

VOLUME: 12/1

OCAK 2024

ISSN 2147-6160

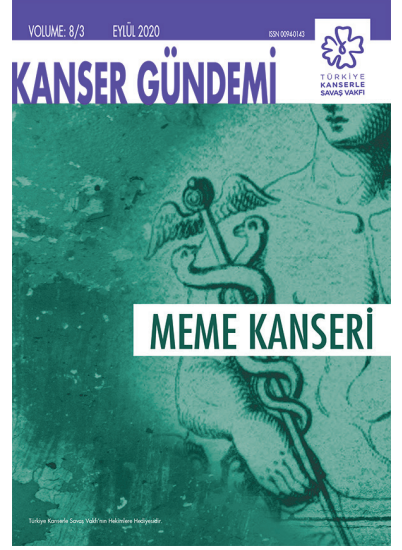
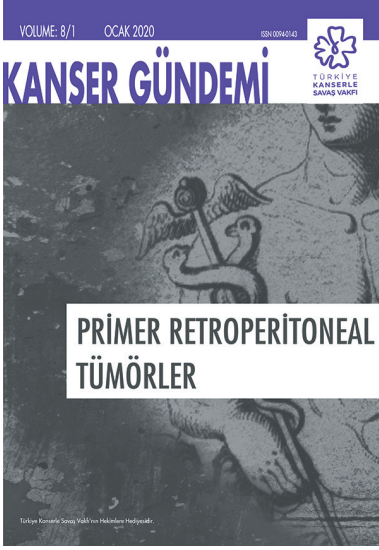


TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



KANSER GÜNDEMİ
Volume 12/1, Ocak 2024

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Tařpınar
Anısına

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Mayıs 2024

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Serkan Teksöz

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Cansu Türker Sarıçoban

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Tülin Öztürk

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. İrem Onur

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Nihat Aksakal

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Dr. Emre Durcan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dr. Serdar Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Dr. Hüsnü Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Ahmet Cem Dural

İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

LIV Hospital Ulus & Vadistanbul Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Dr. İsmail Cem Sormaz

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Dr. Selen Soylu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Dr. Serkan Teksöz

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Dr. Tuğba Matlım Özel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Başakşehir Çam ve Sakura SUAM, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Serkan Sarı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

Başakşehir Çam ve Sakura SUAM, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Murad Gulliyev

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı

Dr. Hande Turna

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı

Türkiye Kansere Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Kanser Gündemi'nin 12. yılının ilk sayısını tiroid kanserlerine ayırmayı düşünmüştük. Sayı editörlüğünü teklif ettiğimiz sayın Prof. Dr. Serkan Teksöz, böyle bir sayının çok hacimli olacağını belirterek, temanın daraltulmasını ve son yıllarda artış gösteren Medüller Tiroid Kanseri olarak belirlenmesini önerdi. Bu doğrultuda, elinizdeki sayı hazırlandı. Sayı editörümüz ve tüm katkı sağlayan yazarların emeklerine, beyinlerine sağlık.

Onkolojide, özellikle medikal onkoloji alanında, son yıllarda çok önemli gelişmeler ve süratle uygulamaya giren yeni protokoller oluşmaktadır. Bu bağlamda, sırası geldikçe yenilenen, güncellenen Kanser Gündemi sayıları vasıtasıyla, ilgili meslektaşlarımıza komprime olarak bu bilgileri aktarmaya çalışmaktayız. Bu yılın diğer iki sayısı, sırasıyla böbrek ve over kanseri konularını kapsayacaktır.

Onkoloji ile ilgilenen, özellikle genç kardeşlerimize yararlı olmasını diliyoruz.

Prof. Dr. Metin ERTEM

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı*

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Editör

SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZ

Medüller tiroid kanseri, tiroid bezinin C hücrelerinden kaynaklanan bir tür malign nöroendokrin neoplazmdır ve diğer tiroid kanseri türlerinden farklı bir seyir izler. Medüller tiroid kanseri bu yüzden endokrin cerrahi, endokrinoloji, onkoloji ve nükleer tıp bölümlerini içeren multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmelidir.

Bu bülteni, medüller tiroid kanseriyle ilgili güncel bilgileri sunmak için bir kaynak oluşturması planıyla hazırladık. Her bir bölüm, bu konudaki bilgiyi arttırmak ve klinik uygulamalara ışık tutmak amacıyla titizlikle hazırlanmıştır. Hazırladığımız bu sayıda medüller tiroid kanserinin tanı, tedavi ve takibiyle ilgili güncel bilgiler, kendi alarında uzman ve yetkin meslektaşlarımız tarafından özetlenmiştir.

Medüller tiroid kanseriyle ilgili bu kapsamlı kaynağın, hem klinisyenler hem de araştırmacılar için faydalı olacağını umuyoruz. Sayının hazırlanmasında emeği geçen değerli bölüm yazarlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunuyor, okuyucularımıza yararlı bir sayı olmasını diliyoruz.

Prof. Dr. Serkan Teksöz

*İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi*

İÇİNDEKİLER

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLARININ PATOLOJİSİNE YAKLAŞIM VE DEĞİŞİKLİKLER	9
Uzm. Dr. Cansu Türker Sarıçoban ^(*) , Prof. Dr. Tülin Öztürk ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı	
MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNUN SİTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	13
Doç. Dr. İrem Onur ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı	
MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE ÖYKÜ, FİZİK MUAYENE, KLİNİK BULGULAR RET MUTASYON İLİŞKİSİ	17
Prof. Dr. Nihat Aksakal ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi	
SPORADİK MEDÜLLER TİROİD KANSERİ	21
Uzm. Dr. Emre Durcan ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı	
SENDROMİK MEDÜLLER TİROİD KANSERİ (MEN 2A, MEN 2B)	26
Doç. Dr. Serdar Şahin ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı	
SPORADİK MEDÜLLER TİROİD MİKROKARSİNOMA	32
Doç. Dr. Hüsnü Aydın ⁽¹⁾ , Prof. Dr. Ahmet Cem Dural ⁽²⁾	
⁽¹⁾ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği	
⁽²⁾ İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, LIV Hospital Ulus & Vadistanbul Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği	
MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME NE ZAMAN? HANGİ GÖRÜLTÜLEME? NEDEN?	37
Prof. Dr. İsmail Cem Sormaz ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi	
MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE CERRAHİ STRATEJİ	41
Dr. Öğr. Üyesi Selen Soylu ^(*) , Prof. Dr. Serkan Teksöz ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi	
MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE NÜKS OLGULARDA REOPERATİF CERRAHİ	45
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Matlım Özel ^(*) , Prof. Dr. Serkan Sarı ^(*)	
^(*) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Başakşehir Çam ve Sakura SUAM, Genel Cerrahi Kliniği	
MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE PROGNOZ, CERRAHİ SONRASI İZLEM VE SİSTEMİK TEDAVİLER	50
Uzm. Dr. Murad Gulliyev ^(*) , Prof. Dr. Hande Turna ^(*)	
^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı	
UNREZEKTABL, PROGRESİF VE SEMPTOMATİK SPORADİK VE HEREDİTER MEDÜLLER KANSER	56
Doç. Dr. Hüsnü Aydın ^(*)	
^(*) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği	
YAZIM KURALLARI	59



MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMLARININ PATOLOJİSİNE YAKLAŞIM VE DEĞİŞİKLİKLER

Dr. Cansu Türker Sarıçoban^(*), Dr. Tülin Öztürk^(*)

^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Özet:

Medüller tiroid karsinomları, tüm tiroid karsinomlarının sadece %2'sini oluştursa da, çok farklı histomorfolojik özellikler sergileyebildiğinden ayırıcı tanıda her zaman akılda tutulması gereken tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün son sınıflamasıyla birlikte artık medüller tiroid karsinomları, düşük veya yüksek dereceli olarak gruplandırılmaktadırlar. Bu derecelendirme sisteminin hastalısız ve genel sağkalıma anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle patoloji raporlarında bu parametrelerin belirtilmesi kritik önem taşımaktadır.

Abstract:

Although medullary thyroid carcinomas constitute only 2% of all thyroid carcinomas, they should always be kept in mind in differential diagnosis as they can exhibit very different histomorphological features. With the latest classification of the World Health Organization, medullary thyroid carcinomas are now grouped as low or high grade. This grading system has been shown to have a significant impact on disease-free and overall survival. Therefore, it is critical to specify these parameters in pathology reports.

Medüller tiroid karsinomları (MTK), tiroid bezinin kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden köken alan malign tümörlerdir. Tüm tiroid karsinomlarının yaklaşık %2'lik dilimini oluşturmaktadırlar⁽¹⁾. Sporadik MTK'lar için görülme yaşı ortalama 45-55 iken, kalıtsal formları daha erken yaşta (2. ve 3. dekad) ortaya çıkar.

MTK'ların yaklaşık %25'i kalıtsaldır; bu formlar, RET proto-onkogeninde fonksiyon kazanımı mutasyonlarına bağlı olarak otozomal dominant kalıtılan MEN2A veya MEN2B sendromunu oluşturmurlar^(2,3).

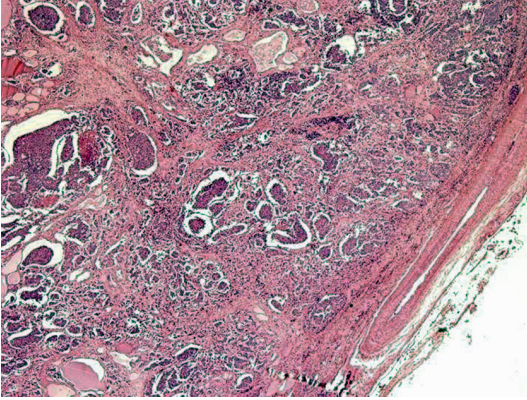
RET mutasyonları, hücrenin büyümesini, çoğalmasını, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını uyararak başta mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) olmak üzere birçok yolağın aktivasyonu aracılığıyla tümör oluşumunu tetiklerler⁽⁴⁾. MAPK yolağını aktifleyen RAS mutasyonu gibi diğer alternatif mekanizmalar da MTK gelişimini uyarabilir^(5, 6). Bunların dışında, CDKN2C geninde somatik kopya

sayısı kaybı, mTOR yolağının aktivasyonu, EZH2 ve SMYD3 histon metiltransferazlarında ekspresyon artışı, TERT promotor metilasyonunu ve kopya sayısı artışı gibi epigenetik dahil diğer değişikliklerin de neoplastik süreçte yer aldığı bildirilmiştir⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Tümör çapı 0,1 cm'den daha küçük olabilir ya da tümör tüm lobu kaplayabilir. Boyutu 1 cm'in altındaki tümörler medüller mikrokarsinom olarak adlandırılır. Sporadik MTK'lar genellikle tek taraflıyken, kalıtsal formlar sıklıkla bilateral ve multisentrik olma eğilimi gösterirler. Makroskopik olarak iyi sınırlı, ancak kapsülsüz lezyonlardır. Kesit yüzleri gir-sarı renkli ve solid görünümündedir.

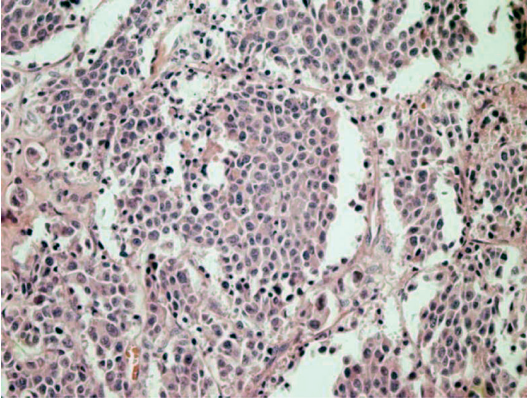
MTK, tiroid glandının tüm kanserlerini taklit edecek histolojik görünimleri sergileyebilir.

Mikroskopik olarak; değişen oranlarda fibrovasküler stroma ile ayrılmış solid, yuvalar şeklinde, insuler veya trabeküler büyüme paternleri sergilerler (**Resim 1**). Karakteristik olarak tümör, granüllü amfofilik.



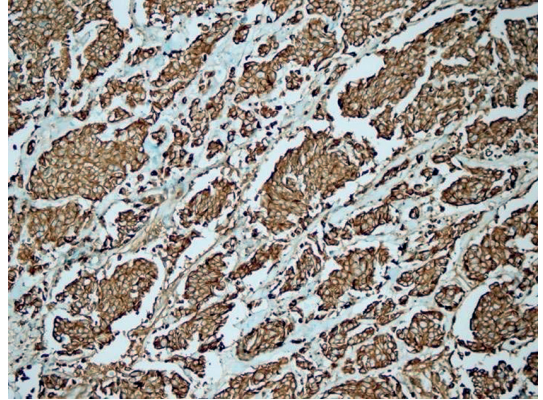
Resim 1: Mikroskopik olarak solid yuvalar oluşturmuş.

MTK sitoplazmaya ve ince nükleer koromatine sahip poligonale hücrelerden oluşur (**Resim 2**). Nükleol genellikle belirsizdir. Tek bir tümörde plazmasitoid, işi hücreli gibi farklı hücre tiplerinin karışımı da görülebilir. Genellikle çekirdek atipisi hafif veya orta derecede olup arada bizar nükleusa veya multinükleer yapıya sahip pleomorfik hücreler de göze çarpabilir. Endokrin atipi, münin içeren vakuoller, amiloid birikimi, psammom benzeri kalsifikasyonlar ve ossifikasyon görülebilir. C hücre hiperplazisinin, MTK'ların kalıtsal formlarında daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte MTK dışında birçok durumda da görülebildiğinden spesifik bir bulgu değildir⁽¹¹⁾.

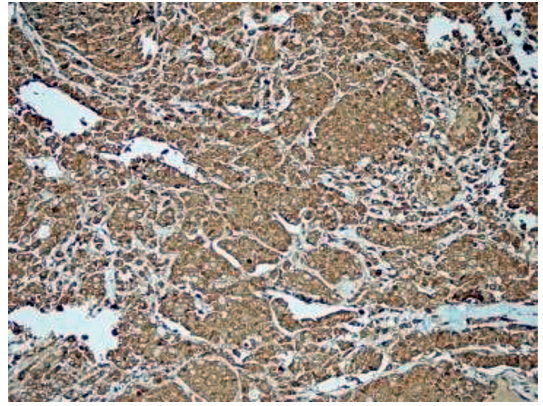


Resim 2: Granüllü amfofilik sitoplazmaya ve ince nükleer koromatine sahip poligonale hücreler.

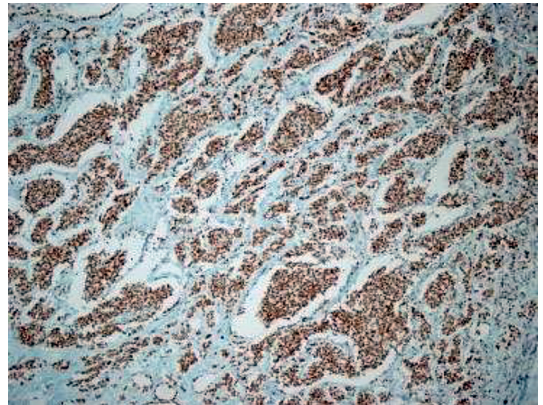
İmmünohistokimyasal olarak, MTK olgularının %95'i Kalsitonin pozitifdir⁽¹²⁾. Kromogranin-A, Synaptofizin, Nöron spesifik enolaz (NSE) ve INSM1 gibi nöroendokrin belirteçlerle pozitif boyanma görülür (**Resim 3**). Monoklonal karsinoembriyonik antijen (mCEA) ile olguların çoğunda ekspresyon mevcuttur (**Resim 4**). Tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF1) ile normal tiroid folikül epitel hücrelerine ve bu hücrelerden köken alan tümörlere göre daha az yoğunlukta da olsa pozitiflik mevcuttur (**Resim 5**).



Resim 3: MTK'larda Kromogranin pozitifliği.



Resim 4: MTK'larda mCEA pozitifliği.



Resim 5: MTK'larda TTF1 pozitifliği.

Tiroglobulin negatiftir. PAX8 negatif veya fokal pozitif olabilir. Kalsitoninin, tiroid dışındaki nöroendokrin neoplazmlarında pozitiflik gösterebileceği akıldan tutulmalıdır. Böyle bir durumda TTF1 ile diffüz ve kuvvetli boyanmanın görülmemesi, MTK'yı dışlamakta yardımcı olacaktır⁽¹³⁾.

Histolojik Paternler

MTK'ların histolojik paternlerinin prognostik anlamı olmasa da, diğer tümör tipleriyle karışma olasılığı

açısından tanınmaları önemlidir. Özellikle papiller ve psödopapiller paterne sahip MTK'ları papiller tiroid karsinomundan (PTK) ayırt etmek zorlayıcı olabilir ve hatta MTK hücreleri de tıpkı PTK hücreleri gibi psödonükleus içerirler⁽¹⁴⁾. Ancak MTK'ların fibrovasküler kolları, PTK'dakilerin aksine daha hyalinize görünümündedir ve amloid depozitleri içerirler⁽¹⁵⁾.

Foliküler (tubuler/glandüler) paternde, tümör hücreleri bir araya gelerek, lümenlerinde kalsitonin veya diğer proteinleri içeren eozinofilik materyalin izlendiği folikül yapıları oluştururlar⁽¹⁶⁾. Bu durumda da foliküler karsinomların aksine tümör hücreleri ve lümenlerindeki materyal immünohistokimyasal olarak Kalsitonin pozitif, Tiroglobulin negatiftir.

İğsi hücreli paternde tümör, tek tek veya gevşek kümeler halinde uzamış fusiform hücrelerden meydana gelir ve bazen anjiosarkom benzeri görünüm sergileyebilir⁽¹⁷⁾. Bazı MTK'lar plazmasitoid hücrelerden, skuamöz hücrelerden, berrak hücrelerden, onkositik hücrelerden veya dev hücrelerden baskın olabilir⁽¹⁸⁾. MTK'nın onkositik paterni, geniş eozinofilik sitoplazmalı poligonal hücrelerden oluşması nedeniyle onkositik (Hurthle hücreli) neoplazmaları taklit edebilir⁽¹⁹⁾. Melanotik patern çok nadirdir ve tümör hücrelerinin veya stromal hücrelerin sitoplazmalarında değişen miktarda melanin pigmentiyle karakterizedir⁽²⁰⁾. Amfikrin patern, hem müsin hem de kalsitonin içeren tümör hücrelerinden oluşur⁽²¹⁾. Paraganglioma benzeri patern, S100 pozitif sustentaküler hücrelerle çevrili, iğsi/poligonal hücrelerden oluşan yuva yapılarını ('Zellballen' yapısı)

içeren klasik paraganglioma/feokromasitoma görünümündedir⁽²²⁾. Bu paterni sergileyen MTK'ları, intratiroidal paragangliomalarından ayırmak için immünohistokimyasal sitokeratin ve TTF1 pozitifliği kullanılabilir.

Enkapsüle paternli MTK'lar, tümörü çevreleyen kapsülün fibröz bir kapsüle sahiptir ve bu tümörler makroskopik olarak tamamen kistik görünümde olabilirler⁽²³⁾.

Küçük hücreli nöroendokrin karsinomu anımsatan küçük hücre paterni çok nadirdir ve tanısı, özellikle tümör hücreleri kalsitonin ekspres etmediğinde dikkatli verilmelidir⁽²⁴⁾. Bu varyantta serum kalsitonini normal olabilir veya hafif yüksek olabilir⁽²⁵⁾.

Tümörün Histolojik Derecelendirmesi

Son Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına kadar MTK'lar için kabul edilmiş bir histopatolojik derecelendirme sistemi yoktu. Son sınıflama ile birlikte proliferatif aktiviteyi (mitoz sayısı ve Ki67 proliferatif indeksi) ve tümör nekrozunu temel alan ikili derecelendirme sistemi kabul edildi^(12, 26).

Yapılan çalışmalarda bu derecelendirme sisteminin hastalısız ve genel sağkalıma anlamlı derecede etkisi olduğu gösterildi^(27, 28). Buna göre, kabul edilen ikili derecelendirme sisteminde yüksek dereceli MTK diyebilmek için şu üç özellikten en az ikisi olmalıdır: mitoz sayısının 2mm2'de 5 ve üzeri olması, Ki67 proliferasyon indeksinin %5 ve üzeri olması ve/veya tümör nekrozu görülmesi. Bu özelliklerin en az ikisini karşılamayan tümörler, düşük dereceli olarak değerlendirilmelidir⁽²⁹⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. *Genomics and Epigenomics of Medullary Thyroid Carcinoma: From Sporadic Disease to Familial Manifestations*. *Endocr Pathol*. 2021; 32 (1): 35-43.
- (2) Krampitz GW, Norton JA. *RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma*. *Cancer*. 2014; 120 (13): 1920-31.
- (3) Larouche V, Akirov A, Thomas CM, Krzyzanowska MK, Ezat S. *A primer on the genetics of medullary thyroid cancer*. *Curr Oncol*. 2019; 26 (6): 389-394.
- (4) Romei C, Ciampi R, Elisei R. *A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma*. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (4): 192-202.
- (5) Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, et al. *Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (10): E2031-5.
- (6) Ciampi R, Romei C, Ramone T, Prete A, Tacito A, Cappagli V, et al. *Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing*. *iScience*. 2019; 20: 324-336.
- (7) Grubbs EG, Williams MD, Scheet P, Vattathil S, Perrier ND, Lee JE, et al. *Role of CDKN2C Copy Number in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma*. *Thyroid*. 2016; 26 (11): 1553-1562.
- (8) Lyra J, Vinagre J, Batista R, Pinto V, Prazeres H, Rodrigues F, et al. *mTOR activation in medullary thyroid carcinoma with RAS mutation*. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171 (5): 633-40.
- (9) Sponziello M, Durante C, Boichard A, Dima M, Puppini C, Verrienti A, et al. *Epigenetic-related*

- gene expression profile in medullary thyroid cancer revealed the overexpression of the histone methyltransferases EZH2 and SMYD3 in aggressive tumours. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 392 (1-2): 8-13.
- (10) Wang N, Kjellin H, Sofiadis A, Fotouhi O, Juhlin CC, Bäckdahl M, et al. Genetic and epigenetic background and protein expression profiles in relation to telomerase activation in medullary thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7 (16): 21332-46.
 - (11) Fuchs TL, Bell SE, Chou A, Gill AJ. Revisiting the Significance of Prominent C Cells in the Thyroid. *Endocr Pathol.* 2019; 30 (2): 113-117.
 - (12) Ghossein RA, Mete O, Osamura RY, Gill AJ, Tallini G, Volante M, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Endocrine and neuroendocrine tumours.* Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
 - (13) Hirsch MS, Faquin WC, Krane JF. Thyroid transcription factor-1, but not p53, is helpful in distinguishing moderately differentiated neuroendocrine carcinoma of the larynx from medullary carcinoma of the thyroid. *Mod Pathol.* 2004; 17 (6): 631-6.
 - (14) Hycza MD, Winer D, Mete O. Images in endocrine pathology: papillary variant of medullary thyroid carcinoma with cystic change. *Endocr Pathol.* 2015; 26 (1): 87-9.
 - (15) Kawanishi N, Norimatsu Y, Ohsaki H, Yuminomochi T, Katoh R, Okusaki K, et al. Diagnosis of pseudopapillary variant of medullary thyroid carcinoma by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2014; 42 (9): 823-6.
 - (16) Cakir M, Altunbas H, Balci MK, Karayalcin U, Karpuzoglu G. Medullary thyroid carcinoma, follicular variant. *Endocr Pathol.* 2002; 13 (1): 75-9.
 - (17) Laforga JB, Aranda FI. Pseudoangiosarcomatous features in medullary thyroid carcinoma spindle-cell variant. Report of a case studied by FNA and immunohistochemistry. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35 (7): 424-8.
 - (18) Matias-Guiu X, De Lellis R. Medullary thyroid carcinoma: a 25-year perspective. *Endocr Pathol.* 2014; 25 (1): 21-9.
 - (19) Spaulding SL, Ho R, Everest S, Chai RL. The role of molecular testing in the diagnosis of medullary thyroid cancer: A case report of oncocy-
tic medullary thyroid carcinoma and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41 (1): 102312.
 - (20) Wang C, Yun T, Wang Z, Meng N, Fan N, Lv X, et al. Pathological characteristics and genetic features of melanin-producing medullary thyroid carcinoma. *Diagn Pathol.* 2018; 13 (1): 86.
 - (21) Dominguez-Malagon H, Macias-Martinez V, Molina-Cardenas H, Suster S. Amphicrine medullary carcinoma of the thyroid with luminal differentiation: report of an immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol.* 1997; 21 (6): 569-74.
 - (22) Hou Y, He X, Chute DJ. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: A case report and literature review. *Diagn Cytopathol.* 2020; 48 (6): 559-63.
 - (23) Ozkara SK, Gürbüz Y, Müezzinoğlu B, Yümbal Z. Encapsulated cystic papillary variant of medullary carcinoma of thyroid gland. *Endocr Pathol.* 2002; 13 (2): 167-71.
 - (24) Verma A, Kane S, Vinarkar S, D'Cruz AK. Small cell medullary thyroid carcinoma: A diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2017; 60 (4): 562-564.
 - (25) Yerly S, Triponez F, Meyer P, Kumar N, Bongiovanni M. Medullary thyroid carcinoma, small cell variant, as a diagnostic challenge on fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol.* 2010; 54 (5 Suppl): 911-7.
 - (26) Pelizzo MR, Mazza EI, Mian C, Merante Boschini I. Medullary thyroid carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023; 23 (9): 943-957.
 - (27) Fuchs TL, Nassour AJ, Glover A, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW, et al. A Proposed Grading Scheme for Medullary Thyroid Carcinoma Based on Proliferative Activity (Ki-67 and Mitotic Count) and Coagulative Necrosis. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44 (10): 1419-28.
 - (28) Najdawi F, Ahmadi S, Capelletti M, Dong F, Chau NG, Barletta JA. Evaluation of grade in a genotyped cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas. *Histopathology.* 2021; 79 (3): 427-36.
 - (29) Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzmaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022; 40 (1): 96-104.



MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMUNUN SİTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. İrem Onur^(*)

(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı

Özet:

Medüller tiroid karsinomu (MTK) nadir bir tiroid karsinomudur. MTK'nın preoperatif tanısı tedavinin doğru planlanması için önemlidir. İnce iğne aspirasyonu MTK'nın tanısında doğruluğu yüksek bir testtir. Ancak MTK'nın çeşitli varyantları olması nedeniyle sitomorfolojik spektrumunun genişliği tanıda zorluk yaratabilir. Bu makalede MTK'nın İİA bulguları, ayırıcı tanısı ve tanıya yardımcı ek testlerden bahsedilmiştir.

Abstract:

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare thyroid carcinoma. Preoperative diagnosis of MTC is important for appropriate treatment planning. Fine needle aspiration (FNA) is a test with high accuracy in the diagnosis of MTC. However, due to the various variants of MTC, the wide cytomorphological spectrum may cause difficulty in diagnosis. In this article, FNA findings of MTC, differential diagnosis and additional tests to aid diagnosis are mentioned.

Medüller tiroid karsinomu (MTK) tiroid glandının parafoliküler hücrelerinden (C hücreleri) köken alan malign bir nöroendokrin neoplazidir. MTK tüm tiroid malignitelerinin yaklaşık %1-2'sini oluştur ve diferansiye tiroid kanserlerine göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonunun (İİA) MTK tanısındaki doğruluğu literatürde çeşitli çalışmalarda %12.5 - %100.0 arasında değişmektedir.

Foliküler hücrelerden köken alan diğer tiroid kanseri türlerinden farklı olarak MTK, onu diğer tiroid neoplazilerinden ayıran benzersiz sitomorfolojik özelliklere sahiptir. Çoğu MTK olgusu tipik sitomorfolojik özellikleri ve immünohistokimyasal bulguları ile kolaylıkla tanınır. Ancak MTK'nın tübüler (foliküler), papiller, berrak hücreli, onkositik, küçük hücreli, dev hücreli, skuamöz, melanositik (pigmente), amfikrin ve paraganglioma benzeri gibi birçok histolojik varyantı olduğundan dolayı sitomorfolojik spektrumu da geniştir. Bu sitomorfolojik çeşitlilik ve diğer tiroid neoplazileriyle morfolojik örtüşme sitopatolojik tanıda zorluklara yol açabilir.

Son zamanlarda MTK'larda mitoz, ki67 proliferasyon indeksi ve/veya tümör nekrozuna bakılarak ikili (düşük ve yüksek) tümör derecelendirme sistemleri üzerinde durulmaktadır. Ancak İİA yaymalarında derecelendirme henüz önerilmemektedir.

Bu makale, sitomorfolojik inceleme yoluyla bu ayırıcı özellikleri aydınlatmayı ve MTK'nın doğru tanısına yardımcı olmayı amaçlamaktadır.

Medüller Tiroid Karsinomunun Sitomorfolojik Özellikleri:

Hücresel Morfoloji: İİA yaymaları orta derecede veya oldukça hücresel olup tipik olarak sinsityum benzeri kümeler veya tek tek dağılmış hücreler olarak görülür. Bu hücreler plazmasitoid, yuvarlak, poligonal veya iğsi şekilli olup anizonükleoz ve hafif ila orta derecede pleomorfizm sergiler. Hücreler bazen oldukça pleomorfik olabilir. Sitoplazma granüler özelliktedir ve Romanowsky tipi boyalarda küçük kırmızı-mor granüller içerir. Sitoplazmik sınırlar genellikle kötüdür ve dendritik hücre uzantıları görülebilir. Sıvı bazlı preparatlarda sitoplazmik vakuolizasyon belirgin olabilir.

Nadiren sitoplazmik melanin pigmenti izlenen olgular olabilir. Bizar dev hücreler olabilir.

Nükleer Özellikler: MTK hücrelerinin nükleusları yuvarlak veya ovaldır ve eksantrik olarak yerleşmiş olup ince veya kaba taneli (“tuz ve karabiber”) kromatine sahiptir. Nükleoller genellikle göze çarpmaz ancak bazı hücrelerde belirgin olabilir. Binükleasyon multinükleasyona göre daha sık izlenir. Hücreler çıplak nükleuslar şeklinde görülebilir ve bu nükleuslar eklemleşme gösterebilir. İntranükleer psödoinklüzionlara rastlanabilir. Nükleer yarıklar nadirdir veya yoktur.

Zemin Özellikleri: MTK’nın ayırt edici özelliklerinden biri, tümör stromasında amiloid birikimlerinin varlığıdır. Bu birikimler Hematoksilen ve Eozin gibi rutin boyamalarda amorf, eozinofilik madde olarak görünür. İİA yaymalarında amiloid sıklıkla mevcut olup kalın kolloid benzeri yoğun, amorf bir materyal olarak görünür. Amiloid maddesi, Romanowsky tip boyalı yaymalarda leylak renginde ve Papanicolaou boyası ile soluk yeşil renkte veya eozinofilik boyanır. Nadiren psammoma cisimcikleri görülebilir.

Ek Testler: Tümör hücreleri tipik olarak kalsitonin, TTF-1, CEA ve sinaptofizin, kromogranin A NSE, INSM1 gibi nöroendokrin immünsitokimyasal belirteçleri eksprese eder. Monoklonal PAX8 ve tiroglobulin antikorları negatiftir. Poliklonal PAX8 değişken boyanır.

Kalsitonin immün boyaması, MTK hücrelerinde yaygın pozitiflik göstererek diğer tiroid neoplazilerinden ayırt etmeye yardımcı olur. İmmünsitokimya dışında moleküler testler de İİA’nın tanısal doğruluğunu artırır.

Serum kalsitonini veya İİA yıkamalarında kalsitonin seviyesi ölçülmesi MTK tanısına yardımcıdır.

Hücre bloklarında amiloid, polarize ışık altında elma yeşili çift kırılma gösteren Kongo kırmızısı gibi histokimyasal boyalar aracılığıyla tanımlanabilir.

Ayrırcı Tanı: Tüm foliküler neoplaziler MTK’nın ayrırcı tanısına girer.

KAYNAKLAR

- (1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022.
- (2) Ali SZ, VanderLaan PA: *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes*. Springer Nature Switzerland AG; 2023.
- (3) Suzuki, A.; Hirokawa, M.; Takada, N.; Higuchi, M.; Ito, A.; Yamao, N.; Hayashi, T.; Kuma, S.;

Onkositik Neoplaziler: Diskoheziv tek hücreler, eksantrik yuvarlak nükleus ve geniş granüler sitoplazmaları nedeni ile MTK ile karıştırılabilir.

Papiller Tiroid Karsinomu: MTK, intranükleer psödoinklüzionlar ve nükleer yarıklar nedeniyle sitopatolojik olarak papiller tiroid karsinomu tanı alabilir. Papiller karsinomun diğer tanıtıcı nükleer özellikleri ve farklı immünsitokimyasal profilleri ile ayrırcı tanı yapılır.

Hyalinize Trabeküler Tümör: Amiloid ile karıştırılabilecek hyalen materyal PAS pozitif olup amiloid boyası ile negatiftir.

Az Diferansiye Karsinom ve Anaplastik Karsinom: Nekroz görülür ve mitoz sıkıdır.

Paratiroid Hiperplazisi/Adenomu: İmmünsitokimyasal olarak CEA, kalsitonin negatif PTH ve GATA3 pozitifdir.

Amiloid Guatr: MTK’daki gibi amiloid birikimi izlenir.

Plazmasitom: İmmünsitokimyasal olarak CD138 ve Ig hafif zincir restriksiyonu eksprese eder.

Melanom: Tek hücre paterni ve iğsi şekilli hücreleri melanomu çağrıştırabilir. İmmünsitokimyasal olarak S-100 protein, HMB-45, Melan-A, SOX-10 pozitifdir.

Paraganglioma: İmmünsitokimyasal olarak CEA, kalsitonin, sitokeratin negatif, sustentaküler hücreler S-100 protein pozitifdir.

Metastatik Nöroendokrin Karsinom

İğsi Mezenkimal Neoplaziler

Ayrırcı tanı spektrumu geniş olmasına rağmen çoğu zaman karakteristik sitomorfolojik özellikler sergilemesi MTK’nın İİA ile genellikle doğru tanı almasını sağlar. Doğru İİA tekniği, materyalin doğru preparasyonu ve sitopatolojik yorumun tecrübeli patologlar tarafından yapılması tanısal doğruluğu etkileyen önemli faktörlerdir.

- Miyauchi, A. *Fine-needle aspiration cytology for medullary thyroid carcinoma: A single institutional experience in Japan*. *Endocr. J.* 2017; 64:1099-104.
- (4) Trimboli, P.; Treglia, G.; Guidobaldi, L.; Romanelli, F.; Nigri, G.; Valabrega, S.; Sadeghi, R.; Crescenzi, A.; Faquin, W.C.; Bongiovanni, M.; et al. *Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: A meta-analysis*. *Clin. Endocrinol.* 2015; 82: 280-5.

- (5) Simoes-Pereira, J.; Bugalho, M.J.; Limbert, E.; Leite, V. Retrospective analysis of 140 cases of medullary thyroid carcinoma followed-up in a single institution. *Oncol. Lett.* 2016; 11: 3870-4.
- (6) Essig, G.F., Jr.; Porter, K.; Schneider, D.; Debora, A.; Lindsey, S.C.; Busonero, G.; Fineberg, D.; Fruci, B.; Boelaert, K.; Smit, J.W.; et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: The risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr. Pract.* 2013; 19: 920-7.
- (7) Forrest, C.H.; Frost, F.A.; de Boer, W.B.; Spagnolo, D.V.; Whitaker, D.; Sterrett, B.F. Medullary carcinoma of the thyroid: Accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer* 1998; 84, 295-302.
- (8) Papaparaskeva, K.; Nagel, H.; Droese, M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn. Cytopathol.* 2000; 22: 351-8.
- (9) Green I, Ali SZ, Allen EA, et al. A spectrum of cytomorphologic variations in medullary thyroid carcinoma. Fine-needle aspiration findings in 19 cases. *Cancer.* 1997; 81: 40-4.
- (10) Kaushal S, Iyer VK, Mathur SR, et al. Fine needle aspiration cytology of medullary carcinoma of the thyroid with a focus on rare variants: a review of 78 cases. *Cytopathology.* 2011; 22: 95-105.
- (11) Viswanathan K, Behrman DB, Lubin DJ. Grading medullary thyroid carcinoma on fine-needle aspiration cytology specimens with the International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A cytologic-histologic correlation. *Cancer Cytopathol.* 2024; 132 (4): 224-32.
- (12) Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol.* 2000; 22: 351-8.
- (13) Puztaszeri MP, Bongiovanni M, Faquin WC. Update on the cytologic and molecular features of medullary thyroid carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2014; 21: 26-35.
- (14) Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, et al. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer.* 1998; 84: 295-302.
- (15) Bose S, Kapila K, Verma K. Medullary carcinoma of the thyroid: a cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Diagn Cytopathol.* 1992; 8: 28-32.
- (16) Nessim S, Tamilia M. Papillary thyroid carcinoma associated with amyloid goiter. *Thyroid.* 2005; 15: 382-5.
- (17) Yang GC, Fried K, Levine PH. Detection of medullary thyroid microcarcinoma using ultrasound-guided fine needle aspiration cytology. *Cytopathology.* 2013; 24: 92-8.
- (18) Dyhdalo KS, Chute DJ. Barriers to the recognition of medullary thyroid carcinoma on FNA: implications relevant to the new American Thyroid Association guidelines. *Cancer Cytopathol.* 2018; 126: 397-405.
- (19) Liu CY, Chen CC, Bychkov A, et al. Constitutive cytomorphologic features of medullary thyroid carcinoma using different staining methods. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11: 1396.
- (20) Wong KS, Barletta JA. Thyroid tumors you don't want to miss. *Surg Pathol Clin.* 2019; 12: 901-19.
- (21) Maleki Z, Abram M, Dell'Aquila M, et al. Insulinoma-associated protein 1 (INSM-1) expression in medullary thyroid carcinoma FNA: a multi-institutional study. *J Am Soc Cytopathol.* 2020; 9: 185-90.
- (22) Gucer H, Caliskan S, Kefeli M, et al. Do you know the details of your PAX8 (MRQ-50) is not expressed in a series of 45 medullary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol.* 2020; 31: 33-8.
- (23) Laury AR, Perets R, Piao H, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 816-26.
- (24) Özcan A, Shen SS, Hamilton C, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 2011; 24: 751-64.
- (25) Zhang P, Zuo H, Nakamura Y, et al. Immunohistochemical analysis of thyroid-specific transcription factors in thyroid tumors. *Pathol Int.* 2006; 56: 240-5.
- (26) Trimboli P, Giannelli J, Marques B, et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. *A*

- systematic review and meta-analysis. Endocrine. 2022; 75: 33-9.*
- (27) Trimboli P, Crescenzi A. Diagnosing medullary thyroid carcinoma is facilitated by measuring calcitonin in FNA washout fluids: *Alea iacta est. Cancer Cytopathol. 2024 Mar; 132 (3): 139.*
- (28) Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, et al. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Diagn Cytopathol. 2016; 44: 45-51.*
- (29) Bakula-Zalewska E, Cameron R, Galczynski JP, et al. Hyaline matrix in hyalinizing trabecular tumor: findings in fine-needle aspiration smears. *Diagn Cytopathol. 2015; 43: 710-3.*
- (30) Rossi ED, Papotti M, Faquin W, et al. The diagnosis of hyalinizing trabecular tumor: a difficult and controversial thyroid entity. *Head Neck Pathol. 2020; 14: 778-84.*
- (31) Lastra RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Aggressive variants of follicular cell-derived thyroid carcinomas: a cytopathologist's perspective. *Cancer Cytopathol. 2014; 122: 484-503.*
- (32) Kane SV, Sharma TP. Cytologic diagnostic approach to poorly differentiated thyroid carcinoma: a single-institution study. *Cancer Cytopathol. 2015; 123: 82-91.*
- (33) Cetin S, Kir G, Yılmaz M. Thyroid paraganglioma diagnosed by fine-needle aspiration biopsy, correlated with histopathological findings: report of a case. *Diagn Cytopathol. 2016; 44: 643-7.*
- (34) Ryska A, Cap J, Vaclavikova E, et al. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology features with histological correlation. *Cytopathology. 2009; 20: 188-94.*
- (35) Bourtsos EP, Bedrossian CW, De Frias DV, et al. Thyroid plasmacytoma mimicking medullary carcinoma: a potential pitfall in aspiration cytology. *Diagn Cytopathol. 2000; 23: 354-8.*
- (36) Jin M, Jakowski J, Wakely PE Jr. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma and its mimics: a report of 59 cases. *J Am Soc Cytopathol. 2016; 5: 107-15.*



MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE ÖYKÜ, FİZİK MUAYENE, KLİNİK BULGULAR RET MUTASYON İLİŞKİSİ

Dr. Nihat Aksakal(*)

(*) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Özet:

Medüller tiroid kanserleri tiroidin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Tüm medüller tiroid kanserlerin %25'ini RET proto-onkogen mutasyonunun neden olduğu herediter medüller kanserler oluşturmaktadır. Herediter medüller tiroid kanserleri MEN2 sendromlarının tamamına eşlik etmektedir. Herediter kanserlerle sporadik kanserler prognoz ve tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar göstermektedir. Farklı klinik prezantasyon ve bulgular olsa da tanı anında herediter kanserleri sporadik kanserlerden ayırmak pek mümkün olmamaktadır. Ayrıca sporadik olduğu bilenen bazı olguların herediter hastalığa işaret eden germline RET mutasyonu taşıdığı da bilinmektedir. Gerek prognoz ve tedavi yaklaşımının belirlenmesi gerekse herediter hastalığa sahip taşıyıcıların belirlenmesi için medüller tiroid kanseri tanısı alan tüm olgularda RET proto-onkogeni mutasyonu taranması önerilmektedir.

Abstract:

Medullary thyroid cancers arise from the parafollicular C cells of the thyroid. Hereditary medullary cancers caused by RET proto-oncogene mutation account for 25% of all medullary thyroid cancers. Hereditary medullary thyroid cancers are associated with all MEN2 syndromes. Hereditary and sporadic cancers differ in terms of prognosis and treatment approaches. Although there are different clinical presentations and findings, it is not possible to differentiate hereditary cancers from sporadic cancers at the time of diagnosis. It is also known that some sporadic cases carry a germline RET mutation which indicates hereditary disease. RET proto-oncogene mutation screening is recommended in all patients diagnosed with medullary thyroid cancer to determine the prognosis and treatment approach, and to identify carriers with hereditary disease.

Giriş

Medüller Tiroid Kanseri (MTK) tiroid bezinin kalitonin (KT) üreten parafoliküler (C hücre) hücrelerinden gelişen nörendokrin tümördür. MTK tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturmalarına rağmen diferansiye tiroid kanserlerine (DTK) göre daha agresif olduğundan tiroid kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık %15'inden sorumludur. MTK'lerinin yaklaşık %75'i sporadik iken %25'i de aileseldir. Sporadik ve herediter MTK arasında klinik prezantasyonlar, tedavi yaklaşımları ve prognoz açısından farklılıklar vardır. Bu neden-

le ameliyat öncesi yapılacak değerlendirme oldukça önemlidir. MTK tanılı ya da kuşku olgularda sporadik MTK ve herediter MTK ayırımı için dikkatli anamnez ve fizik muayene büyük önem taşımaktadır⁽¹⁻⁶⁾.

Öykü

Herediter MTK genellikle genç yaşlarda görülürken sporadik MTK daha çok 5. ve 6. dekalarda görülür. Sporadik ve herediter MTK'da tanı sıklıkla palpe edilen ya da başta ultrasonografi olmak üzere radyolojik görüntülemelerde insidental saptanan nodül ya da lenfa-

denopatiyle (LAP) konmaktadır. Lokal ileri tümörlerde öksürük, stridor, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü gibi şikayetler eşlik edebilir^(7, 8). Tümör yükünün fazla olduğu lokal ileri ya da metastatik MTK olgularında başta KT olmak üzere CEA, Kromogranin A, somatostatin, VIP gibi bir farklı yapı ve özellikte tümör salgısına bağlı olarak ishal, flashing gibi klinik bulgular eşlik edebilir. Herediter MTK öyküsü olan aile bireylerinde herhangi bir şikayet ya da klinik bulgu olmaksızın taramayla MTK tanısı konulabilir. Yine herediter MTK olgularında (MEN2a/2b) eşlik eden diğer komponentlere bağlı olarak farklı semptom ve klinik bulgular görülebilir. Feokromasitoma olgularında hipertansiyon, terleme, çarpıntı, flashing, ishal, senkop vb. semptom ve bulgular eşlik edebilirken primer hiperparatiroidili olgularda hiperkalsemiye bağlı, genellikle nonspesifik, çok farklı semptomlar görülebilir. Nadiren rastlanan liken planuslu Herediter MTK'li bireylerde kronik kaşıntı ve kaşınmaya bağlı hiperpigmentasyon görülebilir^(9, 10).

MTK tanısı konulan hastalarda, MEN2 sendromlarıyla ilişkili olarak, kişinin öz geçmişinin yanı sıra aile öyküsü de dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Herediter MTK sıklıkla genç yaşlarda tanı alırken sporadik MTK genellikle orta ve ileri yaşlarda tanı almaktadır. Ailede MTK, feokromasitoma, primerhiperparatiroidi, hipertansiyon, nedeni bilinmeyen ani ölüm, Hirschprung hastalığı, nörofibromlar ve marfanoid görünüm gibi önemli kriterlerin varlığı sorgulanmalıdır^(11, 12).

Fizik Muayene

MTK tanısı konulan hastalarda özenle yapılacak bir fizik muayene ile hastalığın evresi ve sporadik/herediter MTK ayrımı için önemli ipuçları elde edilebilir. Sporadik MTK çoğunlukla tek lob ve tek odakla sınırlıyken, herediter MTK genellikle çok odaklı ve bilateraldir. Palpabl nodül ya da nodüllerin varlığı, komşu dokulara fiks olmaları ve eşlik eden metastatik servikal LAP varlığı uzak ve yaygın metastaz risk artışı ile ilişkilidir⁽¹³⁻¹⁵⁾.

MEN2 sendromunun yaklaşık %20'sini oluşturan MEN2B olguları fenotipik özellikleriyle öne çıkmaktadır. Fizik muayenede ince ve uzun yapılu marfanoid görünüm, iskelet deformasyonları (kifoskolyoz veya lordoz), mukozal nöromların varlığı MEN2B sendromu ile ilişkilidir. MEN2B daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve daha agresif seyretmektedir. Daha çok ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde ve interskapuler bölgede görülen kaşıntılı, pullu, pigmente ve papüler görünümde lezyonlar ile karakterize Kütanöz Liken ise MEN2A'nın alt tipi olan MEN2A-CLA ile ilişkilidir⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Klinik Bulgular- RET Mutasyon İlişkisi

Herediter ve sporadik MTK'ler arasında klinik prezentasyonda her ne kadar bazı farklılıklar olduğu bilinse de herediter MTK'ye eşlik eden endokrin neoplazilere bağlı endokrin hipersekresyon veya tipik fizik muayene bulgularının yokluğunda herediter ve sporadik MTK ayrımı yapmak pek mümkün olmamaktadır. Gerek prognozun tayini gerekse tedavi yaklaşımı açısından herediter ve sporadik MTK ayırımının hızla yapılması oldukça önemlidir. İster sporadik olsun isterse herediter olsun, MTK tanısı konulduğu anda olguların çoğunda servikal lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz geliştiği bilinmektedir. Gerek lokal ileri hastalık gerekse mediastinel lenf nodu metastazı ile prezente olan bazı olgularda gelişen hava yolu basısı veya infiltrasyonu MTK'ye bağlı morbidite ve erken mortalitenin önemli bir nedenidir. Özellikle herediter MTK tanısı alan olguların aile bireylerinin taranması, MTK'nin ortaya çıkmadan ya da henüz erken evredeyken tespit edilmesi ve küratif tedavinin sağlanması bakımından da bu ayırım önemlidir^(13, 21).

MEN2 sendromlarından sorumlu RERanged during Trensfectin (RET) proto-onkogeni 10 kromozomun sentromerik bölgesinde (10q11.2) bulunmaktadır. RET reseptörü nöral krest hücreleri olan parafoliküler C, paratiroid ve adrenomedüller kromofin hücrelerinden ekspresse edilmektedir. Neredeyse tüm MEN2 sendromu olgularında otozomal dominant geçişli RET proto-onkogen mutasyonu saptanırken, sporadik olgularda somatik mutasyon sıklığı %50-60 kadardır. Sporadik MTK düşünülen olguların yaklaşık % 6-7'sinde takip eden süreçte herediter hastalıkla ilişkili germline RET proto-onkogenin saptanması nedeniyle tüm MTK'li olgularda germline RET mutasyonunun aranması gerektiği öne sürülmüştür. Sporadik MTK'de en sık somatik mutasyon kodon 918'de olup yaygın hastalık, kötü prognoz ve kısa survi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu mutasyon aynı zamanda MEN2B'ye neden olan mutasyonla aynıdır⁽²²⁻²⁴⁾.

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2015 yılı kılavuzunda yeni tanı almış C hücreli hiperplazi veya sporadik MTK'si olan tüm hastalarda germline RET testi yapılması önerilmiştir. Bu testte RET geninin 10, 11 ve 13 ile 16. ekzonlarının sıralanması, bu ekzonlarda mutasyon göstermeyen ve herediter MTK düşündüren klinik özellikleri veya aile öyküsü olan hastalarda RET genindeki kalan ekzonlarında mutasyon aranması önerilmiştir⁽¹⁾.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2023) Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda Herediter MTK olgularının belirlenmesi için tüm

MTK olgularında aile öyküsü aranmaksızın genetik test önerilmiştir. Ret proto-onkogen mutasyon tipinin belirlenmesi hem MTK prognozunu hem de diğer MEN2 komponentlerinin sendroma eşlik edip etmediğinin belirlenmesini de sağlamaktadır. Herediter olguların saptanması diğer taşıyıcıların da belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. RET proto-onkogen mutasyonunun saptanması durumunda, indeks olgunun birinci derece

tüm akrabalarına RET mutasyon analizinin yapılması ve genetik danışma verilmesi önerilmektedir. Herediter MTK düşünülen ve/veya RET proto onkogen mutasyonları saptanan olgularda, MTK'ye yönelik cerrahi öncesi feokromasitoma ve PHP'nin dışlanması ve feokromasitoma saptanan hastalarda tedavi önceliğinin feokromasitomaya verilmesi önerilmektedir⁽²⁵⁾.

