



5. Ulusal Endokrin Cerrahi Kongresi

24-27 Nisan 2011 • Gloria Kongre Merkezi • ANTALYA

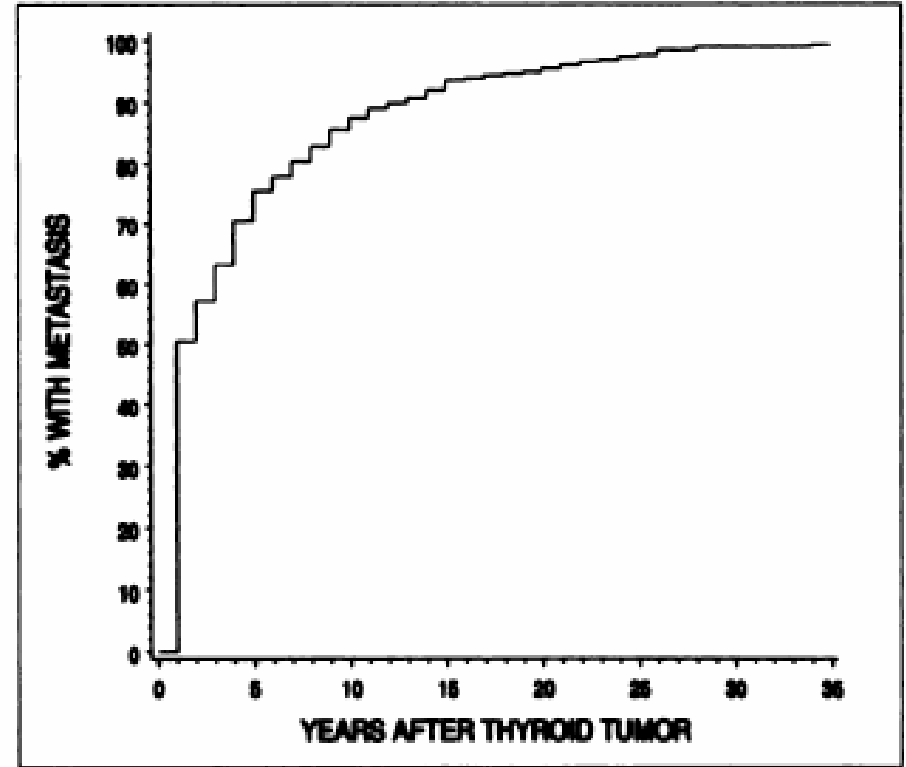
Sistemik metastazlı tiroid kanserlerine yaklaşım

Prof Dr Ayhan Koyuncu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD

Diferansiye Tiroid Kanserleri (DTC)

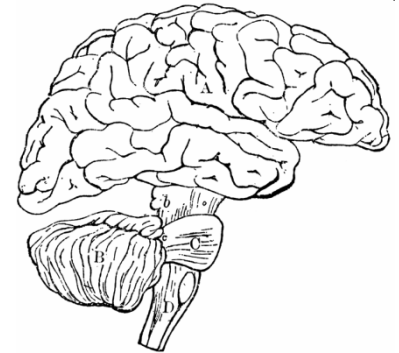
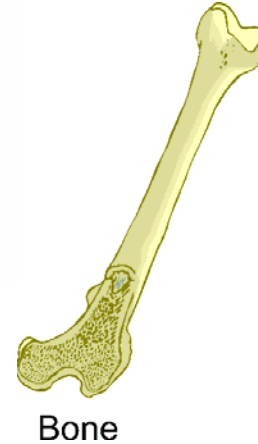
- **%10–15 metastaz mevcut (%50) ya da sonradan gelişiyor**
- **10 yıllık sağkalım % 40 lar civarındadır.**



O'Neill CJ The Onkolojist 2010: 15; 146-156
Schlumberger M,J Nuci Med 1996

DTC nerelere metastaz yapar

- Akciğer %70
- Kemik %20
- Mediastinum,
- Beyin
- Adrenal
- Deri
- Karaciğer
- Multiple metastaslar (AC ve kemik) görülme oranı %10-20 kadardır.



Metastatik DTC lerde kötü prognostik faktörler

- İleri yaş,
- Primer tümörün agresif davranışlı olması,
- RAI tutmayan metastazlar,
- Ekstrapulmoner metastazlar
- Multiple metastaz olması.

Durante C j Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2892

Showalter TN Cencer Bioter RadioPharm 2008; 23: 655-659

Zanotti-Fregonara P Minerva Endocrinol 2008; 33: 313-327

Sampson E Cancer ; 2007: 110: 1451-1456

Metastazların tanısı

- İyot Tutan Metastazlar
 - Tedavi edici doz ile ablasyondan 3-7 gün sonra tüm vücut taraması (TVT)
 - Tanısan TVT göre %10-%26 daha iyi
 - BT, MRI, USG 'e göre daha iyi
- İyod Tutmayan metastazlar
 - Metastazlarla ilgili semptomlar ve tiroglobulin seviyelerinin yüksek olmasıyla tanınabilir.
 - BT MRI US kullanılan yöntemlerdir.
 - PET (18F-floure-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi)
İyot negatif metastazların tespitinde PET in duyarlılığı %78 iken iyot scan pozitif olanlarda duyarlılık %18.6 olarak bulunmuştur.

DTC metastazlarının tedavisi

- Radyoaktif iyot tedavisi (RAI)
- Sitotoksik kemoterapi
- Tiroksin supresyon tedavisi
- Eksternal beam radyasyon tedavisi
- Cerrahi rezeksiyon
- Moleküler hedeflere yönelik tedaviler.(yeni)
 - Tirozin Kinaz inhibitörleri (TKI)
 - Diğer hedefe yönelik tedaviler
 - RAI tutmayı restore eden tedaviler.

Radyoaktif İyot (RAI)

- Total tiroidektomi sonrası remnant ablasyonu için kullanılır (Kanıt A)
- İyot tutan tümörü olanlarda RAI hala ilk seçilecek tedavi olmaya devam etmektedir



Anterior
post-therapy scan



Posterior
post-therapy scan

Cooper DS Thyroid 2006;16;109-142
Patourech V Thyroid 2000: 10; 573-577
Souza Resaric PW Clin Nucl Med 2004.

RAI

- Birçok retrospektif çalışma RAI tedavisinin iyot tutan metastazlarda sağkalım yararı sağladığı göstermiştir.
- (10 yıllık sağkalım %30-55).
- **Pulmoner mikrometastazlar**da RAI tedavisini ile TVT negatiflik sağlanmışsa 10 yıllık sağkalım %92
- **Pulmoner makrometastazi** olan hastalarda >1cm ya da **kemik metastazi** olanlarda sağkalımı uzatmakta ancak komplet remisyon oranları düşüktür.
- Ancak iyot tutmayan metastazlarda sağkalım düşüktür (10 yıllık sağkalım %10–18)

RAI

- Serum tiroglobulin pozitif ve iyot tutulumu negatif hastalarda RAI kullanımı tartışmalıdır.
- Negatif tanısal iyod scan olan hastalarda yüksek doz metaztazların tespitinde yardımcı olmuştur ve RAI biraz yarar da sağlamıştır.

Sitotoksik kemoterapi

- Metastatik DTC ler için konvasiyonel kemoterapi verilmesini destekleyen kanıt yoktur.
- Doxorubicin en çok denenen ilaçtır. Bu ilaçla ilgili hastalığa parsiyel cevap yada hastalık stabilizasyonu bildirilmiştir. Ancak bu cevap ancak birkaç ay sürmüştür.
- Doxorubicin cisplatinle kombine kullanılmış parsiyel cevap %26 iken sadece doksurabisin kullanılan grupta %17 olmuştur.
- İrofulven (alkilleyici ajan) ajan denenmektedir sonuç açıklanmamıştır.

Gottlieb JA, Cancer 1972

Williams SD, Cancer Treat Rep 1986

Tiroksin supresyonu

- TSH tiroid hücre proliferasyonunda önemli rol oynar.
- Yeterli doz tiroksin TSH'yı baskılayarak TSH bağımlı tümörlerin büyümesini yavaşlatır.
- Yüksek riskli tiroid kanserlerinde (Evre III ve IV de) TSH supresyonu ($<0.1\text{mU/l}$) rekürrens oranını progresyonunu ve kanserle ilgili mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.

