



Üçüncü Basamak Kanser Merkezi Kayıtlarından Progresif Medüller Tiroid Karsinomunun Sistemik Tedavi Sonuçları

Systemic Treatment Outcomes of Progressive Medullary Thyroid Carcinoma from the Registries of a Tertiary Cancer Center

İD Ferhat FERHATOĞLU¹, İD Nail PAKSOY², İD Mert BAŞARAN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid karsinomu (MTC) oldukça nadir bir endokrin tümördür. Hastalığın en özgün yanı %25 ailesel olması ve multiple endokrin neoplazi 2 sendromlarının komponenti olmasıdır. Cerrahi rezeksiyon erken evrelerde küratif potansiyele sahiptir. Rezeke edilemeyen veya ileri evre hastalıkta sistemik tedavi seçenekleri mevcuttur. Hastalığın nadir ve sınırlı tedavi seçeneklerinin olması nedeniyle merkezimizde takip edilen hastalarımızın sonuçlarını paylaşmayı uygun bulduk.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2000 ile Haziran 2019 arasında 47 progresif MTC hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile tedavi sonuçları değerlendirildi. Sağkalım ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek için istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Ortanca yaş 46 yıl ve erkek/kadın oranı 32/15 idi. Tüm hastaların Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu - Performans Statüsü (ECOG-PS) 0 (%66,7) veya 1 (%33,3) idi. Hastaların %73'ünde ilk tanı anında lenf nodu metastazı görülürken, %22'sinde uzak organ metastazı vardı. Lokal nüks en fazla görülen progresyon tipi idi (%80,9). Progresyonda uzak metastazın en sık olduğu bölgeler sırasıyla kemik (%68,1) ve akciğerdi (%23,4). Sistemik tedavinin başlangıcından itibaren medyan progresyonsuz sağkalım ve medyan genel sağkalım sırasıyla 51,7 ay ve 55,6 aydı. Vandetanib diğer sistemik tedavilere kıyasla (sırasıyla 84,7 ay ve 37,1 ay; p=0,047) daha iyi bir genel sağkalım (OS) ile ilişkililiydi. ECOG-PS 0 olan hastalar, ECOG-PS 1 olanlardan daha iyi OS'ye sahipti (sırasıyla 77,2 ay ve 34,4 ay; p=0,002). Ayrıca ECOG-PS bağımsız prognostik faktör olarak belirlendi (tehlike oranı: 14,7; %95 güven aralığı: 1,7-124,7; p=0,013).

Sonuç: Progresif MTC görece uzun bir sağ kalımla ilişkili olsa da sistemik tedavi seçenekleri kısıtlıdır. ECOG-PS'nin hasta yönetiminde mutlak bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin yanında seçilmiş hastalarda kemoterapi ve ¹⁷⁷Lu-octreotate etkin olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sağkalım, vandetanib, kanser, progresyon, tiroid

ABSTRACT

Aim: Medullary thyroid carcinoma (MTC) originating from parafollicular C cells is a sporadic endocrine tumor. A unique aspect of the disease is that it is 25% familial and component of multiple endocrine neoplasia 2 syndromes. Surgical resection has curative potential in the early stages. Systemic treatment options are available for unresectable or advanced disease. Due to the rare and limited treatment options for the disease, we found it appropriate to share the results of our patients in our center.

Materials and Methods: We enrolled 47 progressive MTC patients in the study between June 2000 and June 2019. Demographic and clinical characteristics of the patients, as well as treatment outcomes, were evaluated. Statistical analyses were performed to identify risk factors associated with survival.

Results: The median age was 46 years, and the male to female ratio was 32/15. All patients' Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) was 0 (66.7%) or 1 (33.3%). While 73% of the patients had lymph node metastasis, 22% had distant organ metastasis at initial diagnosis. Local recurrence was found to be the most common progression type (80.9%). The most frequent distant metastatic sites at progression were the bone (68.1%) and lung (23.4%). From the start of systemic therapy, the median progression-free survival and median overall survival

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ferhat FERHATOĞLU, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 130 09 19 **E-posta:** drferhatoglu@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7651-6789

Geliş tarihi/Received: 25.05.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.08.2022

(OS) were 51.7 months and 55.6 months, respectively. Vandetanib was associated with a better OS than systemic treatments (84.7 months vs. 37.1 months, respectively; $p=0.047$). Patients whose ECOG-PS was 0 had better OS than those with ECOG-PS 1 (77.2 months vs. 34.4 months, respectively; $p=0.002$). Also, ECOG-PS was determined as an independent prognostic factor [hazard ratio (HR): 14.7; 95% confidence interval (CI): 1.7-124.7; $p=0.013$].

