

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi*

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL¹, Özen ÖZ GÜL¹, Canan ERSOY¹, Soner CANDER¹, Oktay ÜNSAL², Erdinç ERTÜRK¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Medüller tiroid karsinomları (MTK) tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturan kanserlerdir. Bu çalışmada metastatik MTK tanısıyla takipli olan ve vandetanib tedavisi uygulanan hastaların ilaç uyumu, ortaya çıkan yan etkiler ve tedavinin progresyona katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Merkezimizde takipli ve vandetanib tedavisi verilen 6 hastanın dosyaları incelenerek verileri değerlendirildi. Vandetanib tedavisi ile en sık izlenen yan etki cilt döküntüleriydi. Karaciğer enzim yüksekliği ve diyare diğer gözlemlenen yan etkilerdi. Cilt döküntüleri gelişen 5 hastanın 4'ünde ilaç tedavisine 12 hafta ara verildi. Dört hafta takip sonrasında düşük doz ile tedaviye tekrar başlandı. Bir hastada ciddi cilt döküntüleri nedeniyle tedavi revizyonu yapıldı. Vandetanib tedavisi alan 4 hastada stabil hastalık, 1 hastada progresyon kaydedildi. Progresyon tespit edilen ve beyin metastazları olan bir hastamız enfeksiyon nedeniyle ex oldu. Bir hastada ise 2 ay vandetanib kullanımı sonrasında ciddi cilt reaksiyonları geliştiğinden tedaviye devam edilemedi ve bu hasta değerlendirmeye alınmadı. Metastatik ve/veya lokalize ilerlemiş MTK'lerde hastalığı sağ kalım süresini uzattığı bilinen vandetanib, bilinen yan etki profili de göz önüne alınarak tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir. Vandetanib kullanan hastaların bilgilendirilmesi, dikkatli izlemi ve yan etki gelişmesi durumunda destek tedavisinin verilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Medüller tiroid karsinomları. Vandetanib. Yan etki.

Vandetanib Treatment in Patients with Metastatic Thyroid Medullary Carcinoma: Single Center Experience

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinomas (MTC) are neuroendocrine tumors that originate from the parafollicular C cells of the thyroid gland and accounts for 5% of thyroid cancers. In our study, we aimed to evaluate the drug tolerance, adverse events and the contribution of treatment to progression in patients followed-up with the diagnosis of metastatic MTC and treated with vandetanib in our clinic. The files of 6 patients who were treated with vandetanib in our center were examined and their data were evaluated. Skin eruptions were the most common adverse event with vandetanib treatment. Elevated liver enzymes and diarrhea were other observed adverse events. Drug treatment was interrupted for twelve weeks in 4 of 5 patients who developed skin eruptions. After twelve weeks, treatment was restarted from low dose. Treatment revision was performed in one patient due to severe skin eruptions. Stable disease was reported in 4 patients receiving vandetanib treatment, and progression in 1 patient. One of our patients with progression and brain metastases died due to infection. One patient could not continue treatment because of severe skin reactions after the usage of vandetanib for 2 months and the patient could not be evaluated in terms of progression. In metastatic and / or localized advanced MTCs, vandetanib, which is known to prolong the disease-free survival period, is a treatment option that can be preferred considering the known adverse event profile. It is important to inform patients who use vandetanib about treatment related adverse events to monitor them carefully and to provide supportive therapy in case of adverse events.

Key Words: Medullary thyroid carcinomas. Vandetanib. Adverse events.

Geliş Tarihi: 18. Temmuz.2020
Kabul Tarihi: 15. Eylül.2020

* 16. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi'nde (05- 08.03.2020, Uludağ, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0537 577 52 09
E-posta: yaseminunsalay@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL: 0000-0002-1566-3099
Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165
Canan ERSOY: 0000-0003-4510-6282
Soner CANDER: 0000-0001-6303-7896
Oktay ÜNSAL: 0000-0002-3215-8457
Erdinç ERTÜRK: 0000-0003-2399-6608

Medüller tiroid karsinomları (MTK) tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Salgıladıkları kalsitonin hormonu önemli bir biyosensitif tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. MTK tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır¹. Çoğu sporadik olarak saptanmakta, %25'i ise multipl endokrin neoplazi sendromlarının bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır^{2,3}.

