

VOLUME: 3/3

TEMMUZ 2015

ISSN 0094-0143



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ



Tiroid Kanseri

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ONKOLOJİ ÖDÜLLERİ 2015

Onkoloji alanında çalışmaları ile öne çıkan bilim insanlarımıza ve genç araştırmacıların yapacakları çalışmalara destek olmak için teşvik ödülleri verilecektir.

Bilim Ödülü : 30.000 TL
Araştırma Teşvik Ödülü : 30.000 TL

Bilgi ve başvuru için: www.kanservakfi.com



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 3/3, Temmuz 2015
Düzeltilmiş Ek Baskı

TİROİD KANSERİ

Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
ve
Prof. Dr. Kadri Kahraman
Anısına

Kapak Tasarım

Sedef Ertem

•

Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Kasım 2015

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71



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. Yusuf Bükey
Dr. Serkan Teksöz

Bu Sayıdaki Yazarlar

Dr. Pınar Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Servisi

Dr. Ela Keskin

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Servisi

Dr. Esra Hatipoğlu

Liv Hospital Dahiliye Endokrin Servisi

Dr. Tülin Öztürk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Dr. Murat Özdemir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Özer Makay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Yusuf Bükey

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisi

Dr. Serkan Teksöz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisi

Dr. Gonca Topuzlu Tekant

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Rahşan Özcan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Atakan Sezer

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Sait Sağer

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Sertaç Asa

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Ömer Uzel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Esengül Koçak Uzel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Dr. Ahmet Baran

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji

Dr. Mesut Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji

Dr. Seyfettin Ilgan

Ankara Güven Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

Dr. Metin Hallaç

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dr. Betül Vatankulu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle 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

ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın periyodik bilimsel yayınlarından olan "Kanser Gündemi" dergisinin 2015 yılı üçüncü sayısında sizlere Tiroid Kanserini konusuyula ilgili tüm güncellenmiş bilgilerle ulaşıyoruz. Bu sayının ilk bas-kısında yer alan, "Tiroid Kanserlerine Cerrahi Yaklaşım" başlıklı makalede (s. 22), Dr. Murat Özdemir'in adı teknik bir hata nedeniyle yazılmamış; bu hata editörlerin de gözünden kaçmıştır. Elinizdeki düzeltilmiş ek baskıda, bu hata giderilmiş ve yeni basım yapılmıştır. Bu yanlış nedeniyle, okuyucularımızdan ve yazardan özür diliyoruz.

Bildiğiniz gibi Kanser Gündemi Dergisi, Türkiye'nin ilk medikal onkoloğu ve vakfımıza uzun yıllar hizmet vermiş olan rahmetli Doç. Dr. Metin Aran hocanın büyük özverileri ile hazırlayarak bizlere ulaştırdığı bir dergi oldu. Bu yıl yayınladığımız sayıları, hocamız, onursal başkanımız Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar ve yine vakfımıza uzun yıllar hizmet etmiş ve yönetim kurulunda yer almış hocamız Prof. Dr. Kadri Kahraman'ın anısına çıkartmayı uygun gördük. Her sayıda bir kanser konusunun bütünüyle irdelendiği onuncu sayı ile sizlere ulaştık. Dergi, bireysel gönderimler yanında Türkiye'deki tüm tıp fakültelerinin kütüphanelerine ulaştırıldı.

Vakıf olarak Ulusal Onkoloji Kongrelerinde gençleri teşvik etmek için verdiğimiz, geleneksel üç daldaki ödüle ilave olarak, bu yıl "Türkiye Kanserle Savaş Vakfı Bilim Ödülleri 2014" başlığı altında iki ilave ödül verilerek bir başlangıç oluşturuldu. Bu ödülleri bir gelenek haline getirerek her yıl sürdürmeyi planladık. 2016 ödülleri için yeni başvuruları Nisan 2016'dan itibaren kabul etmeye başlıyoruz. 2016 başvuruları için www.kanservakfi.com adresinden başvuru formlarına ulaşabilirsiniz.

Yine bu yıl içinde "Menekşe ve Yaşam" isimli halkımızı kanser konusunda aydınlatacak bilgileri ve ünlülerle yapılmış söyleşileri, sanat haberlerini içeren magazin tarzı dergimizin üçüncü sayısını çıkarttık ve dağıtımını gerçekleştirdik. Sizlere bu sayfadan ulaştırmak istediğimiz diğer bir haber; Vakfımız karşılıksız olarak, onkoloji alanında, uzman hekimlerimize burs vermektedir. Şu anda beş uzman hekim arkadaşımız onkoloji alanında yurt dışında eğitim görmektedir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın çıkartmış olduğu yayınların tümüne PDF formatında ve yine veri-lecek ödüllerin tarih ve kurallarına, burs koşullarına www.kansevakfi.com adresinden ulaşabilirsiniz.

Sayı editörleri Prof. Dr. Yusuf Bükey ve Doç. Dr. Serkan Teksöz ve tüm yazarlara ayrıca teşekkür ediyoruz.

Sizlerden büyük beğeni toplayan dergimizin daha çok kişiye ulaştırılması konusunda gayretlerinizi bekliyoruz. Bu ve eski sayıların pdf formatına www.kanservakfi.com sitemizden ulaşabilirsiniz.

Gelecek sayılarda tekrar beraber olmak üzere, saygılar sunarız.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanserle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

Türkiye Kanserle 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

İÇİNDEKİLER

Tiroid Kanserinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	9
Prof. Dr. Pınar Kadioğlu <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dahiliye Anabilim Dalı Endokrin Servisi</i>	
Uzm. Dr. Ela Keskin <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Dahiliye Anabilim Dalı Endokrin Servisi</i>	
Tiroid Kanseri ve Onkogenezi	14
Uzm. Dr. Esra Hatipoğlu <i>Liv Hospital Dahiliye Endokrin Servisi</i>	
Tiroid Kanseri Tapolojisi	18
Uzm. Dr. Tülin Öztürk <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı</i>	
Tiroid Kanselerine Cerrahi Yaklaşım	22
Uzm. Dr. Murat Özdemir <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Doç. Dr. Özer Makay <i>Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Gebelikte Tiroid Nodül ve Kanserin Değerlendirilmesi	30
Prof. Dr. Yusuf Bükey <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisi</i>	
Doç. Dr. Serkan Teksöz <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisi</i>	
Çocukluk Çağı Tiroid Karsinomları	33
Prof. Dr. Gonca Topuzlu Tekant <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
Op. Dr. Raşan Özcan <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
Tiroid Kanserinde Uzak Metastaz ve Tedavi Yaklaşımları	39
Doç. Dr. Atakan Sezer <i>Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
Tiroid Kanserinde Radyoaktif İyot Tedavisi	48
Doç. Dr. Sait Sağer <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Sertaç Asa <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Tiroid Kanserinde Radyoterapi	56
Prof. Dr. Ömer Uzel <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Esengül Koçak Uzel <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı</i>	