Eksternal Beam Radyasyon Tedavisi

- Cerrahiye uygun olmayan gros servikal hastalık kemik ve beyin metastazlarında önerilmektedir.
- En sık lokregional hastalığı kontrol etmek için kullanılmaktadır.
- Küçük bir seride 4-5 yıl lokal kontrol sağlama oranı %72-%81 bulunmuştur.

Eksternal Beam Radyasyon Tedavisi

- **Kemik metastazları** için palyasyon amaçlı yapılmaktadır.
- Özellikle vertebral radyoterapi nöral bası semptomlarını gidermek için yapılmaktadır.
- Komlet veya parsiyel semptomatik yanıt hastaların %80 inde sağlanır ve en az bunun yarısı 6 ay sürer.
- **Beyin metastazları** için cerrahi tercih edilmelidir. Ancak rezeke edilemeyen metastazlarda ve cerrahi sonrası adjuvan olarak EBRT kullanılır.
- **Akciğer metastazları**nda nadiren kullanılır komplikasyonları fazladır.

Cerrahi Tedavi (Kemik)

- Kemik metaztazları için semptomatik (ağrı, nöral komplikasyonlar) olanlarda veya radyoaktif iyot tutmayanlarda düşünülmelidir.
- 5 kemik metastazına kadar cerrahi rezeksiyonun sağkalımı ve hayat kalitesini artırdığı bildirilmiştir.

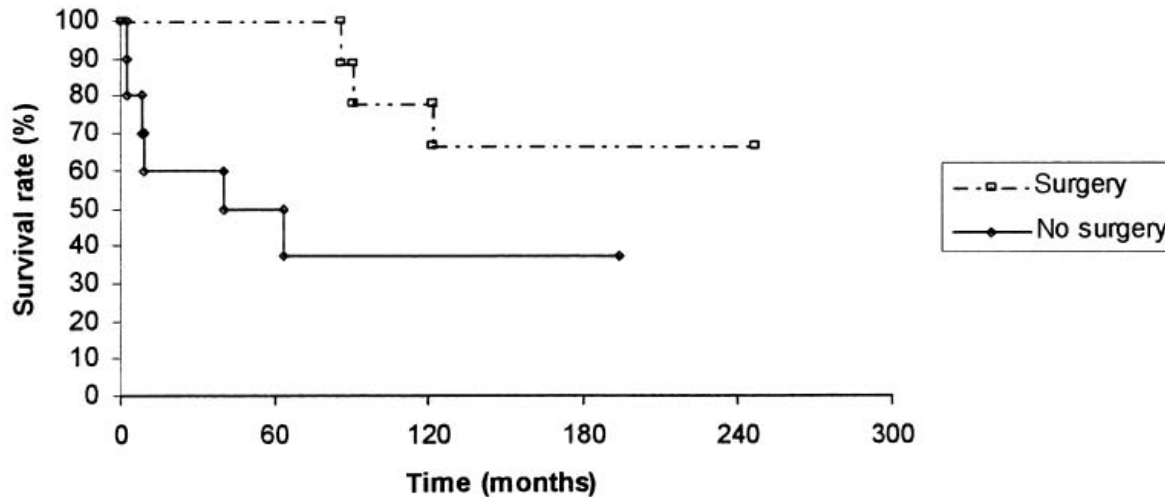


Fig. 1 Prognosis of patients with distant metastases restricted to the skeleton: tumour-related survival (Kaplan-Meier plot).

Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma

Surgery
March 2010

Yorihisa Orita, MD, PhD,^a Iwao Sugitani, MD, PhD,^b Masaaki Matsuura, PhD,^c Masaru Ushijima, MSc,^d Kiyoaki Tsukahara, MD, PhD,^e Yoshihide Fujimoto, MD, PhD,^b and Kazuyoshi Kawabata, MD, PhD,^b *Okayama and Tokyo, Japan*

<i>Treatments</i>	<i>Number of patients</i>	<i>5-year disease-specific survival (%)</i>	<i>P value by the log-rank test</i>
Surgical removal of metastatic bone lesion			.050
Performed	11 (21%)	60	
Not performed	41 (79%)	37	
Radioactive iodine therapy			.0028
Performed	26 (50%)	59	
Not performed	26 (50%)	23	
Total dose of radioactive iodine*			.013
Bisphosphonate therapy			.11
Performed	18 (35%)	52	
Not performed	34 (65%)	30	
TSH suppression therapy			.69
Performed	19 (37%)	37	
Not performed	33 (63%)	32	

Cerrahi Tedavi (AC)

- Akciğer metastazları için eğer RAI tedavisi uygun değilse cerrahi tedavi düşünülebilir.
- Akciğer metastazı olupta rezeke edilen bir seride hastaların hastalıksız sağkalım oranları %25 5 yıllık tüm sağkalım %33 olarak bildirilmiştir.

Previously reported surgical series of thoracic metastasectomy for thyroid metastasis.

Institution and year	Patients	Cell type, n (%)				5-year survival	Complications, no. of patients (%)	30-day mortality
		Papillary	Follicular	Hürthle	Medullary			
University of Vienna, Austria [7] – 1986	2	2 (100)	0	0	0			0
University of Grenoble, France [6] – 1997	7	4 (57)	1 (14)	2 (29)	0			0
University of California, USA [9] – 1998	9	5 (56)	0	2 (22)	2 (22)	61.0		0
Sloan-Kettering, USA [8] – 1999	7	4 (57)	1 (14)	2 (29)	0	75.0		0
Royal Brompton, UK [5] – 2001	16	6 (37)	4 (25)	3 (19)	3 (19)	32.5	2 (6)	1
NIH, USA [3] – 2003	29	20 (69)	6 (21)	3 (10)	0	79.3	8 (28)	0
Mayo Clinic, USA – 2008	48	31 (65)	8 (17)	4 (8)	5 (10)	60.4	8 ^a (17)	0
Total	118	72 (61)	20 (17)	16 (14)	10 (8)			1

^a 11 complications in 8 patients.

Protopapas AD, Ann Thorac Surg 2001

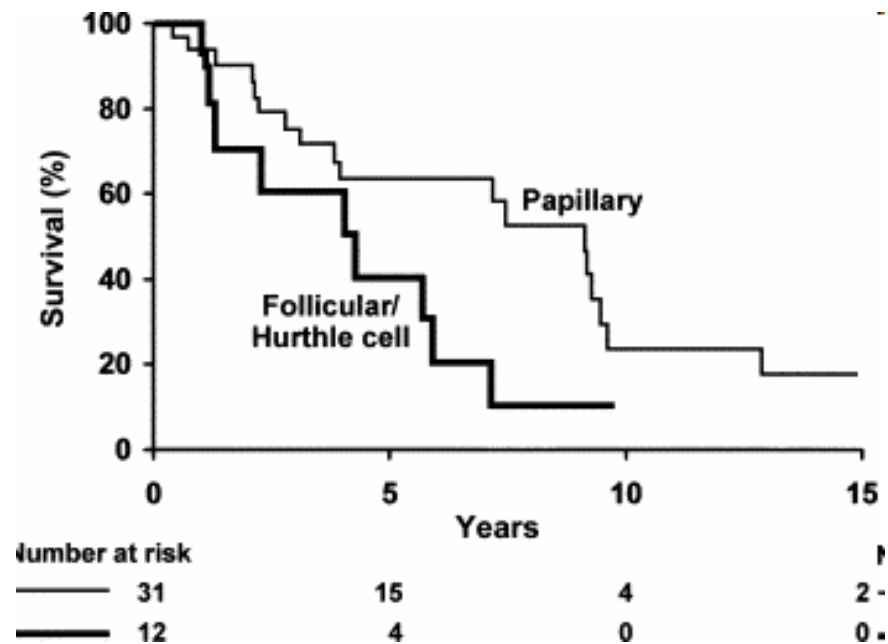
Porterfield J.R. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2009

Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies^{☆,☆☆}

John Roland Porterfield, Stephen D. Cassivi^{*}, Dennis A. Wigle, K. Robert Shen,
Francis C. Nichols, Clive S. Grant, Mark S. Allen, Claude Deschamps

Division of General Thoracic Surgery, Mayo Clinic, 200 First Street, SW, Rochester, Minnesota, USA

- AC rezeksiyonu güvenli
- Papiller kanserde sağkalımı uzatıyor
- Genç hastalarda hastalıksız sağkalımı uzatıyor (>3 yıl)
- Seçilmiş MTK de de sağkalımı uzatıyor



Cerrahi Tedavi (Beyin metastazı)

- Genel görüş beyin metastazları nın prognozu kötüdür.
- Cerrahi soliter rezekte edilebilir metastazlarda seçilecek tedavi yöntemidir.
- Unrezektable yada multiple beyin metastazlarında radyoterapi kullanılabilir.