Medüller tiroid karsinomları normal ve nöral krest hücrelerinden köken alan parafoliküler tiroid hücrelerinde tirozin kinaz özelliğinde olan hücre zarı reseptörünü kodlayan Rearranged during Transfection (RET) ile ilişkili bulunmuştur⁴⁻⁶. Ligandları ile etkileşen RET reseptörü dimerizasyona uğramakta ve reseptörlerden gelen sinyaller guanidin trifosfata (GTP) bağlanan protein ailesi RAS – RAF – Mitogen activated protein kinaz (MAP) proteinlerini ve fosfoinozimid 3 kinaz (PI3K) – Serin/ Tirozin Kinaz/ Protein Kinaz B (AKT) yollarını aktive etmekte, hücre proliferasyonu, büyümesi ve diferansiyasyonu uyarılmaktadır. RET protoonkogenindeki aktive edici mutasyonlar herediter MTK olgularının çoğunda saptanmaktadır. Tümör anjiyogenezinden sorumlu olan ve tümör proliferasyonuna neden olan vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 2 ve 3 de MTK patogenezinde sorumlu tutulmaktadır⁷.

MTK olgularında prognoz hastalık yaygınlığına göre farklılıklar göstermektedir. Lokalize hastalık durumunda 10 yıllık sürvi %95.6, komşu dokulara yayılım veya metastatik lenf nodu varlığı durumunda %75.5 iken, uzak metastaz varlığında ise bu oran %40'lara düşmektedir⁸. MTK lenfatik yolla yayılım gösterebilmektedir; en fazla metastaz bölgesel lenf nodlarında izlenmekle birlikte mediastinal ve hiler lenf nodları, akciğer, karaciğer, kemikler, deri ve beyin diğer metastaz yerleri arasında yer almaktadır⁹.

MTK vakalarında total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Servikal lenf nodu diseksiyonu ise preoperatif ultrasonografi ve intraoperatif lenf nodu metastazlarının varlığına göre yapılmaktadır. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara, total tiroidektomi ile beraber santral lenf nodu diseksiyonu ve ipsilateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Bazal kalsitonin düzeyleri >200 pg/mL ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanmaktadır¹⁰.

Cerrahi sırasında servikal metastazların varlığı kür olasılığının düşük olduğuna işaret etmektedir¹¹. Herhangi lokal veya bölgesel metastaz varlığında metastazların komplet rezeksiyonu kür sağlayabilmektedir. Metastatik vakaların yaklaşık %50'sinde tanı anında metastatik tümör cerrahi ile tamamen çıkarılamayacak durumdadır¹⁰.

Postoperatif serum kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ile takiplerinde yükseklik tespit edilen rezidü hastalık ve/veya nüks düşünülen vakalarda izlem, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve diğer hedefe

yönelik tedaviler (radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, embolizasyon) veya sistemik tedaviler yaklaşım stratejileri arasında yer almaktadır.

Primer cerrahi sonrasında kalan doku veya nüks durumunda veya uzak metastaz varlığında (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) ise vakaya yönelik yaklaşım izlenmektedir. İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Karaciğerin 1/3'ünden azını etkileyen 30 mm'den küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilmektedir. Akciğer metastazları mediastinal lenf nodu metastazları ile sıklıkla birlitlik gösterir. Havayolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanabilir. Periferik ve küçük metastazlarda radyofrekans ablasyon tercih edilebilir. Boyut artışı gösteren multiple metastatik lezyon varlığında sistemik tedaviler düşünülebilir. Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento enjeksiyonu ve eksternal radyoterapi uygulanabilecek tedavi alternatifleridir. Ağrılı kemik metastazları var ise antirezortif tedavi önerilmektedir. İzole beyin metastazlarına cerrahi rezeksiyon ya da eksternal radyoterapi önerilirken, çoklu beyin metastazlarına ise kraniyal radyoterapi önerilmektedir.

Cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilememiş, lokalize ilerlemiş veya metastatik MTK varlığı durumunda sistemik tedaviler gündeme gelmektedir. Sistemik kemoterapi yeterli etkinlikte bulunmadığından son 10 yıldır hedefe yönelik kemoterapi protokollerinden olan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) üzerinde çalışılmaktadır¹²⁻²⁰.