Tiroid Kanserlerinde Kemoterapi ve Hedefe Yönelik Tedaviler	61
Uzm. Dr. Ahmet Baran <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Medikal Onkoloji</i>	
Uzm. Dr. Mesut Yılmaz <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı Medikal Onkoloji</i>	
Tiroid Kanserinde Ultrasonografinin Evreleme ve İzlemedeki Yeri	70
Prof. Dr. Seyfettin Ilgan <i>Ankara Güven Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü</i>	
Tiroid Kanserlerinde PET Görüntüleme	80
Prof. Dr. Metin Halaç <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Betül Vatankulu <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Tiroid Kanserinde Takip	89
Uzm. Dr. Betül Vatankulu <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Yazım Kuralları	95
T.K.S.V. Yurtiçi/Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları	96



TİROİD KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Pınar Kadioğlu, Dr. Ela Keskin

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrin Servisi

Özet:

Tiroid kanserleri bir yıl içinde bildirilen tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. En sık görülen endokrin malignitelerden birisi olması nedeniyle önemi artmaktadır. Tiroid kanser insidansı yıllar içerisinde sürekli olarak artış göstermektedir. Tiroid kanseri etyolojisinde pek çok faktör öne sürülmüş olmakla beraber sadece radyasyon maruziyetinin etkisi net olarak gösterilebilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinin artmış kullanımı ile birlikte tiroid nodüllerinin ve tiroid kanserinin tanısı ve sıklığı artmıştır. Erken tanı, erken cerrahi ile de mortalitede belirgin azalma tespit edilmektedir.

Anahtar kelimeler; tiroid, kanser, epidemiyoloji, risk faktörleri

Summary:

Thyroid cancers account for approximately 1% of new reported cancers in a year. It is one of the most diagnosed endocrine malignancies all over. The incidence of thyroid cancers increases in years. Among all factors considered in the etiology of thyroid cancer, radiation is still the only established etiologic factor. The diagnosis of thyroid nodules and thyroid cancer increases by the widespread use of imaging technics. It has been recognized that the mortality rates significantly decreased with early diagnosis and early surgeries.

Key words; thyroid, cancer, epidemiology, risk factors

Tiroid kanserinde Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitelerden biridir⁽¹⁾. Ancak tiroidin diğer sık rastlanan patolojileriyle karşılaştırıldığında oldukça az görülmektedirler. Toplumda görülme sıklığı %4 olup, her geçen yıl sıklığı biraz daha artmaktadır. 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde görülen tüm yeni kanser vakalarının %1.18'i tiroid kanserleridir^(2,3). 2030 yılında ABD'de tiroid kanserlerinin kolorektal kanserin yerini alarak dördüncü en sık tanı konulan kanser olası beklenmektedir⁽⁴⁾. Tiroid kitlelerindeki en önemli problem tanı sırasında selim nodül ile kanser ayırımının yapılabilmesidir. Tiroid nodüllerinin sadece %5-10'u kanserdir. So-

liter nodüller malignite açısından multinodüler vakalara göre daha yüksek riske sahiptir^(3,4).

Dünyada palpabl nodül sıklığı kadınlarda %5, erkeklerde %1 iken, yüksek çözünürlüklü ultrasonografinin (USG) yaygın kullanımıyla birlikte bu oran kadınlarda daha sık olmak üzere %19-67'lere ulaşmaktadır.

Tiroid kanseri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kansere bağlı ölümlerin kadınlarda %0.17, erkeklerde ise %0.26'sından sorumludur⁽¹⁾. 1973 ve 2001 yılları arasında ABD'de tiroid kanseri insidansı 3/100000'den 7/100000 seklinde ikiye katlamıştır⁽⁵⁾.

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada ile İngiltere, İsveç, Norveç ve Fransa'nın da içinde bulunduğu Avru-

pa ülkelerinde bu artış trendi özellikle papiller tip tiroid kanserinde 1940'lar da başlamıştır^(5,6). Bu yükselişin nedenleri halen tam olarak bilinmemektedir. Erken çalışmalar bu yükselişin 1920- 1950 yılları arasında çocuk ve genç erişkinlerde selim lezyonlarda bile boyun ve boğaz bölgesine yönelik geniş bir şekilde uygulanmış radyoterapi uygulamaları olduğunu öne sürmüştür^(5,7). Ancak diğer çalışmalar bu yükselişin özellikle atmosferik nükleer atıklarla ilişkili olduğunu^(8,9) ve ilave olarak özellikle çocukluk döneminde teşhis amaçlı kullanılan görüntüleme yöntemlerinin fazla kullanımına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir^(10,11). Son iki çalışmada ise yükselen insidansın subklinik kanserlerde tanı amaçlı uygulanan ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsilerinin (İİAB) artmış kullanımına bağlı olabileceği öne sürülmüştür^(12,13). Bu subklinik kanserler genel popülasyonda asla manifest hale gelmeyen ve genellikle tanı konulmayan 1 cm ve altındaki tümörlerdir.

Tiroid kanseri sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. En sık 30-70 yaş arasında ve kadınlarda görülmektedir. Kadınlardaki malignitelerin %1,5' inden, erkeklerde ise %0,5'inden sorumludur^(14,15). Tiroid kanseri insidansı artmasına rağmen mortalite azalmıştır ve ya aynı düzeylerde sebat etmektedir. Bunun nedeninin iyot eksikliğinde belirgin azalma, erken tanı ve cerrahi ve/veya I131 ile efektif tedavi yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir⁽³⁾.