Conclusion: Although the patients with progressive MTC have relatively long survival, systemic treatment options are limited. The ECOG-PS needs to be evaluated in absolute terms in patient management. In addition to tyrosine kinase inhibitors, chemotherapy and ^{177}Lu -octreotate may be effective in selected patients.

Keywords: Survival, vandetanib, cancer, progression, thyroid

GİRİŞ

Medüller tiroid karsinomu (MTC) tüm tiroid bezi kaynaklı tümörlerin %1,5'ini oluşturur. MTC parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır ve diferansiye tiroid kanserlerinden sonra en sık görülen tiroid bezi tümörüdür^{1,2}. Tanı anında medyan tanı yaşı 50'dir ve hastalık her iki cinsiyette benzer sıklıkta gözlenmektedir^{3,4}. Diğer tiroid kanserlerinin aksine medüller tiroid kanseri %25 oranında aileseldir⁵. Otozomal dominant geçiş gösteren ailesel formlar 3 alt tipten oluşur; multiple endokrin neoplazi (MEN) 2A, MEN 2B ve ailesel-MTC. MEN 2A feokromasitoma, primer paratiroid hiperplazisi ve nadiren kutanöz liken amiloidozis ile karakterizedir. MEN 2B'de paratiroid hiperplazisi ve marfanoid bir habitus gözlenmekle birlikte feokromasitomaya rastlanmaz. Ailesel-MTC ise izole görülmektedir ve eşlik eden bir bulguya rastlanmaz. Ailesel olgularda MTC daha erken yaşta ortaya çıkar ve multifokal olma eğilimindedir. Hem ailesel hem de sporadik olgularda en sık prezentasyon %90 ile soliter tiroid nodülüdür. Palpe edilebilen tiroid nodülü olan hastalarda %70'e varan servikal lenf nodu metastazı da mevcuttur. Karaciğer, akciğer, kemik ve beyin metastazı %10 *de novo* görülebilir⁶.

MTC karsinogenezindeki en önemli mekanizma parafoliküler C hücresinde oluşan rearranged during transfection (RET) protoonkogenindeki kazanılmış fonksiyon mutasyonlarıdır. Germline mutasyonlar ailesel formlarla ilişkiliyken somatik mutasyonlar sporadik MTC ile ilişkilidir⁷. Sonuç olarak bu mutasyonlar RET transmembran proteininin tirozin rezidülerinde otofosforilasyonu tetikleyerek bir dizi aşağı akan sinyal yolları ile hücre sağkalımı ve çoğalma gibi karsinojenik süreçlerin başlamasına neden olur⁸.

Hastalığın prognozundaki en önemli faktörler yaş, tümör çapı, evre, kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleridir^{3,9-11}. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar verilerine dayanarak yapılan geniş çaplı bir analizde 10 yıllık sağkalım lokal, bölgesel ve uzak metastaz varlığında sırasıyla %95, %75 ve %40'dır³. Kalsitonin ve CEA MTC için oldukça özgün bir marker olmasının yanında prognostik öneme sahiptir. Tanı anında kalsitonin düzeyinin yüksekliği ile bölgesel lenf nodu ve uzak organ metastazı arasında oldukça korele bir ilişki vardır¹². Özellikle 400 pg/mL üstündeki düzeylerde sistemik

metastaz yönünden bilgisayarlı tomografi ile değerlendirme yapılmalıdır.