Management of Brain Metastases from Thyroid Carcinoma

CANCER July 15, 2003

Robert R. McWilliams, M.D.¹

Caterina Giannini, M.D.²

A Study of 16 Pathologically Confirmed Cases over 25 Years

Summary of Case Series (Minimum of Five Patients) of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma

Study	Current study	Chiu et al. ²	Samuel and Shah ⁹	Salvati et al. ¹⁰	Hijiyannakis et al. ¹¹	Biswal et al. ³
No. of patients	16	47	15	12	6	5
Histologic types	10P, 2Fo, 1A, 1H, 1I, 1Me	32P/Fo, 11A, 4Me	9Fo, 5P, 1H	3P, 3Fo, 5A, 1Me	6P	1P, 5Fo
Average age (yrs)	47	59	46	51	53	35
Gender	8F, 8M	26F, 21M	11F, 4M	9F, 3M	5F, 1M	4F, 1M
Single/multiple brain mets	6S, 9M	17S, 30M	6S, 9M	12S	1S, 5M	5S
Mets in other organs during clinical course	Chest 87%, neck 44%, bone 38%	Chest 66%, bone 33%	Chest 60%, bone 40%	Chest 58%, bone 25%	Chest 67%, bone 50%, neck 67%	Chest 60%, bone 20%
No. of patients with CNS bleeding	2	NR	1	NR	0	1
Surgery	9 GTR, 4 PR	9 GTR/PR	1 GTR, 5 PR	9 GTR, 3 PR	1 GTR	2 GTR
Survival for GTR (mos)	18.7	16.7	96	21.9	4.0	53.5
Survival for PR (mos)	25.5	NA	5.8	13.7	NA	NA
Survival for no surgery (mos)	2.7	3.4	2.8	NA	8.6	10.0

Cerrahi tedavi (Diğer)

- İskelet dışı metastazlarda cerrahi rezeksiyonun daha az bilinmektedir.
- Visseral metastazı olan multiple kemik metastazı olanlar agresif histolojik subtipler ve primer tümörle metastaz arasındaki süre kısa olanlarda cerrahi tedavi uygulaması için uygun vakalar gibi gözükmemektedir.

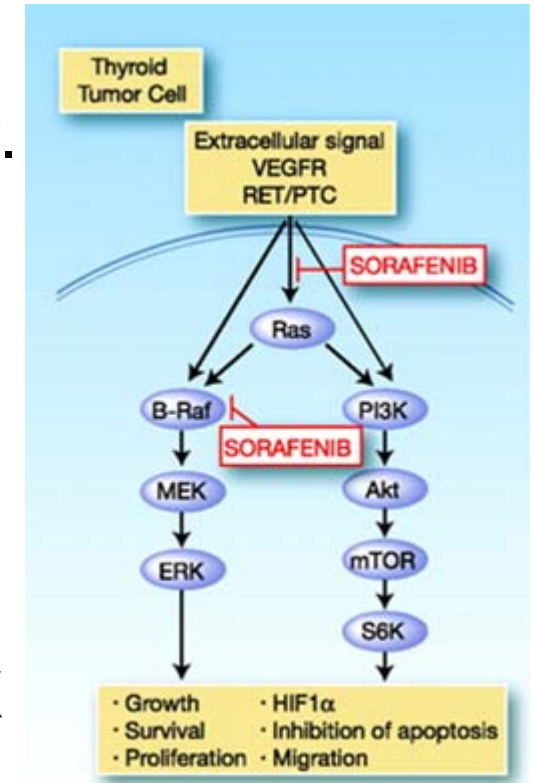
Hedefe Yönelik Tedaviler



- RAI resistan olan metastatik DTC lerin prognozu kötüdür.
- Bunlar için yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır.
- Hedef spesifik molekülüdür.
- Bu moleküller tümörögenenez ve tümörün progresyonundan sorumlu molekülüdür.

Tiroid karsinogenezi

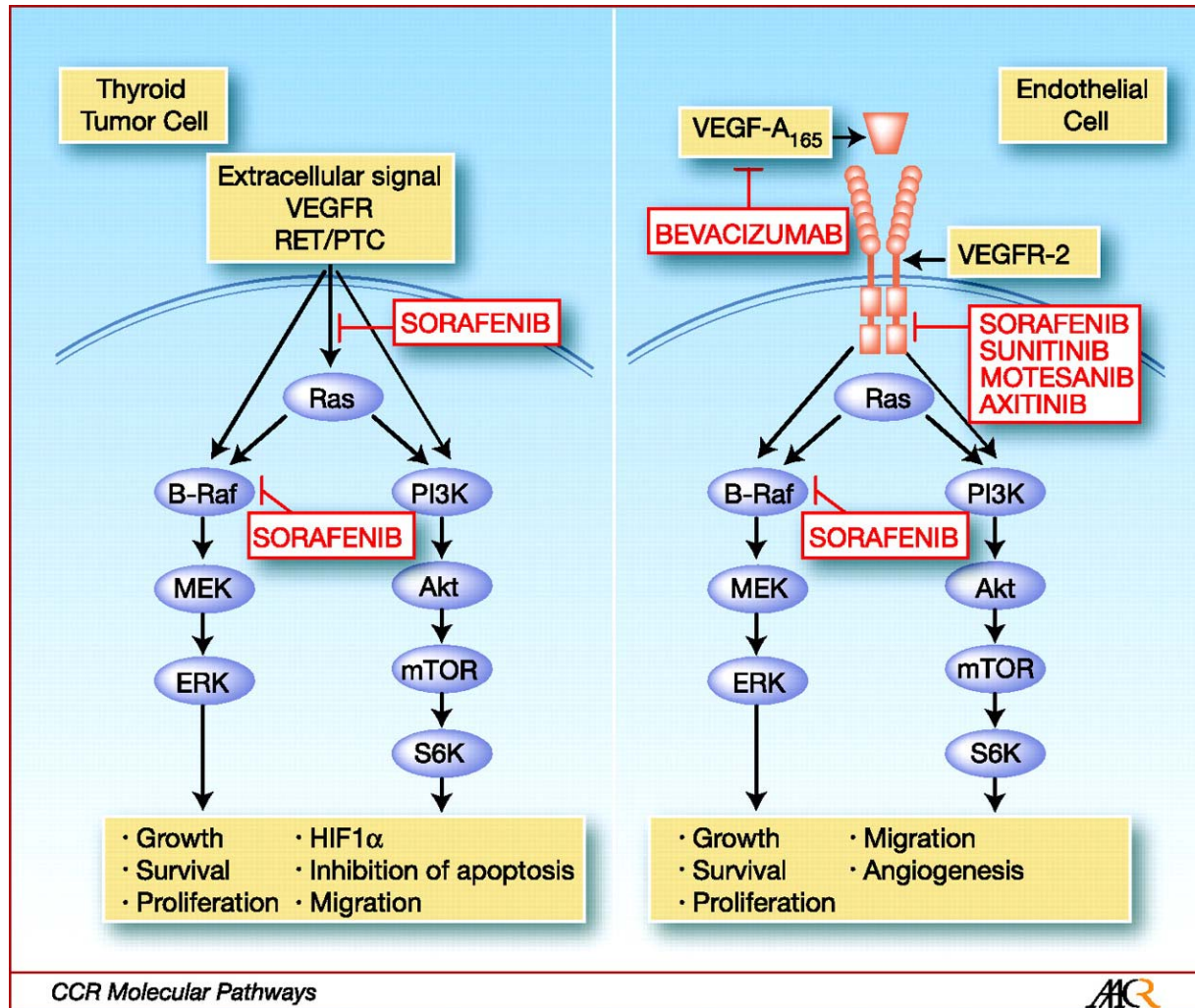
- Hem papiller hemde foliküler ca da somatik mutasyonlar çok yaygındır.
- Papiller Ca da 3 yaygın mutasyon vardır.
 - RAF kinazın B izotopu (**BRAF**) %45 bulunur
 - **Ras** mutasyonu %15 vakada
 - **RET/PTC** yeniden düzenlenmesi %20 vakada görülür.
- Tüm mutasyonlar potansiyel olarak Ras/BRAF/mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal–related kinase (ERK) kinase (MEK)/ERK yada MAPK yolaklarının upregüle ederek tiroid karsinogenezinde rol oynamaktadır.