Tiroid kanseri için en yüksek insidans oranları 14,6/100.000 ile Filipinli kadınlar ve 4,1/100.000 ile Filipinli erkeklerdedir. Filipinlerdeki bu yüksek insidans Asya'da rastlanan yüksek tiroid karsinomunun önemli nedenidir. Beyaz kadınlarda insidans 3,3 ile ortalama en düşük değerlerde iken erkeklerde 1,4'dür. Çinli kadınlarda ise oranlar 6,5 iken erkeklerde 2,1 gibi daha düşük oranlardadır. Hispantik beyazlar ile hispantik olmayan beyazlarda arasında ise sıklık oranları benzerdir⁽¹⁶⁾. Filipinlilerde tiroid nodüllerindeki kanser gelişimi oranı da diğer popülasyonlardan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Buna yönelik araştırmalarda net bir neden ortaya konulamamakla beraber genetik yatkınlık ve çevresel faktörler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Şenyürek ve ark.'nın Türkiye' den yaptıkları bir çalışmada, tiroid nodülü olan hastalarda tiroid karsinom sıklığı %6,5 olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Aynı çalışmada tiroid kanseri insidansı Graves Hastalığında %3, 8, toksik noduler guatrda %6,4 ve toksik adenomda %12 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hipertiroidinin ötroid duruma göre daha sık tiroid kanseri ile birlikteliği ortaya konmuştur. Kadınlarda malignite sıklığı %6,8 iken erkeklerde %4,9 bulunmuş⁽¹⁷⁾. Ülkemizde bazı bölgelerde özellikle Karadeniz ve İç Anadolu'da tiroid kanserinin

daha sık görüldüğü tespit edilmiştir^(18,19). Endemik iyot eksikliği olan bölgelerdeki GH da rastlanan soğuk ve palpabl nodüllerde ötroid guatlara oranla malign tiroid nodül sıklığı yüksektir⁽²⁰⁾.

Tiroid nodüllerinin %5'inde maligniteye rastlanmaktadır. Soliter nodüllerde %5 olan malignite insidansı multinodüler vakalarda ise %1 seviyelerindedir^(2,21). Soliter nodüllerde malignite kriterleri aşağıdaki gibidir⁽²⁾;

1. Erken veya ileri yaş (<20 ve >60),
2. Aile öyküsü,
3. Erkek hasta
4. Çocukluk çağında baş boyun bölgesine uygulanan radyasyon
5. >3 cm. olan soliter nodüller,
6. Kitlede hızlı büyüme ve ağrı,
7. Coğrafi dağılım, (iyot eksikliği olan bölgeler)
8. Beraberinde olan ses kısıklığı, kilo kaybı,
9. Boyunda ayrı bir kitle, lenf nodu varlığı.

Tiroid kanserleri her yaş grubunda görülmekle beraber papiller tiroid kanseri en sık 25-40 yaş arası, foliküler kanser 35-50 yaş arası ve anaplastik karsinom ise 60 yaş üstü görülmektedir⁽²⁾. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat sık görülür. Bu durum etiyojolojiye yönelik menstürel siklus, menapoz gibi çeşitli hormonal nedenlerin araştırılmasına neden olmuş, fakat herhangi bir neden ortaya konulamamıştır⁽²²⁾.

Tiroid insidentalomalari ise yakın bir dönemde yapılan bir çalışma ile ortaya konan, tiroid hastalığı dışı bir durum nedeniyle yapılan araştırmalar sırasında tesadüfen tespit edilen asemptomatik tiroid tümörleridir. Tiroid insidentaloma saptanan bu hastalarda önerilen, ayrıntılı boyun USG ile risk skorlamalarının yapılması ve gerekirse İİAB ile patolojik tanı elde edip, tedaviyi bunlar ışığında planlamaktır⁽²³⁾. Tiroid USG de yüksek riskli olarak tarif edilen ve malignite riski %70-90 oranında olan nodüller; solid hipokoik nodüller ve irregüler kenarlı, geniştan ziyade uzun şekilli mikrokalsifikasyonlar içeren solid hipokoik komponenti olan parsiyel kistik nodüllerdir.

Tiroid folikül epitelinden kaynaklanan karsinomlar papiller ve foliküler ana grupları olarak sınıflandırılır. Papiller tiroid kanseri oldukça yavaş gelişen, daha sık genç erişkinde rastlanan ve %80 sıklık ile en sık görülen diferansiye tiroid kanseridir. Prognozu en iyi olan tiroid kanseridir. Radyasyon sonrası görülme sıklığı artmaktadır. Daha çok lenfojen yolla yayılırlar. 10 yıllık sağ kalım oranları %85'in üzerindedir. Kendi içerisinde kötü prognozlu olabilecek histolojik varyantları mevcuttur⁽¹⁹⁾.

Yavaş seyirli ve ileri yaşlarda ortaya çıkma eğiliminde olan Folliküler tiroid karsinomu tiroid kansinomlarının %15'ini oluşturmaktadır. 50 yaş üstü kadınlarda ve endemik guatr olan iyot eksikliği sık görülen bölgelerde sık rastlanır. Daha çok büyük nodüllerden gelişip hematogen metastaz eğilimi vardır. Tanı anında uzak metastaz varlığı, ileri yaş, erkek cinsiyet, damar-kapsül invazyonu, yüksek grade, multifokal lezyon ve invazyon kötü prognostik faktörlerdir. Bu hastaların %80'inin düşük risk grubunda olması nedeniyle 10 yıllık yaşam beklentisi %90'lardadır. Kötü prognostik faktör varlığı bu oranı düşürmektedir^(3, 15, 18).

Tiroidin kalsitonin salgılayan (parafoliküler) C hücrelerinden kaynaklanan medüller tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturur. Hastaların %20-25'inde rastlanan medüller tiroid kanseri, otozomal dominant geçişli MEN sendromlarına işaret edebilmektedir. Bu tablodan sorumlu olan, RET protoonkogeninde "germ-line" aktive edici mutasyonlardır. Medüller tiroid kanseri %65-75 oranında sporadiktir. Fakat sporadik olguların %6-7 sinin herediter hastalığa işaret eden "germ-line" RET mutasyonu taşıdığı bilinmelidir. Tanı sırasında ileri yaş, büyük primer tümör kitlesi, çok yüksek kalsitonin düzeyleri, tanı sırasında lenf ganglionu metastazı ve uzak metastaz varlığı prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir.