Hastalıkta kür sağlayabilecek tek yöntem cerrahi girişimdir. Total tireidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak serum kalsitonin yüksekliğine ve daha uzak servikal lenf nodu metastaz şüphesi varlığına göre cerrahi girişim genişletilebilir. Tanıdan itibaren medyan genel sağkalım (OS) süresi 8,6 aydır¹³. Cerrahi sonrası adjuvan herhangi bir tedavi uygulanmamaktadır. Evre 4 hastalık durumunda asemptomatik dönemde septomatik progresyon ya da Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre radyolojik progresyon görülene kadar sistemik tedavi tercih edilmemektedir^{14,15}. Sistemik kemoterapilerin etkinliğini değerlendiren çalışmaların düşük hasta sayısı ve retrospektif olmak gibi limitasyonları vardır ve bu çalışmalarda sistemik kemoterapi ile oldukça sınırlı etki gözlenmiştir^{16,17}. Faz 3 çalışma ile metastatik hastalıkta progresyonsuz sağkalım (PFS) katkısı gösterilmiş 2 tirozin kinaz inhibitörü vardır. Vandetanibin plasebo ile kıyaslandığı çalışmada PFS süreleri sırasıyla 30,5 aya karşılık 19,3 ay olarak bulunmuştur. Etkinliği kanıtlanmış diğer bir ajan olan kabozantinibin ise plaseboya göre 20 haftaya karşılık 60 haftalık PFS katkısı gözlenmiştir. Her iki ilaca karşı nihayetinde direnç gelişmesi ve derece 3-4 yan etkiler nedeniyle alternatif tedavi olarak peptid reseptör radyonüklid terapi (PRRT) medüller tiroid kanserinde diğer bir tedavi seçeneğidir. MTC hücrelerinin *in vivo* ve *in vitro* olarak somatostatin reseptörü eksprese etmesi MTC hastalarında PRRT'nin kullanımına temel oluşturmuştur^{18,19}. Klinikte en sık kullanılan ajanlar ^{90}Y trium ve ^{177}Lu -oktreotad olup OS katkısı 8-14 ay arasında değişmektedir^{20,21}. Mevcut veriler cerrahi sonrası progresyonda OS katkısı sağlayacak etkin bir tedavinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle kendi merkezimizin deneyimlerini literatüre katkı sağlayabilmek amacıyla paylaşıma uygun bulduk.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2000 ile Temmuz 2019 arasında onkoloji bölümümüzde progresif MTC tanılı 47 hastanın klinik verileri değerlendirildi. Yaşı 18 veya üstünde olan, patolojik olarak MTC tanısı alan, tireidektomi +/- bölgesel lenf nodu diseksiyonu sonrası progrrese olan hastalar çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, ailesel MTC hikayesi, ilk başvuru semptomları, Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu

- Performans Statüsü (ECOG-PS) ile ilgili veriler hastaların medikal kayıtlarından elde edildi. Preoperatif görüntüleri dayanarak primer tümör çapı ve tümörün metastatik bölgeleri kaydedildi. Klinik evreleme Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin 8. MTC evreleme sınıflamasına göre yapıldı. Tüm hastaların tedavi cevapları radyolojik olarak bilgisayarlı tomografiyle değerlendirildi. Radyolojik progresyonu değerlendirmek için RECIST 1.1 kriterleri kullanıldı²². Progresif MTC hastalarında sistemik tedavi vital organlarda semptomatik progresyon olması durumunda başladı. Diğer sistemik tedavi başlama endikasyonu hızlı progresyondur (bir yıl içinde).

Sağkalım analizinde birincil hedef OS ve PFS idi. OS, sistemik tedavinin başlangıcından ölüm ya da son başvuruya kadar geçen süre olarak değerlendirildi. PFS, sistemik tedavinin başlangıcından tümör progresyonuna kadar geçen zaman olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics for Windows, version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak sunulmuştur. OS ve PFS, Kaplan-Meier yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Her bir alt grubun OS üzerindeki potansiyel prognostik risk faktörleri için çok değişkenli Cox regresyon modelleri kullanıldı. Tüm prognostik değişkenler için log-rank testi yapıldı. Sağkalım ve regresyon analizleri sadece sistemik tedavi alan ilerleyici MTC hastalarında yapıldı. Alfa'nın istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler

Hastaların ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Metastatik MTC hastalarında medyan yaş 46 (17-72) yıl idi. Erkek hastaların sayısı (32; %68,1), kadınlardan (15; %31,9) oldukça fazlaydı. İlk başvuruda en sık görülen klinik prezentasyon soliter tiroid nodülü (%89,4) idi, bunu konstitüsyonel semptomlar (%46,8) ve disfaji (%12,8) izliyordu. Tanı anında 28 hastada T3-T4 hastalık, 11 hastada T1-T2 hastalık vardı. Lenf nodu metastazı olan 31 (%73,8) hasta ve uzak organ metastazı olan 8 (%20,5) hasta vardı. Tiroidektomi sonrası ilk progresyonu değerlendirdiğimizde lokal nüks en sık görülen progresyon tipi olup (%80,9), bunu kemik (%68,1) ve lenf nodu metastazı (%66,0) izledi. Kohortumuzda 3 organda visseral metastaz gözlemlendi; akciğer (%23,4), karaciğer (%12,8) ve pankreas (%2,1). Kırk yedi progresif MTC hastasının 34'ü semptomatik veya hızlı progresyon nedeniyle sistemik tedavi aldı. Sistemik tedavi olarak vandetanib (18; %52,9), ¹⁷⁷Lu-oktreotad (9; %26,5) ve kapesitabin + temozolomid (7; %20,6)

tedavileri uygulandı (Tablo 2). Kohortumuzdan sekiz hastada tiroidektomi sonrası semptomatik veya hızlı progresyon gelişmedi. Dört hasta progresyondan üç ay sonra öldü ve bir hasta progresyondan sonra takibe gelmedi. Bu nedenle, çalışmadaki 13 hasta herhangi bir sistemik tedavi almamıştır.

Tablo 1. Medüller tirod karsinom (MTC) hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n (47)	(%)
Tanı yaşı (medyan $\pm$ SS, min-maks)	46,3 $\pm$ 15,4	17-72
Cinsiyet		
Erkek	32	(68,1)
Kadın	15	(31,9)
Ailesel MTC	4	(8,5)
Klinik prezentasyon		
Soliter nodül	42	(89,4)
Dispne	2	(4,3)
Disfaji	6	(12,8)
Konstitütif	22	(46,8)
Diyare	4	(8,5)
Kemik ağrısı	1	(2,1)
Diğer	1	(2,1)
Tanı evresi		
T-evre		
T1-T2	11	(23,4)
T3-T4	28	(59,6)
Bilinmeyen	8	(17,0)
Lenf nod tutulumu	31	(73,8)
Uzak metastaz	8	(20,5)
SS: Standart sapma, min: Minimum, maks: Maksimum, MTC: Medüller tiroid karsinomu		

Tablo 2. İlk progresyon tipi ve sistemik tedavi seçenekleri

Özellikler	n	(%)
ECOG-PS		
0	31	(66,7)
1	16	(33,3)
Progresyon tipi		
Lokal nüks	38	(80,9)
Kemik metastazı	32	(68,1)
Lenf nodu metastazı	31	(66,0)
Akciğer metastazı	11	(23,4)
Karaciğer metastazı	6	(12,8)
Pankreas metastazı	1	(2,1)
Sistemik tedaviler		
Capecitabine + temozolomide	7	(20,6)
Vandetanib	18	(52,9)
¹⁷⁷ Lu-octreotate	9	(26,5)
ECOG-PS: Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu - Performans Statüsü		

Sağkalım ve Risk Faktörleri

Tanıdan ölüme kadar geçen medyan süre $194,2 \pm 21,8$ aydı ($151,4-236,9$ ay). Tiroidektomi sonrası ilk nükse kadar geçen medyan süre $31,3 \pm 5,2$ ay ($21,0-41,6$ ay) idi. İlk nüksten sistemik tedavinin başlamasına kadar geçen medyan süre $17,6 \pm 26,8$ ($0,0-118,54$ ay) aydı.

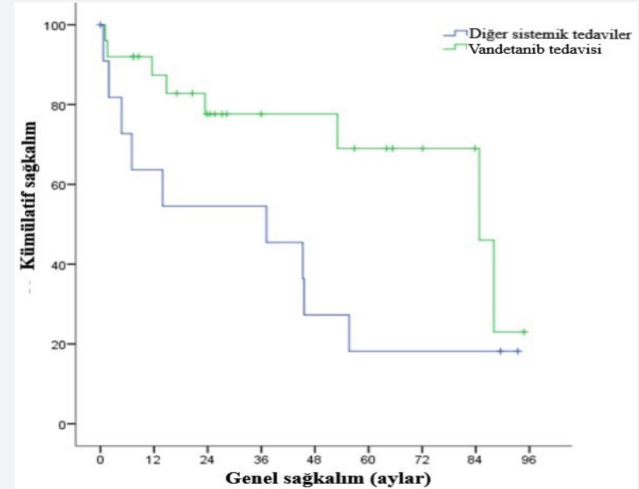
Sistemik tedavi alan 34 hastada OS ve PFS analizleri yapıldı. Dört hasta, takip süresi boyunca herhangi bir sistemik tedavi almaksızın progresyondan sonraki üç ay içinde öldü. Sistemik tedavi alan hastalarda mortalite ve progresyon oranları sırasıyla %58,8 (14 hasta) ve %44,1 (15 hasta) idi. Sistemik tedavinin başlangıcından itibaren, medyan PFS ve medyan OS sırasıyla $51,7 \pm 11,9$ ay ($28,2-75,1$ ay) ve $55,6 \pm 20,9$ ay ($14,6-96,7$ ay) idi (Şekil 1).