KAYNAKLAR

- (1) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.
- (2) Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139.
- (3) Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31: 1960.
- (4) Kadioğlu P, Keskin E. Tiroid Kanserinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. *Kanser Gündemi Dergisi* 2015; 3/3: 9-13.
- (5) Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 475.
- (6) Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: State of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89 (5): 1193-1204.
- (7) Uludağ M, İşgör A: Medüller Tiroit Karsinomu, Tiroit, İstanbul, Nobel, 2013, 465-493.
- (8) Dabelić N, Jukić T, Fröbe A. Medullary Thyroid Cancer - Feature Review and Update on Systemic Treatment. *Acta Clin Croat*. 2020 Jun; 59 (Suppl 1): 50-59.
- (9) Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Aug;22(6): 475-85. doi: 10.1016/j.clon.2010.05.002. PMID: 20627492.
- (10) Alevizaki M, Saltiki K, Pappa, T: Medullary Thyroid Carcinoma, *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)*, Academic Press, 2018, 586-599.
- (11) Boikos SA, Stratakis CA. Molecular mechanisms of medullary thyroid carcinoma: current approaches in diagnosis and treatment. *Histol Histopathol*. 2008 Jan; 23 (1): 109-16.
- (12) Fialkowski EA, DeBenedetti MK, Moley JF, Bachrach B. RET proto-oncogene testing in infants presenting with Hirschsprung disease identifies 2 new multiple endocrine neoplasia 2A kindreds. *J Pediatr Surg*. 2008 Jan; 43 (1): 188-90.
- (13) Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep; 36 (3): 823-37.
- (14) Ohiwa M, Murakami H, Iwashita T, Asai N, Iwata Y, Imai T, Funahashi H, Takagi H, Takahashi M. Characterization of Ret-Shc-Grb2 complex induced by GDNF, MEN 2A, and MEN 2B mutations. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Aug 28; 237 (3): 747-51.
- (15) Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg*. 2002 Jan; 26 (1): 22-8.
- (16) Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The Relationship Between Specific RET Proto-oncogene Mutations and Disease Phenotype in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: International RET Mutation Consortium Analysis. *JAMA*. 1996; 276 (19): 1575-1579.
- (17) McDonnell JE, Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J*. 2019 Aug;49(8):954-961. Samuel A. Wells, Furio Pacini, Bruce G. Robinson, Massimo Santoro, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 98, Issue 8, 1 August 2013, Pages 3149-3164.

- (18) O’Riordain DS, O’Brien T, Crotty TB, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995; 118: 936.
- (19) Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *International RET mutation consortium analysis. JAMA* 1996; 276: 1575.
- (20) Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 156.
- (21) Jiménez C, Hu MI, Gagel RF. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun; 37 (2): 481-96.
- (22) Innella G, Rossi C, Romagnoli M, Repaci A, Bianchi D, Cantarini ME, Martorana D, Godino L, Pession A, Percesepe A, Pagotto U, Turchetti D. *Results and Clinical Interpretation of Germline RET Analysis in a Series of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: The Challenge of the Variants of Uncertain Significance. Cancers (Basel).* 2020 Nov 5; 12 (11): 3268.
- (23) Salehian B, Samoa R. RET gene abnormalities and thyroid disease: who should be screened and when. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5 Suppl 1 (Suppl 1): 70-8.
- (24) Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, Khorana S, Schultz P, Richards CS, Gagel RF. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Oct; 81 (10): 3740-5.
- (25) Güldiken S, İzol A: *Medüller Tiroid Kanseri, TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu*, 2023, 201-2013.



SPORADİK MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Dr. Emre Durcan(*)

(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Özet:

Tiroid kanseri sıklığı son üç dekatta neredeyse üç kat artmıştır. Tiroid kanseri tanısı hastaların hemen hemen tamamında saptanan tiroid nodülü veya nadiren boyunda palpe edilen lenf nodu ile tanı alır. Medüller tiroid kanseri (MTK) parafoliküler C hücrelerinden köken alır ve tiroid kanserlerinin <5%’inden sorumludur. MTK’ların yaklaşık %75’i sporadik; %25’i ise herediterdir(9). Sporadik MTK genellikle dördüncü ve altıncı dekadlarda görülürken; herediter MTK olguları ise sporadik olgulara göre daha genç yaşta olur. Bu yazıda MTK’nın genetik zemini, tanısındaki önemi belirteçler, takibinde izlenecek yöntemler ve tedavisi ele alınacaktır.

Abstract:

The incidence of thyroid cancer has almost tripled in the last three decades. Thyroid cancer is diagnosed in almost all patients with a thyroid nodule or, less frequently, a palpated lymph node in the neck. Medullary thyroid carcinoma (MTC) originates from parafollicular C cells and accounts for <5% of thyroid cancers. About 75% of MTCs are sporadic and 25% are hereditary(9). Sporadic MTCs usually occur in the fourth and sixth decades of life, whereas hereditary MTC cases occur at a younger age compared to sporadic cases. This article discusses the genetic background of MTC, important markers at diagnosis, methods of follow-up and treatment.

Giriş

Tiroid kanseri sıklığı son üç dekatta neredeyse üç kat artmıştır. Güncel verilere göre genel popülasyonda en sık sekizinci; kadın cinsiyette ise en sık görülen beşinci kanserdir(1). Sıklık tüm tümör boyutları için artsa da, yeni tanı alan bireylerin yaklaşık %90’ı 2 cm ve altındaki boyutta tümöre sahiptir ve klinik prognoz harikadır(1). Artan insidans göz önüne alınırsa 2030’da tüm dünyada görülen en sık dördüncü kanser türü olması beklenmektedir(2).

Tiroid kanseri tanısı hastaların hemen hemen tamamında saptanan tiroid nodülü veya nadiren boyunda palpe edilen lenf nodu ile tanı alır. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde sıklık artmakla birlikte prevalans %20-70’tir ve yaşla artmaktadır(3,4). Tanı vakaların çoğunda tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile konulmaktadır. TİİAB yapılan nodüllerin %5-8’i histopatolojik olarak maligndir(5). En sık tanı konulan

kanser tipi papiller tiroid kanseri (PTK) dir ve tüm tiroid kanserlerinin %85’ni oluşturur. Diğer diferansiye tiroid kanserlerinden Hurthle hücreli kanser ve foliküler kanser ise tüm vakaların sırası ile %3 ve %10’nundan sorumludur(6). Medüller tiroid kanseri parafoliküler C hücrelerinden köken alır ve tiroid kanserlerinin <5%’inden sorumludur. Anaplastik kanser nadir görülür, mortalitesi yüksektir ve tüm tiroid kanseri olgularının <1’ni teşkil eder.

Medüller Tiroid Kanser (MTK)

Giriş

MTK ilk kez 1959 yılında Hazard ve ark. tarafından tanımlanmıştır(7). Parafoliküler C hücrelerinden gelişen MTK, son yıllarda artan PTK sıklığı nedeniyle tiroid kanserlerinin çok az bir kısmını oluşturmakla birlikte morbidite ve mortalitede önemli bir yer tutmaktadır(8). MTK’ların yaklaşık %75’i sporadik; %25’i ise herediterdir(9). Sporadik MTK genellikle dördüncü ve altıncı

dekadlarda görülürken; herediter MTK olguları ise sporadik olgulara göre daha genç yaşta, hastalarda sendromik tipik bir somatik veya endokrin tutulum yoksa klinik prezantasyonu sporadik olgularla benzerdir⁽⁸⁾. Ayrıca, RET proto-onkogen mutasyonu sonucu multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromlarının ilk ve en sık görülen bileşeni olarak ilk dekada bile ortaya çıkabilir⁽⁸⁾.

RET Gen Mutasyonu

RET aktivasyonu hücre için hem büyüme hem hayatta kalma sinyalıdır. RET geni fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonlar özellikle böbrek ve alt üriner sistemin konjenital anormallikleri ile sonuçlanırken; aktive edici RET mutasyonlarının sadece MTK değil; anaplastik ve papiller tiroid karsinomu, akciğer adenokarsinomu, kolon karsinomu, meme karsinomu ve pankreatik adenokarsinoma ile ilişkisi gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. Sporadik MTK'larda klinik davranışın yaş, tümör büyüklüğü, lokal ve uzak metastaz, kalsitonin (KT) ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ikiye katlanma zamanı yanında bu tümörlerdeki somatik mutasyonun tipi ile ilişkisi vardır⁽¹¹⁾. Tümör düzeyinde sıklıkla nokta mutasyonu olmakla beraber delesyon ya da eklenme şeklindeki somatik RET mutasyonları sporadik MTK'ların yaklaşık %50'sinde tanımlanmıştır⁽¹²⁾. Sporadik MTK'lardan RET mutasyonu olmayanlarda %18- 80 oranında RAS mutasyonu saptanmıştır⁽¹³⁾.

Kalsitonin (KT)

Tiroid bezinin nöroendokrin yapıdaki parafoliküler 'C' hücreleri çeşitli hormonlar ve biyolojik aminleri sekrete edebilmektedir. Adrenokortikotropik hormon, melanosit stimulan hormon, KT, CEA, kromogranin (KG), histaminaz, nörotensin ve somatostatin bunlardan bazılarıdır. Bunlar içerisinde KT ve CEA, MTK hastalarında en değerli tümör belirteçleridir⁽⁸⁾. KT peptid yapısında 32 aminoasitli bir peptiddir. MTK için en önemli biyolojik tümör belirteçidir ve tanı ve takipte çok önemli bir yeri vardır. Hemen hemen tüm MTK'lı hastalarda yüksek bulunur. Benzer olarak cerrahiye tabi hastalarda yüksek bazal veya uyarılmış KT düzeyleri, persistan ve/veya tekrarlayan hastalığı gösterir ve takipte tümör belirteci olarak kullanılır. Bazal serum KT düzeyi erkeklerde kadınlardan daha yüksektir⁽⁸⁾. Kullanılan ölçüm yöntemleri arasındaki farklar nedeniyle testin yorumlanmasında farklı kaynaklarda farklı rakamlar bulunmaktadır. Ancak bu sınırlar özellikle ailesinde MTK olan veya MTK sebebi ile opere olmuş hastaların takibinde kabul edilemeyecek kadar yüksek-

tir. Uyarı testlerinde ise genellikle bazale göre 20 katlık artışlar teste pozitif cevap olarak değerlendirilmektedir.

KT düzeyleri ölçülürken, heterofil antikorlarla yalancı pozitiflikler saptanabilir⁽⁸⁾. 'Kanca' etkisine bağlı olarak yalancı negatiflikler de görülebilmektedir, ancak yeni jenerasyon immünokemilüminometrik yöntemlerle bu olasılık iyice azalmıştır. Özellikle fazla tümör yükü olan ancak uyumsuz olarak düşük KT düzeyleri görülen vakalarda bu olasılık akılda tutulmalıdır⁽⁸⁾. Serum KT düzeyleri kronik böbrek yetmezliği, otoimmün tiroidit, hiperparatiroidi, küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer Ca, prostat Ca, mastositozis, bazı enterik ve pulmoner nöroendokrin tümörler varlığında da yükselebilir⁽⁸⁾.

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

CEA, MTK için spesifik bir biyobelirteç değildir⁽⁸⁾. Diğer tümörlerden de salgılandığından MTK erken tanısında yeri yoktur⁽¹⁴⁾. MTK olduğu bilinen olgularda hastalık progresyonunda ve tiroidektomi sonrası hastanın izleminde kullanılabilir. Sigara kullanımında, heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda, benign akciğer hastalıklarında da serum CEA düzeyleri yükselebilmektedir⁽⁸⁾. MTK hastalarında eş zamanlı CEA ve KT değerlerinde yükselme olması hastalık progresyonuna işaret eder. Progresif hastalığı olan MTK vakalarında çok nadiren CEA düzeylerinde artış olurken, KT değerleri stabil kalmakta ya da azalmaktadır, bu durum tümör diferansiyasyonunun azaldığını gösterdiği düşünülmektedir⁽⁸⁾. Bu vakalarda da prognoz oldukça kötüdür⁽¹⁵⁾. Bazı otörler tarafından rutin takibi önerilse de, bir çok otör de takipte CEA kullanmamaktadır.

Klinik ve Tanı

Sporadik MTK genelde yaşamın dört ve altıncı dekadlarında görülmektedir. İlk olarak rutin tiroid muayenesinde doktorun bulduğu veya hastanın fark edip doktora başvurduğu tiroid lojunda sertçe bir nodül veya boyunda lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Lezyon genellikle tek taraflı nadiren iki taraflıdır. Ultrasonografide (USG) MTK için özgül bir bulgu yoktur; genellikle hipoeoik, solid bazen parsiyel kalsifiye tiroid nodülleri olarak izlenirler. Parafoliküler C-hücrelerinin yerleşimine bağlı olarak tiroidin üst yarımında lokalizedir ve mikrokalsifikasyon papiller tiroid karsinomda olduğu kadar sık değildir. Nodül hemen hemen hiçbir zaman radyoaktif maddeyi tutmaz ve soğuk nodüldür. Tanıda TİİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Onbeş çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir yayında nodül biyopsisi ile MTK tanısı %50'nin altında rapor

edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bunun sebebi sitolojik değerlendirmede MTK'nın çok farklı görünümlere sahip olmasıdır. Özellikle, nükleer kromatinde nöroendokrin tümör hücrelerine özgü tuz biber görünümünün varlığı yardımcı olabilir. Bu nedenle histolojik görünüm MTK düşündüren özellikler taşıyorsa veya kararsız kalındı ise biyopsi örneği immünohistokimyasal boyama ile incelenmelidir⁽⁸⁾. MTK tanısı; KT, kromogranin veya CEA ile boyanma, tiroglobulin ile negatif boyanma ve yüksek serum KT düzeyleri ile kesinleştirilir⁽⁸⁾.

Nodüler guatr vakalarında rutin KT ölçümü ile tarama yapılmasının etkinliğini değerlendiren prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. ATA kılavuzu bu konuda kararı klinisyenlerin kendi insiyatiflerine bırakmıştır⁽⁸⁾. Ancak sitolojik ve/veya sonografik olarak şüpheli bulunan vakalarda, tekrarlanan biyopsilerde yetersiz sitoloji gelen vakalarda veya şüphe ya da tekrarlayan yetersiz biyopsiler sebebi ile cerrahiye verilen vakalarda, cerrahi planını değiştirebileceği için preoperatif olarak KT ölçümleri kullanılabilir. Preoperatif bazal serum KT düzeyleri lenf nodu metastazının düzeyini tayin etmede de faydalıdır⁽⁸⁾. Ardışık üçyüz MTK hastasının total tiroidektomi ve kompartmana yönelik lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edildiği bir çalışmada, preoperatif KT <20 pg/ml olduğu zaman lenf nodu metastaz riskinin neredeyse hiç olmadığı gösterilmiştir (normal referans <10 pg/ml)⁽¹⁷⁾. Bazal serum KT düzeyleri 20, 50, 200, 500 pg/ml'yi geçmesi sırasıyla aynı taraf santral ve lateral boyun, karşı taraf santral boyun, karşı taraf lateral boyun ve üst mediasten lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

Tedavi

Preoperatif sonografik değerlendirmede boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda total tiroidektomi ve servikal lenf nodu diseksiyonu (SLND) önerilmektedir^(8, 18). Lateral kompartman diseksiyonu bazal KT değerlerine göre düşünülebilir. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara total tiroidektomiyle beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır. Bazal KT değeri 200 pg/ml'nin üzerinde ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir. Uzak metastaz varlığında sesi, solunum yolunu, yutkunma ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak santral boyun morbiditesini önleyici lokorejyonal hastalık kontrolü sağlanmalıdır. Yaygın uzak metastazı olan hastalarda palyatif boyun operasyonu, ağrı varlığında veya trakeal tıkanıklığı açarak güvenli hava yolu sağlamak amacı ile gerekli olabilir. Bazen hemitiroidektomi

sonrası MTK tanısı konulabilmektedir. Bu şekilde tanı alan ve RET mutasyonu saptanan hastalarda diğer tiroid lobu da rezeke edilmelidir ve hastanın yaşı, bulunan mutasyonun risk düzeyi ve ilk operasyon sonrası bulunan KT düzeyleri de göz önüne alınarak çoğu hastaya SLND da ilave etmek uygun olacaktır. Sporadik MTK hastalarında bilateral MTK oranı düşüktür bu hasta grubunda, eğer tümör insidental bulunmuşsa tamamlayıcı tiroidektomi yapıp yapılmaması konusunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır ancak genellikle tamamlayıcı tiroidektomi önerilmemektedir. Ancak RET mutasyonu taşıyanlar, postoperatif serum KT düzeyi yükselmiş olanlar veya rezidüel MTK'ya işaret eden görüntüleme bulguları varlığında tamamlayıcı tiroidektomi ve SLND önerilmektedir.

MTK folliküler bir neoplazi değildir bu nedenle postoperatif takipte TSH süpresyonuna gerek yoktur. Ancak postoperatif erken dönemde hastayı ötiroid seviyelerde tutacak levotiroksin replasmanına başlanmalıdır. Hastalar hipokalsemi açısından monitorize edilmelidir. Genellikle özellikle SLND uygulandığında erken postoperatif geçici hipokalsemiler görülmektedir. Semptomatik hipokalsemi ve persistan uzamış hipokalsemi olanlarda oral kalsiyum preparatları ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Seri serum kalsiyum ölçümleri ile replasman tedavilerinin kesilebilirliği değerlendirilmelidir. Postoperatif hipoparatiroidi 6 ay hatta 1 yıla kadar düzelebilir.

Cerrahi Sonrası Takip

Takip olgunun familial veya sporadik olmasına göre önemli fark gösterir. Bu yüzden bu aşamada klinisyenin olgunun bu açıdan hangi gruba girdiğini bilerek hareket etmesi gerekir. MTK hastalarında postoperatif izlemede en önemli parametreler TNM klasifikasyonu, lenf nodu metastazları ve postoperatif KT düzeyleridir^(8, 18). Serum KT ve CEA düzeyleri postoperatif 3. ayda değerlendirilmelidir. KT ve CEA düzeyleri saptanamayacak düzeyde ya da normal aralıkta ise ilk bir yıl 6 ay ara ile sonrasında yıllık ölçümler yeterli olacaktır^(8, 18). Postoperatif KT değeri yüksek, ancak 150 pg/ml altında olan hastalar boyun US ile değerlendirilmeli herhangi bir bulguya rastlanmazsa 6 aylık periyotlarda FM, boyun US, KT ve CEA ile takip edilmelidir. Postoperatif KT değeri 150 pg/ml'nin üzerinde ise, boyun US, akciğer, mediasten BT, karaciğer kontrastlı MR ya da 3 fazlı kontrast BT, kemik sintigrafisi ve pelvis-aksiyel iskeleti içeren MR görüntülemeleri ile metastaz odağı araştırılması önerilmektedir^(8, 18). Postoperatif olarak KT değerleri düşmemiş ise yukarıda bahsedildiği üzere hastada bir seri görüntüleme yöntemlerinden sonra se-

bep olan odak lokalize edilebilirse ve cerrah bu odağı çıkarabileceğine inanıyor ise hasta reopere edilebilir. Eğer lokalizasyon çalışmaları negatif ancak bazal ve/veya uyarılmış KT düzeyleri yüksek ise hasta yakından takibe alınır ve bekle gör politikası uygulanır. Postoperatif radyoiyot tedavisinin MTK tedavisinde yeri yoktur. Hastalıkta ilerleme görülüyorsa veya cerrahi şansı olmayan bir olgu ise tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) protokoller dahilinde kullanılabilir. Kemoterapi ve radyoterapi gibi palyatif tedavi modaliteleri devreye girer. Lokal radyoterapinin etkisi halen tartışmalıdır, ancak bazı vakalarda geçici remisyonlar bildirilmektedir. Serum KT ve CEA değerlerinde artış olup metastazın lokalize edilemediği durumlarda; düşük tümör yükü olan stabil metastatik hastalıkta ve KT ve CEA ikilenme zamanı iki yıldan uzun olan olgularda sistemik tedavinin kullanımı önerilmemektedir^(8, 18).

Medüller tiroid kanseri tanı ve takibiyle ilişkili Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) nin önerileri aşağıda sıralanmıştır⁽¹⁹⁾.

TEMĐ Önerileri

- 1) Hem hastaya yaklaşım hem de aile taraması gerektirmesi açısından sporadik ve herediter MTK ayırımının yapılması ve buna göre yönlendirmelerin yapılması önemlidir (B).
- 2) MTK tanısında USG değerli olmakla birlikte MTK için özgül bir bulgu yoktur (A).
- 3) Tanıda TİİAB en yararlı ve güvenilir yöntemdir, ancak MTK tanısında duyarlılığı DTK'ler kadar yüksek değildir (B).

KAYNAKLAR

Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006; 295 (18): 2164-7.

(2) Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62 (2): 118-28.

(3) Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med*. 1985; 313 (7): 428-36. 18.

(4) Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a populationbased study. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (19): 1788-96.

- 4) TK hastalarında KT değerli bir tümör göstergesidir ve tanıda, hastalığın yaygınlığı ve prognozunu belirlemede ve takipte çok değerli rol oynar (B).
- 5) TEMĐ her nodüler guatr vakasına rutin KT ölçümünü önermez. Ancak TİİAB şüpheli, atipik ve sonografide tipik DTK bulgusu olmayan vakalarda MTK akla gelmelidir. Bu durumda serum KT ölçümü ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (C).
- 6) Ülkemizde KT ölçümleri laboratuvarlar arasında değişiklikler gösterebileceği için, yüksek klinik şüphe ve beklenmeyen sonuçlarda ölçümün değişik bir laboratuvarla tekrarlanması önerilir (C).
- 7) TİİAB ve KT düzeyleri ile MTK tanısı almış olgulara ailede MTK öyküsü şartı aranmaksızın mutlaka RET proto-onkogen mutasyon analizi yapılmalıdır (B).
- 8) Preoperatif dönemde iyi bir boyun USG ile santal ve lateral kompartmanların araştırılıp, varsa patolojik lenf bezlerinin haritalanması önemlidir (B).
- 9) Preoperatif USG'de yaygın boyun metastazı olan, fizik incelemede bölgesel ve uzak metastaz bulguları olan ve serum KT düzeyi >500 pg/mL olan tüm hastalar akciğer, karaciğer ve kemik metastazı açısından değerlendirmelidir (C).
- 10) Ülkemiz koşullarında erken PTx'ler dışında MTK'lerin tümüne SLND önerilir.

(5) Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012; 367 (8): 705-15.

(6) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83 (12): 2638-48.

(7) Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19 (1): 152-161.

(8) Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the

- management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. Thyroid* 2015; 25 (6): 567-610.
- (9) Filetti S, Durante C, Hartl D, et al; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Sep 24. pii: mdz400. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
- (10) Castellone MD, Melillo RM. RET-mediated modulation of tumor microenvironment and immune response in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Endocr Relat Cancer* 2018; 25 (2): T105-T119.
- (11) Ceolin L, Duval MADS, Benini AF, et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26 (9): R499-R518.
- (12) Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Available online: <https://cancer.sanger.ac.uk> (accessed on 13 June 2019).
- (13) Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 2013; 23 (1): 50-57.
- (14) Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, et al. Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004; 14: 468-70.
- (15) Dora JM, Canalli MH, Capp C, et al. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid* 2008; 18 (8): 895-899.
- (16) Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82 (2): 280-285.
- (17) Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (6): 2655-2663.
- (18) Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, Jarzab B, Pacini F, Smit JWA, The European Thyroid Association Task Force. 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2012; 1: 5-14.
- (19) TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf.



SENDROMİK MEDÜLLER TİROİD KANSERİ (MEN 2A, MEN 2B)

Dr. Serdar Şahin^(*)

(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

Özet:

Multipl endokrin neoplazi sendromları arasında bulunan MEN 2A ve MEN 2B klinik belirtileri çeşitlidir ve sıklıkla belirli hormonların aşırı üretimiyle ilişkilidir. Bu sendromlara yaklaşıırken genetiğini tanımak ve bilmek, hastalığın nasıl takip edileceğini ve ne zaman müdahale edilmesi gerektiğini takiplerde özellikle neye dikkat edileceğini anlamak açısından önemlidir. Her belirtiye yönelik tedaviler lokasyona, nüks veya malignite riskine, hormon fazlalığına ve cerrahi morbiditeye bağlıdır. Bu gibi hastalıklara multidisipliner yaklaşmak gerekir. Bu multidisipliner yönetimler arasında mutlaka endokrinologlar, endokrin cerrahları ve genetik uzmanlar olmalıdır.

Abstract:

Clinical manifestations of MEN 2A and MEN 2B, which are among the multiple endocrine neoplasia syndromes, are diverse and often associated with the overproduction of certain hormones. When approaching these syndromes, it is important to recognize and know their genetics in order to understand how to follow the disease and when to intervene and what to pay particular attention to during follow-ups. Treatments for each symptom depend on location, risk of recurrence or malignancy, hormone excess, and surgical morbidity. A multidisciplinary approach is required to such diseases. Among these multidisciplinary managements, there must be endocrinologists, endocrine surgeons and genetic specialists.

Multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2), genel popülasyonda tahmini yaygınlığı 30.000'de 1 olan otozomal dominant bir hastalıktır. MEN 2 iki farklı alt gruba ayrılır: Tip 2A (MEN2A) ve Tip 2B (MEN2B). MEN 2A'nın 4 ayrı varyantı vardır: Klasik MEN2A, Kutanoz liken amiloidozlu (KLA) MEN2A, Hirschsprung hastalığı (HH) olan MEN2A ve Ailesel medüller tiroid kanseri (FMTK)⁽¹⁾. Genetik bozukluk, kromozom 10 üzerindeki RET proto-onkogenini içerir. MEN2A ve 2B, çok yüksek penetrasyona sahip otozomal dominant kalımla kalıtılır. Her iki sendromda da RET protoonkogeninin eksprese edildiği tüm organlarda çok merkezli tümör oluşumu söz konusudur. Tiroid, paratiroid ve adrenal bezler, yaşam beklentisini ve yaşam kalitesini azaltabilecek tümörler geliştirme riski altındadır. En erken evrede teşhis edilen Medüller tiroid kanseri

(MTK) mükemmel prognozu, sporadik ve kalıtsal MTK için erken teşhisin önemini vurgulamaktadır.

Klinik Özellikleri

MEN 2A MTK, Feokromasitoma ve Primer paratiroid hiperplazisi ile karakterizedir. MEN2B, MTK ve Feokromasitoma ile karakterizedir ancak hiperparatiroidizm komponentler arasında bulunmamaktadır^(3,4).

MEN 2A

Multipl endokrin neoplazi tip 2A (MEN 2A) içinde dört varyant vardır:

- Klasik MEN2A
- Kutanoz liken amiloidozu (KLA) olan MEN 2A
- Hirschsprung hastalığı (HH) olan MEN 2A
- Ailesel MTK (FMTK)

MEN 2A'nın klinik belirtileri hangi organların dahil olduğuna bağlıdır ve bu da spesifik RET mutasyonuna bağlıdır. MTK'nin penetrasyonu neredeyse yüzde 100 iken, MEN2A'nın diğer belirtilerinde aile içi değişkenlik oldukça fazladır⁽⁵⁾.

FMTK, MTK'ne güçlü bir yatkınlığın olduğu ancak MEN2A'nın (veya MEN2B) diğer klinik belirtilerinin olmadığı bir MEN2A varyantıdır⁽⁵⁾.

Medüller Tiroid Kanseri

MTK, tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinin nöroendokrin bir tümörüdür. Vakaların çoğu (yüzde 75) sporadiktir, ancak % 25'i aileseldir. MEN 2 hastalarındaki MTK'leri çok merkezlidir ve tiroid bezinin üst üçte birinde yoğunlaşmıştır; bu da parafoliküler hücrelerin normal dağılımını yansıtır⁽⁶⁾. MEN 2 hastalarının neredeyse tümünde, genellikle yaşamın erken dönemlerinde klinik olarak belirgin MTK gelişir⁽¹⁾. MEN2A ile ilişkili MTK indeks vakaların en yüksek insidansı yaşamın 3. on yılındadır ve MEN2B'de genellikle daha erkendir. Spesifik RET mutasyonları, MTK'nin karakteristik yaşa özel penetrasyonu ve ayrıca ekstra-tiroidal belirtilerin karakteristik prevalansı ile ilişkilidir⁽⁷⁾. İndeks vaka olarak teşhis edilirse, MEN2 ile ilişkili MTK'nin klinik sunumu ve belirtileri, sporadik MTK'nin tipik olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkması dışında, sporadik MTK'ninkilere benzerdir. En sık klinik prezentasyon soliter tiroid nodülü veya servikal lenfadenopatidir⁽⁵⁾. İnce iğne aspirasyon biyopsisinde, normal foliküler hücrelerinkinden daha büyük ve daha pleomorfik olan, eksantrik olarak yerleştirilmiş çekirdekler görülür. Sitoplazma hafif granüler olabilir ve genellikle gözyaşı damlası veya sitoplazmik kuyruk şeklinde yapılandırılır. Tanıdan şüpheleniliyorsa kalsitonin için immünohistolojik boyama yapılmalıdır⁽⁵⁾. Ayrıca MEN 2 daha nadir olarak, feokromositoma veya hiperparatiroidizme özgü semptomlar, ishal veya flushing ile de prezente olabilir. Nadir durumlarda MTK, ektopik kortikotropin (ACTH) üretimine bağlı Cushing sendromu ile de prezente olabilir. İlişkili bir hastalığın varlığı veya ailede MEN 2 öyküsü nedeniyle başlatılan, kalsitonin veya DNA testiyle tanımlanan asemptomatik hastalarda, MTK sıklıkla preneoplastik durumu olan C hücresi hiperplazisinde teşhis edilir. Bazal serum kalsitonin konsantrasyonları genellikle tümör kitlesi ile ilişkilidir ve ele gelen tümörü olan hastalarda neredeyse her zaman yüksektir. Küçük tümörleri olan ve C hücre hiperplazisi olan hastalarda değerler normal olabilir ancak kalsiyum veya pentagastrin infüzyonundan sonra aşırı derecede yükselebilir⁽⁸⁾. C hücresi hiperplazisi reaktif formda veya neoplastik formda ortaya

çıkabilir. Neoplastik C hücresi hiperplazisi, C hücresi yuvalarının bazal membranın ötesine uzandığı ve tiroid foliküllerini infiltre edip yok ettiği görüldüğünde teşhis edilir⁽⁹⁾. Reaktif C hücresi hiperplazisinin, C hücresi dışından gelen bir uyarının neden olduğu kabul edilir ve muhtemelen premalign değildir. Hiperparatiroidizm, kronik böbrek yetmezliği, kronik lenfositik tiroidit ve foliküler tiroid tümörleri reaktif C hücresi hiperplazisi ile ilişkilendirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Feokromositoma

Feokromasitoma MEN 2 hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde görülür. Feokromasitoma sıklığı alta yatan spesifik RET mutasyonuna bağlıdır⁽⁹⁾. Bazı RET mutasyonları feokromositomanın daha yüksek penetrasyonu ile ilişkilidir. Örnek olarak, bir çalışmada, RET kodonu 634 mutasyonu olan hastalarda feokromasitoma penetransı 30 yaşında yüzde 25, 50 yaşında yüzde 52 ve 77 yaşında yüzde 88 idi⁽¹⁰⁾. MTK'de olduğu gibi MEN2'de de feokromositomalar sporadik formlardan daha erken ortaya çıkar. Her ne kadar 8 ila 12 yaş gibi erken bir yaşta gelişebilseler de, RET mutasyonuna bağlı olarak ortalama başvuru yaşı 25 ila 32 yıldır⁽¹¹⁻¹³⁾. Feokromasitoma'nın MTK gelişiminden önce gelmesi ve MEN 2'nin ilk belirtisi olması alışılmadık bir durumdur. Düzenli tarama yapılan hastalarda feokromasitomalar genellikle C hücresi hiperplazisi veya MTK'den yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkar⁽¹⁴⁾. Nadiren feokromasitoma MEN 2'nin ilk belirtisi olabilir^(15, 16). Bu tür hastalarda semptomlar sporadik feokromositoma hastalarındakilere benzer şekilde anksiyete atakları, baş ağrısı, terleme, çarpıntı veya taşikardiye içerebilir⁽¹⁷⁾. Feokromasitoma tanısı biyokimyasal testleri ve feokromasitoma tanısı konulduktan sonra görüntüleme çalışmalarını içerir. Feokromositomanın klinik belirtileri ve tanısı ayrı ayrı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sporadik feokromasitomalar neredeyse her zaman tek taraflıdır^(18, 19). Buna karşılık, MEN2'deki feokromasitomaların hastaların yaklaşık yüzde 30 ila 100'ünde iki tarafı olduğu rapor edilmiştir^(11, 17, 19). Bu nedenle MEN 2'de feokromasitoma tanısı konulduktan sonra iki tarafı hastalık olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir. Ekstraadrenal feokromasitoma MEN2'de nadirdir ancak özellikle aksesuar adrenal bezlerde veya ekstraadrenal kromaffin hücrelerde ortaya çıkar^(20, 21).

Primer Hiperparatiroidizm

MEN 2A'daki primer hiperparatiroidizm hemen hemen her zaman multiglandülerdir. Spesifik RET mutasyonuna bağlı olarak MEN 2A'lı hastaların yüzde 10 ila 25'inde rapor edilmiştir^(22, 23). MEN 2A'daki hiperpara-

tiroidizm sıklıkla hafif ve asemptomatiktir. Düzenli tarama yapılan hastalarda hiperkalsemi varlığında serum paratiroid hormonu (PTH) konsantrasyonunun yüksek (veya uygun olmayan şekilde normal) bulunmasıyla tanı konulur.

Diğer İlişkili Hastalıklar

Kutanöz Liken Amiloidozu

Liken planus amiloidoz olarak da adlandırılan KLA, nadir görülen bir cilt rahatsızlığıdır ve hem sporadik hem de ailesel bir hastalık olarak ortaya çıkabilir. Kalıtsal formlar otozomal dominant bir şekilde aktarılır ve bazı ailelerde KLA ile MEN 2A arasında bir ilişki kurulmuştur⁽²⁴⁾.

Hirschsprung Hastalığı

HH, distal kolonik parasempatik pleksusta otonom ganglion hücrelerinin yokluğu ile karakterize olup, kronik obstrüksiyon ve megakolona neden olur⁽⁵⁾.

MEN 2B

Multipl endokrin neoplazi tip 2B (MEN 2B), MTK ve feokromasitoma ile karakterize edilen ancak hiperparatiroidizm ile karakterize olmayan otozomal dominant bir hastalıktır. MTK neredeyse tüm hastalarda görülür. Tümör daha erken yaşta gelişir ve MEN 2A'ya göre daha agresiftir⁽⁶⁾. Ameliyat çoğu zaman tedavi edici değildir. Büyük bir çalışmada, MEN 2B'li hastaların yüzde 50'sinde MTK'den ölüm meydana gelirken, MEN 2A'lı hastaların yüzde 9,7'sinde meydana geldi⁽²⁵⁾. Bu nedenle erken tanı ve korunma çok önemlidir. Genetik tarama ile tanımlanan MEN 2B hastalarında neonatal dönem gibi erken bir dönemde tiroidektomi endike olabilir. Feokromasitoma MEN 2B'li hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde görülür^(1,26). MEN 2B'deki feokromasitomalar sporadik formlardan daha erken ortaya çıkar. Ancak feokromositomanın MTK gelişiminden önce gelmesi ve MEN 2'nin ilk belirtisi olması alışılmadık bir durumdur. MEN 2B sendromu aynı zamanda tipik olarak dudakları ve dili tutan mukozal nöromları ve bağırsak ganglionöromalarını da içerir. MEN 2B'li hastalarda ayrıca gelişim anormallikleri, azalmış üst/alt vücut oranı, iskelet deformasyonları (kifoskolyoz veya lordoz), eklem gevşekliliği, Marfanoid habitus ve miyelinli kornea sinirleri bulunur. Kronik kabızlık ve megakolon da dahil olmak üzere kolonik fonksiyon bozuklukları yaygındır⁽²⁵⁾. Marfan sendromlu hastaların aksine, MEN2B hastalarında ektopi lentis veya aort anormallikleri yoktur⁽⁶⁾.

Tanı

MEN 2'nin kesin tanısı RET dizilimi ile konulur (vakaların %98'inde pozitif)⁽²⁷⁾. Kanıtlanmış patojenik RET germ hattı varyantı olan hastaların birinci derece akrabalarına RET germ hattı varyantları için genetik danışmanlık ve genetik testler önerilmeli, ardından etkilenen bireylerde MEN 2 ile ilişkili tümörler için incelemeler yapılmalıdır⁽¹⁾. MTK'dan şüpheleniliyorsa, MTK'da olduğu gibi tiroid C hücrelerinin primer salgı ürünü olan serum kalsitonin seviyesinin ölçümü önemlidir ve MEN 2 ile ilişkili tümörlerin varlığına ilişkin kapsamlı bir aile öyküsü yapılmalıdır. Ayrıca, MTK olduğu varsayılan vakalarda, sırasıyla adrenal ve noradrenalinden türetilen plazma ve/veya idrar metanefrinleri ve normetanefrinlerin değerlendirilmesiyle ameliyat öncesi feokromasitoma dışlanmalıdır⁽²⁸⁾. Feokromasitoma bulunursa MTK'dan önce tedavi edilmelidir. MEN 2 ile ilişkili feokromasitomalar sadece epinefrin veya epinefrin ve norepinefrin üretir, ancak sadece norepinefrin üretmez⁽²⁹⁾. Bilateral feokromositoma kalıtsal feokromositomanın varlığını oldukça düşündürür. Feokromositomanın klinik belirtileri katekolaminlerin epizodik salgılanmasının bir sonucudur: hipertansiyon, baş ağrısı, terleme, çarpıntı ve solgunluk. Hipertansiyon ayrıca kronik olabilir veya hipotansiyon atakları hipertansif krizlerle birlikte de olabilir. 4. dekattan önce hipertansiyon veya antihipertansif ilaçlara dirençli hipertansiyon feokromositoma arayışına yol açmalıdır. MTK tanısı alan ve metastatik hastalık şüphesi olan hastalarda 18F-FDOPA-PET/BT ekstra tiroid odaklarının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Ayrıca 18F-FDOPA feokromasitomaların tespitinde yüksek duyarlılığa sahiptir^(30, 31). Primer hiperparatiroidizm MEN 2B'nin bir özelliği değildir. Görünüşte sporadik MTK, feokromasitoma, kutanöz liken amiloidozu olan tüm vakalarda ve Hirschsprung hastalığı olan bebeklerde genetik test önerilmelidir^(32, 33).

Genetik Test

RET proto-onkogenine yönelik genetik test, yüksek riskli, orta riskli veya düşük riskli mutasyonlar gibi indeks hastada mevcut olan belirli bir mutasyon tipini teşhis etmek ve tanımlamak için kullanılır. Mutasyonların türü yalnızca hastalığın ekspresyonunu ve penetrasyonunu belirlemekle kalmaz, aynı zamanda tüm aile üyelerindeki olası tüm mutasyonları test etme ve ilişkili tümörler için tarama sürecinin ne zaman başlatılacağını ve profilaktik cerrahinin ne zaman yapılacağını da belirler⁽³⁴⁾.

MEN 2A şüphesi olan indeks hasta için, tüm eksonlar, ekzon 10 ve 11'deki en yaygın mutasyona uğramış kodonlardan başlayarak ve ardından negatifse sırayla 8, 13, 14, 15 ve ekzonlara ilerleyerek sıralanmalıdır. Germ

hattı mutasyonu bulunmazsa, yalnızca küçük bir kalıtsal MTK riski kalır. Bu durumda, RET kodlama bölgesinin tamamının sekanslanması, bir RET mutasyonunu tanımlamak için bir seçenektir⁽¹⁾.

MEN 2B fenotipine sahip indeks hasta için ilk test, ekzon 16'daki RET kodonu M918T mutasyonu için ve negatifse ekzon 15'teki A883F mutasyonu için yapılmalıdır. Hiçbir mutasyon tanımlanmazsa, tüm RET kodlama bölgesinin sekanslanması gerekir⁽¹⁾.

Genetik testin dikkate alınabileceği diğer durumlar⁽³⁵⁾:

- Kanıtlanmış germ hattı RET mutasyonu olan bir hastanın birinci derece akrabaları
- Bebekleri veya küçük çocukları MEN 2B'nin klinik özelliklerine sahip olan ebeveynler
- KLA'lı hastalar
- Bebeklerinde veya küçük çocuklarında Hirschsprung hastalığı olan aileler

Tedavi

MTK

MEN 2A hastalarında genellikle iki taraflı ve pre-neoplastik C hücre hiperplazisi de dahil olmak üzere çok merkezlidir⁽³⁵⁾. MEN 2B'deki hastalık MEN 2A'dan daha agresif olabilir⁽³⁵⁾. Her sendromda hastalığın agresifliği mutasyonun türüne bağlıdır. MEN 2B'ye yatkınlığı olan hastalar için, bu tür hastalarda 1 yaşından hemen sonra metastatik hastalık rapor edildiğinden, lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total profilaktik tiroidektomi 1 yaşında yapılmalıdır. Herhangi bir kanıt olmasa bile lenf nodları çıkarılır⁽³⁶⁾. Yüksek riskli MEN 2A mutasyonu olan hastalar için 5 yaşında lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total tiroidektomi yapılmalıdır. Orta riskli mutasyonları olan hastalar için ameliyat geç çocukluk veya erken yetişkinlik dönemine kadar beklenbilir. MTK'nın kalıtsal formlarının iki taraflı ve çok merkezli yapısı dikkate alındığında total tiroidektomi tek yoldur. Ameliyattan önce feokromositoma varlığının dışlanması zorunludur ve varsa öncelikle çıkarılması gerekir⁽³⁷⁾.

Postoperatif Takip

MTK nedeni ile opere olan hastaların operasyon sonrası takiplerinin dikkatli ve düzenli bir şekilde yapılması gerekir. Bu açıdan bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Ameliyat sonrası ötiroidizmin sağlanması için tiroid hormon tedavisinin başlanması gerekir, ancak C hücreleri TSH'ya duyarlı olmadığından dolayı supresyon dozlarına gerek yoktur. Takiplerde serum kalsitonin ve CEA düzeylerinin düzenli aralıklarla ile takip edilmesi gerekir⁽⁶⁾. Boyun ultrasonu, özellikle serum kalsitonin düzeyi yükselmişse yapılması gerekir. Bunun yanı-

da, kalsitonin 150 pg/mL'den büyükse ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca eşlik eden epitelyal hücre kaynaklı diferansiye tiroid kanserinin bulunmadığı MTC'li hastalarda postoperatif radyoyot tedavisine gerek yoktur⁽⁵⁾.

Feokromositoma

MEN 2A'lı hastaların yaklaşık %40'ında ve MEN 2B'li hastaların yaklaşık %50'sinde feokromositoma gelişir ve bu feokromositoma sporadik formlarından ziyade iki taraflı ve çok merkezli olma ihtimali yüksektir. Bilateral feokromositoma veya tek taraflı hastalığı olan ancak aile üyelerinden birinde agresif iki taraflı tümör öyküsü olan hastalarda, iki taraflı adrenalektomi önerilir⁽³⁵⁾.

Tek taraflı feokromasitoma ve kontralateral bezleri normal görünen hastalarda, tek taraflı adrenalektomi uygulanıp karşı tarafta tümör gelişen hastalarda daha sonra metastatik feokromasitoma ihtimali minimum düzeyde bulunduğu ve hatta ölüm bile bildirilmediği için tek taraflı adrenalektomi önerilmektedir⁽³⁸⁾.

Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizmin MEN 2A ile yalnızca %10 ile %25 ilişkisi vardır ve MEN 2B ailelerinde hiç görülmez. Hastalığın genellikle hafif olması, geç ortaya çıkması ve sıklıkla klinik olarak belirsiz olması nedeniyle asemptomatik hastalarda profilaktik paratiroidektomi önerilmez⁽³⁵⁾. Kötüleşen hiperkalsemi, kemik kaybı ve böbrek yetmezliği gelişen hastalara cerrahi uygulanır. Bu nedenle bezin çıkarılması yerine hasta her 1 veya 2 yılda bir serum kalsiyumu, kreatinin ve kemik yoğunluğu açısından izlenir⁽³⁵⁾. Hastalık genellikle multiglandüler olup paratiroidektomi yalnızca hastalık klinik olarak belirgin ve ilerleyici hale geldiğinde yapılır. Yine hasta eş zamanlı feokromasitoma açısından taramalı ve varsa paratiroidektomiden önce adrenalektomi yapılmalıdır⁽³⁵⁾.

Cerrahi Yaklaşım

Bilinen veya şüphelenilen MEN2A hastalarında tüm bezleri bulmak amacıyla çift taraflı boyun eksplorasyonu her zaman yapılmalıdır. Bunun ötesinde ideal cerrahi yaklaşım konusunda tartışmalar mevcuttur. Seçenekler arasında⁽¹⁾: - Hiperfonksiyone paratiroid dokusunun uzaklaştırıldığı belgelenmek için serum PTH seviyelerinin intraoperatif izlenmesiyle birlikte yalnızca gözle görülür şekilde büyümüş bezlerin rezeksiyonu, - Bir bezi veya bezin bir parçasını yerinde bırakarak subtotal paratiroidektomi, - Yüksek hipoparatiroidizm riski taşıyan hastalarda önkol grefti ile birlikte total paratiroidektomi.

KAYNAKLAR

- (1) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567.
- (2) Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 2.
- (3) Mulligan LM, Eng C, Healey CS, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994; 6: 70.
- (4) Mulligan LM, Ponder BA. Genetic basis of endocrine disease: multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1989.
- (5) [(Douglas W Ball. Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2. UptoDate) Access date 02/01/2024].
- (6) Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 137.
- (7) Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, et al. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 596.
- (8) Parthemore JG, Bronzert D, Roberts G, Defetos LJ. A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 108.
- (9) Siqueira DR, Ceolin L, Ferreira CV, et al. Role of RET genetic variants in MEN2-associated pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 821.
- (10) Imai T, Uchino S, Okamoto T, et al. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol* 2013; 168: 683.
- (11) Thosani S, Ayala-Ramirez M, Palmer L, et al. The characterization of pheochromocytoma and its impact on overall survival in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1813.
- (12) Machens A, Lorenz K, Dralle H. Peak incidence of pheochromocytoma and primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia 2: need for age-adjusted biochemical screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E336.
- (13) Rowland KJ, Chernock RD, Moley JF. Pheochromocytoma in an 8-year-old patient with multiple endocrine neoplasia type 2A: implications for screening. *J Surg Oncol* 2013; 108: 203.
- (14) Utiger RD. Medullary thyroid carcinoma, genes, and the prevention of cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 870.
- (15) Kinlaw WB, Scott SM, Maue RA, et al. Multiple endocrine neoplasia 2A due to a unique C609S RET mutation presents with pheochromocytoma and reduced penetrance of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 676.
- (16) Pigny P, Cardot-Bauters C, Do Cao C, et al. Should genetic testing be performed in each patient with sporadic pheochromocytoma at presentation? *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 227.
- (17) Pomares FJ, Cañas R, Rodriguez JM, et al. Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 195.
- (18) Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 1993; 329: 1531.
- (19) Webb TA, Sheps SG, Carney JA. Differences between sporadic pheochromocytoma and pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia, type 2. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 121.
- (20) Evans DB, Lee JE, Merrell RC, Hickey RC. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2. Appropriate management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 167.
- (21) Lips CJ, Minder WH, Leo JR, et al. Evidence of multicentric origin of the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2a (Sipple's syndrome) in a large family in the Netherlands. Diagnostic and therapeutic implications. *Am J Med* 1978; 64: 569.
- (22) American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565.

- (23) Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *Groupe D'étude des Tumeurs à Calcitonine. J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 487.
- (24) Gagel RF, Levy ML, Donovan DT, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2a associated with cutaneous lichen amyloidosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 802.
- (25) Wells SA Jr, Dilley WG, Farndon JA, et al. Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1248.
- (26) O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995; 118: 936.
- (27) D. Taieb, E. Kebebew, F. Castinetti, C.C. Chen, J.F. Henry, K. Pacak, Diagnosis and preoperative imaging of multiple endocrine neoplasia type 2: current status and future directions, *Clin. Endocrinol.* 81 (3) (2014) 317-328.
- (28) R. D'arr, M. Kuhn, C. Bode, S.R. Bornstein, K. Pacak, J.W.M. Lenders, G. Eisenhofer, Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review, *Endocrine* 56 (3) (2017) 495-503.
- (29) K. Pacak, G. Eisenhofer, I. Ilias, Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome, *Hormones (Athens, Greece)* 8 (2) (2009) 111-116.
- (30) D. Taieb, E. Kebebew, F. Castinetti, C.C. Chen, J.F. Henry, K. Pacak, Diagnosis and preoperative imaging of multiple endocrine neoplasia type 2: current status and future directions, *Clin. Endocrinol.* 81 (3) (2014) 317-328.
- (31) M. July, P. Santhanam, L. Giovannella, G. Treglia, Role of positron emission tomography imaging in Multiple Endocrine Neoplasia syndromes, *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 38 (1) (2018) 4-9.
- (32) R.T. Kloos, C. Eng, D.B. Evans, G.L. Francis, R.F. Gagel, H. Gharib, J.F. Moley, F. Pacini, M.D. Ringel, M. Schlumberger, S.A. Wells Jr., Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association, *Thyroid* 19 (6) (2009) 565-612.
- (33) A.L. Traugott, J.F. Moley, Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical manifestations and management, *Cancer Treat. Res.* 153 (2010) 321-337.
- (34) Lips CJ, Höppener JW, Thijssen JH. Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *Ann Clin Biochem.* 2001 May;38 (Pt 3): 168-79.
- (35) Yasir M, Mulji NJ, Kasi A. Multiple Endocrine Neoplasias Type 2. 2023 Aug 14. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30085596.*
- (36) Bütter A, Gagné J, Al-Jazaeri A, Emran MA, Deal C, St-Vil D. Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan; 42 (1): 203-6.
- (37) Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW, Aglen JV, Robinson BG. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Dec; 63 (6): 636-41.
- (38) O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery.* 1995 Dec; 118 (6): 936-42.