Anaplastik tiroid karsinomu, en saldırgan seyre sahip tümörlerden birisidir. Seyrek rastlanır fakat tiroid kanserine bağlı ölümlerin yarısından sorumlu olduğu bildirilmektedir. Klinik başvuru çoğunlukla tiroid bezinde hızlı büyüyen kitledir. Prognozu oldukça kötüdür. Tanı sonrasında median sağ kalım oranı 4-12 ay olarak bildirilmektedir^(18, 19).

Tiroidin tiroid lenfoması gibi en çok bilinen bu tiroid kanserlerinin dışında seyrek olarak rastlanılan kanserleri de vardır. Tiroid lenfoması tiroid kanserlerinin %4'ünü ve ektranodal non- Hodgkin lenfomaların %2'sini oluşturmaktadır. Tiroidin skuamöz hücreli karsinomu ise oldukça seyrek olarak %1'den az görülür^(2, 18, 21).

Son yıllarda onkogenlerin kanser oluşumundaki etkileri pek çok malign tümörde gösterildiği gibi tiroid kanserlerinden papiller ve folliküler karsinomların bir kısmında genetik faktörlerin etkisi gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserinde RAS onkogeni ve p21 varlığı ile lenf nodu metastazı ilişkisi gösterilirken, gsp onkogeni varlığı ise uzak metastaz varlığı ile ilgili bulunmuştur. Papiller tiroid kanserinde kromozom 10 da RET/PTC1 ve PTC3 yeniden düzenlemesi saptansada, RET germ line ve somatik mutasyonu en iyi medüller tiroid kanserinde tespit edilmektedir. RET/PTC mutasyonu özellikle

genç, radyasyon maruziyeti olan hastalarda rastlanır. RET/PTC1 özellikle klasik tip papiller kanserde, RET/PTC3 ise daha agresif seyirli nadir solid varyanatta görülür. Ret protoonkogenlerine %70 oranında rastlanmış ve özellikle MEN 2A ve MEN2B ile birlikte görülen medüller tiroid kanserlerinde RET protoonkogenlerinde nokta mutasyonlar tespit edilmiştir. Ayrıca tiroid kanserlerinin % 55 inde Retinoblastom (Rb) alellerinde mutasyon saptanmıştır. Myc ve p53 gen mutasyonu saptanması ise kötü prognoz olarak tespit edilmiştir^(21, 24).

Tiroid kanserlerinde moleküler belirteçlerin tiroid nodüllerinde özellikle indetermine lezyonlarda tanı ve tedaviyi yönlendirmesi açısından önemi gittikçe artmaktadır. Tiroid papiller kanser çoğunlukla RET, BRAF ve RAS ekspresye ederken, foliküler tiroid kanseri daha çok RAS veya PPAR γ gene rearjmanı göstermektedir. Galaktin 3 son yıllarda dikkat çeken tek başına doğru tanı koydurabilen diferansiye tiroid kanserinde kullanılan bir belirteçtir. Normal tiroid dokusunda ve selim lezyonlarda tespit edilmemektedir.

Özellikle ilk çalışılan belirteçlerde RAS mutasyonu foliküler adenomlarda %14-33 sıklıkta, foliküler kanserde ise %21-50 oranında tespit edilmiştir. BRAF özellikle V600E formu papiller tiroid kanserlerde %29-83 oranında tespit edilmiştir⁽²⁵⁾. BRAF V600E spesifik mutasyonu ise papiller tiroid kanserde %99 tespit edilmektedir. Adenomatöz guatlarda, hiperplastik nodüllerde ve Hashimoto tiroiditinde bu mutasyonlara rastlanmamıştır. Bu sonuçlar tiroid neoplazi saptanan hastalarda BRAF mutasyonu tespit edilen olguların papiller tiroid kanser tanısı açısından incelenmesinin önemini ortaya çıkarmaktadır.

Tiroid kanseri gelişiminde genetik faktörlerin olduğu kadar çevresel faktörlerin de rolü tespit edilmiştir. Pek çok risk faktörü arasından tiroid kanserine neden olduğu net olarak ortaya konmuş olan tek faktör radyasyon maruziyetidir. Radyasyona maruz kalanların en az 5, genellikle 15-20 yıl içerisinde %10'unda kanser görülmektedir. Çocukluk çağında radyasyona maruz kalan ve uzun süre izlenen (30-40 yıl) hastaların %37'sinde tiroid bezinde büyüme ve %10'unda tiroid kanseri ve genellikle de papiller karsinoma rastlanmıştır⁽²⁾. Çok net olarak bilinmemekle beraber uzun yarı ömrü olan radyoaktif madde maruziyeti de tiroid kanserine neden olabilmektedir. Çernobil nükleer kazasından sonraki 5-10 yıllık latent period sonrası Ukrayna'da %70-90 arasında tiroid papiller karsinom sıklığının arttığı bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

İyot eksikliğinin de tiroid bezinde TSH salgısını artırarak, tiroid bezinde büyüme ve tiroid kanseri sıklığında artışa neden olduğu bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu bilginin ak-

sine tiroid papiller ve foliküler kanserin etyolojisinde hem iyot eksikliği hem de iyot fazlalığının olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur⁽²⁷⁾. Tiroid kanseri ile sigara ve alkol kullanımı arasındaki ilişki de incelenmiş. Sigara ile tiroid kanseri ilişkisi kuvvetli olarak saptanmış iken alkol kullanımı ile daha indirekt etkili olduğu gösterilmiştir.