Sistemik tedaviler vandetanib ve diğer tedaviler olarak iki gruba ayrıldığında Kaplan-Meier sağkalım analizi, vandetanib alan hastaların diğer tedavilere göre daha iyi bir OS'ye sahip olduğunu gösterdi (sırasıyla 84,7 ay ve 37,1 ay; $p=0,047$; Şekil 2). ECOG-PS, OS için bir başka önemli parametreydi. ECOG-PS 0'a sahip hastalar, ECOG-PS 1 olanlara kıyasla daha yüksek medyan OS'ye sahipti (sırasıyla 77,2 ay ve 34,4 ay; $p=0,002$; Şekil 3). Karaciğer veya kemik metastazlarının varlığı sağkalımı etkilemedi (her ikisi için $p>0,05$). Ayrıca, OS için ailesel ve sporadik MTC alt grupları arasında fark yoktu ($p=0,131$). Tek değişkenli sağkalım analizi (Kaplan-Meier analizi) ve log-rank test sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir.

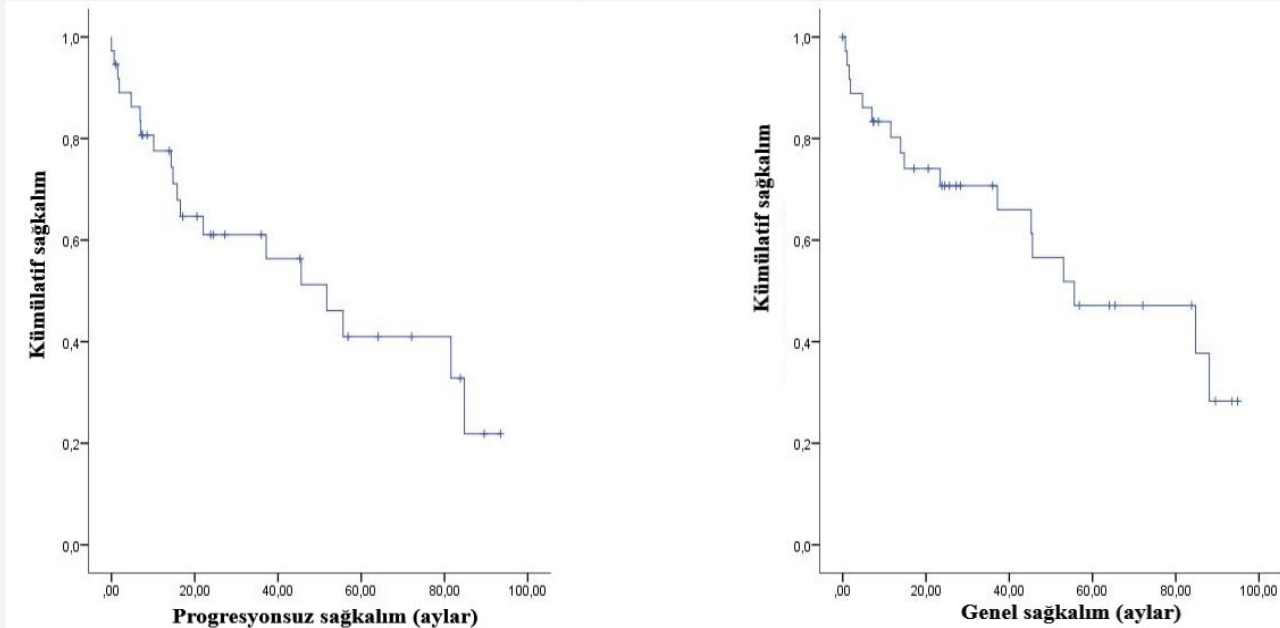
OS ilişkili faktörlerin çok değişkenli analizi ECOG-PS 1'in bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir [tehlike oranı (TO): 14,7; %95 güven aralığı (GA): 1,7-124,7; $p=0,013$; Tablo 4].