Birçok diğer tümörlerde olduğu gibi MTK'lerde de tirozin kinaz fonksiyonlarının tümör proliferasyonu, anjiyogenezi, invazyonu ve metastazını uyarması patogeneizde önemli role sahiptir. Tirozin kinaz RET geninde ve büyüme faktör reseptörlerinde kalıtsal ve somatik mutasyonların olması nedeniyle araştırmalar seçici tirozin kinaz inhibitörlerinin lokal ilerlemiş veya metastatik vakalar üzerine odaklanmaktadır^{21,22}. Tirozin kinaz inhibitörlerinin çoğu çok sayıda kinazı kısmi olarak inhibe etmekte ve sıklıkla çoklu sinyal yollarını etkilemektedir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinden biri olan vandetanib günümüzde progresif, lokal ilerlemiş veya metastatik MTK'lerin tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (US Food and Drug Administration – US FDA) tarafından onaylanmış oral yoldan alınan bir antianjiyogenik tirozin kinaz inhibitörüdür¹⁶. Tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif, metastatik MTK olgularında vandetanib ilk basamak sistemik tedavide tekli ajan olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine olumlu etkileri sebebiyle vandetanib 300 mg/gün dozunda başlanmaktadır. İlaç yan etkileri ve intolerans gelişimi nedeniyle 300 mg/gün dozunda tedavi verilemeyen vakalarda, sağkalım üzerine etkin olduğunu destekleyen yayınlar nedeniyle 100 mg/gün dozunda tedavi uygulanmaktadır. MTK vakalarında

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib

faz III, randomize, çift kör çalışmada (ZETA) vandetanib tedavisi verilen grupta plasebo grubuna göre daha uzun progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir (19 ay'a karşılık 30 ay)²³.

Klinik çalışmalarda lokalize ileri evre veya metastatik MTK vakalarında vandetanibin etkinliğinin olduğu izlenmiştir. Genel olarak standart klinik yaklaşımlar veya doz azaltım stratejileri ile tolere edilebilen yan etkileri mevcuttur. Sitotoksik kemoterapiden daha iyi tolere edilmesine rağmen diyare, cilt döküntüleri, akne, halsizlik, bulantı, arteriyel hipertansiyon, baş ağrısı, kusma, elektrokardiyogramda QT mesafesinde uzama ve fotosensitivite en sık izlenen yan etkiler arasında gözlenmiştir.

Tedaviye yanıt solid tümörlerde tedaviye yanıt kriterleri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre tüm hedef lezyonların kaybolması tam yanıt (complete response-CR), tedavi öncesi değerlere göre hedef lezyonun en uzun çapının %30 ve üzerinde azalması kısmi yanıt (partial response - PR), tümör çapında %20 ve üstü artış progresif hastalık (progressive disease-PD), parsiyel yanıt kadar küçülmenin ve progresif hastalık kadar büyümenin olmadığı (%30'dan az küçülme, %20'den az büyüme) durumlar da stabil hastalık (stable disease-SD) kabul edilmektedir.

Çalışmamızda, kliniğimizde 2013 - 2019 yılları arasında metastatik MTK tanısıyla takipli olan ve vandetanib tedavisi uygulanan 6 hastanın ilaç toleransları, ortaya çıkan yan etkiler ve tedavinin progresyona katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Olgular

Çalışmanın etik kurul izni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 06.03.2018 ve Karar No:2018-5/13).

Olgu 1: Altmış bir yaşında erkek hasta, 3 yıl önce boyunda şişlik nedeniyle başvurdu. Hastanın tiroid sağ lobu nodülünden alınan ince iğne aspirasyon biyopsisinin patolojisi tiroid medüller karsinom ile uyumlu bulundu. Total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu operasyonu uygulanan hasta MTK tanısıyla takibe alındı. Postoperatif kalsitonin yüksekliği devam eden hastada akciğerde ve mediastinal lenf nodlarında metastaz saptandı. Progresyon görülmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün tedavisi başlanan hastada 1 ay tedavi sonrasında cilt döküntüleri gelişti; tedaviye 12 hafta ara verildi. Oniki hafta sonrasında lezyonları gerileyen hastaya vandetanib 100 mg/gün şeklinde düşük dozla tekrar tedavi başlandı. 4 ay 100 mg/gün vandetanib tedavisi ile yan etki izlenmeyen hastanın tedavisi 200 mg/gün şeklinde arttırıldı. Vandetanib 100 mg/gün 4 ay ve 200 mg/gün 2 ay tedavi aldıktan sonra değerlendirilen kalsitonin düzeyleri stabil seyreden hastanın görüntülemelerinde mediastinal ve akci-

ğer metastazlarının boyutlarının benzer şekilde sebat ettiği izlendi. Hastanın kliniğimiz tarafından takibi 4 aydır 200 mg/gün vandetanib tedavisi ile devam etmektedir.