Bahadoran Z ve ark. yayınladığı bir meta-analizde diyetle ve içme suyu ile alınan nitrat ve nitritin tiroid

KAYNAKLAR

1. Schneider AB, RECofeIBL, Utiger RD (eds). Werner and Ingbar's the Thyroid. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 878-86.
2. Saylam G, Korkmaz H. Tiroid Kanseri: Epidemiyoloji ve İnsidans. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2007; 3: 1-4
3. Mazzaferri EL. Thyroid cancer. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolizm. 3rd ed. Becker KL BJ, Bremner WJ, et al (eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001: 382-402.
4. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74: 2913-2921
5. Pottern LM, Stone BJ, Day NE, Pickle LW, Fraumeni JF, Jr. Thyroid cancer in Connecticut, 1935-1975: an analysis by cell type. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 764-774
6. Zheng T, Holford TR, Chen Y, Ma JZ, Flannery J, Liu W, et al. Time trend and age-period-cohort effect on incidence of thyroid cancer in Connecticut, 1935-1992. *Int J Cancer* 1996; 67: 504-509
7. Weiss W. Changing incidence of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 1137-1142
8. Catelinois O, Verger P, Colonna M, Rogel A, Hemon D, Tirmarche M. Projecting the time trend of thyroid cancers: its impact on assessment of radiation-induced cancer risks. *Health Phys* 2004; 87: 606-614
9. Takahashi T, Schoemaker MJ, Trott KR, Simon SL, Fujimori K, Nakashima N, et al. The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the Marshall Islands. *J Epidemiol* 2003; 13: 99-107
10. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 289-296
11. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-277
12. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama* 2006; 295: 2164-2167
13. Kent WD, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Cmaj* 2007; 177: 1357-1361
14. Pacini F, DLTNIDL, Jameson JL, Burger HG, et al, (eds). *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001; 1541-66.
15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306
16. Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid* 2010; 20: 465-473
17. Senyurek Giles Y, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioğlu T, Tezelman S. The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery* 2008; 144: 1028-1036; discussion 1036-1027
18. 1997;351-60. ÜAKCOTk.
19. Soylu L ve ark. Tiroid ve paratiroid kanserleri Engin K ELBBK, 2003;505.
20. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002; 12: 305-311
21. Mazzaferri EL. An overview of the management of thyroid cancer. In: Mazzaferri EL HC, Mallick UK, Kendall-Taylor P, eds. *Practical management of thyroid cancer*. London: Springer; 2006. p.1-28.

22. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, Suresh A. *Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East.* *Int J Cancer* 2002; 97: 82-89
23. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, Hegedus L. *Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup.* *Eur Thyroid J* 2014; 3: 154-163
24. Liska J, Altanerova V, Galbavy S, Stvrtina S, Brtko J. *Thyroid tumors: histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer.* *Endocr Regul* 2005; 39: 73-83
25. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, Maximo V, Silva P, Magalhaes J, et al. *BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma.* *J Pathol* 2004; 202: 247-251
26. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Chepurniy M, Demidchik Y, Gavrilin Y, et al. *Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident.* *Radiat Res* 2006; 165: 1-8
27. Ward JM, Ohshima M. *The role of iodine in carcinogenesis.* *Adv Exp Med Biol* 1986; 206: 529-542
28. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A, Kabir A, Azizi F, Hadaegh F. *Is dietary nitrate/nitrite exposure a risk factor for development of thyroid abnormality? A systematic review and meta-analysis.* *Nitric Oxide* 2015; 47: 65-76



TİROİD KANSERİ VE ONKOGENEZ

Dr. Esra Hatipoğlu

Liv Hospital İç Hastalıkları Endokrin Servisi

Özet:

Günümüzde tiroid onkogenesinde en sık rastlanan mutasyonlar BRAF V600E mutasyonu ve RAS nokta mutasyonları ile RET/PTC ve PAX8/PPARG gen rearranjanlarıdır. Tiroid nodüllerinin natürünün belirlenmesi ve tiroid kanserlerinde preoperatif olarak prognoz belirlenebilmesi için mevcut tanı yöntemleri ve prognostik belirteçler her zaman yeterli olamayabilmektedir. Rutin kullanımları henüz yaygınlaşmamış olsa da tiroid kanseri onkogenesinde etkili genetik mutasyonlar bu alanda oldukça ümit vadeci görünmektedir.

Summary:

BRAF V600E mutation, RAS point mutation, RET/PTC and PAX8/PPARG gene rearrangements are among the most common gene mutations that are responsible for thyroid oncogenesis. Current diagnostic tools and prognostic markers may not always be enough for determination of the nature of thyroid nodules and preoperative prognosis of thyroid cancers. Although they are not in routine use genetic mutations responsible for thyroid oncogenesis may be helpful in this field.

Tiroid nodül ve kanser tanısı hem insidanslarındaki yükseliş hem de ilerleyen tanı olanaklarının da katkısı ile giderek artış göstermektedir⁽¹⁾. Ultrasonografi nodül tanısında ilk basamak tanı araçları arasında yer alsa da malignite tanısı için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi daha invazif yöntemler gerekmektedir. Ancak ne ultrasonografi ve İİAB ile histopatolojik inceleme ne de bilinen diğer prognostik faktörler tiroid kanseri prognozunu operasyon öncesi belirlemede yeterli değildir⁽²⁾. Özellikle tiroid operasyonu sırasında lenf nodu eksizyonu kararı verilebilmesi için prognozun operasyon öncesi belirlenmesi gerekmektedir. Moleküler ve genetik incelemeler bu alanda yeni ve umut vadeci belirteçler olarak karşımıza çıkmaktadır⁽²⁻⁴⁾. Günümüzde tiroid onkogenesinde en sık rastlanan mutasyonlar BRAF ve RAS nokta mutasyonlarıdır⁽³⁾. Daha sonra RET/PTC mutasyonları ve daha nadir olarak PIK3CA,

TP53, TSHR, PTEN, GNAS ve CTNNB1 genlerini içeren mutasyonlar görülmektedir⁽⁴⁾.

Papiller tiroid kanserlerinin (PTK) %45-73'ünde görülebilen BRAF V600E mutasyonu genin lokalize olduğu 7.kromozomun uzun kolunda bulunan 15.ekzonda 1799. timin nükleotidi yerine adenin geçmesi sonucu braf proteininde pozisyon 600'de valin yerine glutamat substitüsyonuna neden olmaktadır⁽⁵⁻⁷⁾. V600E mutasyonlu BRAF, MAPK yolağını sürekli aktive ederek tümör genezi uyarmaktadır⁽⁵⁾. BRAF gen mutasyonu PTK prevalansındaki artıştan sorumlu tutulduğu gibi PTK'ların hem tanı hem de prognoz belirteci olarak da kullanılabilir^(5, 8).

BRAF gen mutasyonu klasik ve tall cell varyant PTK'larda daha sık görülmektedir ve daha kötü seyirli histolojik subtip, ekstrasitroidal yayılım ve ileri klinik evre gibi kötü prognostik özelliklerle ilişkilendirilmiştir^(5, 6, 9).