TARTIŞMA

Çalışmamız cerrahi sonrası sistemik tedavi alan MTC hastalarında sağkalımı etkileyen prognostik risk faktörlerini belirlemeyi



Şekil 2. Vandetanib ile tedavi edilen hastalar, diğer tedavi kollarına kıyasla olumlu bir genel sağkalıma sahipti (sırasıyla 84,7 ay ve 37,1 ay; $p=0,047$)



Şekil 1. Progresif medüller tiroid kanserli hastalarda sistemik tedavinin başlamasından sonra medyan progresyonsuz sağkalım $51,7 \pm 11,9$ aydır (sol). Aynı hasta kohortunda medyan genel sağkalım $55,6 \pm 20,9$ aydır (sağ)

Tablo 3. Tek değişkenli sağkalım analizi (Kaplan-Meier) ve log-rank test sonuçları

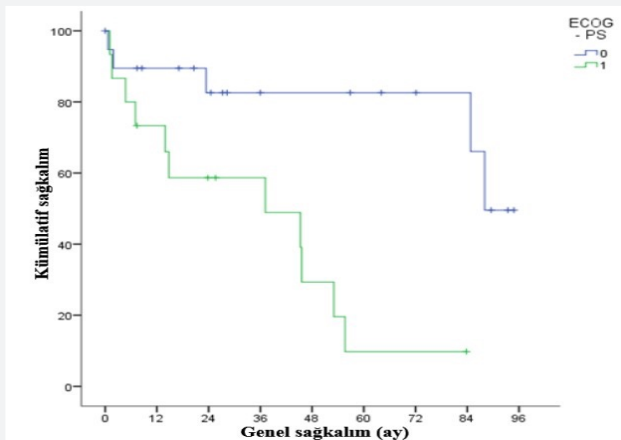
Risk faktörleri	n (%)	Olaylar (%)	Beş yıllık sağkalım oranı	p
ECOG-PS 0	19 (55,9)	5 (26,3)	82,6	0,002
ECOG-PS 1	15 (41,1)	12 (80,0)	9,8	
Visseral dışı metastaz	20 (58,8)	8 (40,0)	65,3	0,547
Visseral metastaz	14 (41,2)	9 (64,2)	29,4	
¹⁷⁷ Lu-octreotad veya kapesitabin + temozolomid tedavisi	16 (47,1)	9 (56,2)	18,2	0,047
Vandetanib tedavisi	18 (52,9)	8 (44,4)	69,0	

ECOG-PS: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu - Performans Statüsü

Tablo 4. Hastalık ilişkili ölüm için çok değişkenli analiz

Risk faktörleri	n (%)	p	TO	%95 GA
ECOG-PS 0	19 (55,9)	-	1	-
ECOG-PS 1	15 (41,1)	0,013	14,7	1,74-124,78
Visseral dışı metastaz	20 (58,8)	-	1	-
Visseral metastaz	14 (41,2)	0,117	0,29	0,06-1,35
¹⁷⁷ Lu-octreotad veya kapesitabin + temozolomid tedavisi	16 (47,1)	-	1	-
Vandetanib tedavisi	18 (52,9)	0,287	0,59	0,22-1,55

GA: Güven aralığı, ECOG-PS: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu - Performans Statüsü, TO: Tehlike oranı

**Şekil 3.** ECOG-PS 1 hastalar, ECOG-PS 0 olan hastalara göre sağkalım açısından daha kötü bir sonuçla ilişkilidir (sırasıyla 77,2 ay ve 34,4 ay; p=0,002)