Foliküler kanserde

- **Ras** mutasyonu (%45),
- **PAX-PPAR- γ** genetik rearrangement (%35)
- **Fosfotidil 3 kinaz (PI3K)-Akt** yolağı içeren mutasyon (%10).

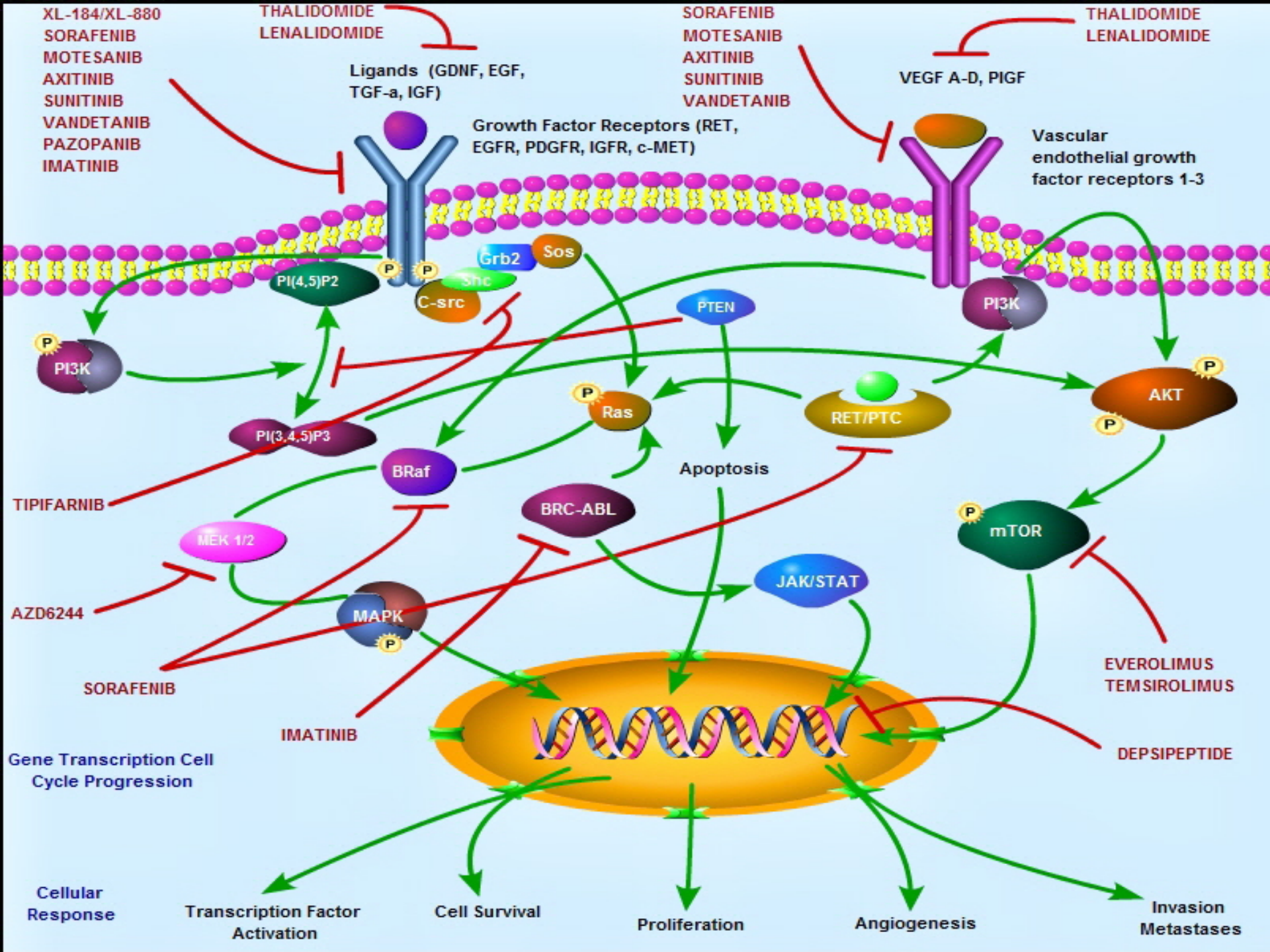
Intracellular signaling pathway aberrancy is critical to the molecular pathophysiology of thyroid cancer tumorigenesis.



Keefe S M et al. Clin Cancer Res 2010;16:778-783

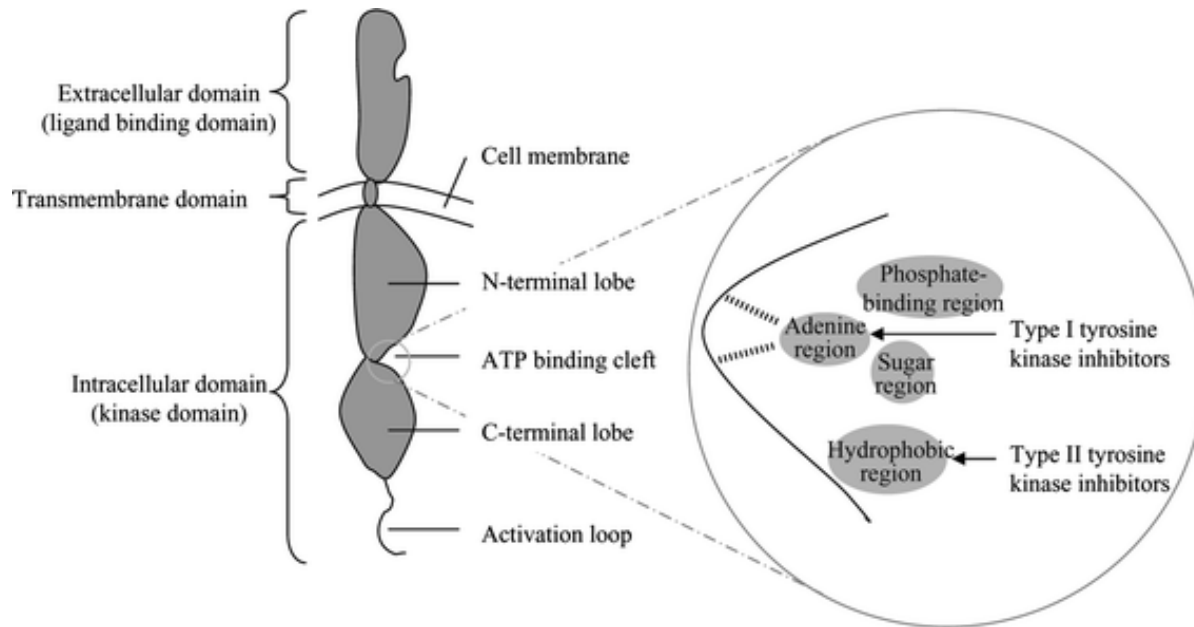
Hedefe Yönelik Tedaviler

- Yeni tedaviler spesifik mutasyonlar ve yollaklara hedeflenmiştir
 - Tirozin kinaz inhibitörleri,
 - Anjiogenez inhibitörleri
 - Gen regülasyonunun intranuklear modulatörlerini hedefleyen tedavilerdir.
 - RAI alımını yeniden sağlayan tedaviler
- Bu ajanların çoğunun mekanizması örtüşür.
- Örneğin *TKI* ler anjiogenezide inhibe eder RAI alımını iyileştirir.

