



# TİROİD HASTALIKLARINDA SİSTEMİK KEMOTERAPİ

Selma SEZEN<sup>1</sup>

## TİROİD KANSERİ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin kanserdir. Tiroid kanserleri farklı tipleri bulunmaktadır (**Tablo 1**). Farklı tiroid tipleri farklı tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir. Histolojik olarak papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK), Hürthle hücreli karsinom (HTK), medüller tiroid kanseri (MTK) ve anaplastik tiroid kanseri (ATK) olarak sınıflandırılmaktadır. PTK, FTK ve HTK, diferansiye tiroid kanserleri (DTK) sınıflandırılmasında yer almaktadır. Yaşla birlikte tiroid kanseri görülme sıklığı artmaktadır. Tiroid kanseri tüm malign neoplazilerin %1'inden azını oluştururken endokrin sistemin ise en sık görülen malignitesidir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görülmektedir. Erkeklerde ve yaşlılarda prognoz daha kötüdür (1). Tiroid kanseri tedavisinin amacı, hastalığın en az morbidite ile tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Yeterli cerrahi tedavi, dikkatli postoperatif takip, gerekli durumlarda adjuvan tedavilerle desteklenerek hastalığın tekrarlama olasılığı en aza indirilmektedir (2).

**Tablo 1: Tiroid kanseri tipleri.**

<b>Gelişimsel anormallikler</b>
Tiroglossal kanal kisti
Diğer konjenital tiroid anormallikleri
<b>Foliküler hücre kaynaklı neoplazmalar</b>
<b>1. İyi huylu tümörler</b>
Tiroid foliküler nodüler hastalığı
Foliküler adenom

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD., ssezen@agri.edu.tr

mutasyonlar, dimerizasyondan bağımsız kinaz aktivasyonunu yönlendirmektedir. Bu nedenle, RET kinaz inhibisyonu, RET'li hastalarda önemli bir terapötik hedefdir (21). Papiller, az diferansiye, anaplastik ve Hürthle hücreli tiroid kanseri dahil olmak üzere bezin foliküler hücrelerinden kaynaklanan medüller olmayan tiroid kanserlerinde, RET füzyonları diferansiye tiroid kanserlerinin %10'undan daha azında bulunur ve anaplastik karsinomlarda daha da nadirdir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde teşhis edilen tiroid kanserlerinde RET füzyon insidansı, yaşlı kişilere göre daha yüksektir, çevresel radyasyona maruz kalan vakalarda insidans da artmaktadır. Çok hedefli kinaz inhibitörleri, vandetanib ve kabozantinib medüller tiroid kanserinin tedavisi için, sorafenib ve lenvatinib ise RAİ dirençli diferansiye tiroid kanserinin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu çok hedefli kinaz inhibitörleri, diğer birçok kinaza ek olarak eş zamanlı olarak RET'i de hedeflemektedir. Bu ajanlara yanıt veren hastaların yüzdesi %12-65 arasında değişse de bu ajanlara verilen yanıtların güvenliği ve dayanıklılığı toksik etkiler nedeniyle kısmen sınırlıdır. Bu yan etkiler, non-RET kinazların, özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2'nin (VEGFR2) daha güçlü inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (22). Hedefe yönelik tedaviler umut vaat edici olmakla birlikte daha fazla klinik araştırma ve detaylı analizlerle desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca literatürde yer alan çalışmalarda tiroid kanserlerinin tedavisine yönelik yeni hedeflerin araştırılması dikkat çekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Baloch, ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endoc Pathol.* 2022; 33(1): 27-63. DOI: 10.1007/s12022-022-09707-3
2. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, et al. Thyroid Cancer. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;8:217-270. DOI: 10.4236/ijohns.2019.86024
3. Nabhan F, Dedhia PH, et al. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer.* 2021;149(5): 984-992. DOI: 10.1002/ijc.33690
4. Marti JL, Morris LGT, Ho AS. Selective use of radioactive iodine (RAI) in thyroid cancer: No longer "one size fits all". *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(3), 348-356. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.002
5. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *New Engl J Med.* 2012;366(18):1663-1673. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1108586
6. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;7(1): 44-51. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30306-1
7. Ciarallo A, Rivera J. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *Am J Roentgenol.* 2020;215(2):285-291. DOI: 10.2214/AJR.19.22626
8. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, et al. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2014;35(8): 808-817. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000132

9. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(2):13-26. DOI: 10.1530/ERC-16-0432
10. Baehr KM, Lyden E, Treude K, et al. Levothyroxine dose following thyroidectomy is affected by more than just body weight. *Laryngoscope*. 2012;122(4):834-838. DOI: 10.1002/lary.23186
11. Saini S, Tulla K, Maker AV, et al. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol Cancer*. 2018;17(1):154. DOI: 10.1186/s12943-018-0903-0
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020
13. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(3):176-188. DOI: 10.1038/s41574-020-00448-z
14. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9
15. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New Engl J Med*. 2015;372(7):621-630. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
16. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New Engl J Med*. 2018;378(8):731-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448
17. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2): 271–282. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
18. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413. DOI: 10.1126/science.aan6733
19. Rothenberg SM, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib-Response. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5640-5641. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2298
20. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3698-3705. DOI: 10.1210/jc.2018-00612
21. Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nature Rev Endocrinol*. 2021;17(5):296-306. DOI: 10.1038/s41574-021-00470-9
22. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *New Engl J Med*. 2020;383(9):825-835. DOI: 10.1056/NEJMoa2005651