ECOG-PS: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu - Performans Statüsü

amaçladı. Demografik verileri incelediğimizde ortalama yaşın 46 yıl olduğu ve erkek cinsiyetin baskın olduğunu (%68,1) gözlemledik. Wells ve ark.'nın²³ vandetanib'in metastatik MTC'deki etkinliğini değerlendirdiği faz 3 çalışmasında, ortalama

yaş 50,7 yıl ve erkek oranı %53,4 idi. Kabozantinib'in progresif MTC hastalarında etkinliğini değerlendiren Elisei ve ark.'nın²⁴ çalışmasında, medyan yaş 55 yıl ve erkek oranı %68,9 olarak bildirildi. Her iki çalışma da bizim çalışmamızla uyumlu olarak erkek cinsiyet baskınlığını göstermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızdaki progresif MTC'li hastaların medyan yaşı daha gençti. Kohortumuzda tiroidektomi sonrası ilk rekürrense kadar geçen medyan süre 31,3±5,2 ay (21,0-41,6 ay) idi. Öyle görünüyor ki hastalarımız literatür ile kıyaslandığında tireidektomi sonrası daha hızlı bir progresyona sahipti^{25,26}. Hastalarımızın çoğunda ilk tanıda ileri T ve N evreleri vardı (Tablo 1). Ayrıca tiroidektomi sonrası rezidüel hastalık ve kalsitoninin persistansı gibi nedenler hızlı progresyondan sorumlu olabilir. Çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle, bu faktörleri değerlendirmek için yeterli veriye sahip değildik.

Progresyon paternleri içinde en sık olarak lokal nüks gözlenip, bunu sırasıyla kemik ve lenf nodu metastazları izlemiştir. En sık viseral metastatik organ akciğerdi. Vandetanib ve kabozantinibin etkinliğini değerlendiren prospektif çalışmalarda karaciğerin en yaygın viseral metastaz bölgesi olduğu gözlemlendi^{23,24}. Otuz beş MTC hastasında pazopanib etkinliğini değerlendiren bir faz 2 çalışmada, karaciğer en yaygın viseral metastaz bölgesiydi²⁷. Sonuçlarımız literatürdeki diğer çalışmalarla çelişkili görünmektedir. Çalışmamızın tek merkeze dayalı bir örneklemle yapılmış olması bu uyumsuzluğun nedeni olabilir. Sonuçlarımızın çok merkezli çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Vandetanib ve kabozantinib progresif hastalık (PD) için Gıda ve İlaç İdaresi onaylı tedaviler olmasına rağmen, maliyet ve geri ödeme koşulları nedeniyle her hasta ilaca erişememektedir. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık yarısı vandetanib tedavisi almıştı. ¹⁷⁷Lu-oktreotad veya kapesitabin-temozolomid kemoterapi kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar da vardı. ¹⁷⁷Lu-oktreotad ile ilgili retrospektif çalışmalarda, MTC hastalarının %37,6'sında PD gözlenmiştir^{21,28}. ¹⁷⁷Lu-oktreotad ile PD hastalarımızın %11,1'inde gözlemlendi. Nocera ve ark.'nın¹⁶ progresif MTC hastalarında kemoterapinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmasında PD oranı %45'tir. Vandetanib alan hastalarımız Wells ve ark.'nın²³ çalışmasındaki hastalarla karşılaştırıldığında, PD oranı sırasıyla %38,8 ve %13 idi. Vandetanib ve kabozantinibin MTC'de PFS avantajları olmasına rağmen, ¹⁷⁷Lu-oktreotad ve kemoterapi seçilmiş hastalarda önemli faydalar sağlayabilir. Medyan OS, ilk sistemik tedaviden sonra 55,6 aydı (Şekil 1). Alt gruplarda sağkalımı etkileyen faktörler vandetanib kullanımı ve ECOG-PS idi. Ayrıca ECOG-PS, çok değişkenli analizde OS üzerinde etkili tek prognostik faktördü. MTC hastalarında sağkalımı etkilediği bilinen klasik risk faktörleri yaş, hastalık evresi ve tanı anındaki biyobelirteç yüksekliğidir. Çalışmamızda bu faktörlerin aksine ECOG-PS bağımsız bir prognostik risk faktörüydü. Retrospektif bir çalışmada Valerio ve ark.²⁹ vandetanib ile tedavi edilen 79

MTC hastasını değerlendirdiler ve ECOG-PS'nin daha uzun ve kalıcı yanıtı tahmin etmede önemli bir faktör olduğunu buldular. Mevcut bulgular, sistemik tedavi alan progresif MTC hastalarında ECOG-PS'nin önemli bir prognostik belirteç olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın önemli kısıtlılıkları tek merkezde yapılmış olması ve sınırlı bir hasta grubunu kapsamasıdır. Ayrıca retrospektif bir analiz olması nedeniyle çalışma sonuçlarını genellemek mümkün değildir.