Olgu 2: Altmış altı yaşında erkek hasta 6 yıl önce boyunda basıya neden olan nodüller nedeniyle sağ lobektomi operasyonu uygulandı. Patolojisi medüller tiroid karsinom ile uyumlu bulundu. Tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu sonrasında kalsitonin yüksekliği devam eden ve boyun ultrasonografisinde sağ servikal lenf nodlarında metastaz tespit edilen hastaya santral boyun diseksiyonu ile beraber sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Postoperatif kalsitonin yüksekliği devam eden hastanın görüntülemelerinde servikal lenf nodlarında tutulum, her iki akciğer parankiminde nodüller, karaciğer parankiminde milimetrik boyutlu hipodens lezyonlar, T3, L1, L4, L5 vertebra korpuslarında, sağ iliyak kemikte metastaz ile uyumlu lezyonlar tespit edildi. Hastaya siklofosamid, vinkristin, dakarbazin kemoterapisi uygulandı. Kemik metastazlarına yönelik zolendronik asit tedavisi başlandı. 3 kür kemoterapi sonrasında progresyon görülmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün başlandı. Tedavinin 6. haftasında el ve yüzde cilt döküntüleri gözlemlendi ve karaciğer enzimlerinde yükseklik tespit edildi. Vandetanib tedavisine ara verilerek daha önce uygulanan 3'lü kemoterapi rejimi toplam 9 küre tamamlandı. Karaciğerde gözlenen lezyonlara yönelik radyofrekans ablasyon tedavisi uygulandı. Dokuz kür kemoterapi sonrasında değerlendirmelerinde kemik metastazlarında progresyon tespit edilen hastaya vandetanib 100 mg/gün şeklinde tedavi başlandı. Daha önce 300 mg/gün vandetanib tedavisi ile cilt döküntüleri olması nedeniyle vandetanib kullanımı 100 mg/gün vandetanib tedavisi öncelikle tercih edildi. Kemik lezyonlarına yönelik radyoterapi verildi. Dokuz ay vandetanib 100 mg/gün kullanımı sırasında hastada yan etki izlenmesi üzerine takiplerinde vandetanib dozu 200 mg/gün'e yükseltildi ve 9 ay sonra yapılan değerlendirmede görüntüleme yöntemleri ile metastazların stabil olduğu, progresyon göstermediği tespit edildi. Olgunun 200 mg/gün vandetanib dozu ile 12. ayda takibine devam edilmektedir.

Olgu 3: Kırk dokuz yaşında kadın hasta, meme karsinomu nedeniyle takip edilmekte iken servikal lenfadenopati saptanmış. Hastanın bu nedenle 2015 yılında yapılan lenf nodu biyopsi patolojisi MTK metastazı ile uyumlu bulunması nedeniyle total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulanmış. Takiplerinde mediastinal lenfadenopati, servikal lenfadenopati, akciğer metastazları, sakral ve lomber vertebralarda çok sayıda litik lezyon saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirilen hastaya vandetanib 300 mg/gün başlandı. Tedavinin 6. ayında cilt döküntüleri izlenen hastanın tedavisine ara verildi. Kemik lezyonlarına yönelik zolendronik asit tedavisi verildi. Yaklaşık 12 hafta sonra lezyonları

düzelen hastaya daha sonra 200 mg/gün dozu ile tekrar vandetanib başlandı. Tedavinin 4. ayında takibine devam edilen hastada yapılan değerlendirmelerde progresyon saptanmadı ve stabil hastalık durumu ile takibine devam edilmektedir.

Olgu 4: Altmış dokuz yaşında erkek hastaya, 6 yıl önce boyunda şişlik şikayeti nedeniyle başvurusunda yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda tiroid medüller karsinom ön tanısıyla total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Patolojisi medüller tiroid karsinom ile uyumlu bulundu. Takiplerinde kalsitonin yüksekliği devam eden ve servikal ve mediastinal lenfadenopatiler, akciğer metastazları ve torakal vertebralarda metastazları tespit edilen hastaya progresyon görülmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün başlandı. Tedavinin 2. ayında el ve ayaklarda ciddi cilt döküntüleri izlenen hastanın tedavisine ara verildi. Cilt lezyonları için dermatoloji tarafından yakın takibe alındı. Hastada artan kalsitonin düzeyleriyle eş zamanlı kemik metastazları tespit edilmesi nedeniyle siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin kemoterapisi 3 haftada bir uygulanacak kürler şeklinde başlandı. Toplam 6 kür sistemik kemoterapi verildi. Kemoterapi sonrasında görüntülemelerinde progresyon izlenmeyen hastanın takibine görüntüleme ve tetkiklerle kliniğimiz tarafından devam edilmektedir. Hastanın takiplerinde progresyon gelişmesi durumunda cilt döküntülerinin ciddi olması nedeniyle vandetanib tedavisi yerine progresyon yerine göre radyoterapi, embolizasyon vs gibi diğer tedavi seçenekleri planlanacaktır.

