

# İyot Refrakter Metastatik Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Sorafenib Tedavisinin Etkinliği ve Güvenliği: Tek Merkez Deneyimi

Pınar ŞİŞMAN<sup>1</sup>, Mustafa SÜVERAN<sup>2</sup>, Ahmet Bilgehan ŞAHİN<sup>2</sup>, Özen ÖZ GÜL<sup>1</sup>,  
Soner CANDER<sup>3</sup>, Erdiç ERTÜRK<sup>1</sup>, Canan ERSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Bursa.

## ÖZET

Diferansiye tiroid karsinomları (DTK) tiroid foliküler epitelyal hücrelerden gelişen ve tüm tiroid karsinomlarının %90'ını oluşturan kanserlerdir. Çalışmamızda iyot refrakter metastatik DTK'larda sorafenib tedavisinin etkinliği ve güvenliğinin değerlendirilmesi planlandı. Çalışmamıza merkezimizde iyot refrakter metastatik DTK nedeniyle sorafenib tedavisi alan 6 hasta dahil edildi. Sorafenib tedavisi sonrası izlemde hastalarda en sık cilt döküntüleri olmak üzere, hipertansiyon, yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon ve özefajit gibi ilaca bağlı yan etkiler gözlemlendi. Cilt lezyonları tüm hastalarda tedavinin 1. ayında ve hafif şiddette gelişmiş olup, ilaç doz azaltımı sonrası semptomlar 1 ay içinde düzeldi. Bir hasta perikardiyal efüzyon gelişimi ve iki hasta akciğer metastazlarında progresyon sonrası eksitus oldu. Tedavi sonrası 3 hastada progresif hastalık, 1 hastada stabil hastalık ve 1 hastada parsiyel yanıt saptandı. Sorafenib tedavisinin etkinliği konvansiyonel kemoterapilere göre daha yüksek olmakla birlikte, gelişebilecek yan etkiler nedeniyle deneyimli merkezlerce uygulanmalı, hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Sorafenib. Tiroid kanser. Tedavi.

## The Efficacy and Safety of Sorafenib Treatment on Radioiodine-Refractory Metastatic Differentiated Thyroid Carcinomas: A Single Center Experience

### ABSTRACT

Differentiated thyroid carcinomas (DTC) are originated from thyroid follicular epithelial cells and comprises %90 of all thyroid carcinomas. The aim of this study was to assess the efficacy and safety of sorafenib treatment on iodine refractory metastatic differentiated thyroid carcinomas. Six patients who have received sorafenib treatment due to refractory metastatic DTC were included in the study. During follow-up skin rashes were the most frequent adverse effect after sorafenib treatment followed by hypertension, high ventricular rate atrial fibrillation and esophagitis. Skin lesions were mild and occurred in the first month of the treatment, after dose reduction symptoms resolved within 1 month. One patient had died of pericardial effusion and two patients had died of progressive pulmonary metastasis. Progressive disease was observed in 3 patients, stable disease in 1 patient and partial response in 1 patient after treatment. Although the efficacy of sorafenib is higher than the conventional chemotherapeutics, it should be used in experienced centers because of the possible side effects that can develop and patients should be informed about those side effects.

**Key Words:** Sorafenib. Thyroid cancer. Treatment.

Geliş Tarihi: 01 Mart 2016

Kabul Tarihi: 25 Temmuz 2016

Dr. Pınar ŞİŞMAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji Bilim Dalı,

Bursa.

Tel: 0224 295 11 63

E-posta: pinar.sisman@hotmail.com

Diferansiye tiroid karsinomları (DTK) tiroid foliküler epitelyal hücrelerden gelişen ve tüm tiroid karsinomlarının %90'ını oluşturan kanserlerdir. DTK'larının yaklaşık % 85'ini papiller, %10'unu foliküler kanserler ve yaklaşık %3'ünü Hurtle ve oksifil hücreli tümörler oluştururlar. Aynı evrede papiller ve foliküler tiroid karsinomlarının prognozu benzerdir<sup>1-3</sup>.

DTK'larının konvansiyonel tedavisi total tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi (RAI) ve tiroid stimulan hormon (TSH) süpresyon tedavisidir. Etkinliği yüksek bu tedavi yaklaşımıyla DTK'larının %85'inde 10 yıllık

hastalığa bağlı sağkalım %85 civarındadır. Ancak hastaların yaklaşık %5'inde tümör diferansiyasyonunu ve iyot tutma kabiliyetini kaybedebilir ve metastaz geliştirebilir<sup>4,5</sup>.