SONUÇ

MTC nadir görülen bir endokrin malignitedir ve ilerleyici hastalıklarda sistemik tedavi seçenekleri sınırlıdır. Kanıta dayalı etkinliği olan tirozin kinaz inhibitörlerinin yanı sıra kemoterapi ve ¹⁷⁷Lu-oktreatad tedavileri seçilmiş hastalara ek katkılar sağlayabilir. Alternatif tedavilerin etkinliğini anlamak için daha fazla hastayı içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu klinik verilerinin geriye dönük analizini onayladı (protokol no: 2021/2103, tarih: 04.03.2021).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.F., N.P., M.B., Konsept: N.P., M.B., Dizayn: F.F., Veri Toplama veya İşleme: N.P., M.B., Analiz veya Yorumlama: F.F., M.B., Literatür Arama: F.F., N.P., Yazan: F.F., N.P., M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Ledger GA, Khosla S, Lindor NM, Thibodeau SN, Gharib H. Genetic testing in the diagnosis and management of multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Intern Med.* 1995;122:118-24.
- Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:225-34.
- Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107:2134-42.
- Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, Havlena JA, Sippel RS, Schneider DF, et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery.* 2017;161:137-46.
- Lakhani VT, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med.* 2007;58:253-65.
- Boikos SA, Stratakis CA. Molecular mechanisms of medullary thyroid carcinoma: current approaches in diagnosis and treatment. *Histol Histopathol.* 2008;23:109-16.
- Mulligan LM. 65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Exploiting insights on the RET receptor for personalized cancer medicine. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25:T189-200.
- Panta GR, Du L, Nwariaku FE, Kim LT. Direct phosphorylation of proliferative and survival pathway proteins by RET. *Surgery.* 2005;138:269-74.
- Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:534-42.
- Fan W, Xiao C, Wu F. Analysis of risk factors for cervical lymph node metastases in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Int Med Res.* 2018;46:1982-9.
- Wu X, Li B, Zheng C, Liu W, Hong T, He X. Risk Factors for Lateral Lymph Node Metastases in Patients With Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1533033820962089.
- Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2655-63.
- Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg.* 2017;69:151-60.
- Haddad RI. How to incorporate new tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3618-20.
- Alemán JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:R247-59.
- 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). *Br J Cancer.* 2000;83:715-8.
- Hadoux J, Schlumberger M. Chemotherapy and tyrosine-kinase inhibitors for medullary thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31:335-47.
- Dörr U, Würstlin S, Frank-Raue K, Raue F, Hehrmann R, Iser G, et al. Somatostatin receptor scintigraphy and magnetic resonance imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma: a comparative study. *Horm Metab Res Suppl.* 1993;27:48-55.
- Mato E, Matias-Guiu X, Chico A, Webb SM, Cabezas R, Berná L, et al. Somatostatin and somatostatin receptor subtype gene expression in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2417-20.
- Iten F, Müller B, Schindler C, Rochiltz C, Oertli D, Macke 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;13:6696-702.
- Beukhof CM, Brabander T, van Nederveen FH, van Velthuisen MF, de Rijke YB, Hofland LJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls. *BMC Cancer.* 2019;19:325.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-47.
- 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. *J Clin Oncol.* 2012;30:134-41.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, Schöffski P, Brose MS, Shah MH, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3639-46.

25. Jung KY, Kim SM, Yoo WS, Kim BW, Lee YS, Kim KW, et al. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:587-97.
26. Walter MA, Meier C, Radimerski T, Iten F, Kränzlin M, Müller-Brand J, et al. Procalcitonin levels predict clinical course and progression-free survival in patients with medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2010;116:31-40.
27. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1687-93.
28. Lapa C, Werner RA, Schmid JS, Papp L, Zsótér N, Biko J, et al. Prognostic value of positron emission tomography-assessed tumor heterogeneity in patients with thyroid cancer undergoing treatment with radiopeptide therapy. *Nucl Med Biol*. 2015;42:349-54.
29. Valerio L, Bottici V, Matrone A, Piaggi P, Viola D, Cappagli V, et al. Medullary thyroid cancer treated with vandetanib: predictors of a longer and durable response. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27:97-110.