Olgu 5: Elli altı yaşında erkek hasta, 5 yıl önce tiroid nodülünden yapılan ince iğne biyopsi sonucu malign bulunması nedeniyle total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulanmış. Operasyon patolojisi medüller tiroid karsinom ile uyumlu olan hasta takibe alındı. Tanı anında akciğer, yaygın kemik, mediastinal ve servikal lenf nodlarında metastaz tespit edilen hastaya siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin kemoterapisi başlandı. Kemoterapi rejimini tolere edemeyen hastaya vandetanib 300 mg/gün tedavisi başlandı. Kemik metastazları için radyoterapi de alan hasta vandetanib tedavisi altında zaman zaman ishal şikayetleri tarifledi. Semptomatik tedavi ile ishali tolere eden hasta 20 ay 300 mg/gün vandetanib kullandıktan sonra tedavisine ara verildi. 1 ay sonra tekrar 100 mg/gün ile tedaviye başlandı. Takiplerinde kraniyal metastazları nedeniyle de kraniyal radyoterapi uygulandı. Destek tedavisi ile takip edilen hasta vandetanib tedavisini 100 mg/gün alırken bu tedavinin 9. ayında yeni tespit edilen kraniyal metastazlar saptandı. Sonrasında enfeksiyon tablosu nedeniyle solunum yetmezliği ile ex oldu.

Olgu 6: Elli sekiz yaşında erkek hasta, multinodüler guatr nedeniyle 14 yıl önce total tiroidektomi operasyonu sonrasında medüller tiroid karsinomu tanısı

almış. Servikal lenf nodu metastazları nedeniyle 2007 yılında santral ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Yaygın akciğer metastazları olması ve progresyon görülmesi nedeniyle toplam 19 kür sistemik kemoterapi (siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin) uygulandı. Bunun dışında karaciğer metastazlarına yönelik trans-arteriyel kemoembolizasyon (TAKE) uygulanan hastanın takiplerinde kalsitonin yüksekliği ve progresyon nedeniyle kemoterapi kürleri kesilerek vandetanib 300 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin 6. haftasında cilt döküntüleri gelişmesi üzerine tedaviye ara verildi. Dermatoloji tarafından tedavisi düzenlenen hastaya 1 yıl sonra tekrar vandetanib tedavisi 100 mg/gün olarak başlandı; ancak 1 ay kullanım sonrasında tekrar cilt lezyonları gelişti. İlaça ara verilen hastanın cilt lezyonları gerileyince ilaç tedavisine aynı düşük dozla tekrar başlandı. Bu tedavinin 23. ayında halen stabil hastalık olarak değerlendirilen hastanın takibi kliniğimiz tarafından devam etmektedir.

Bulgular

Merkemizde 2013 - 2019 tarihleri arasında 6 hastaya metastatik tiroid medüller karsinom tanısıyla vandetanib tedavisi verildi. Hastaların 5'i erkek 1'i kadındı. Tiroid medüller karsinom medyan tanı yaşı 57 (44-63) olan hastaların kliniğimizce medyan takip süresi 69 ay (48-159) olarak saptandı (Tablo I). İlk tanı anında 5 hastada servikal lenf nodu metastazı mevcuttu, bir hastada ise takipler sırasında saptandı ve hastaya boyun diseksiyonu yapıldı. Bir hastada tanı anında akciğer, kemik, servikal ve mediastinal lenf nodu metastazı mevcuttu ve takiplerde beyin metastazı da tabloya eklendi (Tablo II). Servikal lenf nodları ve akciğer en sık metastaz görülen lokalizasyonlardı. Dört hastada mediastinal bölge, 4 hastada kemik metastazı, 2 hastada karaciğer metastazı saptandı.