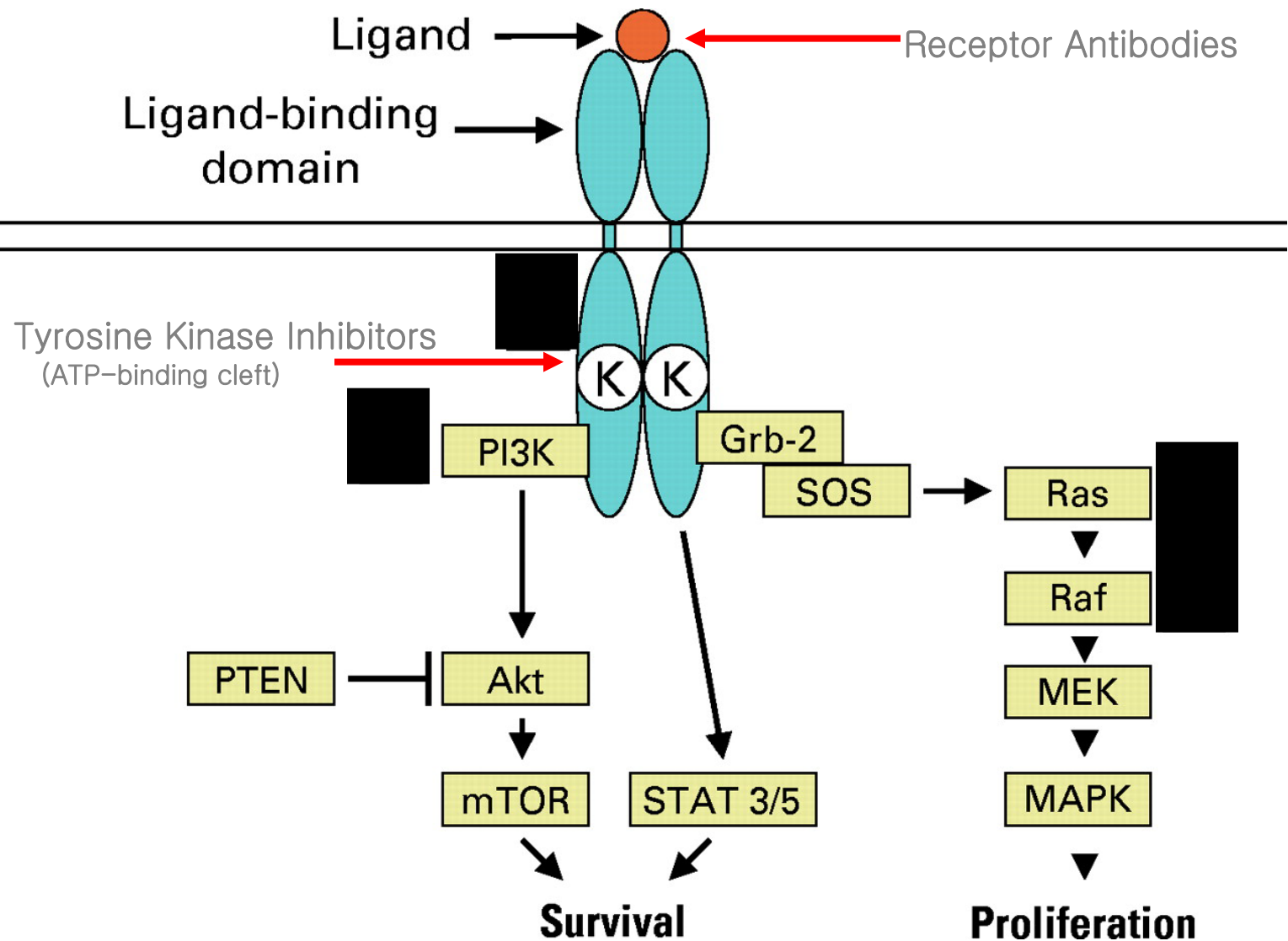


Tirozin kinaz inhibitörleri

- TKİ leri küçük moleküllü ilaçlardır
- Kinazın ATP cebine bağlanır ve sellüler ATP ile yarıdır.
- Tirozin kinazın otofosforilasyonu ve aktivasyonunu inhibe eder ve daha ileri intrasellüler yolların aktivasyonunu önler.



Tiroid onkogenezinde yolaklar ve TKİ



Tirozin kinaz inhibitörleri

- Her ilaç belli bir tirozin kinazı hedefleyebilmesine rağmen bu bağlanma yeri bir çok tirozin kinazda benzerdir.
- Bu bir ilacın multiple tirozin kinazları bir miktar inhibe edebilme ihtimalini doğurur.
- Çapraz aktivitesi klinik değişik kanserlerde kullanılabilme ihtimalini doğurur

Table 1. Targets of kinase inhibitors for metastatic thyroid cancer

Compound	VEGFR	BRAF	PDGFR	KIT	RET	EGFR	Other
Sorafenib (Nexavar)	+	+	+	+	+		FLT-3
Sunitinib (Sutent)	+		+	+	+		
Vandetanib (Zactima)	+				+	+	
Axitinib (AG-013736)	+		+				
Motesanib (AMG-706)	+		+	+	+		

Table 1. Trials of tyrosine kinase inhibitors for differentiated thyroid cancer. Outcome in all trials measure by the RECIST

Agent	Motesanib [84]	Gefitinib [87]	Axitinib [85]	Sorafenib [86]	Sorafenib [91]	Sorafenib [88] ^a
Target	VEGFR, PDGFR, Kit	EGFR	VEGFR, PDGFR, Kit	BRAF, VEGFR	BRAF, VEGFR	BRAF, VEGFR
<i>n</i> enrolled	93	27	60	30	56	31
Histology (DTC)	93	18	45	27	52	27
Median age (range), yrs	62 (36–81)	65	59 (26–84)	63 (31–89)	61 (27–90)	65
Female	47%	40%	42%	50%	45%	
Median progression-free survival	40 wks	3.7 mos	18 mos	79 wks	15 mos	47–69 wks
Outcome (RECIST)						
Complete response	0	0	0	0	0	0
Partial response	14%	0	30%	23%	12%	26%
Stable disease	67%	81%	38%	53%	65%	35%
Progressive disease	8%	19%	7%	3%	12%	19%

^aResults published in abstract form only, progression-free survival time of 47 weeks in patients with bone metastases and 69 weeks in patients without bone metastases.

Abbreviations: BRAF, B isoform of Raf kinase; DTC, differentiated thyroid cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

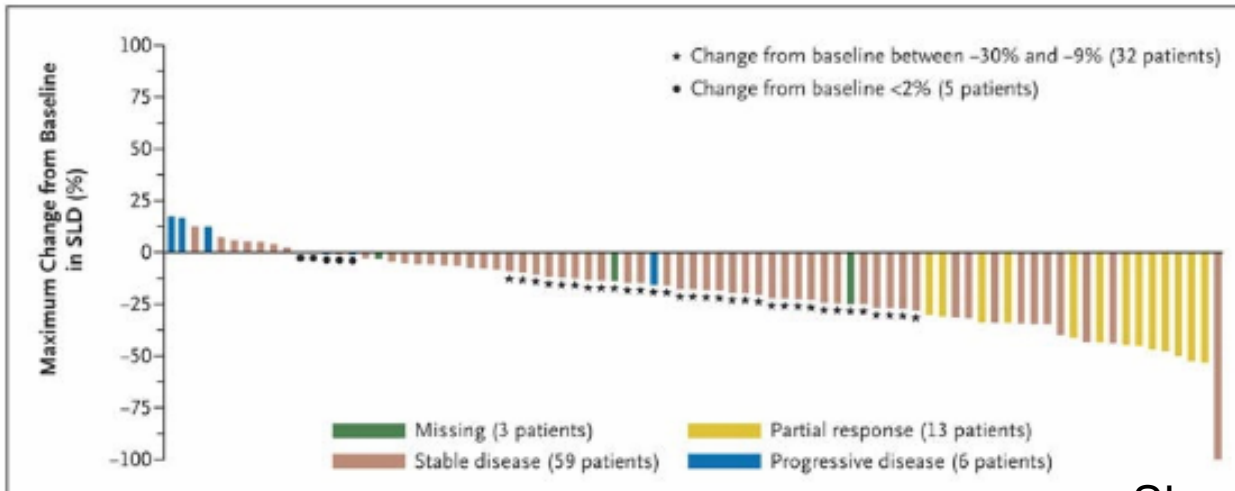
Son iki yılda an azından 6 faz II çalışma TKI ların ileri tiroid kanseri için çalışılmıştır. Ayrıca 7 tanede devam eden faz II çalışma sürmektedir