N-RAS, H-RAS ve K-RAS genlerinde gerçekleşen nokta mutasyonları aktif RAS proteini oluşmasına yol açarak RAF-MEK-ERK yolağının aktive olmasına yol açmaktadır(10) RAS nokta mutasyonlarının prevalansı yıllar içinde %3'ten %25'e kadar artış göstermiştir⁽¹¹⁾. RAS mutasyonu daha çok foliküler tiroid kansinomlarında görülmektedir⁽¹²⁾. Foliküler tip PTK'larm %44'ünde de saptanmış ve gittikçe daha sık görülmeye başlanmıştır⁽¹³⁾.

RET geni kromozom 10q11.2 de lokalize olup hücre membran reseptör tirozin kinazı olan RET proteinini kodlamaktadır⁽¹⁴⁾ PTK'da RET geninde oluşan kromozomal aranjmanlar , genin intraselüler kısmı ile heterolog genlerin 5'-ucu arasında füzyonlara yol açmaktadır⁽¹⁴⁾. Ortaya çıkan yeni gen sekanslarına RET/PTK adı verilmektedir. RET/PTK gen aranjmanı daha çok radyasyona sekonder görülen tiroid kansinomları ile ilişkilendirilmiş olsa da sporadik tümörlerde de görülmektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. RET/PTK mutasyon prevalansında zaman için %2'ye kadar bir düşüş gözlenmiştir^(11,18,19).

Foliküler tiroid kansinomlarında RAS mutasyonlarından sonra en sık görülen genetik değişiklik t(2; 3) (q13; p25) translokasyonundan sorumlu PAX8/PPARG gen rearanjmanıdır⁽²⁰⁾. Oluşan füzyon geni tiroid spesifik transkripsiyon faktörü PAX8 geninin 5'kodlama sekansını ve PPARG genini kapsamaktadır⁽²⁰⁾. Mutasyonun daha genç yaş ve invazif tümör ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür⁽²¹⁾.

Genetik incelemeler tiroid kanserlerinin tanı ve prognozunun belirlenmesinin yanı sıra nodüllerin değerlendirilmesinde de önem kazanmaktadır. İİAB sonucuna göre indetermine olarak değerlendirilen nodüllerin malign saptanma olasılığı %5'ten %75'e kadar değişkenlik göstermekte ve özellikle bu grup nodüllerde gereksiz operasyonlardan kaçınmak için histopatolojik inceleme-ye ek olarak moleküler ve genetik incelemelere ihtiyaç duyulabilmektedir^(22, 23). Tiroid nodüllerinde BRAF, RAS, RET/PTC ve PAX8/PPARG gibi genetik mutasyonların saptanması diferansiye tiroid kanser tanısında %85-99 oranında prediktif değere sahiptir, bu da nodüle yaklaşım ve tedavi seçeneklerini belirlemede yardımcı olmaktadır⁽²⁴⁻²⁶⁾. Genetik incelemelerin özellikle de sitolojik inceleme sonucunda indetermine olarak değerlendirilen tiroid nodüllerine yaklaşımda kost-efektif olduğu belirlenmiştir⁽²⁷⁾. Tiroid onkogenezi bahsedilen sık görülen mutasyonlar dışında daha nadir görülen diğer birçok genetik mutasyonlar ile de ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁾. Ancak klinikte kullanımları bahsedilen genetik mutasyonlar kadar yaygın değildir.

Özetle tiroid nodüllerine yaklaşım ve tiroid kanserinde preoperatif prognoz belirlenmesinde belirli zorlukların aşılabilmesi için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Rutin kullanımları henüz yaygınlaşmamış olsa da tiroid kanseri onkogenezinde etkili genetik mutasyonlar bu alanda oldukça ümit vadeci görünmektedir. Bu nedenle tiroid kanser onkogenezinin aydınlatılması ayrıca önem taşımakta ve bu alanda daha ileri düzeyde çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Özetle tiroid nodüllerine yaklaşım ve tiroid kanserinde preoperatif prognoz belirlenmesinde belirli zorlukların aşılabilmesi için yeni yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Rutin kullanımları henüz yaygınlaşmamış olsa da tiroid kanseri onkogenezinde etkili genetik mutasyonlar bu alanda oldukça ümit vadeci görünmektedir. Bu nedenle tiroid kanser onkogenezinin aydınlatılması ayrıca önem taşımakta ve bu alanda daha ileri düzeyde çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, Devesa SS. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):784-91.
2. Handkiewicz-Junak D, Czarniecka A, Jarzab B. Molecular prognostic markers in papillary and follicular thyroid cancer: Current status and future directions. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jun 30;322(1-2):8-28.
3. Elisei R. Molecular profiles of papillary thyroid tumors have been changing in the last decades: how could we explain it? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):412-4. doi: 10.1210/jc.2014-1130. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Apr; 99(4): 1499.
4. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov; 98(11): E1852-60.
5. Li C, Lee KC, Schneider EB, Zeiger MA. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec; 97(12): 4559-70.
6. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5399-404.
7. Namba H, Nakashima M, Hayashi T, Hayashida N, Maeda S, Rogounovitch TI, Ohtsuru A, Saenko VA,