Hastalığın prognozunda önemli bir faktör tümörün iyot tutmasıdır. Çünkü RAİ tedavisi sadece operasyon sonrası remnant dokunun ablasyonunda değil, aynı zamanda lokorejyoner rekürrens ve uzak metastazların tedavisinde de kullanılmaktadır<sup>4</sup>.

Başta papiller tiroid karsinomları olmak üzere DTK'larında tümör küçük ve tiroide sınırlı olsa bile %20-50 sıklıkta servikal lenf tutulumu görülür. Duyarlılığı yüksek metotlar kullanıldığında ise %90'lara varan sıklıkta servikal lenf nodlarına mikrometastaz saptanabilir<sup>6,7</sup>.

DTK'lı hastaların yaklaşık %10-20'sinde hastalığın seyri esnasında uzak metastaz gelişir<sup>8</sup>. Sık %10'unda akciğer metastazı meydana gelir. Mikronodüler (<1 cm) akciğer metastazlarında 10 yıllık sağkalım %40 civarındayken, metastatik nodül boyutları 1 cm'nin üzerine çıktığında sağkalım %15'lere düşer<sup>9</sup>. RAİ tutan akciğer metastazlarında tedavide RAİ önerilmekle birlikte tam remisyon sağlanamaz. RAİ tutmayan akciğer metastazlarında ise etkili bir tedavi mevcut değildir ve beklenen sağkalım süresi hızla düşer<sup>10,11</sup>.

Günümüzde RAİ refrakter ileri DTK'ların tedavisi tartışma konusudur. Amerikan gıda ve ilaç birliği (US Food and Drug Administration - US FDA) tarafından onaylanan tek kemoterapötik ilaç doksorubisindir. Ancak doksorubisin tedavisiyle kısa süreli ve parsiyel yanıt alınabilir. Bununla birlikte uzun süreli kullanımında kardiyotoksite riski mevcuttur<sup>12</sup>. Kombinasyon kemoterapilerinin tek başına uygulanan doksorubisine üstünlüğü saptanmamakla birlikte toksisite daha yüksek orandadır<sup>13</sup>.

Sorafenib DTK tedavisinde son yıllarda kullanıma giren oral yoldan alınan bir antianjiogenik tirozin kinaz inhibitörüdür ve tümör anjiogenez ve tümör hücre vaskülarizasyonundan sorumlu BRAF, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 1 ve 2'yi inhibe eder<sup>14</sup>. İleri tiroid karsinomunda sorafenib tedavisinin faz II çalışmasında klinik yarar oranı (parsiyel yanıt+ stabil hastalık) %77, median progresyonsuz sağkalım 79 hafta olarak saptanmıştır. Benzer şekilde faz III DECISION çalışmasında sorafenibin plaseboya göre progresyonsuz sağkalımı 5 ay uzattığı (10.8 ay versus 5.8 ay) gözlenmiştir<sup>15</sup>. Mevcut sonuçlar metastatik iyot refrakter DTK'larında sorafenibin diğer kemoterapötik ajanlara göre daha etkin olduğunu göstermektedir<sup>16</sup>.

İyot refrakter metastatik tiroid karsinomlarında sorafenib tedavisinin yan etki potansiyeli nedeniyle dikkatli ve deneyimli merkezlerce uygulanması önerilmektedir. Genç hastalar tedaviyi daha iyi tolere etmektedir. Tedavi başlangıcında gelişen yan etkiler

zamanla düzelme eğilimindedir. En sık yan etkileri el-ayak sendromu, raş, kilo kaybı, halsizlik, diyare ve hipertansiyondur. Tüm bu yan etkiler sıklıkla hafif şiddetli olup destekleyici tedaviler ile düzelebilmektedir. Şiddetli olduğunda ise özellikle ileri yaş hastalarda tedaviye uyumu bozabilmektedir<sup>1,17</sup>.