Tablo I. Hastaların Demografik Verileri

Hastalar	Tanı yaşı	Cinsiyet	Takip süresi	Cerrahi prosedür	Konvansiyonel kemoterapi
Olgu 1	58	Erkek	48 ay	TT, SBD	-
Olgu 2	60	Erkek	62 ay	TT, SBD, BBD	+
Olgu 3	49	Kadın	74 ay	TT, SBD, BBD	-
Olgu 4	63	Erkek	64 ay	TT, SBD, BBD	+
Olgu 5	56	Erkek	108 ay	TT, SBD, BBD	+
Olgu 6	44	Erkek	159 ay	TT, SBD, BBD	+

SBD: Santral boyun diseksiyonu, BBD: Bilateral boyun diseksiyonu, TT: Total tiroidektomi

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib

Tablo II. Hastaların Prognostik Verileri

Hastalar	Nüks	Metastaz	Metastaz süresi	Metastaz lokalizasyonu	Metastaz tedavisi
Olgu 1	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD
			0. ay	Mediastinal lenf nodu	-
			0. ay	Akciğer	-
Olgu 2	-	+	3. ay	Servikal lenf nodu	SBD+ BBD
			12. ay	Akciğer	-
			12. ay	Karaciğer	RFA
			12. ay	Kemik	Zolendronik asit Radyoterapi
Olgu 3	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD +BBD
			1. ay	Akciğer	-
			23. ay	Mediastinal lenf nodu	Radyoterapi
			35. ay	Kemik	Zolendronik asit
			36. ay	Supraklaviküler lenf nodu	Sağ BD
Olgu 4	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD + BBD
			30. ay	Akciğer	-
			30. ay	Kemik	Zolendronik asit
			30. ay	Mediastinal lenf nodu	-
Olgu 5	-	+	3. ay	Servikal lenf nodu	SBD + BBD
			3. ay	Mediastinal lenf nodu	-
			3. ay	Akciğer	Radyoterapi
			96. ay	Kemik	Radyoterapi
				Beyin	
Olgu 6	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD+ BBD
			0. ay	Akciğer	-
			24. ay	Karaciğer	TAKE

BD:Boyun diseksiyonu, **SBD:** Santral boyun diseksiyonu, **BBD:** Bilateral boyun diseksiyonu, **RFA:** Radyofrekans ablasyon, **TAKE:** Transarteriyel kemoembolizasyon

Metastatik medüller tiroid karsinomu nedeniyle takipli hastaların 3'üne öncelikle siklofosamid, vinkristin, dakarbazinden oluşan üçlü kemoterapi rejimi başlandı. Bir hastada ilaç yan etkilerinin tolere edilememesi, 2 hastada ise tedavi altında hastalık progresyonu tespit edilmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün tedavisine geçildi. Bir olguda ise öncelikle vandetanib tedavisi planlandı; 300 mg/gün dozunda cilt döküntüleri ve progresyon saptanması nedeniyle konvansiyonel kemoterapi tedavisine başlandı. 2 olguya ise sadece vandetanib tedavisi uygulandı. Mevcut kriterlere göre vandetanib tedavisi ile 1 hastada progresif hastalık (29 ay tedavi süresi), 4 hastada stabil hastalık (vandetanib kullanım süreleri sırasıyla; 9 ay, 10 ay, 22,5 ay ve 25,5 ay) şeklinde değerlendirme yapıldı (Tablo III). Takiplerimizde 1 hastada 2 aylık 300 mg/gün tedavi sonrasında yan etkiler nedeniyle ilaç kesildi ve sonrasında progresyon saptanarak sistemik kemoterapi verildi.

Tablo III. Hastaların Tedaviye Yanıtı

Hastalar	Vandetanib tedavi öncesinde kalsitonin düzeyleri (pg/mL)	Tedavinin 6. ayında kalsitonin düzeyleri (pg/mL)	Son kontrol kalsitonin düzeyleri (pg/mL)	Radyolojik yanıt (RECIST kriterleri kullanıldı)	Vandetanib yan etkisi
Olgu 1	7510	6944	7565 (12.ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri
Olgu 2	9128	8454	8590 (24.ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri Karaciğer enzim yüksekliği
Olgu 3	1078	883	798 (10. ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri
Olgu 4	5110	Yan etki nedeniyle devam edilemedi	-	Değerlendirme yapılmadı	Cilt döküntüleri
Olgu 5	-	-	-	Progresyon / Ex	Diyare
Olgu 6	30967	22491	22700 (25. ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri

Vandetanib tedavisi uygulanan hastalarda en sık görülen yan etki semptomatik ve ilaç bırakmayı gerektiren cilt döküntüleri idi (5 hasta). Cilt döküntüleri gelişen hastalarda ilaç tedavisine ara verildi ve döküntülere yönelik topikal tedavi uygulandı. Cilt lezyonları gerileyen hastalara düşük doz ile (100-200 mg/gün) tekrar vandetanib tedavisi başlandı. Bir hastada semptomatik tedavi ile düzelen diyare, bir hastada karaciğer enzimlerinde yükseklik saptandı (Tablo III). En uzun vandetanib kullanım süresi 29 ay idi.