SPORADİK MEDÜLLER TİROİD MİKROKARSİNOMA

Dr. Hüsnü Aydın⁽¹⁾, Dr. Ahmet Cem Dural⁽²⁾

(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

(2) İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
LIV Hospital Ulus & Vadistanbul Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Diferansiye tiroid kanserlerine oranla daha nadir görülen ancak daha agresif bir tümör olan medüller tiroid karsinomu (MTK), nörol krest orjinli parafoliküler C hücrelerinden köken alır. Hastalığın erken dönemlerinde lenf nodlarına metastaz yapma potansiyeli olan MTK'ları %25-30 kalıtsal geçiş gösterirken %75-80 oranında sporadik olarak görülmektedir. Maksimum çapı 1 cm veya daha küçük olan tümörler, medüller tiroid mikrokarsinomu (MikroMTK) olarak tanımlanır. MikroMTK'ları nadir olarak görülen, önemli klinik antitelerdir ve görülme sıklığı artmaktadır.

Abstract:

Medullary thyroid cancer (MTC), a rarer but more aggressive tumor than differentiated thyroid cancers, originates from parafollicular C cells of neuro crest origin. MTCs, which have the potential to metastasize to lymph nodes in the early stages of the disease, are inherited in 25-30% and sporadic in 75-80%. Tumors with a maximum diameter of 1 cm or less are defined as medullary thyroid microcarcinoma (MicroMTC). MicroMTCs are rare, important clinical entities and their incidence is increasing.

Tanım:

Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid dokusunun %1'lik kısmı olan ve nöral krest orjinli parafoliküler C hücrelerinden köken alır⁽¹⁾. Medüller tiroid mikrokarsinomu (MikroMTK)'nın şu anda kabul edilen tanımı, 1 cm veya daha küçük tümör boyutu şeklindedir⁽²⁾. Bu tümörler Amerikan Kanser Komitesi (The American Joint Committee on Cancer -AJCC-)’ne göre T1a olarak evrelenmektedir⁽³⁾.

Hastalığın erken dönemlerinde lenf nodlarına metastaz yapma potansiyeli olan MTK'lar %25-30 kalıtsal geçiş gösterirken %75-80 oranında sporadik olarak görülmektedir^(1,4).

MikroMTK'nin sporadik olarak kabul edilmesi için ise aşağıdaki kriterleri karşılaması gerekmektedir⁽⁵⁾;

1) İzole MTK olması (beraberinde feokromasitoma veya hiperparatiroidizm olmaması)

2) Ailesel MTK veya MEN2 öyküsü olmaması

3) Tümörün tek taraflı olması

4) İki taraflı C hücre hiperplazisinin olmaması

C hücre hiperplazisi santimetre kare başına 30 ila 50'den fazla C hücresinin varlığı olarak tanımlanmıştır. MTK hastalarında, C hücresi hiperplazisinin mikroMTK'na ve daha sonra büyük ölçüde invazif makroskopik MTK'na ilerlediği bilinmektedir^(5,7).

MTK'larının biyolojik davranışındaki farklılıklar bu tanımlamanın hastalığın seyrini ile ilgili öngöründe bulunmamızı engeller. Çünkü diferansiye tiroid kanserlerinin aksine MTK mikrokarsinomu ve makrokarsinomun klinikopatolojik özelliklerinin ve prognozunun da farklı olup olmadığı açıktır⁽⁶⁾.

Bu tanımım 0,5 cm'den küçük tümörler için yeniden tanımlanması gerektiğini savunan çalışmalar olduğu gibi mikroMTK'nun daha büyük kanserlerden farklı

bir biyolojiye sahip olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^(4, 6). Bu çalışmaların hem sporadik hem de kalıtsal kanserleri içermesi ise klinik etkinliklerini kısıtlamaktadır.

İnsidans:

Papiller Tiroid kanserlerinin dünya çapında artan görülme sıklığına benzer şekilde MTK'nun sıklığında da bir artış görülmektedir⁽⁸⁾. Tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturan MTK'ları tiroid kanserlerinden ölümlerin %8,6'sını oluşturmaktadır^(9, 10). MikroMTK'ları ise tüm medüller tiroid kanserlerinin %20'sini oluşturmakta ve gerek tiroidektomi sayılarındaki artış gerek genetik taramaların kullanımı sıklığındaki artışa bağlı olarak görülme sıklığı giderek artmaktadır⁽⁸⁾.

Kazure ve ark.'ları 1988- 2007 yılları arasında tüm MTK olguları içinde mikroMTK oranının %39 arttığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada 45 yaş üstü, kadın ve beyaz ırkta mikroMTK'larının daha sık görüldüğünü saptamışlardır⁽⁸⁾.

MTK insidansındaki artışlar bir taraftan hastalığın agresif seyri göz önünde bulundurulduğuna erken tanı konularak etkin cerrahi tedavi ile kür sağlamanın önemini ortaya koyarken diğer taraftan otopsi serilerinde üzerinde çalışmalarda mikroMTK oranının %0,14 ila %0,42 arasında olması hastalığın doğal seyrini tahmin etmeyi güçleştirmekte ve erken tanı için tarama yöntemlerinin maliyet etkinliği konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır⁽¹¹⁾.

Genetik Mutasyonlar:

MTK'ları sporadik olarak görülebileceği gibi, kalıtsal olarak Tip 2 Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromları olan MEN2A ve MEN2B'nin bir bileşeni şeklinde veya ailesel MTK olarak da görülebilir⁽⁹⁾. 10q11.2 kromozomunda bulunan RET (RE-arranged during Transfection) proto-onkogeni, tirozin kinaz ailesinden bir transmembran reseptörünü kodlar. Kalıtsal MTK'lu hastaların hemen hemen tümünde görülen germline RET mutasyonu sporadik MTK'larının yaklaşık %50'sinde somatik (kalıtsal olmayan), %1-7'sinde germline (kalıtsal) RET mutasyonları şeklinde görülmektedir⁽¹⁰⁾.

Bu nedenle MTK nedeni ile başvuran tüm hastalara germline RET mutasyonu değerlendirilmesi önerilmektedir⁽⁹⁾. Somatik RET mutasyonları olmayan sporadik MTK'larının %18-80'inde ise HRAS, KRAS veya nadiren NRAS'ın somatik mutasyonları görülmektedir^(12, 13).

Klinik:

Sporadik MTK'ları genellikle 40-60 yaşları arasında ve ele gelen kitle ile ortaya çıkar. Soliter tiroid nodülü

ya da multinodüler guatr şeklinde görülebilirler. Genelde tek taraflıdır ancak bilateral olma olasılığı %20'dir. Nöroendokrin kökeninden dolayı tümör yüküne bağlı olarak flushing ve diyare ile birliktelik gösterebilirler. Geç bir belirti olan ele gelen kitle ile başvuran hastalarda tanı anında %70'inde servikal metastaz, %10 ise uzak metastaz bulunmaktadır⁽¹⁴⁾.

MikroMTK hastalarında tümör boyutu ve ekstra tiroidal uzanım lenf nodu metastazını belirleyen iki bağımsız risk faktörüdür. Üç yüz on mikroMTK hastasını içeren bir çalışmada MikroMTK hastalarının %31'inde tümörün multisentrik olduğu ve %7,8'inde ekstra tiroidal uzanım gösterdiği görülmüştür. En az bir lenf nodu çıkarılan 176 hastanın alt grup analizinde, %37 oranında lenf nodu metastazı saptandığı görülmüştür. Hastaların %11,4'ünde 10'dan fazla lenf nodu metastazı saptanmış olması mikroMTK'ların agresifliği konusunda önemli bir veridir⁽⁷⁾.

Tanı:

Tüm tiroid nodülleri ve kanserleri için olduğu gibi en önemli tanısal görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)'dir. MTK için spesifik bir USG bulgusu olmakla birlikte genellikle tiroidin üst yarımında yerleşen (C hücrelerinin yerleşimine bağlı) hipoekoik nodül şeklinde görülürler. Nodül içinde amiloid birikimi veya kalsifikasyon nedeni ile hiperekoik odak gözlemlenebilir⁽¹⁵⁾. Bununla beraber, papiller tiroid kanserinin aksine mikrokalsifikasyon sık rastlanan bir bulgu değildir.

Tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi gereklidir. Nükleer kromatinde nöroendokrin tümör hücrelerine özgü tuz biber görünümünün varlığı spesifik olmasa da tanıya yardımcıdır. Ayrıca aspirasyon örneğinde kalsitonin ölçümü ve immün boyamada tiroglobulin negatif iken kalsitonin, kromogranin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) pozitifliği tanı için önemlidir⁽¹⁶⁾.

MTK tanısı alan hastalarda detaylı fizik muayene ve boyun USG yapılmalı, serum Kalsitonin ve CEA düzeyleri belirlenmeli ve RET germline mutasyonu için genetik test yapılmalıdır. Kalıtsal MTK saptanan hastalarda Feokromositoma ve Primer Hiperparatiroidi varlığı dışlanmalıdır.

Boyunda yaygın hastalığı olanlarda, bölgesel veya uzak metastazı olan hastalarda ve kalsitonin düzeyi 500 pg/mL'nin üzerinde olan tüm hastalarda boyun ve toraksa yönelik intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), trifazik karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer manyetik rezonans (MRG) ve kemik sintigrafisi önerilmektedir. Uzak metastazların varlığını tespit etmek için Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)/BT (FDG-PET/BT veya F-DOPA-PET/BT) ise önerilmektedir^(9, 14).

Tümör Belirteçleri:

Tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan Kalsitonin ve CEA, MTK'nun tanısında kullanılan değerli tümör belirteçleridir ve serum konsantrasyonları tümör boyutu ile ilişkilidir⁽⁹⁾. Nodüler tiroid hastalığı olan kişilerde rutin kalsitonin taraması yapılması %0,3-0,4 oranında mikroMTK saptanmasını sağlaması nedeniyle önemlidir⁽¹⁶⁾. Bu sayede hastalık ameliyat öncesi dönemde erken evrelerde tespit edilebilir ve radikal bir cerrahi ile tedavi edilebilmesi mümkün olabilir. Alman Endokrinoloji Derneği⁽¹⁷⁾ ve Avrupa Tiroid Birliği⁽¹⁸⁾ nodüler guatr hastalarında rutin kalsitonin taramasını önerirken, Amerikan Tiroid Birliği (ATA), maliyet ve kanıtlanmamış fayda etkinliği nedeniyle kalsitonin taramasının ne lehine ne de aleyhine tavsiyede bulunmamaktadır⁽⁹⁾.

Ülkemizde ise Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından 2023 yılında güncel baskısı yayınlanan 'Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu' tiroid nodülü bulunan tüm hastalarda rutin kalsitonin ölçümünü önermemekle birlikte nodüler guatr nedeniyle ameliyatı planlanan tüm hastalarda ameliyat öncesi kalsitonin ölçümünü önermektedir⁽¹⁴⁾.

Almanya'da 2004 yılından itibaren başlayan kalsitonin taraması sayesinde MTK'lu hastaların ortalama tümör boyutlarında azalma tespit edilmiştir. Kalsitonin taraması sayesinde tümörü erken evrede saptamanın biyokimyasal küre oranlarını USG'den daha fazla artıracaklarını gösteren çalışmalar mevcuttur^(18, 19).

Sporadik mikroMTK için total tiroidektomi uygulanması gereken bazal kalsitonin değerleri kadınlar için 20 pg/ml ve erkekler için 80 - 100 pg/ml veya her iki cinsiyet için de 50 - 100 pg/ml olarak önerilmektedir⁽¹⁹⁾.

Tedavi:

MTK'lar agresif tümörlerdir, radyoaktif iyodu konstantre etmedikleri için tedavinin temelini cerrahi oluşturur. Tümör çapı küçük olsa dahi lokal invazyona ve lenfatik metastaza yatkındırlar^(3, 8, 18). Bu nedenle pek çok çalışma sporadik mikroMTK için tedavi planı makroMTK'larından farklı olmaması yönünde görüş bildirmiştir^(8, 20, 21).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 yılı tiroid kanseri kılavuzunda mikroMTK tedavi yaklaşımı makrokanserlerden ayrılmış olsa da total tiroidektomiye santral boyun diseksiyonunun eklenebileceğini belirtmiştir. Ameliyat sonrası saptanan MTK'ları için tedavi planı yapılırken öncelikli olarak germline RET mutasyonu analizi yapılarak tedavi planı oluşturulması önerilmektedir.

RET mutasyon analizi tespit edilmeyen sporadik MTK'nda kalsitonin ve CEA ölçümleri normal seviyelerde ise ve boyun USG'sinde lenf nodu metastazı lehine bulgu yoksa ek cerrahi tedavi önerilmemektedir⁽³⁾.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, 0,5 cm'den küçük mikroMTK'lar için tamamlayıcı tiroidektomi gerekmebileceği, ancak 0,5-1 cm boyutundaki mikroMTK'ların makroMTK'lar ile benzer şekilde değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir^(6, 19).

Tedavi planlamasında güncel literatürde farklı sonuçlar bulunması, tümörün öngörülemez seyri dolayısı ile belirsizlikler mevcut olmasına karşın 2022 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tümörün proliferatif aktivitesine göre (mitoz sayısı, Ki67 indeksi ve nekroz) bir sınıflandırma için konsensüs geliştirmişler ve bu sınıflandırmanın kullanılmasını önermişlerdir. Buna göre; mitotik indeks >5 / 2mm3 olması, Ki67 indeksi >%5 olması veya nekroz varlığı kriterlerinden herhangi birinin olması yüksek grad, hiçbirinin olmaması ise düşük grad olarak kabul edilmiştir. Klinik sonuçlarını görmek için geniş serilere ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç olmakla beraber tedavi planlamasına yardımcı olabileceği öngörülmektedir^(22, 23).

Prognoz:

Prognoz hastanın tanı anındaki yaşı, erkek cinsiyet, lokal tümör invazyonunun varlığı, lenf nodu metastazlarının varlığı ve uzak metastazların varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Prognozu belirleyen bağımsız risk faktörleri ise yaş ve hastalığın evresidir^(9, 24).

Beş yıllık sağkalım oranları %83-89 olan MTK'nda metastatik hastalık saptanması durumunda bu oranlar ne yazık ki %36-51'e düşmektedir^(3, 9). MTK'larının 10 yıllık sağkalım oranları %69-89 arasındadır. Evre I, II, III ve IV MTK'lı hastalarda on yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %93, %71 ve %21'dir^(9, 24).

Kim ve ark'larının 2017 yılında yayımlamış oldukları makroMTK ve mikroMTK'lara ait verilerin karşılaştırıldığı metaanalizde mikroMTK'ların makroMTK'lara oranla daha iyi bir hastalıklı sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir⁽²¹⁾. Sporadik ve kalıtsal mikroMTK'ların karşılaştırıldığı subgrup analizinde bazal kalsitonin seviyesi ve servikal lenf nodu metastazı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak yine aynı makalede sporadik mikroMTK'larda kalıtsal mikroMTK'lara göre uzak metastaz oranının daha fazla olduğu ortaya konulmuştur⁽²¹⁾.

Sonuç:

MikroMTK'lar nadir olarak görülen, önemli klinik antitelerdir ve görülme sıklığı artmaktadır. Beklenen-

den yüksek oranda lenf nodu tutulumuna neden olmaları ve makroMTK'lardan prognoz açısından net olarak ayırt edilememeleri nedeni ile ameliyat öncesi teşhis edilmeleri durumunda, güncel kılavuzların önerileri doğrultusunda tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu uygulanması lokal nüks oranını azaltmak ve hastalığı kontrol altına almak açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

- (1) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83 (12): 2638-48.
- (2) Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Aug; 20(8): 925-951.
- (3) Rosen JE, Lloyd RV, Brierley JD, et al. Thyroid medullary. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017; 891-901.
- (4) Kesby N, Mechera R, Fuchs T, et al. Natural History and Predictive Factors of Outcome in Medullary Thyroid Microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18; 108 (10): 2626-2634.
- (5) Beressi N, Campos JM, Beressi JP, et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid*. 1998 Nov; 8 (11): 1039-44.
- (6) Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, Tuttle RM, Shaha AR. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol*. 2009 Oct; 16 (10): 2875-81.
- (7) Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 425-427.
- (8) Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. *Cancer*. 2012 Feb; 118 (3): 620-7.
- (9) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25 (6): 567-610.
- (10) Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, Senviratne S. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review. *J Int Med Res*. 2022; 50 (7): 3000605221110698.
- (11) Valle LA, Kloos RT. The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (1): E109-E113.
- (12) Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell*. 1985; 42: 581-588.
- (13) Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013; 23:50-57.
- (14) *Medüller Tiroid Kanseri, TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023*. ISBN: 978-605-66410-3-9. 7. Baskı: Mayıs 2023; 201-215.
- (15) Brumund KT, Mansel SJ. Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands, In Randolph GW (Ed.), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Third Edition*, Philadelphia, Elsevier Inc, 2021, 132-148.
- (16) Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan; 89 (1): 163-8.
- (17) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 787-803.
- (18) Karges W, Dralle H, Raue F, et al. German Society for Endocrinology (DGE), Thyroid Section. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence based consensus recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112: 52-58.
- (19) Machens A, Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 May; 97 (5): 1547-53.

- (20) Wu X, Li B, Zheng C. Clinicopathological characteristics and prognosis of medullary thyroid microcarcinoma: a tumor with a similar prognosis to macrocarcinoma. *Eur J Med Res*. 2023 Nov 28; 28 (1): 546.
- (21) Kim JH, Pyo JS, Cho WJ. Clinicopathological Significance and Prognosis of Medullary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2017 Oct; 41 (10): 2551-2558.
- (22) Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: a validated grading system for medullary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022; 40 (1): 96-104.
- (23) Kesby N, Mechera R, Fuchs T et al. Natural History and Predictive Factors of Outcome in Medullary Thyroid Microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18; 108 (10): 2626-34.
- (24) Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2010 8: 549-556.



MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME NE ZAMAN? HANGİ GÖRÜLTÜLEME? NEDEN?

Dr. İsmail Cem Sormaz(*)

(*) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Özet:

Tiroid bezinde yer alan parafoliküler C hücrelerinden gelişen medüller tiroid kanseri (MTK) için günümüzde en uygun tedavi seçeneği cerrahidir. Sporadik MTK'lı hastaların yüzde 20'si ve kalıtsal MTK'lı hastaların neredeyse tamamı (%97) bilateral veya multifokal tiroid hastalığına sahiptir. Erken dönemde boyun lenf bezleri metastazına eğilimli olan MTK'da uzak organ metastazları da azımsanmayacak orandadır. Ameliyat öncesi biyopsi ve biyokimyasal markırlarla (kalsitonin, CEA) tanı konulsada lokal yayılımı, uzak organ metastazlarının yerlerini, operability ve ameliyat genişliğini belirlemede görüntüleme yöntemlerinin yeri tartışılmazdır. Bu makalede MTK'da hangi görüntüleme yönteminin ne zaman ve neden seçilmesi gerektiğini seçmemiz gerektiğini aydınlatmaya çalıştık.

Abstract:

Surgery is currently the most appropriate treatment option for medullary thyroid cancer (MTC) that develops from parafollicular C cells in the thyroid gland. Twenty percent of patients with sporadic MTC and almost all patients with hereditary MTC (97 percent) have bilateral or multifocal thyroid disease. MTC is prone to metastasis to the neck lymph nodes in the early stages and distant organ metastases are also common. Although the diagnosis is made with preoperative biopsy and biochemical markers (calcitonin, CEA), the role of imaging methods in determining local spread, the location of distant organ metastases, operability, and the extent of surgery is indisputable. In this article, we tried to clarify when and why we should choose which imaging modality should be selected in MTC.

Cerrahi öncesinde sitopatolojik ve biyokimyasal olarak medüller tiroid kanseri (MTK) tanısı alan bir olguda, yeterli değerlendirmelerin yapılması olgunun tedavisini yönlendirmede çok önemlidir. MTK'da görüntüleme yöntemleri; ameliyat öncesi ve sonrası dönemde farklı önemlere sahiptir. Ameliyat öncesi uygulanılacak cerrahinin genişliğini belirlemede ve uzak metastazların tespitinde, ameliyat sonrasında ise nüksün belirlenmesi biyokimyasal belirteçlerle (kalsitonin, CEA) beraber kullanılır.

Tiroid nodüllerinin tiroid kanseri riski ile ilişkili çeşitli USG özellikleri (örn. hipoekojenite, mikrokalsifikasyonlar,...) vardır. Ancak, tiroid kanseri için

patognomonik olan hiçbir USG özelliği yoktur. Ayrıca, nodüllerin şüpheli USG özelliklerini değerlendiren çalışmaların çoğu papiller tiroid kanserine (PTK) odaklanmıştır. Trimboli ve ark.'nın sitopatolojik olarak MTK ve PTK olduğu kanıtlanan nodüllerin ultrasonografik özelliklerini inceleyen 12 vakalık MTK grubu ile 39 vakalık PTK grubunu karşılaştırdığı retrospektif çalışmada, hipoekojenite ve mikrokalsifikasyonun PTK grubunda sırasıyla %69,2 ve 69,2 olduğu, MTK grubunda ise %50 ve 16 olduğu⁽¹⁾. En az bir şüpheli ultrason özelliğinin varlığı MTK'lı hastalarda (yüzde 58,3) ve iyi huylu nodülleri olan kontrollerde (yüzde 55,5) neredeyse eşitken, PTK'lı hastalarda (yüzde 100)

önemli ölçüde daha sıkı. Fakat, hipoekojenitenin %50 ile 89 ve mikrokalsifikasyonların da % 30 ile 70 oranını bildiren seriler^(2,4) ve MTK ile PTK arasında ekojenite veya kalsifikasyonların (varlığı veya türü) açısından bir fark olmadığını gösteren seriler de mevcuttur^(3,4). Makrokalsifikasyon oranları %16 ile 30 oranında bildirilmiştir^(1,3,4).

Patognomonik bir veri olmamasına rağmen boyun-daki bir kitle ve bir tiroid nodülünün ilk değerlendirilmesinde, karakterizasyonunda ve lokalizasyonunda USG hala altın standart görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodülü ile başvuran bir hastaya mutlaka detaylı ve dikkatli bir USG yapılmalıdır. Boyunda metastatik lenf nodu açısından preoperatif dönemde boyun USG santral ve lateral lenf nodu kompartmanları araştırılarak varsa lenf bezlerinin haritalanması önerilir. Ayrıca ameliyat sonrası takipte de biyokimyasal belirteçler ile birlikte kullanılır. Nüks durumunda sitopatolojik inceleme, kalsitonin wash-out, lezyonun ROLL-MOLL gibi yöntemlerle işaretlenmesinde kullanılabilir.

Ameliyat öncesi dönemde Kalsitonin (KT) değeri >500 pg/mL ve USG'de boyun lenf nodu metastazı olan hastalarda metastatik MTK olasılığı yüksektir ve akciğer, karaciğer ve kemik metastazı açısından değerlendirmeler yapılmalıdır⁽⁵⁾. Bu durumda, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), boyun BT, üç fazlı kontrastlı karaciğer BT veya kontrastlı karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRI), aksiyal MRI ve kemik sintigrafisini içeren kesitsel görüntülemeler ile değerlendirme yapılmalıdır.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), çapı 1 cm'den büyük olan servikal ve mediastinal lenf nodlarının tespitinde önemli bir rol oynar. Genellikle her iki akciğerde birden fazla ve yaygın olan ve sıklıkla küçük boyutlu olan akciğer metastazlarının saptanmasında en sensitif görüntüleme yöntemidir. Ayrıca sıklıkla osteolitik veya mixt tipte olan kemik metastazlarının tanısında da kullanılabilir. Multifazik kontrastlı BT, yüksek vaskülarizasyon paternine sahip karaciğer metastazlarının erken tanımlanmasında katkıda bulunabilir⁽⁶⁾.

Farklı sekanslar ve gadolinyumlu magnetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin, karaciğer ve kemikleri, özellikle de aksiyal iskeleti görüntülemek için tercih edilen tekniktir⁽⁷⁾. Ayrıca boyun ve mediastende hastalığın boyutunun tanımlanmasına da kullanılabilir. Karaciğer MRG'si, karaciğer metastazlarının tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavisi sırasında özellikle yararlıdır çünkü bu metastazların multifazik kontrastlı BT taramasında görüntülenmesi zor olabilir. Bu nedenler-

le, MTC hastalarının çeşitli serilerinde tüm vücut MRG kullanılmıştır⁽⁸⁾.