Çalışmamızda, iyot refrakter metastatik DTK nedeniyle 2013-2015 yılları arasında sorafenib tedavisi verilen 6 hastamızın tedaviye cevabını ve ilaca toleranslarını değerlendirmeyi ve bunları literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

### Hastalar

VAKA 1: 70 yaşında erkek hasta, 2 yıl önce torakal vertebrada kitle nedeniyle opere olan hastanın patolojisinin tiroid karsinom metastazı ile uyumlu saptanması üzerine hastaya total tiroidektomi ve boyun diseksiyon operasyonu uygulandı. Histopatolojik değerlendirmede multipl odaklar halinde tüm sağ tiroid lobunu tutan papiller karsinom saptandı. Tanı anında akciğer metastazları da mevcuttu. 150 mCi RAİ tedavi sonrası metastatik akciğer nodüllerinde tutulum saptanmaması üzerine hastaya 3 kür doksorubisin kemoterapisi verildi. Kemoterapi sonrası akciğer metastazlarında progresyon saptandı. Hastaya sorafenib 2x400 mg/gün başlandı. Tedavi başlangıcından 20 gün sonra hastanın ayaklarında deri döküntüleri gelişmesi üzerine mevcut tedavi yarı doza düşüldü. Topikal tedaviler ile lezyonlarda düzelme gözlemlendi. Sorafenib tedavisinin 3. ayında çekilen toraks tomografisinde metastatik nodül boyutlarında azalma saptandı. Tedavinin 5. ayında hastada dirençli hipertansiyon ve yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon gelişti. Medikal tedavi ile kan basıncı ve kalp hızı kontrol altına alındı. Sorafenib tedavisi kesildi. İzlemde perikardiyal effüzyon gelişen hasta kardiyopulmoner arrest sonucu eksitus oldu.

VAKA 2: 59 yaşında kadın hasta dış merkezde 12 yıl önce papiller karsinom tanısı almıştı. Takipte sağ tiroid lojunda, sert, trakeaya fikse kitle gelişmesi nedeniyle kitle eksizyonu operasyon yapılmış ve toplamda 550 mCi RAİ tedavi uygulanmıştı. Hasta tarafımıza başvurduğunda yapılan PET'te akciğer ve kemik metastazı saptandı. Tüm vücut iyot taramasında (TVIT) radyoaktif iyot tutulumu saptanmayan hasta 6 kür doksorubisin tedavisi aldı. Tedavi altında akciğer metastazlarında progresyon saptanan hastaya sorafenib 2x400 mg /gün başlandı. Tedavinin 7. gününde hastada omuz başlarında, gövde ön yüzde ve sırtta yaygın, birleşme eğiliminde, alt ekstremitelerde daha az olmak üzere kaşıntılı, eritemli, milimetrik makulopapüller saptanması üzerine ilaç dozu 600 mg/gün'e düşüldü. Hastanın izleminde hipertansiyon gelişmesi nedeniyle anjiotensin reseptör bloker tedavisi başlandı. Yapılan görüntülemelerde akciğer metastazlarında stabil hastalık kabul edilebilecek düzeyde minimal progresyon saptandı. Sorafenib tedavi başlangıcından 2 ay sonra ayak tabanlarında şiddetli mantar enfeksi-

## Diferansiye Tiroid Karsinomada Sorafenib Tedavisi

yonu gelişti, sorafenib tedavisi kesildi. 1 ay sonra şikayetlerinin geçmesi üzerine sorafenib 200 mg/gün dozunda tekrar başlanan hasta ayak tabanlarında yeniden döküntü geliştiğini ifade ederek tedaviyi reddetti.

VAKA 3: 68 yaşında kadın hasta, 7 yıl önce yapılan subtotal tiroidektomi sonrası foliküler tiroid karsinom tanısı almıştı. Sonrasında tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu yapılan hastaya, tanıdan 3 yıl sonra sol tiroid lojunda nüks kitle ve sol servikal lenf nodu metastazı nedeniyle tiroidektomi ve boyun diseksiyon operasyonu uygulandı. Hastanın izleminde sağ tiroid lojunda nüks kitle gelişmesi nedeniyle boyuna radyoterapi uygulandı. Hastaya toplam 450 mCi RAİ tedavisi verildi. Tanıdan 4 yıl sonra sakrumda 37x36 mm boyutlarında metastaz ile uyumlu kitle saptanması üzerine sakrum bölgesine yönelik radyoterapi uygulandı. Akciğer metastazı saptanan hastaya 3 kür doksorubisin kemoterapisi verildi. Hastanın izleminde kitle boyutlarının 1 yıl içinde 84x74 mm'ye ulaşması ve kemoterapiye cevap alınamaması ve mevcut metastazların radyoaktif iyot tutmaması nedeniyle hastaya metastatik iyot refrakter DTK tanısıyla sorafenib 2x400 mg/gün başlandı. 4 ay medikal tedavisi devam edilen hastada ilaca bağlı yan etki görülmedi. Hasta akciğer metastazının progresyonu nedeniyle eksitus oldu.