Tartışma ve Sonuç

MTK, tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümördür. Tanı sırasında metastazı olmayan hastalarda 10 yıllık sürvi oranı yaklaşık %75 iken lokalize ileri veya metastatik vakaların %60'ı 10 yıl içinde kaybedilmektedir^{1,8,22}. Lokalize ilerlemiş veya metastatik MTK varlığında sistemik tedavi seçenekleri önem taşımaktadır. RET proto-onkogenindeki mutasyonlar herediter vakaların tamamında ve sporadik vakaların yaklaşık %50'sinde patogeneze sorumlu tutulmaktadır^{7-9,11}.

Vandetanib, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR inhibisyonu yaparak, tümör proliferasyonu, anjiyogenezi ve invazyonu azaltan, metastazlar üzerinde etkinliği olan oral yoldan kullanılan bir ajandır. Vandetanibin RET kinazı inhibe ettiğini gösteren prelinik çalışmaları takiben lokalize ileri veya metastatik MTK olgularında oral vandetanib (300 mg) ile faz II klinik çalışmaları yapılmıştır. Oral 300 mg/gün

vandetanib ile yapılan bu çalışmada hastaların %73'ünde 24 haftadan fazla süre %73'ünde stabil hastalık %20'sinde kısmi yanıt izlenmiştir²².

Randomize çift kör faz III çalışmasında ise 300 mg/gün vandetanib kullananlarla plasebo grubu karşılaştırıldığında vandetanib kullanan hasta grubunda hastaliksız sağ kalım süresinin önemli oranda uzadığı gözlemlenmiştir (Median hastaliksız sağ kalım süresi 11 ay)²¹. Aynı çalışmada objektif cevap oranı, hastalık kontrol oranı, biyokimyasal cevap değerlendirildiğinde vandetanib kullanan bireylerde plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fayda elde edildiği izlenmiştir.

Robinson ve arkadaşlarının lokalize ileri veya metastatik 19 vakada daha düşük doz vandetanib tedavisi ile yaptığı açık etiketli çalışmada ise 100 mg/gün vandetanib dozunun antitümör aktivitesinin olduğu sonucu gözlenmiştir²³. Bu çalışmada 3 hastada parsiyel yanıt, 10 hastada ise stabil hastalık durumu kaydedilmiştir.

Vandetanib 100 mg/gün ve 300 mg/gün ile yapılan çalışmalar her iki tedavi dozunun da progresyona olumlu katkı sağlayabildiğini göstermektedir, ancak iki dozun etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 300 mg/gün vandetanib dozunun tolere edilemediği vakalarda 100 mg/gün ve takiplerde tolere edilebilirse 200 mg/gün vandetanib dozları kullanılarak ilacın antitümör etkinliğinden yararlanmak amaçlanmıştır.

Altı hastadan oluşan çalışmamızda 4 hasta stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. 1 hastada ciddi yan etki nedeniyle vandetanib etkinliği değerlendirilememiştir. 1 vaka progresyon şeklinde yorumlanmıştır. Tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılan 5 hastada 4 hastada stabil hastalık izlenmesi nedeniyle vandetanibin sağkalımı artırıcı olumlu etkisi nedeniyle seçili hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olduğu görüldü.

Lokalize ilerlemiş ve metastatik MTK vakalarında önemli bir seçenek olan vandetanib gastrointestinal, kardiyovasküler, dermatolojik ve diğer sistemik yan etkilere neden olduğu bilinen bir ajandır. Hafif yan etki varlığı durumunda doz azaltma yeterli olurken ciddi yan etki varlığında ilaca semptomlar düzeline kadar ara verilmesi önerilmektedir. Yüz kırk beş hastanın dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada vandetanib tedavisi alan hastaların %14'ünde elektrokardiyogramda QT mesafesinde uzama, %10'unda diyare, %7'sinde güçsüzlük, %5'inde halsizlik gibi yan etkiler izlenmiştir. Deri metastazları olan 2 hasta kanama ve pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir²².

