

3. BÖLÜM

PAPİLLER TİROİD KANSERİ MEDİKAL TEDAVİSİ

Özlem DOĞAN¹

GİRİŞ

Tiroid foliküler epitel kaynaklı kanserler papiller, foliküler ve anaplastik kanserleri içerir. %85 papiller karsinom, %12 foliküler karsinom ve yaklaşık %3 anaplastik karsinom görülür. Papiller ve foliküler karsinomlar diferansiye tiroid kanserleri olarak bilinir. Biyolojik olarak farklı özellikleri olmasına rağmen genellikle benzer şekilde tedavi edilirler.

Diferansiye tiroid kanserli hastaların primer tedavisi cerrahi olup bunu radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) ve tiroid hormon replasman tedavisi takip eder.

Sistemik tedavi; cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) veya eksternal radyoterapi (EBRT) uygun olmayan veya bu tedavilere yanıt vermeyen progresif semptomatik diferansiye tiroid kanserli hastalarda kullanılır.

SİSTEMİK TEDAVİ ADAYLARI

Metastatik papiller tiroid kanserinde hastalığın ilerleme hızı sistemik tedavi kararında önemli bir faktördür. Tedavi planı öncesi hastalar bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile hastalığın başlangıç düzeyini belirlemek için değerlendirilmelidir.

¹ Uzm. Dr., SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drozlemdogan@hotmail.com

teinüri, artralji, miyalji, baş ağrısı, kanama, miyelosupresyon, arteryel tromboembolizm, uzamış QT ve aritmi dahil kardiyotoksiste, tiroid disfonksiyonu, kutanöz toksiste, gecikmiş yara iyileşmesi, hepatotoksiste, bulantı, kusma, ishal, kas kaybı, fistül oluşumu, çene osteonekrozu yer alır.

Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Her 2-4 aylık tedaviden sonra tedavi yanıtının değerlendirilmesi için bilinen veya şüpheli hastalık bölgeleri BT veya MRI ile görüntülenmelidir. Hastalar ayrıca tedavi ve hastalıkla ilgili komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir (25,26).

RAİ Alımının Yeniden Düzenlenmesi

RET ve NTRK-1 tirozin kinazlarının yeniden düzenlenmesi ile BRAF ve RAS mutasyonlarının aktive olması mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonuna yol açan sıralı bileşenlerdir. MAPK aktivasyonu sodyum iyot pompasını (iyot alımı) ve tiroid peroksidazı (iyot organizyonu) inhibe eder. BRAF mutasyonları en yüksek MAPK aktivasyonu ile ilişkilidir. Onu sırasıyla RET, NTRK ve RAS mutasyonları takip eder (27). Bu mutasyonlara sahip papiller tiroid kanserli hastalarda RAİ direnci görülme olasılığı yüksektir.

MAPK yolu boyunca sinyal üreten kinazların inhibisyonu iyot metabolizmasından sorumlu genlerin yeniden ekspresyonuna izin verebilir. Böylece RAİ tedavisi için yeterli iyot alımı yeniden sağlanabilir (28-31).

SONUÇ

Cerrahi ve RAİ tedavisine dirençli progresif metastatik papiller tiroid kanserli hastalarda mutasyon durumuna göre tedavi seçimi belirlenir. Tedavide multikinaz inhibitörleri kullanılır. Tedaviye tolerans gösteremeyen veya tedavi altında progresyon gösteren hastalarda ikinci basamakta diğer kinaz inhibitörleri verilebilir. Konvansiyonel sitotoksik ajanlar kinaz inhibitörlerinin kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer* 2015;121(16):2749-2756.

2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372(7):621-630.
3. 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. *The Lancet* 2014;384(9940):319-328.
4. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The lancet oncology* 2012;13(9):897-905.
5. Brose M, Panaseykin Y, Konda B, et al. 426P A multicenter, randomized, double-blind, phase II study of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) to evaluate the safety and efficacy of a daily oral starting dose of 18 mg vs 24 mg. *Annals of Oncology* 2020;31:S1409.
6. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer research* 2004;64(19):7099-7109.
7. Sherman SI. Differentiated thyroid cancer refractory to standard treatment: Systemic therapy.
8. Blevins DP, Dadu R, Hu M, et al. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24(5):918-922.
9. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016;122(7):1097-1107.
10. Hong DS, Farago AF, Brose MS, et al. Clinical safety and activity from a phase 1 study of LOXO-101, a selective TRKA/B/C inhibitor, in solid-tumor patients with NTRK gene fusions. *Cancer Res* 2016;76(suppl; abstr):CT008.
11. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *New England Journal of Medicine* 2018;378(8):731-739.
12. Lassen U, Albert CM, Kummar S, et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. *Annals of Oncology* 2018;29:viii133.
13. 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. *The Lancet Oncology* 2020;21(2):271-282.
14. Groussin L, Clerc J, Huillard O. Larotrectinib-enhanced radioactive iodine uptake in advanced thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;383(17):1686-1687.
15. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *New England Journal of Medicine* 2020;383(9):825-835.
16. Subbiah V, Hu MI-N, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):109.
17. Hu M, Taylor M, Wirth L, 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* 2018;28(Suppl):A-2.
18. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600E-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *The lancet oncology* 2016;17(9):1272-1282.
 19. Shah MH, Wei L, Wirth LJ, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
 20. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clinical Cancer Research* 2015;21(5):1028-1035.
 21. Lim S, Chang H, Yoon M, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Annals of Oncology* 2013;24(12):3089-3094.
 22. Cabanillas ME, De Souza JA, Geyer S, et al. Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter phase II International Thyroid Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(29):3315.
 23. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC cancer* 2019;19(1):1-9.
 24. Ahuja S, Ernst H. Chemotherapy of thyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation* 1987;10(3):303-310.
 25. Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(1):31-42.
 26. Cabanillas ME, Hu MI, Durand J-B, Busaidy NL. Challenges associated with tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic thyroid cancer. *Journal of thyroid research* 2011;2011.
 27. Fagin JA, Wells Jr SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375(11):1054-1067.
 28. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *The Journal of clinical investigation* 2011;121(12):4700-4711.
 29. Nagarajah J, Le M, Knauf JA, et al. Sustained ERK inhibition maximizes responses of Braf V600E thyroid cancers to radioiodine. *The Journal of clinical investigation* 2016;126(11):4119-4124.
 30. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted therapy in advanced thyroid cancer to resensitize tumors to radioactive iodine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(10):3698-3705.
 31. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *New England Journal of Medicine* 2013;368(7):623-632.