Sunitinib

- (VEGF, PDGF ve RET inhibitörü)
- En uzun süre takip edilen 2 hastalık seri rapor edilmiştir.
- 4 yıllık takipte birinde kısmi cevap alınmış diğeri ise hastalık stabilizasyonu sağlanmış.
- Başka bir çalışmada objektif cevap %31
- **Tam cevap %3 Kısmi cevap %26** stabil hastalık %46 bulunmuştur

Motesanib

- VEGFR PDGFRİ Kit ve RET inhibitörü
- En geniş faz II çalışma. 93 DTC hasta ile yapılmıştır
- **Kısmi cevap %14**
- Hastalık stabilizasyonu %67
- Progresyon %8
- Hastaların %94 ü en az bir yan etkiyle karşılaşmış.



VEGF reseptör 2-3, RET ve BRAF

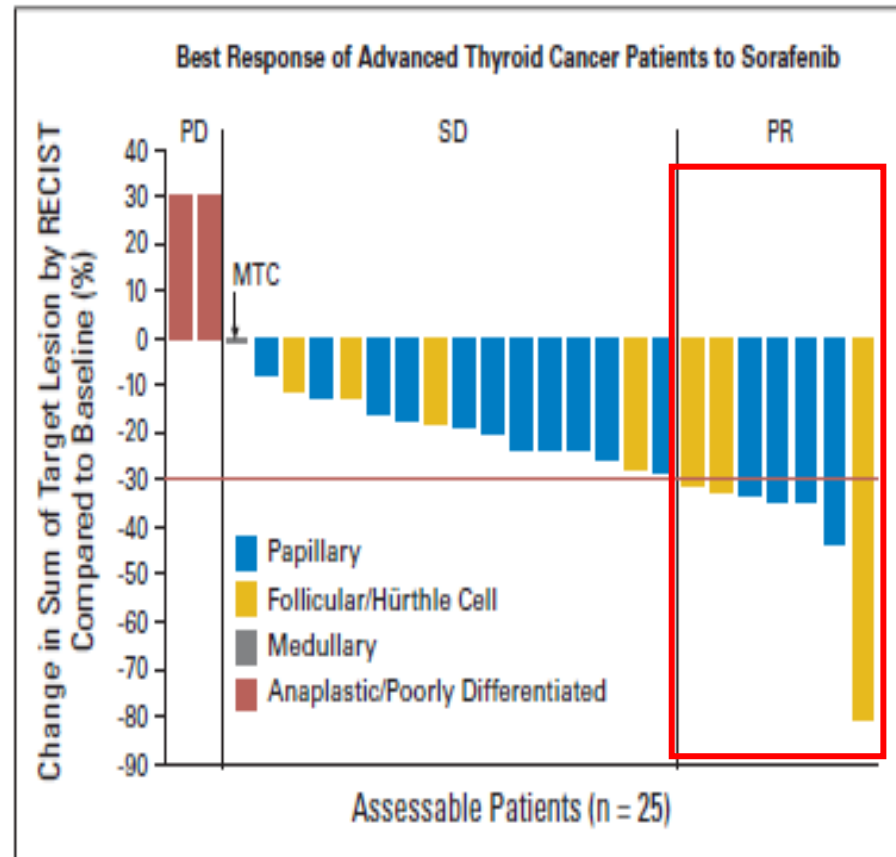
Phase II Trial of Sorafenib in Advanced Thyroid Cancer

Vandana Gupta-Abramson, Andrea B. Troxel, Anoma Nellore, Kanchan Puttaswamy, Maryann Redlinger, Kathy Ransone, Susan J. Mandel, Keith T. Flaherty, Laurie A. Loevner, Peter J. O'Dwyer, and Marcia S. Brose

Table 2. Patient Response

Response	No. of Patients (N = 30)	%
Total assessable patients	25	83
Best response by RECIST		
Complete response	0	0
PR ($\geq 30\%$)	7	23
SD	16	53
Clinical benefit (PR+SD)	23	77
Progressive disease	2	3
Median progression-free survival, weeks		
Overall	79	
DTC patients	84	

Abbreviations: RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PR, partial response; SD, stable disease; DTC, differentiated thyroid cancer.



CLINICAL STUDY

Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma

Hendrieke Hoftijzer¹, Karen A Heemstra¹, Hans Morreau², Marcel P Stokkel³, Eleonora P Corssmit¹,

Table 2 Tumor response.

	All patients (<i>n</i> =32)	Bone metastases		Histology ^a				
		Absent	Present	Papillary thyroid carcinoma (PTC)		Follicular variant PTC	Follicular thyroid carcinoma (FTC)	
				Total	Hürthle cell metaplasia		Total	Hürthle cell metaplasia
Reinduction of radioiodine uptake at 26 weeks	0							
Radiological response (<i>n</i> ; % of total patients)								
Complete response	0 (0) ^b	0 (0)	0 (0)	0 (0) ^c	0	0 (0)	0 (0)	0
Partial response	8 (25)	5 (16)	3 (9)	2 (22)	0	2 (67)	4 (49)	4
Stable disease	11 (34)	7 (22)	4 (13)	6 (67)	1	0 (0)	5 (36)	3
Clinical benefit	19 (59)	12 (38)	7 (22)	8 (89)	1	2 (67)	9 (64)	7
Progressive disease	7 (22)	0 (0)	7 (22)*	1 (11)	0	1 (33)	5 (36)	3
Serum thyroglobulin levels (µg/l)								
Baseline (median; range)	77 (4.4–8570)							
26-weeks (<i>n</i> =22)	46 (0.9–19 500)							
Delta Tg (versus baseline, median, range)	–16 (–2746–17 836)							
Nadir	29 (0.5–7634)							
Time to nadir (months, median, range)	3 (0–5)							
Progression free survival (weeks, median, CI)	58 (47–68)							

**P*=0.005 versus no bone metastases.

^aOne patient with mixed PTC and FTC left the study because of an adverse event and could not be evaluated.

^bPercentage of total (*n*=32) patients.

^cPercentage of evaluable patients per histology class.

Axitinib Is an Active Treatment for All Histologic Subtypes of Advanced Thyroid Cancer: Results From a Phase II Study

Ezra E.W. Cohen, Lee S. Rosen, Everett E. Vokes, Merrill S. Kies, Arlene A. Forastiere, Francis P. Worden, Madeleine A. Kane, Eric Sherman, Sinil Kim, Paul Bycott, Michael Tortorici, David R. Shalinsky, Katherine F. Liao, and Roger B. Cohen

Table 3. Response to Treatment by Histology

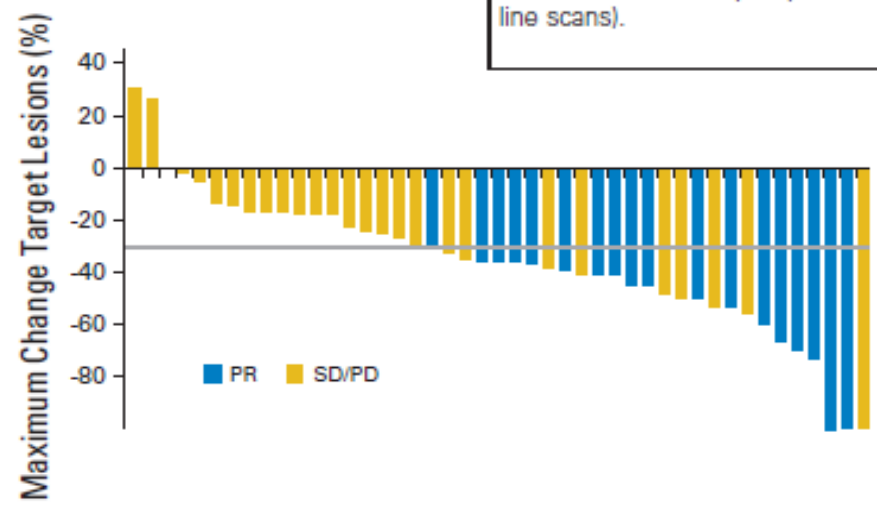
Histology	No. of Patients			
	PR	SD	PD	IND
Papillary, n = 30	8	12	2	8
Follicular, n = 15	6	7	1	1
Medullary, n = 11	2	3	0	6
Anaplastic, n = 2	1	0	1	0
Other, n = 2	1	1	0	0

Abbreviations: PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; IND, indeterminate (includes eight patients who did not meet any response criteria and seven patients without postbaseline scans).