VAKA 4: 72 yaşında kadın hasta 5 yıl önce multinodüler guatr nedeniyle yapılan tiroidektomi operasyonu sonrasında yaygın invaziv tip foliküler karsinom tanısı almıştı. 2 yıl sonra nüks gelişmesi nedeniyle hastaya tiroidektomi ve boyun diseksiyon operasyonu uygulandı. Hastanın izleminde akciğerde metastaz saptandı. 200 mCi RAİ tedavisi alan hastada metastatik akciğer nodüllerinde tutulum saptanmaması üzerine hastaya 5 kür doksorubisin kemoterapisi verildi. Hastanın takibinde boyunda metastatik lenf nodları saptandı. Operasyon planlanan hastaya metastatik iyot refrakter DTK tanısıyla sorafenib 2x400 mg/gün başlandı. Tedavinin 10. gününde tüm vücutta kaşıntılı maküler cilt lezyonları gelişti. Sorafenib 2x200 mg/gün doza düşülen hastanın mevcut tedavisi 5 aydır devam etmekte olup herhangi bir ilave yan etki gelişmedi.

VAKA 5: 71 yaşında kadın hasta 5 yıl önce papiller (az diferansiye insuler) karsinom tanısı ile total tiroidektomi operasyonu geçirmişti. Tümör çapı 7x8 cm idi. Tümöral doku tiroid çevresi çizgili kas dokuları ve fibroliomatöz dokular içinde invazyon göstermekte idi. Hastanın izleminde boyunda metastatik lenf nodları gelişmesi nedeniyle 2 kez boyun diseksiyon operasyonu yapıldı. Progresif akciğer ve kemik metastazları mevcut hasta toplamda 200 mCi RAİ aldı. Ancak RAİ sonrası yapılan TVIT'da tutulum saptanmadı. Doksorubisin kemoterapisine yanıt alınamayan hastaya sorafenib 2x400 mg/gün tedavi başlandı. Tedavi esnasında hastada ciddi özefajit gelişmesi nedeniyle tedavi başlangıcından 1 ay sonra hasta ilaca devam etmeyi reddetti. Hastanın izleminde akciğer metastaz-

larında progresyon ve malign plevral effüzyon gelişti. Hospitalize edilen hasta solunum arresti nedeniyle eksitus oldu.

VAKA 6: 72 yaşında kadın hasta 9 yıl önce dış merkezde multinodüler guatr nedeniyle opere olmuştu. Patoloji sonucu benign olarak değerlendirilen hastanın operasyondan 3 yıl sonra çekilen toraks CT'sinde metastaz ile uyumlu bilateral milimetrik nodüller saptandı. Primer tümör araştırılan hastada tiroidektomi preparatları yeniden değerlendirildi ve papiller (az diferansiye) tiroid karsinomu şeklinde yorumlandı. Hastaya 200 mCi RAİ verildi. RAİ sonrası TVIT'sında akciğer tutulumu dışında vücudun diğer bölgelerinde iyot tutulumu saptanmadı. Tekrarlayan TVIT'larında akciğer tutulumu devam eden hastaya toplamda 800 mCi RAİ tedavisi verildi. Toplam RAİ dozunun yüksekliği ve tekrarlayan RAİ tedavilerine rağmen progresyonun devam etmesi nedeniyle ilave RAİ verilmesi planlanmadı. 6 kür doksorubisin kemoterapisi verilen ve izleminde akciğer metastazlarında progresyonu devam eden hastaya sorafenib 2x400 mg/gün tedavi başlandı. 3 ay tedavi süresince hastada ilaca bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi. Çekilen kontrol toraks CT'sinde akciğer metastazlarında progresyon saptandı.

## Bulgular

Merkezimizde 2013-2015 tarihleri arasında 6 hastaya iyot refrakter metastatik diferansiye tiroid karsinomu nedeniyle sorafenib tedavisi verildi. Hastaların 5'i kadın, 1'i erkekti. Ortalama tanı yaşları 68.66±4.96 yaş idi. Dört hasta papiller karsinom, 2 hasta foliküler karsinom tanısıyla takip edilmekteydi. Tüm hastalar tiroidektomi operasyonu sonrası minimum 150 mCi, maksimum 800 mCi dozunda olmak üzere RAİ tedavi almıştı (Tablo I). DTK ilk tanı anında bir hastada servikal lenf nodu metastazı, bir hastada ise servikal lenf nodu, akciğer ve kemik metastazı saptanmıştı. Bir hastada başlangıçta tiroidektomi patolojisi benign saptandığı ve 3 yıl sonra saptanan akciğer metastazı sonrasında tiroid karsinom tanısı konulabilmiş olduğundan tanı anındaki evre net değerlendirilememekle birlikte evre IV kabul edildi. 3 hastada ise metastaz tanı sonrası izlemde gelişti. Hastalar ilk operasyon sonrası ortalama 81.3 ay (minimum 22 ay, maksimum 138 ay) takip edildi. İzlemde 3 hastada tiroid lojunda nüks gelişmesi nedeniyle reoperasyona alındı. Nüks gelişme süresi minimum 26, maksimum 108 ay idi. Hastaların izlemlerinde ortalama 43.8 (minimum 11, maksimum 118) ay içinde ve en sık akciğer metastazı (%100) olmak üzere servikal lenf nodu ve kemik metastazları gelişti (Tablo II).

**Tablo I.** Hastaların Demografik Bilgileri

|       | Yaş | Cinsiyet | Takip süresi | Tümör tipi | Tanı anında evre | Cerrahi prosedür | Toplam RAI dozu | Konvansiyonel kemoterapi | RT |
|-------|-----|----------|--------------|------------|------------------|------------------|-----------------|--------------------------|----|
| Vaka1 | 70  | Erkek    | 22 ay        | Papiller   | IVC              | TT, BBD          | 150 mCi         | Doksorubisin (3 kür)     | -  |
| Vaka2 | 59  | Kadın    | 138 ay       | Papiller   | I                | TT               | 550 mCi         | Doksorubisin (6 kür)     | -  |
| Vaka3 | 68  | Kadın    | 82 ay        | Foliküler  | IVC              | ST, TT           | 450 mCi         | Doksorubisin (3 kür)     | +  |
| Vaka4 | 72  | Kadın    | 64 ay        | Foliküler  | II               | TT               | 200 mCi         | Doksorubisin (5 kür)     | -  |
| Vaka5 | 71  | Kadın    | 67 ay        | Papiller   | III              | TT               | 200 mCi         | Doksorubisin (1 kür)     | +  |
| Vaka6 | 72  | Kadın    | 115 ay       | Papiller   | IV               | TT               | 800 mCi         | Doksorubisin (6 kür)     | -  |

RAI: Radyoaktif tedavi, RT: Radyoterapi

TT: Total tiroidektomi, BBD: Bilateral boyun diseksiyonu, ST: Subtotal tiroidektomi

**Tablo II.** Hastaların Prognostik Verileri

|        | Nüks | Nüks süresi | Nüks operasyon | Metastaz | Metastaz süresi              | Metastaz lokalizasyon           | Met op                            |
|--------|------|-------------|----------------|----------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Vaka 1 | -    | -           | -              | +        | 0 ay<br>11 ay                | Kemik<br>Akciğer<br>Kemik       | Vertebrop-<br>lasti<br>-<br>-     |
| Vaka 2 | +    | 108 ay      | Tiroidektomi   | +        | 118 ay                       | Akciğer,<br>Kemik               | -<br>-                            |
| Vaka 3 | +    | 31, 56 ay   | Tiroidektomix2 | +        | 31, 56 ay<br>36 ay,<br>43 ay | Servikal LN<br>Akciğer<br>Kemik | BBDx2,<br>-<br>Kitle<br>eksizyonu |
| Vaka 4 | +    | 26 ay       | Tiroidektomi   | +        | 26 ay<br>27 ay               | Servikal LN<br>Akciğer          | BBD<br>-                          |
| Vaka 5 | +    | -           | -              | +        | 24, 42 ay<br>20 ay<br>50 ay  | Servikal LN<br>Akciğer<br>Kemik | BBD<br>-<br>-                     |
| Vaka 6 | -    | -           | -              | +        | 34 ay                        | Akciğer                         | -                                 |