Klasik kesitsel morfolojik görüntüleme yöntemleri-ne (MRG ve BT) göre nispeten daha yeni olan ve daha geç kullanılmaya başlanan fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin (Pozitron Emisyon Tomografi (PET)) kullanımının ve çekimlerde kullanılan dokuya özgü radyonüklidlerin artması görüntülemeye yeni tartışmalara yol açmıştır. Metastatik hastalık için rutin başlangıç taraması için 18-floro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) görüntülemeyi veya somatostatin reseptör görüntülemesini önermiyoruz. Metastatik hastalığı saptamak için FDG-PET taramasının duyarlılığı değişkendir^(9,10) ancak daha yüksek kalsitonin düzeyleriyle gelişir. Ong ve ark.'nın çalışmasında bazal kalsitonin seviyeleri 1000 pg/mL'den yüksek ve düşük olan hastalar karşılaştırıldığında FDG-PET'in duyarlılık sırasıyla %78'e karşı %20 olduğu görülmüştür⁽¹¹⁾. Bununla birlikte, alternatif radyonüklidler ile (örneğin, 18F-dihidroksifenilalanin [18F-DOPA]) PET taraması, yüksek kalsitonin düzeyleri olan hastalarda tekrarlayan/kalıcı hastalığın saptanması ve kalsitonin düzeyi yüksek olabilecek hastaların seçimi için umut verici sonuçlar vermektedir. Terroir ve ark. MTK nedeniyle ameliyatlı ve biyokimyasal nüksü olan 36 ardışık hastada yaptıkları çalışmada yapısal nüksü saptamada 18F-DOPA-PET'in tüm vücut MRI, tüm vücut BT, FDG-PET, boyun USG ve kemik sintigrafisinden daha üstün olduğunu göstermiştir⁽⁸⁾. 68Ga-DOTA peptidleri (örneğin, [68Ga]Ga-DOTANOC, [68Ga]Ga-DOTA-TOC, [68Ga]Ga-DOTATATE) kullanılarak somatostatin reseptörlerini hedef alan peptid reseptörü radyonüklid tedavisinden fayda görürler⁽¹²⁻¹⁵⁾. Klain ve ark.'nın çalışmasında 18F-DOPA PET'in karaciğer ve bölgesel lenf nodlarını göstermede, 8Ga-DOPA-PET'in iskelet sistemi tutulumlarını göstermede daha üstün olduğu saptanmıştır⁽¹⁵⁾. Nüks MTK'nın saptanması için 306 hastayı içeren ve beş değişik PET radyofarmasötigini (F-FDG, F-DOPA, Ga-somatostatin analogları, 3-O-methyl-6-[F]fluoro-DOPA ve C-methionine) karşılaştıran bir meta-analizde, 18F-DOPA PET/BT'nin serum kalsitonin veya CEA düzeylerinden ve kalsitonin ikiye katlanma süresinden bağımsız olarak hem hasta hem de lezyon bazlı analizlerde en iyi sonucu ortaya koymuştur⁽¹⁶⁾.

PET/MR hibrit görüntüleme, eşzamanlı veya sıralı bir yaklaşım kullanarak iki güçlü yöntemi tek bir tanı aracıda birleştirir. MTK hastaları, MR'ın sağladığı yüksek yumuşak doku kontrast çözünürlüğünü PET ile elde edilen fonksiyonel bilgilerle birleştiren bu yenilik-

çi görüntüleme aracından özellikle karaciğer görüntülemesi için faydalanabilir. Bununla birlikte, klinik deneyim hala eksiktir⁽¹⁵⁾.

Bilinen 190 metastatik odağı olan 22 MTK hastasında, henüz klinik araştırmalarda kullanılan ve rutin kullanıma girmemiş olan, immüno-PET (Anti-CEA bispesifik monoklonal antikor TF2 ve 68Ga-işaretli IMP288 peptid (68GaIMP288)-PET) 174'ü metastatik olan 210 odak (%83 doğru-pozitif) saptamıştır. 18F-DOPA PET/BT'nin sensitivitesinin %65 olarak saptandığı çalışmada immüno-PET'in sensitivitesi %92 olarak saptanmıştır. Diğer görüntüleme yöntemlerine oranla bölgesel lenf nodları, karaciğer ve kemikte metastaz saptama oranı dah yüksekken akciğer metastazını saptamada BT daha üstün olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

Revize edilmiş ATA (American Thyroid Association) kılavuzunda⁽¹⁸⁾ MTK ameliyatı sonrasında ek görüntüleme yöntemlerinin, takipler esnasında serum

kalsitonin seviyesinin 150 pg/mL'nin üzerine çıkması durumunda metastatik veya lokal nüks saptamak açısından yapılması önerilir. ESMO (European Association for Medical Oncology) kılavuzu ise⁽¹⁹⁾ serum kalsitonin seviyeleri 500 pg/mL olan hastalarda 18F-DOPA PET/BT görüntülemesi önerilmektedir. Terroir ve ark.'nın çalışmasında⁽⁸⁾ kalsitonin seviyelerinde yükselme olan ancak <150 pg/mL olan hastalara yapılan 18F-DOPA PET/BT'lerde %33 oranında hastalık tespit edilebilmiştir. Ancak bu hastaların sadece %19'unda (7 hasta) tedavi planlaması değişmiş ve sadece bir hastada kalsitonin seviyesi ölçülemeyecek seviyeye inmiştir.

İlerleyen görüntüleme yöntemleri biyokimyasal nüks saptandıktan sonra morfolojik nüksün daha erken tespit edilmesinde bize kısmen de olsa yardımcı olabilmektedir. Erken tespitin günümüzde tedavi protokolüne çok bir katkısı olmasa da nüksün nereden çıkabileceği konusunda bilgi verebilmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Trimboli P, Nasrollah N, Amendola S, Rossi F, Ramacciato G, Romanelli F, et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J*. 2012; 59 (6): 503-8.
- (2) Choi N, Moon WJ, Lee JH, Baek JH, Kim DW, Park SW. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. *Acta Radiol*. 2011; 52 (3): 312-6.
- (3) Kim SH, Kim BS, Jung SL, Lee JW, Yang PS, Kang BJ, et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Radiol*. 2009; 10 (2): 101-5.
- (4) Lee S, Shin JH, Han BK, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194 (4): 1090-4.
- (5) Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (6): 2655-63.
- (6) Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, Glushko T, Pacak K, Teytelboym OM. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging. *J Thyroid Res*. 2019; 2019: 1893047.
- (7) Dromain C, de Baere T, Baudin E, Galline J, Ducieux M, Boige V, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol*. 2003; 180 (1): 121-8.
- (8) Terroir M, Caramella C, Borget I, Bidault S, Dromain C, El Farsaoui K, et al. F-18-Dopa Positron Emission Tomography/Computed Tomography Is More Sensitive Than Whole-Body Magnetic Resonance Imaging for the Localization of Persistent/Recurrent Disease of Medullary Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2019; 29 (10): 1457-64.
- (9) Giraudet AL, Vanel D, Lebouilleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (11): 4185-90.
- (10) Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, Campion L, Ansquer C, Rousseau C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anti-carcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (12): 4590-7.
- (11) Ong SC, Schöder H, Patel SG, Tabangay-Lim IM, Doddamani I, Gönen M, et al. Diagnostic

- accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med.* 2007; 48 (4): 501-7.
- (12) Asa S, Sonmezoglu K, Uslu-Besli L, Sahin OE, Karayel E, Pehlivanoglu H, et al. Evaluation of F-18 DOPA PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: comparison with GA-68 DOTA-TATE PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021; 35 (8): 900-15.
- (13) Castinetti F, Taïeb D. Positron Emission Tomography Imaging in Medullary Thyroid Carcinoma: Time for Reappraisal? *Thyroid.* 2021; 31 (2): 151-5.
- (14) Giovanella L, Deandreis D, Vrachimis A, Campenni A, Petranovic Ovcariček P. Molecular Imaging and Theragnostics of Thyroid Cancers. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (5).
- (15) Klain M, Hadoux J, Nappi C, Finessi M, Ambrosio R, Schlumberger M, et al. Imaging medullary thyroid cancer patients with detectable serum markers: state of the art and future perspectives. *Endocrine.* 2022; 75 (2): 330-7.
- (16) Lee SW, Shim SR, Jeong SY, Kim SJ. Comparison of 5 Different PET Radiopharmaceuticals for the Detection of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma: A Network Meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2020; 45 (5): 341-8.
- (17) Bodet-Milin C, Faivre-Chauvet A, Carlier T, Ansquer C, Rauscher A, Frampas E, et al. Anti-CEA Pretargeted Immuno-PET Shows Higher Sensitivity Than DOPA PET/CT in Detecting Relapsing Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: Post Hoc Analysis of the iPET-MTC Study. *J Nucl Med.* 2021; 62 (9): 1221-7.
- (18) Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25 (6): 567-610.
- (19) Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30 (12): 1856-83.



MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE CERRAHİ STRATEJİ

Dr. Selen Soylu^(*), Dr. Serkan Teksöz^(*)

^(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Endokrin Cerrahisi

Özet:

Medüller tiroid karsinomu (MTK), kalsitonin üreten parafoliküler hücre kaynaklı nadir bir nöroendokrin tümördür. Temel tedavi, iyi planlanmış cerrahi strateji olduğundan sporadik ve genetik MTKde cerrahinin genişliğini belirlemek son derece önemlidir. Bu amaçla ameliyat öncesi kalsitonin değeri, görüntülemelerde lenf nodu yayılımı ve uzak metastaz, yapılan genetik analizde RET mutasyonu cerrahi stratejimizi değiştirecektir. Erken tanı alan uygun genişlikte cerrahi yapılan hastalarda sağkalım artacaktır.

Abstract:

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine tumor originating from parafollicular cells that produce calcitonin. Since the primary treatment of MTC is a well-planned surgical strategy, determining the extent of surgery is crucial in both sporadic and genetic MTC. To achieve this, preoperative calcitonin levels, lymph node spread on imaging, distant metastasis, and genetic analysis revealing RET mutations will influence our surgical approach. Early diagnosis followed by appropriate surgical intervention will lead to increased survival rates for patients.

Medüller tiroid kanserler (MTK) tüm tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Papiller veya folliküler gibi differansiye tiroid kanserleri tiroid folliküler parenkiminden kaynaklı ve iyot tutulumu sağlıyorken MTK, iyot tutulumu yapmayıp parafoliküler hücrelerden veya tiroid C hücrelerinden kaynaklanır⁽¹⁾. MTK, %25 vakada herediterdir.

MTK, differansiye tiroid kanserlerinden daha agresif olup rekürens ve mortalitesi daha yüksek olduğundan, radyoaktif iyot etkili olmadığından, tiroid hormon supresyon tedavisi etkili olmadığından cerrahi yaklaşım differansiye tiroid kanserlerine göre farklılık göstermektedir.

Erken cerrahi müdahale, primer tümörün ve nodal metastazların eksizyonu tedavinin temelini oluşturur. Boyunda rezidü veya reküren hastalık, cerrahiyle tedavi edilir çünkü primer tedavi olarak adjuvan tedavilerin faydası net değildir. Hedefe yönelik moleküler terapi

olan yeni sistemik tedaviler de yeni bir tedavi modalitesi olarak yerini almaktadır⁽²⁾.

Dördüncü brankiyal poştan köken alan C hücrelerinden, kalsitonin gibi birçok hormon ve peptid salgılanır. Kalsitonin, MTK için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tümör markeridir. Kanda bazal miktarı veya kalsiyum/pentagastrin stimülasyonundan sonra ölçülebilir.

MTK yavaş büyüyüp genellikle tiroid loblarının üst pollerine yerleşir. Sporadik kanserler çoğunlukla soliter ve değişik boyutlardadır, herediter olanlar ise multifokal ve bilateralidir. C hücre hiperplazisinin, MTKde malign transformasyon prekürsörü olarak düşünülür ve genellikle herediter formlarda izlenir⁽³⁾. MTK tanısı almış hastalarda fizik muayenede palpabl nodül mevcutsa, servikal lenf nodu metastazı %40-52 oranında beklenir⁽⁴⁾.

Ameliyat planı yapmadan önce iyi bir cerrahi plan yapılması gerekir. Cerrahi, sporadik ve herediter hastalarda küratif tedavi, tümör yükünün azaltılması ve et-

kili palyasyon için en etkili tedavi seçeneğidir. Cerrahi plan, sporadik ve herediter hastalarda bazal kalsitonin değerlerine dayanmaktadır. Tiroid nodüllerinin tanısı çalışmasındaki kalsitonin sonuçlarının doğru yorumlanması, cerrahi için uygun hastaları seçmeyi kolaylaştırır. Rutin bazal kalsitonin (bCt) ölçümleri, özellikle küçük (≤ 10 mm) MTC'leri teşhis etmede ince iğne aspirasyon biyopsisiyle ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir duyarlılık göstermiştir. Desmoplastik stromal reaksiyon (DSR), yüksek özgüllükle lenf nodu tutulumunu öngörmek için ameliyat sırasında kullanılacak iyi bir belirteçtir⁽⁵⁾. DSR olmayan MTC hastalarında lateral boyun diseksiyonu (LND), yapılmayabilir, çünkü bu tümörler, tümör boyutu ve bCt seviyelerine bağlı olarak hiç metastaz yapmazlar⁽⁶⁾.

Hafif yükselmiş bazal kalsitonin değeri olan, kliniği olmayan hastalarda, C hücreli hiperplazi veya mikro MTC ayrımı net yapılamaz. Bu tür vakalarda cerrahinin amacı tiroide sınırlı MTK'da total tiroidektomi ve erken lokal yayılımı olan hastalarda santral lenf nodu diseksiyonu ile mikrometastazları ortadan kaldırmaktır.

Hafif yüksek bazal kalsitonin değeri olan hastalarda Ca veya Pg stimülasyon testleri önerilebilir ancak C hücreli hiperplazi ve MTK ayrımında bu testler de net fayda sağlamamaktadır. Ancak hafif yüksek bazal kalsitonini olan, cerrahiyi kabul eden hastalarda total tiroidektomi ve bilateral santral lenf nodu diseksiyonu yapmak olası lenf nodu mikrometastazlarını da tedavi edecektir. Sporadik hiperkalsitoninemi hastalarında, hastalığın olası genetik temelinin belirlemek için RET proto-onkogen mutasyon analizi, pozitif aile öyküsü yoksa bile önerilmektedir⁽⁷⁾. MEN 2A düşünülen hastalarda MTK'ya feokromositoma ve primer hiperparatiroidizm eşlik edecek ve MTK tedavi edilmeden önce feokromositoma cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

Biyokimyasal olarak MTK tanısı olan 1 cm'den küçük ve nodal metastazı olan vakalar ve klinik olarak tanı alan palpabl tümörler, T1b-4 (>10 mm, N0 veya N1; M0 veya M1) klinik olarak aşika MTK grubudur. Palpabl MTK'da, total tiroidektomi ve bilateral santral lenf nodu diseksiyonunun (LND), reküransi azalttığı ve sağ kalıma etkisi olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾. Lateral lenf nodu metastazı, genellikle santral kompartmanda nodal hastalık varlığı ve yayılımına bağlıdır ancak bazı vakalarda skip metastaz bulunmaktadır.

Lenf nodu metastazları MTK'nin seyrinde erken ortaya çıkar. Boyunda metastatik dağılım paterni hastadan hastaya değişir ve tümör boyutuyla ilişkili değildir⁽⁹⁾. Tanı anında %50-100 vakada santral lenf nodu metastazı saptanmıştır⁽⁹⁾. Preoperatif boyun ultrasonunun

santral lenf nodu metastazı saptamadaki duyarlılığı %6 civarında bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Bundan dolayı, biyokimyasal ve klinik MTK'larda total tiroidektomi ve bilateral santral LND önerilmektedir. Preoperatif kalsitonin değerleri de cerrahi stratejiyi belirlemede yol göstericidir. Kalsitonin seviyeleriyle tümör boyutu ve evresi ilişkilidir. Ameliyat öncesi kalsitonin (Ct) seviyeleri, LND genişliğini belirler. Cinsiyete özgü bCt seviyelerini dikkate almadan, lenf nodu metastazlarının ipsilateral santral ve lateral boyun, kontralateral santral boyun, kontralateral lateral boyun ve üst mediastinumda; 20, 50, 200 ve 500 pg/mL bCt eşik değerlerinin üstünde bekleneyeceği belirlendi⁽¹⁰⁾. Yeni tanı MTK hastalarında bCt seviyeleri 200 pg/mL'den büyük olanlarda, bilateral kompartmana yönelik boyun cerrahisi, reoperasyonları azaltmak için önerilir.

Ameliyat öncesi boyun ultrasonunda lateral boyunda lenf nodu metastazı görülmediyse lateral lenf nodu diseksiyonu tartışmalıdır. ATA kılavuzuna göre profilaktik lenf nodu diseksiyonu genişliği kalsitonin değerlerine göre belirlenir⁽¹¹⁾. Kalsitonin >20 ng/L ise santral LND ve ipsilateral LND; kalsitonin düzeyi >200 ng/L ise ek olarak profilaktik kontralateral LND önerilir⁽¹¹⁾. İngiliz Tiroid Birliği'ne santral veya lateral lenf nodu metastaz kanıtı olmadan profilaktik kontralateral LND önermemektedir⁽¹²⁾. Klinik nodal metastaz mevcutsa total tiroidektomi, santral LND ve metastaz tarafındaki lateral LND planlanır. Önceden belirttiğimiz gibi uzak metastaz bulgusu olmasa da eğer kalsitonin >200 ng/L ise metastaz görülme-yan tarafın profilaktik lateral LND'unun yapılması önerilir⁽¹¹⁾.

Hastada ameliyat öncesi trakea, özofagus, mediastinal tutulum şüphesi varsa boyun-toraks tomografi veya MRI ile bu şüphe dışlanmalıdır. Kitlenin cerrahi olarak boyun veya mediastinumdan çıkarılabilirliği netleştirilir. Uzak metastaz tanısı açısından FDOPA PET ile fonksiyonel görüntüleme değerlidir⁽¹⁰⁾. Total tiroidektomi ve metastaz olan lenf nodu kompartmanlarının çıkarılması palyatif amaç için gerekir. Ses, yutma gibi fonksiyonları koruyan daha az agresif bir cerrahi girişim planı yapılır ve cerrahi yaklaşım kişiselleştirilir⁽¹¹⁾.

Kalıtsal MTK, normal histopatolojiden preneoplastik C hücreli hiperplaziye oradan da MTK'ya ilerlemeyi gösterir. Kalıtsal ve sporadik MTK'lar morfolojik olarak farklılık göstermez. MTK, otozomal dominant MEN sendromunun bir parçası olabilir. Ailevi MTK, MEN 2A'nın %80'inde ve MEN 2B'nin %5'inde belirlenmiştir. MEN 2A tanılı bazı çocuklarda serum Ct ve boyun ultrasonografi normalse cerrahi, bireysel tedavi planlamasıyla ertelenebilir. Eğer bazal kalsitonin 40

pg/mL'den az ise, santral lnd olmadan total tiroidektomi yeterlidir. Daha kliniğe yansımamış genetik MTKda hastayla MTK profilaksisi açısından cerrahi ve cerrahinin komplikasyonları tartışılmalıdır. Kliniği olan genetik MTKda ise tedavi sporadik MTKlarla benzerdir.

MEN 2A şüphesi olan hastalarda MTK dışında feokromositoma ve primer hiperparatiroidizm değişik penetransta gözükebilir. 24 saatlik idrar katekolamin gönderilerek feokromositoma ve serum kalsiyum ve PTH gönderilerek primer hiperparatiroidizmi dışlanmalıdır. MEN 2A sendromu ve ATA-H mutasyonu olan hastalarda yaşamın ilk üç yılında yıllık fizik muayene, boyun ultrasonu ve kalsitonin değerlerine bakılarak yakın takibe alınır ve 5 yaşına kadar total tiroidektomi ve santral lnd önerilir⁽¹³⁾.

Genetik geçişli MTK için mevcut ATA risk seviyeleri, bilinen tüm RET mutasyonlarını en yüksek risk, yüksek risk ve orta risk seviyeleri olarak sınıflandırır.

KAYNAKLAR

- (1) Holzer S, Reinert C, Mann K, Bamberg M, Rothmund M, Dudeck J, et al. Patterns of care for patients with primary differentiated carcinoma of the thyroid gland treated in Germany during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Group. Cancer. 2000; 89 (1): 192-201. <https://doi.org/10.1002/1097-01422000070189:1192aid-cncr263.0>.
- (2) Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. J Surg Oncol 2005; 89 (3): 122-129.
- (3) DeLellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2006; 94 (8): 662-669.
- (4) Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128 (7): 751-8. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.7.751>.
- (5) Scheuba C, Kaserer K, Kaczirek K, Asari R, Niederle B. Desmoplastic stromal reaction in medullary thyroid cancer-an intraoperative "marker" for lymph node metastases. World J Surg. 2006; 30 (5): 853-9. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0391-4>.
- (6) Andreas, Machens Peter, Kaatzsch Kerstin, Lorenz Lars-Christian, Horn Claudia, Wickenhauser Kurt Werner, Schmid Henning, Dralle Udo, Siebolts. Abandoning node dissection for desmoplasia-negative encapsulated unifocal sporadic medullary thyroid cancer. Surgery. 2021 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.07.035>.
- (7) Scheuba C, Kaserer K, Moritz A, Drosten R, Vierhapper H, Bieglmayer C. Sporadic hypercalcitoninemia: clinical and therapeutic consequences. Endocr Relat Cancer. 2009; 16 (1): 243-53. <https://doi.org/10.1677/ERC-08-0059>.
- (8) Fleming J.B., Lee J.E., Bouvert M. et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1999; 230: 697-707.
- (9) Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Lebouilleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88 (5): 2070-5. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021713>.
- (10) Brammen L, Niederle MB, Riss P, Scheuba C, Selberherr A, Karanikas G, et al. Medullary thyroid carcinoma: do ultrasonography and F-DO-PA-PET-CT influence the initial surgical strategy? Ann Surg Oncol. 2018; 25 (13): 3919-27. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6829-3>.
- (11) Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19: 565-612.

- (12) *British Thyroid Association. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer (Accessed 1 October 2020). Available from: <http://www.ukeps.com/docs/BTA.pdf>.*
- (13) *Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on med-ullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.*



MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE NÜKS OLGULARDA REOPERATİF CERRAHİ

Dr. Tuğba Matlım Özel^(*), Dr. Serkan Sarı^(*)

(*) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Başakşehir Çam ve Sakura SUAM, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Medüller tiroid kanseri (MTC), parafoliküler C hücrelerinin nadir görülen bir nöroendokrin tümördür. Bu tümörler tarafından salgılanan kalsitonin en değerli biyokimyasal ve histokimyasal belirteçtir. Ancak görünüşte yeterli cerrahi müdahale sonrasında serum kalsitonin düzeyinde yükselme yaygın bir klinik problemdir ve radikal cerrahi teknikler uygulansa bile kalsitonin düzeyleri hastaların %40-66'sında ilk ameliyattan sonra tespit edilebilir düzeyde kalır. Boyun bölgesine lokalize devam eden veya nüks MTC'si olan hastalar tiroidektomi sonrası tekrarlayan cerrahi girişimler için potansiyel adaylardır. Yapılan çalışmaların cerrahi ile kalsitonin düzeylerindeki gerileme arasında belirgin ilişkiyi ortaya koyması nedeniyle lokorejyonel nüks hastalık için reoperatif cerrahinin, en azından metastatik hastalığın yokluğunda faydalı olacağı düşünülmektedir.

Abstract:

Medullary thyroid cancer (MTC) is a rare neuroendocrine tumor of parafollicular C cells. The tumour synthesizes and secretes calcitonin, which is the most valuable biochemical and histochemical marker. Despite meticulous surgical techniques, calcitonin levels remain detectable in 40-66 % of patients after initial surgery. Patients with persistent or recurrent MTC localized to the neck region are potential candidates for repeat surgical interventions after thyroidectomy. Since studies have revealed a significant relationship between surgery and regression in calcitonin levels, it is thought that reoperative surgery for locoregional recurrent disease will be beneficial, at least in the absence of metastatic disease.

Medüller tiroid kanseri (MTC), parafoliküler C hücrelerinin nadir görülen bir nöroendokrin tümördür ve tiroid malignitelerinin %2'sini oluşturur; ancak tiroid kanseri ilişkili ölümlerin %8'inden sorumludur⁽¹⁾. Medüller tiroid karsinomlarının çoğu sporadiktir ve tipik olarak yaşamın dördüncü ve altıncı dekatları arasında, çoğunlukla lenf nodu tutulumu veya uzak metastazlarla ortaya çıkar. Geri kalan MTC vakalarının yaklaşık %15-20'si ise aileseldir^(2,3). Hücre dışı amiloid birikintileri⁽⁴⁾ ile karakterize edilen MTC, genellikle tiroidin üst üçte ikisinde ortaya çıkar, lokal olarak büyür, ancak kolaylıkla bölgesel lenf düğümlerine ve sonunda kan akışı yoluyla karaciğer, akciğer, kemik gibi uzak organlara yayılır. Bu tümörler tarafından salgılanan kalsitonin en değerli biyokimyasal ve histokimyasal

belirteçtir⁽⁵⁾. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin aksine, MTC tümör hücreleri radyoaktif iyota duyarlı değildir, bu nedenle hastalığın ortadan kaldırılması için erken ve agresif cerrahi önem taşır. Küratif amaçlı MTC tedavisinde, kılavuzlar total tiroidektomi ve iki taraflı santral kompartman diseksiyonuna ek olarak lateral lenf nodu tutulumu olan olgularda lateral kompartman diseksiyonunu önermektedir⁽⁶⁾. Lateral lenf nodu tutulumu kanıtlanamayan MTC'li hastalar için, uygulanacak cerrahi tedavi yöntemi konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır⁽⁷⁻⁹⁾ ve klinik uygulamada önemli farklılıklar mevcuttur⁽¹⁰⁻¹²⁾. Çeşitli çalışmalarda kanıtlanmış lenf nodu metastazı olmayan MTC olgularında ameliyat sırasında frozen ile desmoplastik stromal reaksiyon (DSR) varlığı bakılmıştır. DSR negatif olgularda lenf

nodu metastazının görülmediği, ameliyat sonrası dönemde serum kalsitonin ve CEA düzeylerinde belirgin gerileme ve hatta normalleşme olduğu saptanmıştır. Ek olarak ameliyat sonrası erken dönemde kalıcı hastalık ve takiplerde nüks hastalık görülme oranlarının anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır^(13, 14). Bu bulgular ışığında seçilmiş olgularda DSR negatif MTC tümör saptandığı takdirde daha sınırlı cerrahi tedavi yöntemlerinin uygulanabilirliği de tartışılmaktadır.