Table 2. Response to Treatment: Investigator-Assessed Response

Response	No.	%
CR	0	0
PR	18	30
SD	23	38
PD	4	7
IND	8	13
Missing	7	12
Objective response rate	18	30
95% CI	18.9 to 43.2	

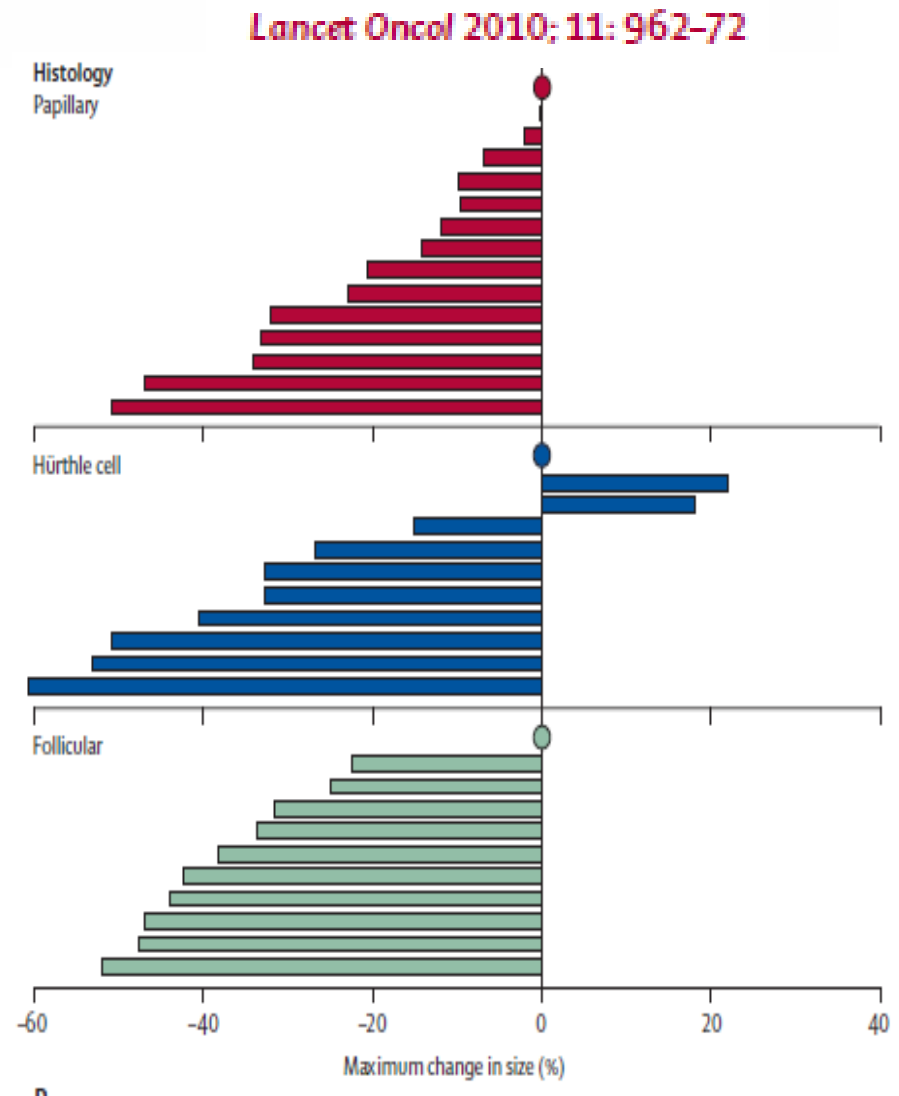
Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; IND, indeterminate (includes eight patients who did not meet any response criteria and seven patients without postbaseline scans).



Efficacy of **pazopanib** in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study

- VEGFR inhibitörü
- anti anjiogenik etkili
- 37 hastalı faz II çalışmada
- Parsiyel cevap %49
- Cevabın 1 yıldan fazla sürme olasılığı %66

K.C. Bible *Lancet Oncology* (2010)



Diğer moleküler hedef tedaviler

Table 2. Other targeted therapies in metastatic differentiated thyroid cancer

Agent	Celecoxib [82]	Thalidomide [81]	Lenalidomide [89] ^a	Vorinostat [83]	Bortezomib [90] ^a
Mechanism of action	COX-2 inhibitor	Antiangiogenesis	Antiangiogenesis	Histone deacetylase inhibitor	Proteasome inhibitor
<i>n</i> enrolled	32	36	25	19	10 (6 evaluated)
Histology (DTC)	32	29	25	16	10
Median age (range), yrs	65 (42–89)	57 (26–87)	(30–71)	62 (40–77)	58
Female	59%	33%	40%	69%	40%
Outcome	RECIST	Tumor volume	Tumor volume	RECIST	RECIST
Complete response	0	0	0	0	0
Partial response	3%	18%	22%	0	0
Stable disease	3%	32%	44%	56%	67%
Progressive disease	72%	50%	34%	44%	33%

^aPreliminary results published in abstract form only.

Abbreviations: DTC, differentiated thyroid cancer; COX, cyclo-oxygenase; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Table 3. Open trials of therapeutic agents for advanced thyroid cancer

Agent (therapeutic target)	Trial status
Tyrosine kinase inhibitors	
Axinitib (VEGF, PDGF, Kit)	Recruiting (2 trials)
Motesanib (VEGF, PDGF, Kit, RET)	Ongoing, not recruiting
Vandetanib (VEGF, RET, EGFR)	Ongoing, not recruiting
Sunitinib (VEGF, PDGF, Kit, RET)	Recruiting (2 trials)
Sorafenib (BRAF, VEGF)	Recruiting
-E7080 (VEGF via KDR & Flt-1, PDGF, FGF)	Recruiting
Heat shock protein 90 inhibitor	
17-AAG	Recruiting
Histone deacetylase inhibitor	
Romidepsin (FR901228)	Recruiting
Demethylation	
Decitabine	Ongoing, not recruiting
Proteasome inhibitor	
Bortezomib	Recruiting
Angiogenesis inhibitor	
Lenalidomide	Ongoing, not recruiting
Antimetabolite and antimicrotubule	
Pemetrexed and paclitaxel	Recruiting
PPAR-γ agonist	
Rosiglitazone	Ongoing, not recruiting

Meduller Tiroid Kanseri

MTK tüm tiroid CA' lerinin %5-10' u kadardır.

- Kalsitonin ve CEA üreten parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen bir nöroendokrin tümördür.
- **Uzak Metastas %7–23**
- 4 klinik durum vardır:
 - Sporadik MTK
 - Familyal MTK
 - MEN IIa
 - **MEN IIb**

MTK metastaz tanısı

- MTC en çok Karaciğer, kemik ve akciğere metastaz yapar
- Uzak metaztazi boyun toraks ve abdomen BT ile konulur.
- **BT** akciğer ve mediastinal lenf nodu metastazları için en sensitif yöntemdir
- **Kontrastlı MRI** is karaciğer metastazları ve kemik metastazları için daha sensitifdir.
- **BT** AC KC ve kemik metastaslarında PET den daha sensitif iken
- **PET** boyun ve mediastende daha sensitiftir.

Medüller Tiroid Kanseri

- İlerlemiş metastatik MTK' lilerin tedavisi güçtür.
- MTK'nde kemoterapinin çok faydası yok.
- Dakarbazin, florourasil ve doksorubisin %10–20' nde kısa süreli-kısmi remisyon sağlar, sağkalımı etkilemez.
- Başka seçenek yoksa dakarbazinli kemoterapi verilebilir.
- Lokalize kemik metastazı için veya mediastinal-çok yaygın boyun lezyonları için RT palyatif kullanılır.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- Motesanib, Vandetanib, XL184, Sorafenib, Sunitinib, Axitinib gibi TKİ, MTK' nin faz II çalışmalarında en çok çalışılan ilaçlardır;
- Çoğu aynı zamanda VEGFR' ni inhibe eder;
 - Çok vasküler olan MTK'nde anjiojenezi inhibe ederek etkili olur.

Vandetanib in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind Phase III trial (ZETA)

SA Wells,¹ BG Robinson,² RF Gagel,³ H Dralle,⁴
JA Fagin,⁵ M Santoro,⁶ E Baudin,⁷ J Vasselli,⁸
J Read⁹ and M Schlumberger⁷

¹*Medical Oncology Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD*

²*Kolling Institute of Medical Research, University of Sydney, Australia*

³*University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX*

⁴*Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle, Germany*

⁵*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York,*

⁶*Universita' di Napoli Federico II, Naples, Italy*

⁷*Institut Gustave Roussy, Villejuif, France*

⁸*AstraZeneca, Wilmington, DE*

⁹*AstraZeneca, Macclesfield, UK*

Study design

Patients with unresectable locally advanced or metastatic MTC (N=331)

2:1 randomization

Vandetanib 300 mg/day
n=231

Placebo
n=100

Follow for progression

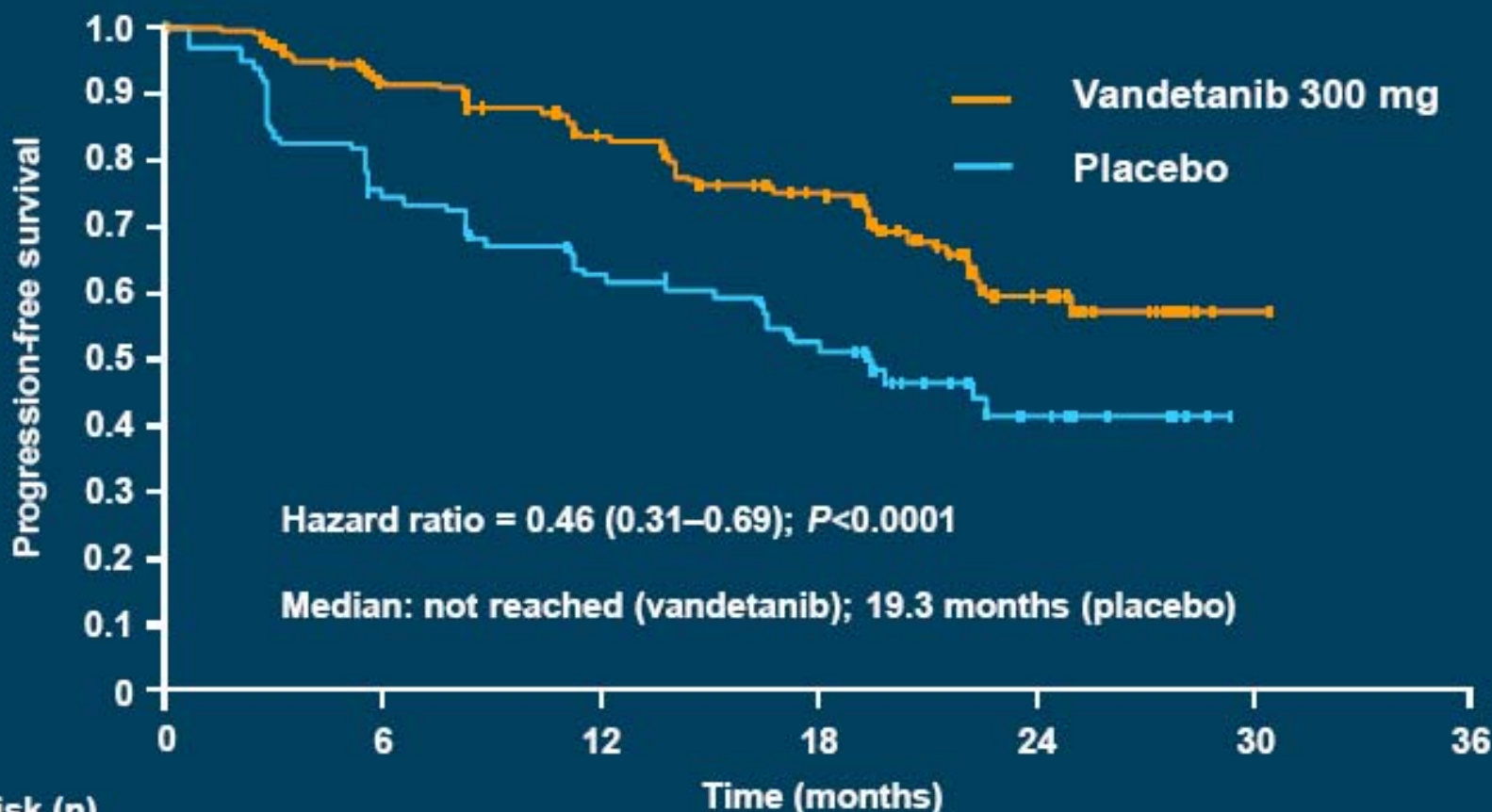
Follow for progression

Discontinue blinded treatment at progression

Optional open-label vandetanib 300 mg/day

Follow for survival

PFS (primary endpoint)



At risk (n)		Time (months)					
		0	6	12	18	24	30
Vandetanib	231	198	171	141	42	1	0
Placebo	100	72	57	45	13	0	0

Motesanib

- VEGF, Platelet derivesi growth faktör (PDGF), Kit reseptörleri için bir multi-kinaz inhibitörüdür.
- Antianjiojenik ve direkt antitümör aktivitesi vardır.
- Motesanib ile ilerlemiş 93 MTK' li hastada;
 - %2 ⇒ Parsiyel cevap,
 - %47 ⇒ Hastalıkta stabilite izlenmiş
 - L-tiroksin alanlarda ihtiyaçta %30 artış olmuştur.
- Motesanib ile ilerlemiş 83 MTK' li hastada;
 - Ort. 32 hf. sonra %80'inden fazlasında tümörde küçülme

Axitinib ve Pazopanib

- Axitinib ve pazopanib VEGFR 1,2,3 inhibitörüdür.
- RET inhibisyonu yapmazlar.
- Axitinib evre 4 MTK' li 11 hastada;
 - %20 ⇒ Kısmi cevap
 - %50 ⇒ Hastalıkta stabilite
- Pazopanib hızlı ilerleyen MTK' li 14 hastada;
 - %7 ⇒ Kısmi cevap
 - %57 ⇒ Hastalıkta stabilite

XL-184

- RET, VEGFR için multikinaz inhibitörüdür.
- XL-184 ilerlemiş MTK' li 12 hastada;
 - %55 $\Rightarrow$ Hastalıkta stabilite sağlamıştır.
- XL-184 alan MTK' li 34 hastada;
 - %26 $\Rightarrow$ Parsiyel cevap,
 - %84 $\Rightarrow$ Hastalıkta stabilite sağlamıştır.
- Faz III çalışması yeni başlatılmıştır.

Sunitinib

- Sunitinib RET ve VEGFR inhibitörüdür.
- Sunitinib refrakter MTK' li hastalarda;
 - %13 ⇒ Parsiyel cevap
 - %83 ⇒ Hastalıkta stabilite



Teşekkürler