

BÖLÜM 7

MEDÜLLER TİROİD KANSERLERİ

Hacı ARAK¹

GİRİŞ

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin bir tümördür. Tüm tiroid kanserlerin %5-8'ini oluşturmaktadır (1). Kalsitonin üretimi bu tümörün karakteristik bir özelliğidir. Medüller tiroid karsinomların çoğu sporadiktir. Ancak %25'i ailesel bir sendromun komponenti olabilir.

KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Sporadik Medüller Tiroid Kanseri

Sporadik MTK hastaların %75'ini oluşturmaktadır. Hastalar genelde 4-6.dekatlarda tanı almaktadır. Hastalık sıklıkla tiroid bezinde nodül ile ortaya çıkmaktadır. C hücreleri genelde tiroid üst lobta yer aldığından MTK nodülü genelde üst lobta görülür.

Tanı anında hastaların %70'i klinik olarak saptanabilen servikal lenf nodu metastazı, %15'i lokal bası ve invazyona bağlı semptomlarla ve %5-10'u uzak metastaz ile başvurmaktadır. Uzak metastaz sıklıkla karaciğer, akciğer, kemik ve daha az sıklıkla beyin ve deride görülür. Multifokal hastalık varlığında nodal metastazlar daha sık görülür. Nodülü olanlarda kalsitonin taraması yapılması ile hastalar erken evrede MTK tanısı almaktadır (2). Tümörün hormon salgılamasına bağlı olarak sistemik semptomlar görülebilir. Tümörden kalsitonin ve kalsitonin benzeri peptitlerin salgılanması ile ilerlemiş hastalığı olanlarda diyare ve flushing neden olabilir. Nadiren, tümörden kortikotropin (ACTH) salgılanması ile ektoptik Cushing sendromuna neden olabilir.

Bazal serum kalsitonin konsantrasyonları genellikle tümörün yaygınlığı ile koreledir. MTK'da karsinoembriyonik antijen (CEA) salgılanır ve kalsitonin gibi bir tümör belirteci olarak kullanılır. Ayrıca preoperatif CEA düzeyinin hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3). Sporadik MTK'de hastaların %60-

¹ Uzm. Dr., Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü
harak63@hotmail.com

1. ve 2. gün) kombinasyonu uygulanmıştı ve iki hastada parsiyel regresyon, iki hastada ise sabit hastalık elde edilmişti (25).

Bir diğer rejim olarak 20 metastatik MTK hastasına doksorubisin 60 mg/m²/1. gün ve streptozosin 500 mg/m²/ardışık 5 gün, ardından dört hafta sonra fluorourasil 400 mg/m²/ardışık beş gün ve dakarbazin 200 mg/m²/gün'den verilmiş olup hastalık kontrol oranı %65 olarak rapor edilmişti (26). Doksorubisin 60 -75 mg/m²/gün/üç haftalık rejimi de önerilen diğer bir sitotoksik rejimdir.

Araştırılan Tedaviler

İmmünoterapi, MTK için henüz onay almış bir immünoterapi ajanı yok ama araştırmalar devam etmektedir.

Tümör aşılı, hedefli immünoterapide yeni bir yaklaşımdır. Kemik iliğinde türetilen dendritik hücreler antijen sunan hücrelerden olup tümörle ilişkili anti-jenleri sunabilir, böylece tümör hücrelerini hedefleyen sitotoksik T hücreleri oluşturabilir. Bir çalışmada, yedi hastanın her birinden dendritik hücreler elde edilmiş ve hem kalsitonin hem de CEA'nın olduğu ortamda uyarılmıştı. Uyarılmış dendritik hücreleri periyodik olarak hastalara tekrar verilmiş. Sonuçta bir hastada parsiyel ve iki hastada miks yanıt elde edilmişti. Başka bir çalışmada, dendritik hücreleri her bir hastanın cerrahi olarak rezeke edilen primer tümörünün lizatları kullanılarak uyarılmıştı ve 10 hastadan üçünde parsiyel yanıt elde edilmişti (27).

Radyoimmünoterapi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Radyo işaretli oktreotid, 31 MTK hastasıyla yapılan faz II çalışmada, (90)Yttrium-DOTA) ile hastalarda %30 yanıt saptanmıştı (28).

SONUÇ

Medüller tiroid kanseri tiroidin nadir bir kanseri olup ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Her medüller tiroid kanseri hastası MEN-2 açısından değerlendirilmelidir. Hastalık MEN-2 sendromunun bir komponenti ise ilgili ailenin taranması erken tanı ve tedavi için önemlidir. Son yıllarda etkili tirozin kinaz inhibitörlerinin metastatik hastalıkta tedaviye girmesiyle ile belirgin sağkalım yararı sağlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2015;25(6):567-610.
2. Machens A, Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. *European journal of endocrinology.* 2016;175(3):219-28.
3. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal Carcinoembryonic Antigen Levels and Medullary Thyroid Cancer Progression: A Multivariate Analysis. *Archives of Surgery.* 2007;142(3):289-93.

4. Trimboli P, Nasrollah N, Amendola S, Rossi F, Ramacciato G, Romanelli F, et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocrine journal*. 2012;59(6):503-8.
5. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(11):1209-21.
6. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, et al. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2004;112(1):52-8.
7. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(4):2029-34.
8. Giovanella L, Deandreis D, Vrachimis A, Campenni A, Petranovic Ovcaricek P. Molecular Imaging and Theragnostics of Thyroid Cancers. *Cancers*. 2022;14(5).
9. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, Normanno N, Scoazec JY, Lacroix L, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(3):337-50.
10. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107(9):2134-42.
11. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(3):682-7.
12. Adam MA, Thomas S, Roman SA, Hyslop T, Sosa JA. Rethinking the Current American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Medullary Thyroid Cancer. *JAMA surgery*. 2017;152(9):869-76.
13. Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, deLorimier AA, et al. Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1989;124(10):1206-10.
14. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clinical endocrinology*. 1998;48(3):265-73.
15. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):825-35.
16. Hu M, Taylor M, Wirth L, Zhu V, Doebele R, Lee D, et al. Clinical activity of selective RET inhibitor, BLU-667, in advanced RET-altered thyroid cancers: updated results from the phase 1 ARROW study (short call oral 5). *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2018;28(Suppl. 1):A170.
17. Hu MI, Elisei R, Dedecjus M, Popovtzer A, Druce M, Kapiteijn E, et al. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine-related cancer*. 2019;26(2):241-50.
18. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):134-41.
19. Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, Forastiere AA, Cohen RB, Mehra R, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(19):2660-6.

20. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Final overall survival analysis of EXAM, an international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial of cabozantinib (Cabo) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients with documented RECIST progression at baseline. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
21. Capdevila J, Klochikhin A, Leboulleux S, Isaev P, Badiu C, Robinson B, et al. A Randomized, Double-Blind Noninferiority Study to Evaluate the Efficacy of the Cabozantinib Tablet at 60 mg per Day Compared with the Cabozantinib Capsule at 140 mg per Day in Patients With Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2022(ja).
22. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2323-30.
23. Kelleher FC, McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer. *Annals of internal medicine*. 2008;148(7):567.
24. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;22(1):44-53.
25. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP, 3rd. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer*. 1994;73(2):432-6.
26. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). British journal of cancer*. 2000;83(6):715-8.
27. Stift A, Sachet M, Yagubian R, Bittermann C, Dubsy P, Brostjan C, et al. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(9):2944-53.
28. Iten F, Müller B, Schindler C, Rochlitz C, Oertli D, Mäcke HR, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(22):6696-702.