Kalsitonin MTC için oldukça duyarlı bir belirteçtir. Primer cerrahi tedavi sonrasında kalıcı ve nüks hastalığı saptamada önem taşır⁽¹⁵⁾. Kalıcı ve nüks hastalığının görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulabilir hala gelmesinden çok önce yükselme eğilimindedir^(16, 17). Ameliyat sonrası normal kalsitonin seviyesine ulaşılması ile (<10 pg/mL) “biyokimyasal iyileşme” sağlanır.

Hastalar ameliyat sonrası dönemde fizik muayene, boyun ultrasonografisi, serum kalsitonin düzeyi ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi ile takip edilir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzu kalsitonin ve CEA düzeyinin ameliyat sonrası 3. ayda ölçülmesini önerir. Düşük veya normal serum kalsitonin düzeyi olan olguların ilk yıl 6 ay ara ile, sonrasında ise yıllık olarak takibi yapılır⁽⁷⁾. Ameliyat sonrası kalsitonin değeri yüksek ancak ≤ 150 pg/mL ise boyun ultrasonografisi yapılması, metastaz saptanmaz ise 6 ayda bir fizik muayene, boyun ultrasonografisi ve serum kalsitonin, CEA düzeyleri ile takibi önerilir⁽⁷⁾. Ameliyat sonrası serum kalsitonin değeri >150 pg/mL ise, boyun ultrasonografisi ve akciğerin bilgisayarlı tomografi ile incelenmesi önerilir. Bu yöntemlerle odak saptanmazsa karaciğere yönelik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme ya da 3 fazlı kontrastlı karaciğer tomografisi, kemik sintigrafisi ve pelvik-aksiyel iskelet sistemine yönelik manyetik rezonans görüntüleme ile tarama önerilir⁽⁷⁾.

Ancak görüntüde yeterli cerrahi müdahale sonrasında serum kalsitonin düzeyinde yükselme yaygın bir klinik problemdir ve radikal cerrahi teknikler uygulanırsa bile kalsitonin düzeyleri hastaların %40-66'sında ilk ameliyattan sonra tespit edilebilir düzeyde kalır⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Bu durumda yapılacak ileri araştırma ve cerrahi tedavi yöntemleri değişkendir. MTC ye bağlı nükslerin prognozu ve insidansı değişkendir. Hastaların önemli bir kısmında tümör veya lenf nodu nüksü görülür, bu da yaşam beklentisini önemli ölçüde kısaltır. Bu tür hastaların klinik seyri primer tümörün evresine ve biyolojisine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tiroidektomi sonrası kalsitonin artışı gelişen birçok hastanın uzun yıllar iyi seyir gösterdiği izlenmiştir. Bu nedenle

bazı çalışmalarda lokal komplikasyonlar gelişmediği sürece reoperatif cerrahi yerine bekle ve gör yaklaşımı önerilmiştir⁽²¹⁾.

Nüks MTC olgularında reoperatif cerrahi sonrası biyokimyasal iyileşme ile ilgili ilk çalışma Tisell ve ark. tarafından yapılmış ve tarifledikleri mikrodiseksiyon tekniği ile 11 hastanın 4'ünde normal kalsitonin seviyelerine ulaşıldığını bildirilmiştir⁽²²⁾. Sonrasında Moley ve ark. tarafından yapılan 32 hastalık bir seride % 28 oranında hastada ameliyat sonrası normal kalsitonin seviyelerine ulaşıldığı bildirilmiştir⁽²³⁾. Moley ve ark. kurguladığı diğer bir çalışmada nüks olan hastalarda reoperatif cerrahiden fayda görecektir olan hastaları daha dikkatli seçmek amacıyla karaciğere yönelik evreleme laparoskopisi rutin olarak kullanılmıştır. 115 hastadan oluşan başlangıç grubundan 45'i seçilmiş ve toplamda 51 reoperatif cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası indüklenmiş kalsitonin seviyesinin 17 hastada (%38) normale döndüğü, % 41'inde ise indüklenmiş kalsitonin seviyelerinin % 35'den fazla düştüğü, sadece % 13 hastada kalsitonin seviyelerinin stabil kaldığı görülmüştür. Bu artan başarının nedeni detaylı ameliyat öncesi evreleme ve hasta seçimi politikası ile uygun reoperatif cerrahinin gerçekleştirilmesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır⁽²⁴⁾. Kebebew ve ark. tarafından düzenlenen diğer bir çalışmada ise 33 hastaya devam eden veya nüks hastalık nedeniyle toplam 46 reoperatif cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası kalsitonin düzeyinin 2 hastada ölçülemeyecek seviyelere gelirken, 10 hastada %50'den fazla azaldığı ve 21 hastada %50'den fazla azalma olmadığı görülmüştür. Reoperatif cerrahi sonrasında bazal kalsitonin düzeylerinde %50'den az azalma olan hastaların uzak metastaz gelişirme olasılığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır⁽²⁵⁾.

İlk tiroidektomi sonrasında rezidüel lenf nodu metastazı olan hastaların reoperatif cerrahiden fayda görmesi muhtemeldir. Machens ve ark. yaptığı çalışmada ilk operasyonda lenf nodu metastazı çıkarılmayan 133 hastanın 59'unda (%44) sistematik santral ve lateral lenf nodu diseksiyonu sonrası biyokimyasal iyileşme sağlanırken bunun tersine, daha önce 1-5 lenf nodu metastazı temizlenmiş olan 65 hastanın yalnızca 12'sinde (%18) biyokimyasal iyileşme sağlanmıştır. Önceki ameliyatta >5 lenf nodu metastazı diseke edilmiş ise biyokimyasal iyileşme oranının %5'e düştüğü saptanmıştır. Bu verilere dayanarak, yetersiz boyun ameliyatı geçirmiş hastalarda, ameliyat öncesi serum kalsitonin düzeyi <1000 pg/mL olduğu ve beşten fazla lenf bezi metastazı olmadığı sürece sistematik lenf bezi diseksiyonu yapılması faydalı olacağı bildirilmiştir. Bu özelliklerin dışındaki

hastalarda cerrahi tedavinin odak noktası boyundaki lokal kontrolün sürdürülmesine kaymaktadır⁽²⁶⁾.

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde boyun bölgesine lokalize devam eden veya nüks MTC'si olan hastalar tiroidektomi sonrası tekrarlayan cerrahi girişimler için potansiyel adaydırlar. Daha önce ayrıntılı olarak bahsedildiği üzere reoperatif cerrahi ve sonuçları ile ilgili çalışmalar mevcuttur ancak hastaların evrelendirilerek cerrahi ya da gözlem olarak randomize edildiği bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Devam eden ya da nüks hastalık nedeniyle reoperatif cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde ameliyat sonrası normal seviyede bazal ve indüklenmiş kalsitonin seviyelerine ulaşılabilir. Reoperatif cerrahi uygulanan hastalarda uzun vadeli sonuçların oldukça iyi olduğu bildirilmiştir^(24,27).

Uzak metastazı olmayan lokorejyonel nüks saptanan MTC hastaları için ATA'nın önerisi santral (seviye 6) veya lateral (seviye 2-5) boyun kompartmanlarının sistematik diseksiyonu dahil, cerrahi rezeksiyonudur. Daha önce kapsamlı ve klasik bir cerrahi yapılmadığı sürece, yalnızca büyük oranda metastatik lenf nodlarının rezeksiyonu gibi sınırlı cerrahi prosedürlerden kaçınılması gerektiği bildirilmiştir⁽⁷⁾. Aynı şekilde NCCN kılavuzu da uzak metastazı olmayan hastalarda tekrarlayan lokorejyonel nükslerin cerrahi rezeksiyonunu önermektedir⁽²⁸⁾.

Transsternal yolla mediastinal reeksplorasyon veya lenf nodu diseksiyonu, yalnızca servikal-mediastinal bileşkede veya üst anterior mediastende nüks kanıtı olması durumunda düşünülebilir⁽²⁹⁾.

Hastanın fonksiyonel kapasitesi ve ameliyat edilebilirliğine bağlı olarak, tümör invazyonu nedeniyle trakea

ya da özofagus cerrahisi ilerleyici uzak hastalığın olmaması ve cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin trakeobronşiyal veya özofagus tıkanıklığının kontrolünde yetersiz kalması durumunda uygulanabilir⁽³⁰⁻³²⁾.

MTC'de uzak metastazlar neredeyse hiçbir zaman tek başına meydana gelmediğinden, uzak organlardaki metastazların temizlenmesine nadiren ihtiyaç duyulur. Örneğin baskın karaciğer ve akciğer metastazlarının rezeksiyonu veya havayolunu tehlikeye sokan parahiler lenf nodlarının diseksiyonu gibi. Metastatik MTC için palyatif cerrahi; cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin hastanın palyasyonunda yetersiz olması, hastanın genel durumunun oldukça iyi durumda olması ve cerrahi müdahalenin en azından geçici bir rahatlama sağlanması koşuluyla düşünülebilir⁽³³⁾.

Nüks olgularda reoperatif cerrahinin başarısını arttırmak için ameliyat öncesinde hastaların ayrıntılı biçimde tetkik edilerek uzak metastatik hastalığın dışlanması gerekmektedir. Lokorejyonel tümör için uygulanabilecek reoperatif cerrahi genişliğinin, daha sonra tekrarlayan hastalık riskini ne ölçüde azalttığı, nüksüz sağkalımı veya genel sağkalımı ne ölçüde uzattığı belirsizliğini korumaktadır. Nüks hastalık saptanan hastaların sınırlı olması ve farklı klinik tablolarda başvurusu, bu konuda standardizasyonun sağlanarak prospektif çalışmaların düzenlenmesini zorlaştırmaktadır. Yapılan çalışmaların cerrahi ile kalsitonin düzeylerindeki gerileme arasında belirgin ilişkiyi ortaya koyması nedeniyle lokorejyonel nüks hastalık için reoperatif cerrahinin, en azından metastatik hastalığın yokluğunda faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Barletta JA, Nosé V, Sadow PM. *Genomics and epigenomics of medullary thyroid carcinoma: From sporadic disease to familial manifestations. Endocr Pathol.* 2021; 32 (1): 35-43. <https://doi.org/10.1007/s12022-021-09664-3>.
- (2) Hazard J. B., Hawk W. A., Crile G. Jr. *Medullary (solid) carcinoma of the thyroid- A clinical pathologic entity. J Clinical Endocrinol Metab,* 1959, 19: 152-161.
- (3) Sadler G. P., Wheeler M. H. *The Thyroid gland. In: Farndon J. R. (ed.). Endocrine Surgery. London, etc.: W.B.Saunders Co., 2001, pp. 39-87.*
- (4) Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. *Pattern of nodal metastasis for primary and re-operative thyroid cancer. World J Surg.* 2002; 26 (1) :22-28. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0176-3>.
- (5) Moley JF. *Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. J Natl Compr Canc Netw.* 2010; 8 (5): 549-556. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2010.0042>.
- (6) Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. *Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid.* 2009; 19 (6): 565-612. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0403>.
- (7) Wells Jr SA, Asa SL, Dralle H, et al. *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma:*

- the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015; 25 (6): 567-610.*
- (8) Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020; 271 (3): e21-e93. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003580>.
 - (9) Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer Interdis Int J Am Cancer Soc.* 2006; 107 (9): 2134-2142. <https://doi.org/10.1002/cncr.22244>.
 - (10) Adam MA, Thomas S, Roman SA, Hyslop T, Sosa JA. Rethinking the current American Joint Committee on Cancer TNM staging system for medullary thyroid cancer. *JAMA Surg.* 2017; 152 (9): 869-876. <https://doi.org/10.1001/jama-surg.2017.1665>.
 - (11) Kandil E, Gilson MM, Alabbas HH, et al. Survival implications of cervical lymphadenectomy in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (4): 1028-1034. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1363-y>.
 - (12) Panigrahi B, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid cancer: are practice patterns in the United States discordant from American Thyroid Association guidelines?. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17 (6): 1490-1498. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1017-0>.
 - (13) Gómez-Ramírez J, Luengo P, Mercader E, et al. Desmoplastic reaction in medullary thyroid carcinoma predicts presence of lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2023 Jul 17; 110 (8): 1011-1012. doi: 10.1093/bjs/znad172.
 - (14) Niederle MB, Riss P, Selberherr A, et al. Omission of lateral lymph node dissection in medullary thyroid cancer without a desmoplastic stromal reaction. *Br J Surg.* 2021 Mar 12; 108 (2): 174-181. doi: 10.1093/bjs/znaa047.
 - (15) Melvin KE, Miller HH, Tashjian AH Jr. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *N Engl J Med.* 1971; 285: 1115-20.
 - (16) de Groot JW, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 729-36.
 - (17) Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer.* 2003; 88: 1537-42.
 - (18) Ukkat J, Gimm O, Brauckhoff M, Bilkenroth U, Dralle H. Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2004; 28: 1271-4.
 - (19) Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery.* 2001; 130: 1044-9.
 - (20) Rendl G, Manzl M, Hitzl W, Sungler P, Pirich C. Long-term prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2008; 69: 497-505.
 - (21) van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninaemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 212: 395-401.
 - (22) Tisell L, Hansson G, Jansson S, Salander H. Re-operation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1986; 99: 60-6.
 - (23) Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE. Re-operation for recurrent or persistent medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1993; 114: 1090-5.
 - (24) Moley JF, Dilley W, DeBenedetti M. Improved results of cervical re-operation for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1997; 225: 734-43.
 - (25) Kebebew E, Kikuchi S, Duh QY, Clark OH. Long-term results of reoperation and localizing studies in patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *Arch Surg* 2000; 135: 895-901.
 - (26) Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg* 2013; 257: 751-757.
 - (27) Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 754-765.
 - (28) National Comprehensive Cancer Network. Thyroid Carcinoma, 2021 Available from: www.nccn.org/patients.
 - (29) Machens A, Gimm O, Ukkat J, Sutter T, Dralle H. Repeat mediastinal lymph node dissection for palliation in advanced medullary thyroid carcinoma.

- noma. Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 271-286.
- (30) *Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, Bulkley GB. Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. Ann Surg* 1998; 227: 887-895.
- (31) *Machens A, Hinze R, Dralle H. Surgery on the cervicovisceral axis for invasive thyroid cancer. Langenbeck's Arch Surg* 2001; 386: 318-323.
- (32) *Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, Thomusch O, Dralle H. Thyroid carcinoma invading the cervicovisceral axis: routes of invading and clinical implications. Surgery* 2001; 129: 23-28.
- (33) *Machens A, et al. Surgical Treatment of Medullary Thyroid Cancer. Recent Results Cancer Res.* 2015; 204:187-205. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_9.



MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE PROGNOZ, CERRAHİ SONRASI İZLEM VE SİSTEMİK TEDAVİLER

Dr. Murad Gulliyev^(*), Dr. Hande Turna^(*)

(*) İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı

Özet:

Medüller tiroid karsinomu (MTK) tiroid bezinin nöroendokrin tümörüdür ve genellikle diğer diferansiye tiroid kanserinden daha agresif özelliklere ve gidişata sahiptir. Bu sebeple MTK'ya yönelik tanı ve tedavi yaklaşımları, iyi diferansiye tiroid karsinomu için kullanılanlardan farklıdır. Geçmiş dönemlerde metastatik MTK'lı hastaların tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıydı ve sitotoksik kemoterapiler düşük objektif yanıt oranlarına sahipti. Ancak moleküler tanı ve postoperatif risk sınıflandırma sistemlerindeki ilerlemeler bireyselleştirilmiş tedavi ve takip stratejilerine yol açmıştır. Bununla birlikte, son on yılda, hedefe yönelik tedaviler, özellikle de çok hedefli tirozin kinaz inhibitörleri (vandetanib, kabozantinib) ve selektif RET kinaz inhibitörü (selperkatinib), ileri evre MTK'lı hastaların sağkalımlarında olumlu sonuçlar göstermiştir.

Abstract:

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a neuroendocrine tumor and is generally more aggressive than differentiated thyroid cancer. The diagnostic and therapeutic approaches for MTC are distinct from those used for well-differentiated thyroid carcinoma. In the past, treatment options for metastatic MTC have been restricted, and cytotoxic chemotherapy has shown poor objective response rates. Advances in molecular diagnosis and postoperative risk stratification systems have led to individualized treatment and follow-up strategies. However, in the last decade, targeted therapies, particularly multitargeted tyrosine kinase inhibitors (vandetanib, cabozantinib) and selective RET kinase inhibitor (selpercatinib), have demonstrated prolonged survival in advanced MTC.

Giriş

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinden (C hücreleri) köken alan bir nöroendokrin tümör olup, tüm tiroid kanserlerinin %5-8'ni oluşturmaktadır. Çoğunlukla sporadik görülmekle beraber, %25 multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromunun bir parçası olarak ailesel (hereditör) geçişli olabilmektedir⁽¹⁾. Hereditör geçişli MTK hastalarında, onkogenezinin başlıca sorumlusu RET proto-onkogeni alterasyonudur. RET mutasyonu hereditör MTK vakalarının neredeyse hepsinde, sporadik vakaların ise yaklaşık %25-50'de görülmektedir⁽²⁻⁴⁾.

Sporadik MTK vakaları en sık (%75-95) soliter tiroid nodül ile prezente olmaktadır^(5,6). Hastaların yaklaşık %70' de palpabl servikal lenf nodu tutulumu olmakta ve özellikle multifokal hastalığı olan hastalarda nodal metastazlar daha sık görülmektedir⁽⁷⁾. Disfaji, ses kısıklığı gibi bası veya invazyon semptomları %15 hastada izlenmektedir^(8,9). Tanı anında yaklaşık %5-10 hastada uzak metastaz görülmektedir. Uzak metastazlar sıklıkla karaciğer, akciğer ve kemiklerde saptanmaktadır.

MTK'nın bir diğer klinik prezentasyon şekli ise tümörün sentezlediği hormonal salgılara bağlı olarak gelişen sistemik semptomlar olabilir. MTK'da tümör

hücreleri karakteristik olarak kalsitonin üretmektedir. Kalsitonin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP) gibi tümör hücreleri tarafından sentezlenen maddeler, ilerlemiş hastalığı olan hastalarda ishal ve yüzde kızarıklık (facial flashing) gibi semptomlara sebebiyet verebilir. Ayrıca nadir de olsa tümör hücreleri kortikotropin (ACTH) salgılayarak ektopik Cushing sendromuna neden olabilirler.

Bazal serum kalsitonin konsantrasyonları genellikle tümör yükü ile koreledir ve palpabl tümörü olan hastalarda neredeyse her zaman yüksek saptanmaktadır⁽⁸⁾. Çoğu MTK'de tümör hücreleri aynı zamanda karsinoembriyjenik antijen (CEA) de salgılamaktadır⁽¹⁰⁾. Bu nedenle kalsitonin ve CEA, MTK vakalarının takibinde, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesinde tümör belirteci olarak kullanılabilir.

Prognoz

Amerikan Kanser Derneğinin (ACS) güncellenmiş verilerine göre, MTK'nın 5 yıllık sağkalım oranları lokal hastalıkta %99, lokal ileri hastalıkta %92, ileri evre hastalıkta ise %43'dür⁽¹¹⁾. Tanı anında hastalığın yaşı ve evresinin prognozu etkileyen önemli faktörler olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur^(6, 12). Bu çalışmalarda 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları, 40 yaş ve altı hastalar arasında, 40 yaş üstü hastalara kıyasla daha yüksektir (sırasıyla %95'e karşı %65 ve %75'e karşı %50).

Kalsitonin ve CEA'nın iki katına çıkma süreleri, metastatik MTK'de hastalık ilerlemesi ve agresifliği için bir öngörü sağlayabilir. Kalsitoninin iki katına çıkma süresinin 6 ila 12 aydan kısa olması kötü sağkalımla ilişkilendirilirken, iki katına çıkma süresinin >24 ay olması daha olumlu prognozla ilişkilidir^(13, 14). Akciğerdeki metastatik lezyon boyutlarının iki katına çıkma süresinin ≤1 yıl olmasının genel sağkalımın daha kötü olmasıyla ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur⁽¹⁵⁾.

RET onkogenindeki bazı spesifik germ hattı mutasyonları (kodon 918 mutasyonu), tümörün agresifliğini öngörebilmektedir⁽¹⁶⁾. Bazı çalışmalarda somatik RET mutasyonuna sahip hastalarda, mutasyon olmayanlara göre daha daha agresif bir hastalık seyri izlemiştir^(17, 18).

Cerrahi Sonrası İzlem

MTK'nın lokal evre hastalıkta primer tedavisi uygun hastalarda geniş cerrahi eksizyondur. MTK'de standart olarak total tiroidektomi yapılması sebebiyle tüm hastalara cerrahi sonrası en kısa sürede levotiroksin 1.6 mcg/kg dozundan başlanmalıdır. Amaç T4 seviyesini normal aralıkta tutulmasıdır. C hücreleri TSH yanıtından etkilenmemesi sebebiyle, TSH süpresyonu

önerilmemektedir. Parafoliküler hücreler iyot konsantrasyonunu etmemesi sebebiyle cerrahi sonrası radyoaktif iyot tedavisi kullanılmamaktadır.

Tiroidektomi sonrası, ameliyatın küratif olup olmadığını değerlendirilmesi önemlidir, çünkü bundan sonraki tedavi yönetimi bu sonuçlara bağlı olacaktır⁽¹⁹⁾. Rezidüel hastalığın belirlenmesi için serum kalsitonin ve CEA ölçümü operasyondan 2-3 ay sonra bakılmalıdır.

Serum CEA'sı normal ve kalsitonin değerleri saptanamayan hastalar biyokimyasal olarak kür kabul edilir ve en iyi prognoza sahiptir^(20, 21). Biyokimyasal olarak kür olan hastaların sağkalımını inceleyen ve yaklaşık 900 hastanın alındığı bir çalışmada, bu hastaların 5 yıllık rekürrensiz sağkalımının %95 olduğu görülmüştür⁽²²⁾. Bu hasta grubunda iki yıl boyunca 6 ayda bir, sonrasında yılda bir kez fizik muayene ve serum kalsitonin, CEA ölçülmesi ve operasyon sonrası 3. ayda boyun ultrasonu kontrolü önerilmektedir. Takipte kalsitonin veya CEA değerleri yükselmediği sürece ek görüntüleme yapılmasına ihtiyaç duyulmamaktadır.

Cerrahi sonrası serum kalsitonin düzeyleri yüksek kalan hastalarda ise kür olan hastalara kıyasla prognozu daha kötüdür ve 10 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %70 civarındadır⁽²²⁾. Ameliyattan 2-6 ay sonra kalsitonin seviyesi yüksek olup ancak <150 pg/mL'nin altında olması lokal bölgede rezidü hastalığın göstergesi olabilir. Bu hastalarda makroskopik hastalığı dışlamak amacıyla mutlaka kesitsel görüntüleme yapılmalıdır ve lokorejiyonel hastalığı olan vakalarda tekrar cerrahi eksizyon açısından değerlendirme yapılmalıdır. Görüntüleme sonuçlarında makroskopik hastalık saptanmaz ise hasta serum kalsitonin, CEA ve boyun ultrasonu ile aralıklı takibe alınmalıdır.

Ameliyattan sonrası kalsitonin değeri 150 pg/mL üzerinde olan hastalarda uzak metastaz açısından ek görüntüleme yöntemleri (BT, MR) ile değerlendirme yapılmalıdır⁽¹²⁾. İleri evre MTK'li hastalarda en sık (%45) görülen metastaz bölgesi karaciğerdir⁽¹²⁾. Uzak metastaz saptanmaması durumunda yine fizik muayene, serum kalsitonin ve CEA ölçümü ve ultrasonografi ile takiplere devam edilmelidir.

Nüks/Metastatik Hastalık Yönetimi

Nüks/metastatik olgularda tedavi kararı aşamasında hastalık yükü ve lokalizasyonu, hastalığa bağlı semptomlar, klinik bulgular göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hasta grubunda tedavi seçenekleri arasında aktif gözlem, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi (RT), lokal tedaviler (radyofrekans ablasyonu, kriyoablasyon, embolizasyon gibi) veya sistemik tedaviler yer almaktadır.

Radyolojik olarak hastalık nüksünün izlenmediği, sadece tümör markerlerinin yükseldiği durumlarda tedavisiz yakın izlem en uygun seçenektir. Adjuvan dönemde RT'nin katkısı ile alakalı net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar geriye-dönük analizler ile sınırlıdır. Kısıtlı hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada operasyon sonrası izole kalsitonin yüksekliği olan hastalarda RT etkinliği değerlendirilmiş, RT alan grupta lokal nüks oranı önemli ölçüde düşük olmasına rağmen, genel sağkalım sürelerinde RT almayan gruba göre anlamlı farklılık saptanmamıştır⁽²³⁾.

Ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda cerrahi sonrası rezidü hastalık daha sık izlenmektedir ve bu hasta grubunda rezidü hastalığa yönelik RT uygulanabilir. Retrospektif bir analizde, rezidüel mikroskopik hastalığı olan hastalarda lokal ve bölgesel hastalığın 10 yıllık kontrol oranı, postoperatif RT alan %86, tedavi görmeyenlerde % 52 olduğu görülmüştür⁽²⁴⁾.

Aseptomatik, düşük volümlü lokorejyonel hastalık (lenf nodu metastazları) olan hastalarda tekrarlayan cerrahinin küratif olmayacağı ve yaratacağı morbiditeler sebebiyle aktif izlem bu hasta grubunda uygun bir yaklaşımdır. Bazal serum kalsitonini >1000 pg/mL olan veya ameliyatla beşten fazla metastatik lenf nodu çıkarılan hastalarda tekrarlayan operasyonlar neredeyse hiçbir zaman küratif olmadığından, aseptomatik, stabil lenf nodu metastazlarının gözlem altında tutulması önerilen bir yaklaşımdır⁽¹²⁾.

Semptomatik veya büyük hacimli lokorejyonel lenf nodu tutulumu olan hastalarda tümörün çevre ana yapılarına invazyonunu önlemek için cerrahi gerekli olabilir. Semptomatik ve uzak organ metastazlı hastalarda oligometastatik hastalık mevcut ise mutlaka metastazektomi, RT, embolizasyon veya radyofrekans ablasyonu gibi lokal tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir.

Sistemik Tedaviler

Uzak metastazlara sahip veya hastalık tutulumuna bağlı semptomları olan ve lokal tedavilere uygun olmayan hastalarda sistemik tedaviler önerilmektedir. Sistemik tedavi planı öncesinde mümkünse tümör dokusundan somatik RET mutasyonu analizi yapılması gerekmektedir. Tümör dokusunun yetersiz olması ve yeni biyopsi örneğinin alınamaması durumunda kan örneğinden RET mutasyon analizi yapılabilir.

Selperkatinib oral, selektif kinaz inhibitörü olup, LIBRETTO-531 çalışmasının⁽²⁵⁾ sonuçlarına istinaden, 2023 yılı Kasım ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından RET alterasyonu (mutasyon veya

füzyon) olan metastatik MTK'lı hastaların birinci basamak tedavisinde kullanım onayı almıştır. Bu çalışmaya metastatik evrede, tedavi naif MTK tanılı 291 hasta dahil edilmiş, selperkatinib ve diğer tirozin kinaz inhibitörleri (vandetanib ve kabozantinib) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ilk analizlerine göre selperkatinib alan hasta grubunda ortalama progresyonsuz sağkalıma (PFS) ulaşamamışken, karşı grupta ortalama PFS 16.8 ay idi (HR: 0.28). Objektif yanıt oranları (ORR) selperkatinib tedavisi alan grupta (%69.4'e karşı %38.7) anlamlı derecede yüksekti. Grade 3 ve üzeri toksisiteler selperkatinib alan grupta daha azdı (%52.8'e karşı %76.3).

Pralsetinib, RET alterasyonu (mutasyon veya füzyon) olan metastatik MTK'lı hastaların tedavisinde kullanımlar bir diğer oral, selektif RET kinaz inhibitörüdür. ARROW çalışmasında⁽²⁶⁾ daha önce kabozantinib veya vandetanib ile tedavi edilen RET mutant MTK'lı 55 hastada %60'lık bir ORR vardı. Hastaların %80'de yanıt süresi en az 6 ay idi. 29 hasta daha önce tedavi görmemişti ve %66'lık bir ORR'ye sahipti. Sık görülen yan etkiler arasında kabızlık, hipertansiyon, yorgunluk, kas-iskelet sistemi ağrısı ve ishal yer alıyordu. Temmuz 2023'de ilaç pazarlaması sonrası gereklilikleri yerine getirmek için gereken denemeyi tamamlayamama nedeniyle RET-mutant MTK'ye yönelik FDA onaylı ön endikasyon üretici firma tarafından gönüllü olarak geri çekilmiştir.

Vandetanib ve kabozantinib, cerrahiye uygun olmayan lokal ileri veya metastatik MTK'lı hastaların tedavisi için FDA onaylı diğer tirozin kinaz inhibitörleridir. Bu iki ilacı bire-bir karşılaştıran randomize çalışma malasef yoktur. Bu sebeple hangi ajanın seçilmesine yönelik tedavi kararı ilaçların toksisite profilleri ve hastanın yaşam kalitesi göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş endikasyonlarla verilmelidir.

Vandetanib VEGFR, RET ve EGFR'yi hedef alan oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. 2012 senesinde yayınlanan faz III, randomize kontrollü çalışmada⁽²⁷⁾, günlük 300 mg vandetanib plaseboya kıyasla PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladı (HR: 0.46; p< 0,001). Vandetanib ile ORR, hastalık kontrol oranı ve biyokimyasal yanıt da daha iyiydi. Vandetanib ile görülen en sık yan etkiler arasında ishal (%56), döküntü (%45), bulantı (%33), hipertansiyon (%32) ve baş ağrısı (%26) yer almaktadır. QT uzaması %14 hastada görülebilmekte bu sebeple vandetanib kullanım süresince belirli aralıklarla EKG monitörizasyonu yapılması gerekmektedir.

Kabozantinib c-MET, VEGFR 1,2 ve RET'i hedef alan oral bir multikinaz inhibitörüdür. Metastatik

MTK'lı hastalarda kabozantinibin etkinliğinin değerlendirildiği faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada⁽²⁸⁾ ortalama PFS kabozantinib lehineydi (11.2'ye karşı 4 ay) ve ORR kabozantinib için %28 idi ($p < 0,001$). Kabozantinibin yaygın yan etkileri arasında diyare (%63), palmar-plantar eritrodisestezi (%50), kilo kaybı (%48) ve iştahsızlık (%46), bulantı (%43) ve yorgunluk (%41) sayılabilir.

Özetle, lokal tedavilere uygun olmayan, semptomatik ve metastatik MTK'lı hastaların yönetiminde ilk önce RET alterasyonu bakılmalıdır. RET mutasyonu veya füzyonu olması halinde uygun hastalarda selperkatinib gibi selektif RET kinaz inhibitörü tercih edilmelidir. RET alterasyonunun saptanmadığı hastalarda kontrendikasyon yoksa vandetanib veya kabozantinib tedavisi önerilmektedir. Bu tedaviler altında progresif hastalığın izlendiği durumlarda diğer anti-anjiyojenik multikinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, lenvatinib) tedavileri önerilebilir.

Tirozin kinaz inhibitörleri ile progresyon izlenen vakalarda geleneksel kemoteröpatik ajanlar (dakarbazin, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin) denenebilir ancak yanıt oranları oldukça düşüktür⁽²⁹⁾.

MTK nöroendokrin bir tümör özelliği olarak okreotid reseptör ekspresyonu gösterebilmektedir. Okreotid reseptör ekspresyonu gösteren metastatik olgularda okreotid analoglarının antiproliferatif etkilerinden ya-

rarlanmak ve ishal semptomu olanlarda semptomatik kontrol açısından kullanılabileceğini gösteren az sayıda olgu içeren çalışmalar vardır⁽³⁰⁾. Okreotid reseptörlerini yüksek oranda eksprese eden metastatik MTK olgularında Y-90 ve Lutesyum (177Lu) ile yapılan radyonüklid tedaviler de bir tedavi seçeneği olarak klinik yarar gösterebilmektedir^(31, 32).

Sonuç

Medüller tiroid kanserli hastaların %25'de ailesel geçiş söz konusudur. Herediter geçişli hastaların birinci derece yakınlarında risk araştırması yapılmalı, MTK gelişimi için yüksek riske sahip genç kişilerde profilaktik total tiroidektomi önerilmelidir. Medüller tiroid kanseri hastalarının yaklaşık yarısında hastalık tiroid bezinde lokalizedir ve total tiroidektomi ile genellikle kür sağlanmaktadır. Ancak hastaların önemli bir kısmında nüks ve uzak metastaz gelişebilmektedir. Medüller tiroid kanserli hastalarda en uygun tedavi yaklaşımı için multidisipliner değerlendirme mutlakıtır. Hastalığın yaygınlığı, tümör belirteçleri, hastalığın semptomatik olması tedavi kararını etkileyen en önemli faktörlerdir. RET alterasyonuna yönelik hedefli tedaviler, metastatik hastalık yönetiminin önemli bir kısmı haline gelmiştir. Alterasyonun olmadığı durumlarda ise diğer tirozin kinaz inhibitörleri ile sağkalımda olumlu sonuçlar elde edilmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Paris: Edition Nucleon; 2006. 313e340. Chapter 18.
- (2) Drosten M, Pützer BM. Cancer targeting and the impact of oncogenic RET for medullary thyroid carcinoma therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 564-74.
- (3) Romei C, Casella F, Tacito A, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer: evidence of a bad outcome of cases with double RET mutations. *J Med Genet* 2016; 53: 729-34.
- (4) Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience* 2019; 20: 324-36.
- (5) Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma: Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer*. 1996 Apr 15; 77 (8): 1556-65.
- (6) Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1139-48.
- (7) Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased Risk of Lymph Node Metastasis in Multifocal Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Cancer. *World J Surg*. 2007 Oct 31; 31 (10): 1960-5.
- (8) Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol*. 2010 Aug; 22 (6): 475-85.
- (9) Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. In: Werner & Ingbar's *The Thyroid*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.967.
- (10) Machens A. Abnormal Carcinoembryonic Antigen Levels and Medullary Thyroid Cancer Pro-

- gression. *Archives of Surgery*. 2007 Mar 1; 142 (3): 289.
- (11) *Thyroid Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging* [Internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
 - (12) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567.
 - (13) Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol*. 2008 Feb; 158 (2): 239-46.
 - (14) Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatel JF. Prognostic Impact of Serum Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen Doubling-Times in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov; 90 (11): 6077-84.
 - (15) Yeh T, Yeung M, Sherman EJ, Tuttle RM, Sabra MM. Structural Doubling Time Predicts Overall Survival in Patients with Medullary Thyroid Cancer in Patients with Rapidly Progressive Metastatic Medullary Thyroid Cancer Treated with Molecular Targeted Therapies. *Thyroid*. 2020 Aug 1; 30 (8): 1112-9.
 - (16) Zedenius J, Larsson C, Bergholm U, Bovée J, Svensson A, Hallengren B, et al. Mutations of codon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Oct; 80 (10): 3088-90.
 - (17) Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic Significance of Somatic RET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar 1; 93 (3): 682-7.
 - (18) Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Apr; 81 (4): 1619-22.
 - (19) Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to Initial Therapy Predicts Clinical Outcome in Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Feb; 25 (2): 242-9.
 - (20) Yang JH, Lindsey SC, Camacho CP, Valente FOF, Germano-Neto F, Machado AL, et al. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Dec 19; 83 (6): 938-42.
 - (21) Engelbach M, Görges R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S, et al. Improved Diagnostic Methods in the Follow-Up of Medullary Thyroid Carcinoma by Highly Specific Calcitonin Measurements*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 May 1; 85 (5): 1890-4.
 - (22) Modigliani E, Cohen R, Campos J, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Mar 25; 48 (3): 265-73.
 - (23) Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The Role of Radiotherapy in the Management of Elevated Calcitonin After Surgery for Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2001 Dec; 11 (12): 1161-8.
 - (24) BRIERLEY J, TSANG R, SIMPSON WJ, GOSPODAROWICZ M, SUTCLIFFE S, PANZARELLA T. Medullary Thyroid Cancer: Analyses of Survival and Prognostic Factors and the Role of Radiation Therapy in Local Control. *Thyroid*. 1996 Aug; 6 (4): 305-10.
 - (25) Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 Nov 16; 389 (20): 1851-61.
 - (26) Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Aug; 9 (8): 491-501.
 - (27) Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jan 10; 30 (2): 134-41.

- (28) Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Annals of Oncology*. 2017 Nov; 28 (11): 2813-9.
- (29) Ball DW. Medullary Thyroid Cancer: Monitoring and Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep; 36 (3): 823-37.
- (30) Frank-Raue K I, Raue F, Ziegler R. Therapy of metastatic medullary thyroid gland carcinoma with the somatostatin analog ocreotide. *Europe PMC*. 1995. 90 (2): 63-66.
- (31) Beukhof CM, Brabender T, van Nederveen FH, van Velthuysen MLF, Rijke YB, Hofland LJ et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls. *BMC Cancer*. 2019 (19); 325: 1-8
- (32) Grossrubatscher E, Fanciulli G, Pes L, Sesti F, Dolci C, de Cicco F, et al. Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Med*. Oct 2020 Oct; 9 (11).



UNREZEKTABL, PROGRESİF VE SEMPTOMATİK SPORADİK VE HEREDİTER MEDÜLLER KANSER

Dr. Hüsnü Aydın^(*)

^(*) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Özet:

Medüller tiroid karsinomu (MTK), kalsitonin üreten parafoliküler hücrelerden kaynaklanan nadir bir nöroendokrin tümördür. Bu nedenle, MTK'ya yönelik tanı ve tedavi stratejileri, iyi diferansiye tiroid kanserlerinden (DTK) farklıdır. Temel tedavi stratejisini cerrahi tedavi oluşturur. Ancak ilerlemiş hastalık varlığında cerrahinin hedefleri daha kısıtlıdır ve komplikasyonlara dikkate edilerek palyatif cerrahiler uygulanır. Cerrahi tedavinin yanı sıra sistemik tıbbi tedaviler, eksternal ışın radyoterapisi (EBRT), ve diğer cerrahi olmayan tedaviler (radyofrekans, embolizasyon gb.) tedavide düşünülmelidir.

Abstract:

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare neuroendocrine tumor arising from calcitonin-producing parafollicular cells. Therefore, diagnostic and treatment strategies for MTC differ from those for well-differentiated thyroid cancers (DTC). Surgical treatment constitutes the basic treatment strategy. However, in the presence of advanced disease, the goals of surgery are more limited and palliative surgeries are performed taking into account complications. In addition to surgical treatment, systemic medical treatments, external beam radiotherapy (EBRT), and other non-surgical treatments (radiofrequency, embolization, etc.) should be considered.

Tiroid kanserlerinin %4-5'ini oluşturan medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroidin nöroendokrin parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanır. Sporadik MTK, hastalığın tüm vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur. Vakaların %25'ini ise kalıtsal olan MEN 2A ve MEN2B sendromları oluşturur. Ailesel MTK, MEN2A'nın bir varyantı olarak sınıflandırılmıştır^(1,2). Tiroid kanserlerinin yalnızca %5'ini oluşturan MTK, tiroid kanserinden kaynaklanan ölümlerin %13,4'ünü oluşturan agresif bir kanserdir^(3,4).

MTK vakalarının çoğunun nedeni RET proto-onkogenindeki mutasyonlar iken, vakaların az bir kısmı sporadik RAS mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. MTK'lı hastalarda görülen bazı spesifik RET mutasyonları hem başlangıç yaşını hem de klinik agresifliğini öngörmesi nedeniyle önemlidir. Bu nedenle kalıtsal bir RET germline mutasyonunun değerlendirilmesi, aile

öyküsü veya yaşa bakılmaksızın medüller tiroid kanseri ile başvuran tüm hastalara önerilmelidir⁽⁵⁾.

Parafoliküler hücreler radyoaktif iyot (RAI) tutmadığından, MTK tedavisinde etkisizdir ve tedavinin temelini etkin bir cerrahi oluşturur⁽⁶⁾. Cerrahi olarak hastalığın yaygınlık durumuna ve kalsitonin düzeyine göre total tiroidektomiye ilaveten boyun diseksiyonunun gerekliliği ve genişliğine karar verilir. İleri evre tümörlerde ise cerrahi tedavinin hedefleri daha kısıtlıdır ve komplikasyonlardan mümkün olduğunca kaçınılarak palyatif cerrahiler uygulanmalıdır. İlerlemiş veya metastaz yapmış MTK hastalarında moleküler hedefli ajanların kullanılmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları derneği Tiroid Hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzuna göre⁽⁷⁾ ilerlemiş, metastatik MTK için aşağıdakilerden en az birinin olmasının yeterlidir:

- 12-14 aylık süre içinde hastalıkta ilerleme olması (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors -RECIST- kriterlerine göre)
- Semptomatik veya spesifik bir tedaviye uygun olmayan lokalize hastalık
- Lokal tedavilere uygun olmayan yakın anatomik yapılara invazyon varlığı
- Kalsitonin ve/veya CEA ikiye katlanma süresi nin 6 aydan az olması
- Tedaviye yanıtız ıshal veya paraneoplastik Cushing sendromu

İleri Evre MTK'da Cerrahi Tedavi Yaklaşımı:

Trakea, tiroid kartilaj veya özofagusu invaze eden MTK varlığında planlanan cerrahi tedavi; hastanın yaşam beklentisi, olası konuşma, yutma ve beslenme işlevlerinin kaybı göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastanın multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesiyle palyatif debulking, larenjektomi, özofajektomi veya laringofarinjektomiyi içeren cerrahi planı yapılabilir. Yaşam beklentisi sınırlı yaygın bölgesel veya metastatik hastalık varlığında konuşmayı, yutmayı ve paratiroid fonksiyonunu korumak için boynun orta hatta daha az agresif cerrahi uygulanması uygun olabilir⁽¹⁾. (*Şekil 1*)



Şekil 1: Lokorejyonel veya uzak metastatik hastalığı olan medüller tiroid kanseri hastasının tedavi yaklaşımı ve sistemik tedaviye başlama endikasyonları⁽⁵⁾.

*En az 1,5 cm boyutunda bir tümör.

İleri Evre MTK'da Sistemik Tedaviler:

Tirozin Kinaz inhibitörleri; MTK'lı hastalar için kinaz inhibitörleri (Vandetanib ve kabozantinib) önerilse de stabil veya yavaş ilerleyen sessiz hastalığı olan hastalar için kinaz inhibitörlerinin uygun olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Rezeke edilemeyen tekrarlayan veya kalıcı MTK'sı olan seçilmiş hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri etkindir. İshal, döküntü ve hipertansiyon, vandetanib ve kabozantinib ile ilişkili

yaygın yan etkilerdir⁽⁸⁻¹⁰⁾. Vandetanib ve kabozantinib'in ileri düzey MTK için kullanımına (ilacın dozu ve toksisitelerin izlenmesi ve yönetilmesi gb.) ilişkin birçok sorun ve soru devam etmektedir⁽¹⁾.

RET mutasyonu pozitif hastalığı olan hastalar için selpercatinib veya pralsetinib tercih edilen seçeneklerdir. Bu sistemik tedavi seçeneklerinin mevcut olması veya uygun olmaması durumunda diğer küçük moleküllü kinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, pazopanib) düşünülebilir⁽⁸⁾.

Sistemik kemoterapi ajanları; Metastatik ve ilerlemiş MTK'nin tedavisi için birçok sistemik kemoterapi ajanı araştırılmıştır. Ancak klinik faydaları kısıtlıdır. Yeni hedefe yönelik tedavilerin etkinliği göz önüne alındığında, doksorubisin ve fluorourasil (5FU) veya dakarbazin kombinasyonunun yalnızca seçilmiş vakalarda kullanılmasını önerilmekte ve genellikle birinci basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Yine ilerlemiş hastalıkta ikinci basamak tedavi tercihi olarak, dakarbazin veya dakarbazin içeren kombinasyonlar kullanılarak sistemik kemoterapi uygulanabilir.

EBRT (Eksternal Işın Radyasyon Tedavisi):

MTK'lı hastalarda EBRT rolü sınırlı kalmıştır ve henüz sağkalıma faydası gösterilmemiştir. Yüksek nüks riski taşıyan hastalarda lokorejyonel kontrolün sağlanmasında faydalıdır. Lokal nüks riski yüksek olan (mikroskopik veya makroskopik rezidüel MTK, ekstrasitroidal yayılım veya geniş lenf nodu metastazı) ve hava yolu obstrüksiyonu riski olan hastalarda postoperatif boyun ve mediastene adjuvan EBRT faydalı olabilir. Potansiyel faydaların akut ve kronik radyasyon toksisitesine göre değerlendirilmesi gerekir. Standart doz 60 ila 66 Gy'dir. Gross rezidüel hastalıkta 70 Gy veya daha yüksek değerler uygulanabilir⁽¹¹⁻¹²⁾.

Semptomatik İzole Uzak Metastazlara Yönelik Tedavi Yaklaşımı:

Beyin ve Omirilik Metastazları; beyin görüntülenmesi yapılmalı izole beyin metastazı varsa, stereotaktik radyocerrahi de dahil olmak üzere cerrahi rezeksiyon veya eksternal beam radiation therapy (EBRT) açısından değerlendirilmelidir. EBRT, çoklu beyin metastazlarında da uygulanabilir. Omirilik basısı olan hastalar için steroid ve cerrahi dekompresyonla tedavi edilmelidir. Cerrahiye aday olmayanlar EBRT ile tedavi edilebilir.

Kemik Metastazları; cerrahi, termoablasyon (radyofrekans veya kriyoterapi), EBRT veya çimento enjeksiyonu tedavileri açısından değerlendirilmelidir⁽⁷⁾.

Akciğer Metastazları; soliter akciğer metastazı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Daha küçük ve periferik akciğer metastazları için radyofrekans ablasyonu uygulanabilir. Yaygın metastaz durumunda sistemik tedavi genellikle tercih edilir.

Karaciğer Metastazları; cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmelidir⁽¹⁰⁾. Çok sayıda küçük tümörü olan ve karaciğerin üçte birinden azını tutan hastalarda hemoembolizasyon için bir seçenektir⁽¹¹⁾.

Kutanöz Metastazlar; cerrahi tedavi seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Çoklu kutanöz metastazlar EBRT veya etanol enjeksiyonu da tedavi de etkilidir.

Tüm bu müdahaleler uzak metastazlar için düşünülebilir, ancak sonuçtaki değişikliğe ilişkin yeterli kanıt olmaması nedeniyle hastalığın izlenmesi de kabul edilebilir^(1,8).

KAYNAKLAR

- (1) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.
- (2) Moers AM, Landsvater RM, Schaap C, et al. Familial medullary thyroid carcinoma: not a distinct entity? Genotype-phenotype correlation in a large family. *Am J Med* 1996; 101: 635-641
- (3) Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000; 88 (5): 1139-48.
- (4) Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2013;18(10):1093-100.
- (5) Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3; 388 (10061): 2783-2795.
- (6) Faik Erdogan M, Gursoy A, Erdogan G, et al. Radioactive iodine treatment in medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2006; 27 (4): 359-62.
- (7) *Medüller Tiroid Kanseri, TEMD Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023*. ISBN: 978-605-66410-3-9. 7. Baskı: Mayıs 2023: 201-215
- (8) Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. *Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Aug; 20 (8): 925-951.
- (9) Haddad RI. How to incorporate new tyrosine kinase inhibitors in the treatment of patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3618-3620.
- (10) Aleman JO, Farooki A, Girotra M. Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargated consequences of targeted therapies. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: R247-259.
- (11) Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*. 1996; 6 (4): 305-310.
- (12) Schwartz DL, Rana V, Shaw S, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer-local disease control in the modern era. *Head Neck*. 2008; 30 (7): 883-888.
- (13) Fromigue J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (7): 2496-2499.

İleri Evre MTK'da İshal ve Diğer Sekretuar Komplikasyonlarının Yönetimi;

MTK'ya bağlı ishali olan hastalar alkolden ve yüksek lifli gıdalardan uzak durmalıdır. Loperamid gibi antimotilite ajanları ile semptomatik rahatlama sağlanabilir. Karaciğer metastazı ve ishali olan hastalarda kemoembolizasyonun faydalı olduğu gösterilmiştir.

Bazı vakalarda tümörlerinin adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salgılamasına bağlı olarak Cushing sendromu gelişebilir. Bu durum kötü prognoza işaret eder. Dirençli vakalar için tıbbi tedavi veya iki taraflı adrenalectomi uygulanabilir⁽¹³⁾.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikiye santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, tek satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.

This image shows a full page of a document template designed for handwriting practice. It consists of numerous thin, horizontal grey lines spaced evenly apart across the entire page. There are no margins, text, or other markings present.

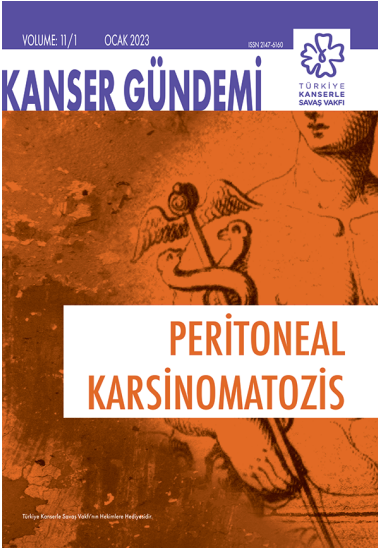
[illegible]

[illegible]

[illegible]

This image shows a full page of a document template designed for handwriting practice. It consists of numerous thin, horizontal grey lines spaced evenly apart across the entire page. There are no margins, text, or other markings present.

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi