

# BÖLÜM 36

## Medüller Tiroid Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler

- Prof. Dr. Bülent YALÇIN
- Uzm. Dr. Burak BİLGİN

### Özet

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroid bezinin nadir görülen malign hastalıklarından olup bu kanserin gelişim patogenezinde, RET, VEGFR2 ve MET mutasyonları önemli rol oynamaktadır. Bu mutasyonlara bağlı artmış tirozin kinaz (TK) aktivitesi kanser gelişim ve progresyonuna yol açarken, bu mutant TK' ları inhibe eden ilaçlar klinik iyileşmelere neden olmaktadır. Vandetanib ve kabozantinib, başta RET olmak üzere değişik birçok TK' ları inhibe ederler. Yapılan faz 3 çalışmalar sonucunda, ileri evre MTK tedavisinde bu ilaçlar etkin bulunmuş ve her iki ilaç, ileri evre MTK' li hastaların birinci basamak tedavisinde değişik sağlık otoriterleri tarafından onaylanmıştır. Bu iki ilaç dışında, sunitinib, sorafenib, pazopanib ve lenvatinib de ileri evre MTK tedavisinde az da olsa sınırlı etkinlik göstermiş olup bu ilaçlarda ileri evre MTK tedavisinde onaylanmamasına rağmen seçilmiş vakalarda kullanılabilir. Bu tedavi ajanları dışında birçok değişik ve daha başka hedeflere yönelik tedavi yaklaşımları yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

**Tablo 1** Medüller Tiroid Kanserinde Kullanılan Hedefe Yönelik İlaçlarla Yapılan Çalışmalar

İlaç	Faz	Hasta Sayısı	Çalışma Kolları	Sonuçlar
Vandetanib	3	331	Vandetanib - Plasebo	Ortanca PS: 30,5 vs. 19,3 ay (P < 0,001) OYO: % 45 vs. % 13 (P < 0,001)
Kabozantinib	3	330	Kabozantinib - Plasebo	Ortanca PS: 11,2 vs. 4 ay (P < 0,001) OYO: % 28 vs. % 0 (P < 0,001) Ortanca GS: 26,6 vs. 21,1 ay (P=0,24) RET M918T mutasyonu (+) Ortanca GS: 44,2 vs. 18,9 ay (P= 0,03)
Lenvatinib	2	55	Lenvatinib (24 mg)	OYO: % 36 Ortanca PS: 9 ay

Kısaltmalar: PS: Progresyonsuz sağkalım, OYO: Objektif yanıt oranı, GS: Genel sağkalım

ve pembrolizumab) MTK tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar da devam etmekte olup sonuçları beklenmektedir.

Sonuç olarak, MTK hakkındaki biyolojik immunolojik olası hedefler ile ilgili bilgiler artmaktadır. Bu bilgiler ışığında umut veren çok sayıda

devam eden klinik araştırmalar vardır. Bu çalışmalar tamamlandıktan sonra şu anda mevcut olan kısıtlı sayıda tedavi seçeneklerine ek olarak yeni tedavi alternatifleri de ortaya çıkabilir. Önümüzdeki beş yıl içinde bu çalışmaların ilk sonuçlarının yayınlanması merakla beklenmektedir.

## Kaynaklar

- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005; 15:531-544
- Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 284:21-27
- Elisei R, Romei C, Cosci B, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4725-4729
- Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567-610
- Schilling T, Burck J, Sinn HP, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 95:62-66
- Papotti M, Olivero M, Volante M, et al. Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor (MET) in medullary carcinoma of the thyroid. *Endocrine Pathology* 2000; 11:19-30
- Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20:863-871
- Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322:2-7
- Wagner SM, Zhu S, Nicolescu AC, et al. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 Suppl 1:77-84
- Adam MA, Thomas S, Roman SA, et al. Rethinking the Current American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Medullary Thyroid Cancer. *JAMA Surg* 2017; 152:869-876
- Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. 2001; 8:135
- 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; 28:767-772
- 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; 30:134-141
- 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; 29:2660-2666
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progres-

- sive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-3646
16. Schlumberger M, Elisei R, Muller 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; 28:2813-2819
  17. Kober F, Hermann M, Handler A, et al. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:14065-14065
  18. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2323-2330
  19. Kelleher FC, McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148:567
  20. 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; 16:5260-5268
  21. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Asselineau J, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 2010; 15:212-213; author reply 214
  22. Ravaud A, de la Fouchardiere 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
  23. 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; 99:1687-1693
  24. 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; 22:44-53