LN: Lenf nodu, BBD: Bilateral boyun diseksiyonu

İzlemde hastalara iyot refrakter metastatik diferansiye tiroid kansinomu nedeniyle sorafenib tedavisi başlandı. Tedavi sonrası izlemde hastalarda en sık cilt döküntüleri olmak üzere (3 hastada), hipertansiyon, yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon ve özefajit gibi ilaca bağlı yan etkiler gelişti. Cilt lezyonları tüm hastalarda tedavinin 1. ayında ve hafif şiddette gelişti, ilaç doz azaltımı sonrası semptomlar 1 ay içinde düzeldi. Cilt döküntüsü gelişen bir hasta ilaç doz azaltımına rağmen, özellikle ayak tabanlarında, tekrarlayan lezyonlar gelişmesi nedeniyle tedaviyi reddetti. Diğer hastalarda ilaç kesilmesini gerektirecek şiddette cilt lezyonları gözlenmedi. Bir hastada sorafenib tedavisi sonrası izlemde hipertansiyon saptandı. Ancak kan basıncı düzeyleri antihipertansif tedavi başlanması ve sorafenib dozunun günlük 600 mg'a düşülmesi sonrası normal aralığa geriledi. Bir hastada düşük doz (400 mg/gün) sorafenib tedavisi almakta iken hipertansiyon ve yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon gelişti. Sorafenib tedavisi kesilen ve medikal tedavisi düzen-

lenen hasta izlemde perikardiyal effüzyon gelişimi sonucu eksitus oldu. Sorafenib tedavisi verilen bir hastada ise tedavinin 1. haftasında şiddetli özefajit gelişti. Özefajit süresince oral alımı belirgin kısıtlanan hasta semptomlar düzeldikten sonra da ilaç kullanımını reddetti. İzlemde 2 hasta ise progresif akciğer metastazları sonucu eksitus oldu (Tablo III).

**Tablo III.** Sorafenib Tedavisi Sonrası Yan Etki İzlemi

|        | 800mg/gün |                 | 600mg/gün |                    | 400mg/gün |                 |
|--------|-----------|-----------------|-----------|--------------------|-----------|-----------------|
|        | Süre      | Yan etki        | Süre      | Yan etki           | Süre      | Yan etki        |
| Vaka 1 | 20 gün    | Deri lezyonları | -         | -                  | 5 ay      | HT ve YVHAF     |
| Vaka 2 | 7 gün     | Deri lezyonları | 2 ay      | HT<br>Deri lezyonu | 5 gün     | Deri lezyonları |
| Vaka 3 | 4 ay      | Yok             | -         | -                  | -         | -               |
| Vaka 4 | 10 gün    | Deri lezyonları | -         | -                  | 5 ay      | Yok             |
| Vaka 5 | 1 ay      | Özefajit        | -         | -                  | -         | -               |
| Vaka 6 | 3 ay      | Yok             | -         | -                  | -         | -               |

HT: Hipertansiyon, YVHAF: Yüksek ventrikül hızlı atriyal fibrilasyon

Tedaviye yanıt solid tümörlerde tedaviye yanıt kriterleri (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST) baz alınarak değerlendirildi<sup>18</sup>. 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) durumlarda stabil hastalık (stable disease-SD) kabul edildi. Mevcut kriterlere göre sorafenib tedavisi sonrası 3 hastada progresif hastalık, 1 hastada stabil hastalık ve 1 hastada parsiyel yanıt saptandı. 1 hastada ise henüz görüntüleme ile değerlendirme yapılamadı (Tablo IV).

**Tablo IV.** Hastaların Tedaviye Yanıtı

|        | Sorafenib öncesi |       | Sorafenib sonrası |       | Tedaviye TG yanıtı (%) | Tedaviye radyolojik yanıt |
|--------|------------------|-------|-------------------|-------|------------------------|---------------------------|
|        | TSH              | TG    | TSH               | TG    |                        |                           |
| Vaka 1 | 1.8              | 946   | 7.1               | 1258  | %32 artış              | Parsiyel yanıt            |
| Vaka 2 | 0.01             | 1188  | 0.7               | 1044  | %13 azalma             | Stabil hastalık           |
| Vaka 3 | 0.04             | 10552 | 7.5               | 7903  | %26 azalma             | Progresyon                |
| Vaka 4 | 0.004            | 13613 | 0.01              | 10797 | %21 azalma             | Bilinmiyor                |
| Vaka 5 | 0.03             | 0,2*  | 4.2               | 0,2*  | -                      | Progresyon                |
| Vaka 6 | <0.0025          | 7254  | <0.0025           | 9187  | %26 artış              | Progresyon                |

TSH: Tiroid stimulan hormon, TG: Tiroglobulin.

\*Anti tiroglobulin antikor > 1000 IU/mL.

### Tartışma

DTK en sık görülen ve insidansı yıllar içinde giderek artan bir endokrin malignitedir<sup>10</sup>. Prognozu, cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri ile genel olarak iyi olmakla birlikte, uzak metastaza sahip hastaların şık %50'si tanı aldıktan sonra ortalama 10 yıl içinde kaybedilmektedir<sup>1</sup>. Çalışmamıza dahil edilen hastaların biri YVHAF ve perikardiyal effüzyon gelişimi sonrası, 2 hasta ise akciğer metastazlarında progresyon nedeniyle eksitus olmuştur.

Radyoaktif iyot refrakter lokal ileri ya da metastatik DTK'lu hastalarda yapılan 417 hastanın dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III DECISION çalışmasında sorafenib tedavisi alan hastaların %76'sında el ayak deri reaksiyonu, %69'unda diyare, %67'sinde alopesi ve %50'sinde raş ya da deskuamasyon gözlenmiştir. İlaça bağlı yan etkiler nedeniyle %66 hastada ilaca ara verilmiş, %64 hastada doz azaltılmış ve %19 hastada ilaç kesilmek zorunda kalmıştır<sup>15</sup>. Çalışmamızda sorafenib tedavisi verilen 6 hastamızın 2'sinde erken dönemde ilaca bağlı yan etki gelişmemiş olup, diğer 4 hastanın 3'ünde deri lezyonları gözlenmiştir. 2 hastada deri lezyonu olarak el ve ayaklarda deskuamasyon, 1 hastada tüm vücutta yaygın raş gözlenmiştir.

Literatürde ilaca bağlı yan etkilerin erken dönemde geliştiği, ilaca ara verme ya da doz azaltımı sonrasında semptomların düzeldiği ve zamanla hastaların ilaca toleransının arttığı bildirilmektedir. Genç hastalarda ilaca uyumun daha yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>17</sup>. Hastalarımızda literatürle uyumlu olarak ilaca bağlı yan etkiler ilk 1 ay içinde gelişmiştir. İlaç doz azaltımı ve gelişen yan etkilerin tedavisi sonrası tüm hastalarda semptomlar düzelmiştir. Ancak çalışmamızda hastaların ilaca toleransı düşük saptanmış olup bu durum hastaların ileri yaşta olmasına bağlanmıştır.

Marotta ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada iyot refrakter ileri DTK'larında sorafenib tedavisinin klinik yarar oranı %71 (%30 parsiyel yanıt, %41 stabil hastalık) saptanmıştır. En iyi yanıt lenf nodları ve akciğer tutulumunun olduğu vakalarda gözlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda yüksek oranda fatal yan etkiler rapor edilmiş olup çalışmaya dahil edilen 17 hastanın 3'ü ciddi üst solunum sistemi kanaması ve 2'si kardiyak arrest sonucu eksitus olmuştur. Üst solunum yolu kanaması geçiren hastaların hepsi daha önce trakeözefageal neoplastik infiltrasyon nedeniyle eksternal radyoterapi almış hastalardır. Kardiyak arrest sonucu ölen 2 hastanın ise tedavi öncesi kardiyak disfonksiyon öyküsü bulunmamaktadır<sup>4</sup>.

Sorafenib, miyosit survisi için önemli role sahip BRAF ve RAF1 kinazları inhibe ederek kardiyotoksik etki gösterir. Bu etki direkt ancak geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte en sık görülen yan etkilerden biri olan hipertansiyonun da gelişimiyle kardiyak hasar

artar<sup>4,19</sup>. Çalışmamıza dahil edilen 1 hastada sorafenib tedavisi öncesi kardiyak fonksiyon bozukluğu bulunmazken tedavi başlangıcından 6 ay sonra hipertansiyon ve YVHAF ve takibinde perikardiyal effüzyon gelişimi sonucu hasta eksitus olmuştur.

Metastatik tiroid karsinomlarında sorafenib tedavisi ile ilgili iki faz II çalışması<sup>16,20</sup> yapılmış ve bu grup hastalarda ilacın etkinliği gösterilmiştir. Gupta- Abramson ve ark.'larının yaptığı çalışmada 30 ileri DTK'lu hasta çalışmaya dahil edilmiş, %23 hastada parsiyel yanıt, %53 hastada stabil hastalık ve ortalama progresyonsuz sağkalım 79 hafta saptanmıştır<sup>16</sup>. Kloos ve ark.'larının 41 DTK'lu hastada yaptığı çalışmada ise parsiyel yanıt %15, stabil hastalık %56 saptanmıştır. Ortanca progresyonsuz sağkalım ise 15 aydır<sup>20</sup>.

İyot refrakter metastatik DTK'lu hastalarda Hoftijzer H ve ark.'larının yapmış olduğu bir çalışmada 26 hafta sorafenib tedavisi sonrası parsiyel yanıt oranı %25, klinik yarar oranı %59 saptanmıştır. Kemik metastazı olan hastalarda yanıt oranlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Hiçbir hastada grade IV şiddette yan etki gözlenmemiş, yan etkiler ilaç doz azaltımı ve terapotik yöntemler ile kontrol altına alınabilmiştir<sup>21</sup>.

Chen L ve ark.'larının iyot tutmayan akciğer metastazlı DTK'lu 9 hastada yaptıkları çalışmada düşük doz (200 mg günde 2 doz) sorafenib tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Tedaviye başladıktan sonra 12 hafta içinde eşlik eden radyografik bulgularda iyileşme ile birlikte tiroglobulin düzeylerinde %60 azalma gözlenmiştir<sup>10</sup>.

Çalışmamızdaki kısıtlılık hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmiş olması ve hasta sayısının azlığıdır. İlaça bağlı yan etkiler literatürde gözlenen benzer yan etkiler şeklinde gelişmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 6 hastanın 3'ünde sorafenib tedavisi sonrası mevcut metastazlarda progresyon gözlenirken bir hastada stabil hastalık ve bir hastada parsiyel yanıt saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 6 hastanın birinde, hastanın şehir dışında bulunması nedeniyle kontrol değerlendirmeleri yapılamamıştır. 5 hasta üzerinden değerlendirme yapılacak olursa sorafenib tedavisine klinik yanıt oranı %40'tır (%20 stabil hastalık ve %20 parsiyel yanıt).

Sonuç olarak, iyot refrakter metastatik DTK'larında etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Hem literatürdeki konu ile ilgili çalışmalar hem de bizim çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki DTK'larında son yıllarda kullanıma giren sorafenib tedavisinin etkinliği konvansiyonel kemoterapilere göre daha yüksek olmakla birlikte yine de çok yüksek oranlarda değildir ve yan etkileri fazladır. Gelişen yan etkiler çoğu zaman hafif seyirlidir, ancak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. İlaça uyum ileri yaş hastalarda daha düşüktür. Bu nedenle sorafenib tedavisi deneysel merkezlerce uygulanmalı, hastalar yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve yakın izlemde tutulmalıdır.

---

**Kaynaklar**

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer<sup>1</sup>, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009 Nov;19(11):1167-1214.
2. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR 1998 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.
3. Sherman SI: Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361: 501-511.
4. Marotta V, Ramundo V, Camera L et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013 May;78(5):760-767.
5. Cabanillas ME<sup>1</sup>, Waguespack SG, Bronstein Y, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jun;95(6):2588-2595.
6. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstrahl EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139–1146; discussion 1146–1147.
7. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:249–256.
8. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996;172:692-694.
9. Schlumberger MJ. Diagnostic follow up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:3-7.
10. Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R. Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011 Feb;21(2):119-124.
11. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:191-197.
12. Ekman ET, Lundell G, Tenvall J, Wallin G. Chemotherapy and multimodality treatment in thyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:523-527.
13. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999;16:34–41.
14. 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 Res* 2004;64:7099-7109.
15. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-328.
16. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4714-4719.
17. Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, et al. Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. *Onco Targets Ther* 2015;8:2435-2442.
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-247.
19. Force T, Krause DS, & Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature Reviews Cancer* 2007;7:332–344.
20. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1675-1684.
21. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. *European Journal of Endocrinology* 2009;161:923-931.