- Kanematsu T, Yamashita S. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4393-7.
8. Mathur A, Moses W, Rahbari R, Khanafshar E, Duh QY, Clark O, Kebebew E. Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single-institution study. *Cancer.* 2011 Oct 1; 117(19):4390-5.
 9. Lee JH, Lee ES, Kim YS. Clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in papillary carcinomas of the thyroid: a meta-analysis. *Cancer.* 2007 Jul 1;110(1):38-46.
 10. Sobrinho-Simões M, Máximo V, Rocha AS, Trovisco V, Castro P, Preto A, Lima J, Soares P. Intragenic mutations in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):333-62.
 11. Jung CK, Little MP, Lubin JH, Brenner AV, Wells SA Jr, Sigurdson AJ, Nikiforov YE. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):E276-85.
 12. Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK, Larson SM, Ghossein RA, Tuttle RM, Fagin JA. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):E829-36.
 13. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, Tuttle M, Shaha A, Shah JP, Fagin JA, Ghossein RA. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol.* 2010 Feb;41(2):172-80.
 14. Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):363-74.
 15. Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, Vorontsova TV, Mondellini P, Bongarzone I, Greco A, Astakhova L, Butti MG, Demidchik EP, et al. Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res.* 1995 Dec 1;55(23):5617-20.
 16. Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H, Fagin JA. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.* 1997 May 1;57(9):1690-4.
 17. Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, Basolo F, Demidchik EP, Miccoli P, Pinchera A, Pacini F. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3211-6.
 18. Smyth P, Finn S, Cahill S, et al. ret/PTC and BRAF act as distinct molecular, time-dependant triggers in a sporadic Irish cohort of papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg Pathol.* 2005;13:1-8.
 19. Romei C, Fugazzola L, Puxeddu E, Frasca F, Viola D, Muzza M, Moretti S, Nicolosi ML, Giani C, Ciriello V, Avenia N, Rossi S, Vitti P, Pinchera A, Elisei R. Modifications in the papillary thyroid cancer gene profile over the last 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):E1758-65.
 20. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA. PAX8-PPARgamma fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected]. *Science.* 2000 Aug 25;289(5483):1357-60. Erratum in: *Science* 2000 Sep 1;289(5484):1474.
 21. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, Kroll TG, Nikiforov YE. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 May;88(5):2318-26.
 22. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ 2008 Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the national cancer institute thyroid fineneedle aspiration state of the science conference. *Diagn Cytopathol* 36:425-437
 23. Yip L, Farris C, Kabaker AS, Hodak SP, Nikiforova MN, McCoy KL, Stang MT, Smith KJ, Nikiforov YE, Carty SE. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6):1905-12.
 24. Cantara S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busonero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F. Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnosis

- tic accuracy of cytology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1365-9.
25. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2092-8.
26. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, Carty SE, Le-Beau SO, Ferris RL, Yip L, Seethala RR, Tublin ME, Stang MT, Coyne C, Johnson JT, Stewart AF, Nikiforova MN. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96(11):3390-7.
27. Yip L, Farris C, Kabaker AS, Hodak SP, Nikiforova MN, McCoy KL, Stang MT, Smith KJ, Nikiforov YE, Carty SE. Cost impact of molecular testing for indeterminate thyroid nodule fine-needle aspiration biopsies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun; 97(6): 1905-12.



TİROİD KANSERLERİ PATOLOJİSİ

Dr. Tülin Öztürk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Tiroid kanserleri insanlardaki tüm malign tümörlerin yalnızca %1'ini oluşturmasına rağmen, tüm endokrin kanserlerin %90'dan fazlasından sorumludur. Tiroid kanserlerinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, gelişiminde farklı hücresel ve genetik mekanizmalar rol oynar. İyot yetersizliği görülen bölgelerde, tiroid kanserlerine sık rastlanılmaktadır. Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, foliküler tiroid kanseri sıklığının azaldığı, ancak papiller tiroid kanseri (PTK) sıklığının arttığı görülmüştür. PTK etyopatogenezinden sorumlu tutulan en önemli faktör baş-boyun bölgesi veya toraksa uygulanan radyasyondur. Tiroid kanserlerinin çoğunluğu, tiroidin folikül epitel hücresinden köken alır, az miktarda görülen medüller karsinom ise parafoliküler C hücre kökenlidir.

Summary:

Thyroid cancer, although it creates only 1% of all malignant tumors in humans, is responsible for more than 90% of all endocrine cancer. Thyroid cancer etiology is not fully understood, the different cellular and genetic mechanisms involved in the development. The thyroid carcinomas are often encountered in iodine deficient areas. However adding iodine to the diet in the endemic region, in Europe, there was a decrease of follicular thyroid carcinoma incidence, but papillary thyroid cancer (PTC) has been shown to increase the frequency. The most important factor responsible for the PTC is the ionizing radiation that applied to the chest or head and neck region. The majority of thyroid cancers are derived from thyroid follicular epithelial cells but medullary carcinomas originates from parafollicular C cells.

İNSİDANS VE ETYOLOJİ

Tiroid kanserleri insanlardaki tüm malign tümörlerin yalnızca %1'ini oluşturmasına rağmen, tüm endokrin kanserlerin %90'dan fazlasından sorumludur⁽¹⁾. Tiroid kanseri endokrin kanserlere bağlı ölümlerin büyük bir kısmından sorumlu olan en yaygın malignitedir^(2,3).

Tiroid kanserlerinin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, gelişiminde farklı hücresel ve genetik mekanizmalar rol oynar⁽⁴⁾. Pek çok çalışma tiroid karsinomlarının iyot eksikliği görülen bölgelerde olduğunu desteklemektedir. Avrupa'da endemik guatr bölgelerinde diyetle iyot eklemekle, foliküler tiroid karsinomu sıklı-

ğının azaldığı, ancak papiller tiroid karsinomu (PTK) sıklığının arttığı görülmüştür⁽⁴⁾. PTK etyopatogenezinden sorumlu tutulan en önemli faktör baş- boyun bölgesi veya toraksa uygulanan radyasyondur. Radyasyonun tüm formlarının özellikle ret füzyon proteinlerinin oluşumuna neden olarak başlıca PTK olmak üzere tiroid karsinomlarının gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir⁽⁵⁾ Radyasyona maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki ortalama süre 20 yıl olarak bildirilmiştir, ancak bu süre değişkendir.

Çok sayıda araştırma, PTK'ların yaklaşık 1/3'ünün kronik lenfositik tiroidit zemininden geliştiğini göster-

mektedir. PTK, kadınlarda erkeklerden daha sık görül-
mektedir. Bu durumun, neoplastik tiroid epitelinde bu-
lunan östrojen reseptörleri ile ilişkili olabileceği düşü-
nülmemektedir⁽⁶⁾.

Familiyal adenomatöz polipozis coli, Cowden sen-
dromu, nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz-
Jeghers sendromu ve ataksia telenjektazili hastalarda
PTK bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Tiroid kanserlerinin çoğunluğu, tiroidin folikül epitel
hücresinden köken alır, az miktarda görülen medüller
karsinom ise parafoliküler C hücre kökenlidir. Folikül
epitel hücresi kaynaklı tümörlerin çoğu iyi diferansiye-
dir. Tiroid kanserleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ta-
rafından aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır⁽⁷⁾.

