

Medüller Tiroid Kanserlerinde Kemoterapi

Canan ERSOY*, Erdiñç ERTÜRK*, Ercan TUNCEL*, Metin GÜÇLÜ**,
Babürşah TAŞLI**, Hülya DEMİRAY***, Cevdet Duran*, Şazi İMAMOĞLU*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

ÖZET

Medüller tiroid kanserleri (MTK) tüm tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır. MTK'lerinin tedavisinde total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu önerilmekte, eksternal radyoterapi, radyonüklid tedavi ve kemoterapinin palyatif amaçlı kullanılabileceği bildirilmektedir. Küratif olmayan kemoterapi rejimleri progresif MTK'ler için kullanılmaktadır.

Hızlı progresyon nedeniyle kemoterapi uyguladığımız biri sporadik, diğeri MEN 2B MTK tanılı iki olgumuzdaki sonuçlarımızla kemoterapinin MTK'deki yerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Tiroid. Medüller kanser. Kemoterapi.

Chemotherapy In Medullary Thyroid Carcinoma Cases: Case Report

SUMMARY

Medullary thyroid carcinomas (MTC) constitute 5-10 % of all thyroid cancers. Total thyroidectomy and lymph node dissection are the proposed treatment options, while external radiotherapy, radionuclide treatment and chemotherapy are reported to be useful for palliative purposes. Noncurative chemotherapy regimens are generally used in progressive medullary thyroid carcinoma cases.

We tried to evaluate the role of chemotherapy in the treatment of MTK using our chemotherapy results obtained from two different patients, with the diagnosis of sporadic MTK and MEN 2B MTK, to whom we had to use chemotherapy due to the rapid progression of their diseases.

Key Words: Thyroid. Medullary cancer. Chemotherapy.

Medüller tiroid kanserleri (MTK) tiroidin parafoliküler C hücrelerinden köken almakta ve tüm tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturmaktadır¹⁻³. MTK sporadik ya da famiyal olarak görülebilmekte, tüm MTK'lerinin %20-25'ini famiyal formlar; "multiple endokrin neoplazi (MEN) Tip 2A, Tip 2B ve famiyal medüller tiroid kanserleri (FMTK)" oluşturmaktadır^{1,2,4}. MEN 2B en agresif form olup 2 yıllık yaşam süresi %50 kadardır³. MTK'lerinin tedavisinde total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir^{1,2}. Eksternal radyoterapi, radyonüklid tedavi ve kemoterapinin küratif olmaktan çok

için önerilmekyken, kemoterapi rejimleri progresif MTK'ler için kullanılmaktadır^{3,5}.

Hızlı progresyon nedeniyle kemoterapi uyguladığımız biri sporadik, diğeri MEN 2B tanılı iki olgumuzdaki sonuçlarımızla kemoterapinin MTK'deki yerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Olgu 1

42 yaşında erkek hasta 1993 yılında boyunda şişlik yakınması ile endokrinoloji polikliniğimize başvurdu. Tiroid sol lobda yaklaşık 1 cm çaplı nodül tespit edilerek ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapıldı. Sitolojik incelemede MTK saptandı. Ölçülen kalsitonin düzeyi 1500 pg/ml idi. Hastaya şubat 1994'te bilateral total tiroidektomi, sol radikal, sağ modifiye radikal boyun ve retrosternal nodül diseksiyonu uygulandı. Patolojik değerlendirmede MTK doğrulandı. Mayıs 1994'te tiroid lojunda nüks ile uyumlu görünüm saptanarak 2. kez opere edildi. 1995'te tekrar nüks saptanınca kemoterapi programına alınarak 4 haftada bir olmak üzere toplam 29 kür intravenöz siklofosamid (cyclophosphamide; 750 mg/m² 1. gün), vinkristin (vincristine; 1.4 mg/m²

Geliş Tarihi: 31.03.2003
Kabul Tarihi: 13.10.2003

Yrd. Doç. Dr. Canan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı
16059 Görükle/ BURSA
Tel: 224 442 84 00-1087
Fax: 224 442 80 31
e-mail: ecanan@uludag.edu.tr

palyatif amaçlı yapılabileceği üzerinde durulmaktadır^{1,3}. Radyoterapi daha çok kemik metastazları ya da boyun bölgesindeki tekrarlayan nonrezektabl kiteller