İki yüz otuz bir vandetanib kullanan hastanın dahil edildiği randomize, çift kör, faz III çalışmasında ise 28 hastada ciddi yan etki görülmesi nedeniyle vandetanib tedavisine ara verilmiştir²¹. Vandetanib kullanan bireylerin %30'dan fazlasında diyare, cilt döküntüleri, bulantı, hipertansiyon gözlemlenmiştir. Güçsüzlük ve

cilt döküntüleri izlenen vakaların %1'den fazlasında ilaç tedavisine ara verilmesi gerekmiştir.

Çalışmamızda ise vandetanib tedavisi verilen 6 hastanın 5'inde cilt döküntüleri gelişmiş bunların birinde tedaviye devam edilememiş olup diğerlerinde döküntüler düzeldikten bir süre sonra düşük dozla tedaviye başlandığında cilt döküntülerinin tekrarlamadığı tespit edilmiştir. Vandetanib tedavisi gören hastaların tedaviye yanıt durumları da göz önüne alındığında çoğu vakamızda en çok görülen yan etki olan cilt döküntülerinin kısa süreli ilaç tatili ile düzelmesi, sonrasında takiplerde tekrarlamaması ve diğer ciddi yan etki profilinin görülmemesi nedeniyle vandetanibin yönetilebilecek yan etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, hasta sayımızın az olması ve hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. İlaça bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde literatürden farklı olarak hastalarımızda cilt döküntüleri daha fazla izlenmiştir. Prognoz açısından değerlendirilen 6 hastanın 4'ünde stabil hastalık, 1 hastada ise progresyon gözlenmiştir. 1 hastada ise ciddi ilaç yan etkisi nedeniyle ilaç kullanımı kısa süreli olduğundan değerlendirme yapılamamıştır. Vandetanib tedavisi ile hastalardan 1 hastada progresyon 4 hastada stabil hastalık gözlemlendiğinden 5 hasta üzerinde değerlendirme yapıldığında %80 stabil klinik tablonun sağladığından söz edilebilir.

Sonuç olarak, vandetanib, metastatik ve/veya lokalize ilerlemiş MTK'lerde hastaliksız sağkalım süresini uzattığından en önemli tedavi seçeneklerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Vandetanibin toleransı genellikle iyidir ancak tedavi süresince çeşitli yan etkiler izlenebilmektedir. Hastalık seyri nedeniyle kronik kullanım gereksinimi ortaya çıkacağından yan etki gelişmesi ihtimali nedeniyle bu ilaçları kullanan hastaların dikkatli izlemi ve yan etkilerinin oluşması durumunda destek tedavilerin verilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle vandetanib tedavisi deneyimli merkezlerce uygulanmalı ve hastalar yan etki konusunda bilgilendirilmelidir. Vandetanib kullanan vaka sayılarının artması ile sağ kalım, yan etki profili açısından daha ayrıntılı çıkarımlarda bulunmak mümkün olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 06.03.2018

Karar No: 2018-5/13

Kaynaklar

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83: 2638 – 2648.
2. Lakhani VT, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med*. 2007; 58: 253 – 265.

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib

- Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options, Oncol.* 2000; 1 (4): 359 –
- Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. RET TKI: potential role in thyroid cancers. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14 (2): 97 – 104.
- Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol.* 2008;21 (Suppl 2): S37 – S43.
- De Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006; 27 (5): 535 – 560.
- Almeida MQ, Hoff AO. Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24: 229 - 34.
- Roman S, Lin R SJ. Prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2006; 107: 2134 -4 2.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 299 – 310
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25 (6): 567 – 610.
- Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2029 - 34.
- Degrauwe N, Sosa JA, Roman S, Deshpande HA. Vandetanib for the treatment of metastatic medullary thyroid cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2012; 6: 243 - 52.
- Tsang VH, Robinson BG, Learoyd DL. The safety of vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (8): 1107 – 1113.
- Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31 (3): 349 – 361.
- Milling RV, Grimm D, Krüger M, et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (10): E3258.
- Jasim S, Ozsari L, Habra MA. Multikinase inhibitors use in differentiated thyroid carcinoma. *Biologics.* 2014; 8: 281 – 291.
- Fallahi P, Ferrari SM, Santini F, et al. Sorafenib and thyroid cancer. *BioDrugs.* 2013; 27 (6): 615 – 628.
- Fallahi P, Ferrari SM, Baldini E, et al. The safety and efficacy of vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16 (11): 1109 – 1118.
- Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 83.
- Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat. Rev Cancer* 2009; 9: 28.
- Wells SA, 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. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 134 - 41.
- Leboulleux S, Basholt L, Fauchardiere C, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2012; 13 (9): 897 - 905.
- Robinson, Bruce G et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 95, 6 (2010): 2664 - 71.

