK olgularının %40-60'ında tümör dokusunda saptanmaktadır (7). Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) gibi bazı büyüme faktörü reseptörlerindeki tirozin kinazlar da MTK onkogenezinde katkıda bulunmaktadır (8). Son yıllarda bu hedeflere yönelik birçok tirozin kinaz inhibitörü rekürren ve metastatik MTK tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar özellikle hızlı progresse ve semptomatik hastalıkta etkili olmaktadır. Bu bölümde lokal ileri unrezektabl ve metastatik MTK tedavisinde yer alan moleküler hedefli ajanlardan bahsedilecektir.

¹ Uzman Dr.; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul/Türkiye ncdemircan@gmail.com

lenmiştir (21). Çalışmada ayrıca daha önce VEGFR hedefli bir tedavi almış ve almamış olan hastalar arasında benzer yanıt oranları rapor edilmiştir. Bu verilerin ışığında lenvatinib, diğer anti-VEGFR tedaviler ile progresse olmuş metastatik MTK hastalarında ikinci veya üçüncü hatta bir seçenek olabilir. Pazopanib bütün VEGFR alt tiplerini hedef alan ancak belirgin RET inhibisyonu yapmayan bir kinaz inhibitörüdür. Hızlı progresse MTK tanılı 35 hastanın dahil edildiği bir faz 2 çalışmada pazopanib 800 mg/gün dozunda başlanmış ve 5 hastada (%14) 29 hafta süre ile parsiyel yanıt saptanmış, median PS ve GS sırasıyla 9.4 ve 19.9 ay olarak raporlanmıştır. (22). Pazopanibin belirgin RET inhibisyonu yapmamasına rağmen objektif yanıt sağlaması, metastatik MTK tedavisinde VEGF yolağını hedeflemenin önemini bir kez daha ortaya koymuştur.

SONUÇ

Lokal ileri anrezektabl ve metastatik MTK tedavisinde RET ve VEGFR hedefli ajanlar olan vandetanib ve kabozantinib, birinci hatta objektif yanıt oranlarında anlamlı artış ve anlamlı PS uzaması sağlamış olup rekürren ve persistan hastalıkta önerilmektedir. RET M918T mutasyonu her iki ilaçtan PS anlamında fayda görecektir hastaları belirlemede yardımcı olabilir. Vandetanib ve kabozantinibe uygun olmayan veya ulaşılamayan, klinik çalışmanın da uygun olmadığı ileri evre MTK hastaları için sorafenib, sunitinib, lenvatinib ve pazopanib gibi diğer kinaz inhibitörleri birer seçenek olabilir.

KAYNAKLAR

1. Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? *Curr Opin Oncol.* 2015;27:1-7.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:E359-E386.
3. Randle RW, Balentine CJ, Leverson GE, et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery.* 2017;161:137-146.
4. Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer.* 2010;9(3):449-457.
5. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107:2134-2142.
6. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist.* 2008;13:539-547.
7. Taccaliti A, Silvetti F, Palmonella G, et al. Genetic alterations in medullary thyroid cancer: diagnostic and prognostic markers. *Curr Genomics.* 2011;12(8):618-625.
8. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(1):28-39.
9. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):767-772.
10. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2664-2671.

11. 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. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134-141.
12. NCCN (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Cancer. Version 1.2019 – March 28, 2019. (12/08/2019 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
13. Sherman SI (2018). Medullary thyroid cancer: Chemotherapy and immunotherapy. Mulder JE, ed. UpToDate. (12/08/2019 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-chemotherapy-and-immunotherapy> adresinden ulaşılmıştır.)
14. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2660-2666.
15. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3639-3646.
16. Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer.* 2016;122(24):3856-3864.
17. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2813-2819.
18. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2323-2330.
19. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260-5268.
20. Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer.* 2017;76:110-117.
21. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):44.
22. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1687.