1.gün) ve dakarbazinden (dacarbazine; 600 mg/m² 1. ve 2. günler) oluşan kemoterapi protokolü uygulandı. Hastada 12. kemoterapi sonrası lökosit düzeyinde 2660/mm³'e düşüş gözlemlendi. 1 kez 48 milyon ünite koloni stimulan faktör SC yolla uygulandıktan sonra lökosit sayısı 5100/mm³'e yükseldi. Tekrarlanan lökosit değerleri normal sınırlar içerisinde bulundu. 1998 yılında sintigrafik incelemede boyun bölgesinde nüks ve sol sternoklaviküler eklem lokalizasyonunda metastaz ile uyumlu görünüm saptanan ve ölçülen kalsitonin düzeyi 1411 pg/ml bulunan hastaya eksternal radyoterapi uygulanması planlandı. Ocak ve mart 1998 tarihleri arasında 48 seansta toplam 5040 rad radyoterapi alan hasta halen tümör nüksü olmaksızın (kalsitonin düzeyi 28.1 pg/ml) polikliniğimizin takibindedir.

Olgu 2

18 yaşında erkek hasta 1998 yılında boyunda şişlik nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Marfanoid yapısı ve mukozal nörinomları dikkat çeken hastanın tiroid bezi bilateral diffüz palpabildi. Bilateral ön servikal zincirde en büyüğü 2 cm çapa ulaşan multipl lenf adenomegalileri saptandı. Yapılan tetkiklerinde kalsitonin düzeyi 1200 pg/ml, karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi 5176 ng/ml bulundu. Yapılan İİAB'de sitolojik tanı MTK ile uyumlu idi. Bu bulgularla hastaya total tiroidektomi ve radikal boyun diseksiyonu uygulandı. Patolojik tanısı da MTK olarak değerlendirildi. Feokromasitoma yönünden yapılan tarama negatif bulundu. 2001 yılı başında tiroid lojunda nüks ve metastatik lenf nodülleri saptanan hasta tekrar opere edildi. Aynı yıl toraks tomografisinde hiler lenfadenomegaliler ve akciğer parankiminde multipl metastatik odaklar ve batın tomografisinde karaciğerde metastazla uyumlu olabilecek görünüm saptandı. Sintigrafik incelemelerde tiroid lojunda ve kemikte tutulum izlenmedi. Hızlı progresyon göstermesi nedeniyle kemoterapi programına alınarak toplam 6 kür siklofosfamid (cyclophosphamide; 750 mg/m² 1.gün), vinkristin (vincristine; 1.4 mg/m² 1.gün) ve dakarbazinden (dacarbazine; 600 mg/m² 1. ve 2. günler) oluşan kemoterapi protokolü uygulandı. Kemoterapi öncesi kalsitonin düzeyi 30 pg/ml, CEA düzeyi 16280 ng/ml olan hastanın 6. kür sonrası yapılan tetkiklerinde kalsitonin 18.1 pg/ml'ye, CEA 2373 ng/ml'ye geriledi. Hastanın genel durumu ve fiziksel performansı düzeldi. Kemoterapi öncesi varolan diyare yakınması kayboldu. Ancak akciğer ve karaciğerdeki metastatik görünümde gerileme saptanmadı. Hasta halen poliklinik takibimizde olup kemoterapi protokollerine devam etmektedir.

Tartışma

Biri sporadik diğeri familyal MEN 2B tanılı iki olgumuzda öncelikle önerilen tedavi alternatifi olan total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Ancak izlemlerinde nüksler saptandığı için her iki olgu da kemoterapi programına alındı. İlk olgumuza ikinci olgumuzdan farklı olarak tiroid lojunda nüks ve kemikte metastatik odak olması nedeniyle radyoterapi de uygulandı.

MTK'de kemoterapötik ajanların kullanımı konusu halen tartışmalıdır. 5 fluorourasil (5 FU), dakarbazin, streptozotosin, doksorubisin, vinkristin ve siklofosfamid tekli ya da çeşitli kombinasyonlar halinde denenmekte ancak oldukça değişken sonuçlar bildirilmektedir⁵. Farelere yapılan bir çalışmada dakarbazinin doksorubisin, siklofosfamid ve vinkristine göre tümör büyümesini daha fazla yavaşlattığı saptanmıştır. Bu çalışmada dakarbazin tümörün ikiye katlanma hızını 1 haftadan 7.5 haftaya uzatmış, dört sitotoksik ajan kombine edildiğinde ise bu süre 10-12 haftaya kadar uzatılabilmiştir⁶. 5 FU-dakarbazin kombinasyonu uygulanan 5 MTK'lı hastanın 3'ünde⁷, 5 FU-dakarbazin ve 5 FU-streptozotosin kombinasyonları dönüşümlü uygulandığında 20 hastanın 3'ünde⁵, 5 FU-dakarbazin ve doksorubisin-streptozotosin kombinasyonları dönüşümlü uygulandığında 16 hastanın 4'ünde⁸ tümöral yanıt alınmıştır. 5 FU-dakarbazin ve doksorubisin-streptozotosin kombinasyonlarının dönüşümlü olarak uygulandığı bir başka çalışmada 20 hastanın 3'ünde tümöral yanıt alınırken 10 hastada tümör progresyonunda duraklama bildirilmiştir⁹. Bizim olgularımızda uyguladığımız siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin kombinasyonunun uygulandığı 7 olguluk bir çalışmada 2 olguda¹⁰, bu kombinasyona doksorubisin eklenerek 9 hastaya uygulanan bir başka çalışmada 3 olguda tümöral yanıt alındığı bildirilmiştir⁵. Tüm bu protokollerle elde edilen tümöral yanıt oranları %20'lerde kalmakla birlikte hastaların performans durumları olumlu yönde etkilenmektedir. Ancak yaşam sürelerinin olumlu yönde etkilediğine dair bir bulgu saptanmamıştır⁵.

MTK tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların yan etki insidensleri oldukça yüksektir. Bizim olgularımızda uyguladığımız kemoterapi protokolünde yer alan siklofosfamidin neden olabileceği hemorajik sistitin görülme sıklığı doz bağımlı olarak artmakta, daha çok oral yolla uzun süreli uygulandığında görüldüğü bildirilmektedir. Vinkristinin en önemli yan etkilerinden biri olan nörotoksisite de yine doz ve süre bağımlıdır. Dakarbazinin yan etkileri değerlendirildiğinde başlıcası diğeri iki kemoterapötik ajanda da görülebilen miyelosupresyondur¹¹. Olgularımız kemoterapötik ajanların yan etkileri yönünden değerlendirildiğinde birinci olgumuzda bir kez koloni stimulan faktöre iyi yanıt veren lökopeni gelişmişti. Hemorajik sistit ve nörotoksisiteye ait semptom ve

Medüller Tiroid Kanserlerinde Kemoterapi

bulguya her iki olgumuzda da rastlanmamıştı. Bu durum kemoterapilerin 4 haftalık dinlenme periyotları ile verilmesi ve yeterli hidrasyonun sağlanması ile açıklanabilir.

Sporadik formda olan birinci olgumuzda kemoterapiye tümöral yanıt alındı. Sporadik forma göre daha kötü prognoza sahip olduğu bilinen MEN 2B tanılı ikinci olgumuzda tümöral yanıt alınamamasına rağmen yaşam kalitesinde belirgin düzelme elde edildi. MEN 2B tanılı olguların literatürde bildirilen 2 yıllık yaşam sürelerinin %50 civarında olması ve daha uzun sürvi bildiren yayın bulunması gözönüne alındığında, tanı süresi 4 yıla ulaşan olgumuzda uyguladığımız kemoterapinin yaşam kalitesi yanında yaşam süresini de olumlu yönde etkileyebileceği düşünülebilmektedir.

Bu iki olgu bize tiroid MTK'inde kemoterapinin etkin olabileceğini ve hızlı progresyon gösteren agresif olgularda kullanımının yaşam kalite ve süresini artırabileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary Thyroid Carcinoma: Recent advances and management update. *Thyroid* 1995; 5(5): 407-24.
2. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88(5): 1139-48.
3. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic and Clinical Endocrinology*. 6th ed. The McGraw-Hill Companies, USA, 2001, 201-73.
4. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997, 103(1): 60-9.
5. Medullary thyroid carcinoma. *Thyroid Tumors*. In: Schlumberger M, Pacini F, eds. *Editions Nucleon*, Paris, 1999, 267-300.
6. Stein R, Chen S, Reed I, Richel H, Goldenberg DM. Combining radioimmunotherapy and chemotherapy for treatment of medullary thyroid carcinoma: Effectiveness of dacarbazine. *Cancer* 2002, 94(1): 51-61.
7. Orlandi F, Caraci P, Berutti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, Angeli A. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994, 5:763-5.
8. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternative combination of 5 FU-streptozotocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 1995, 71: 363-5.
9. 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-streptozotocin and 5FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000, 83(6): 715-8.
10. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, De Bustros A, Baylin SB, Mac Guire WP. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Cancer* 1994, 73: 432-6.
11. Rugo HS. Cancer. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 39th ed. The McGraw-Hill Companies, USA, 2000, 71-111.