TİROİD KARSİNOMLARININ SINIFLANDIRMASI (WHO 2004)

Papiller Karsinom

Foliküler Karsinom

Az Diferansiye Karsinom

Diferansiye Olmayan (anaplastik) Karsinom

Skuamöz Karsinom

Mukoepidermoid Karsinom

Eozinofiliyle Beraber Sklerozan Mukoepidermoid
Karsinom

Müsinöz Karsinom

Medüller Karsinom

Mikst Medüller ve Foliküler hücreli Karsinom

Timus Benzeri Diferansiyasyonlu İğsi Hücreli Tü-
mör

Timus Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinom

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU

PTK'lar tüm tiroid kanserleri içinde en sık görüleni-
dir. Her yaşta görülebilir. İyonize radyasyona maruz ka-
lanlarda görülen tiroid kanserleri içinde en yaygın ola-
nıdır. Kadınlarda her yaşta görülebilir ve her yaşta er-
keklerden daha sık görülür.

Histopatolojik Bulgular

PTK, bir kaç milimetreden, boyun yumuşak dokusu
icine geniş infiltrasyon yapacak kadar büyük boyutlara
erişebilmektedir. Makroskopik görünümü oldukça de-
ğişkendir. Genellikle elastik kıvamlı, solid, beyaz renkli
ve infiltratiftir. Az sayıda vaka tamamen kapsüllü ola-
bilir. Makroskopik görüntüleri genellikle morfolojik alt
tiplerine göre değişken olabilir. Özellikle foliküler ade-
noma benzeyen iyi sınırlı foliküler varyant papiller ti-
roid karsinomun kapsüllü tipinde, kısmen veya tamamen
kistik değişiklikler görülebilmektedir. Mikroskopik ola-
rak, PTK'nun belirgin özellikleri vardır. Tümör papiller

ve / veya foliküler yapılardan oluşur. Papiller yapılar,
fibrovasküler stromayı döşeyen bir ya da birkaç sıralı,
kalabalık, oval nükleuslu hücrelerden oluşur. Stroma
ödemli ya da hiyalinize olabilir, ayrıca stromada lenfo-
sitler, köpüksü histiositler bulunabilir. PTK'unda, nuk-
leusların bazı karakteristik özellikleri vardır. Bunlar üst
uste gelme özelliği gösteren, iri nükleuslu ve daha ova-
limsi, berrak veya buzlu cam görünümündedir. Nükleer
membran oldukça kalındır, nükleol genellikle görülmez.
Sitoplazmik girinti sonucu oluşan intranükleer psödoin-
klüzyonlar görülür. Nükleusun uzun eksenine paralel ya-
rık şeklinde izlenen nükleer kıvrımlar (nükleer groove)
bulunur. Berrak nükleuslar olguların % 80'inde, intra-
nükleer psödoinklüzyonlar % 80-85'inde, nükleer groo-
ve'lar ise çoğunluğunda görülür⁽⁴⁾. Bu özellikler,
PTK'larda, diğer tiroid lezyonlarına göre daha sık izlenen
ancak papiller karsinom için patognomonik değildir.
Çok sayıda PTK varyantı tanımlanmıştır⁽⁶⁾. Papiller ti-
roid kanserleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından
aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır⁽⁷⁾.

Papiller Tiroid Kanseri (WHO 2004) Varyantları

Foliküler Varyant PTK

Makrofoliküler Varyant PTK

Onkositik Varyant PTK

Clear Cell Varyant PTK

Diffüz Sklerozan Varyant PTK

Tall Cell Varyant PTK

Columnar Cell Varyant PTK

Solid Varyant PTK

Kribriform Varyant PTK

Fasciitis benzeri stromalı PTK

Fokal insüler komponent içeren PTK

Squamoz hücreli PTK veya Mukoepidermoid Karsi-
nom

İğsi ve Dev hücreli alanlar içeren PTK

Kombine Papiller ve Medüller Karsinom

Papiller Mikrokarsinom

En yaygın ve aynı zamanda tanınması zor olan foli-
küler varyant papiller tiroid karsinomlar (FVPTK) kap-
süllü veya kapsülsüz olabilmekte ve PTK'nin karakte-
ristik nükleer özelliklerine sahip foliküllerden oluşmak-
tadır. Özellikle kapsülsüz olanında nükleer özellikler fok-
kal veya az gelişmiş olabileceğinden bu tümörlerin teş-
hisi değerlendirenler arasında yüksek oranda farklılık
göstermektedir⁽⁸⁾. FVPTK'da lenf nodu metastazları
klasik tipe göre daha az görülür. Radyasyona maruz ka-
lan çocuklarda daha yaygın olarak rastlanan solid var-
yant PTK'ların yaklaşık %8'ini oluştururlar. Uzak me-
tastaz oranı biraz daha yüksektir ve prognozu daha kö-
tüdür^(9, 10). Çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık gö-
rülen diffüz sklerozan varyant tümörlerde klasik tip

PTK'na göre daha sık akciğer metastazı izlenmesine rağmen yaşam süreleri arasında pek farklılık yoktur. Tall cell ve kolumnar cell varyantların klasik tipe göre daha kötü prognoz gösterirler⁽¹¹⁾. Çapı 1 cm'nin altında olan tümörler olarak tanımlanan papiller mikrokarsinomlar oldukça yaygındır⁽¹²⁾. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1 cm ve daha küçük çaptaki PTK'ları papiller mikrokarsinom olarak tanımlamıştır, ancak bazı araştırmacılar 15 mm'nin altındaki tümörler için bu terimi kullanırken, diğer bazı araştırmacılar ise 4–7 mm çapındaki tümörler için kullanmışlardır⁽⁴⁾.

TİROİD KANSERİ GELİŞİMİNDE ETKİLİ MOLEKÜLER FAKTÖRLER

Normal tiroid dokusundan benign adenomlara ve ardından iyi farklılaşmış anaplastik tiroid kanserine dönüşümle ilişkili bir dizi moleküler faktör bildirilmiştir .

Tiroid kanserlerinin patogeneğinde çeşitli moleküler faktörler bildirilmiştir. Folikül epitelinden kaynaklanan tiroid kanserlerinin gelişiminde iki onkojenik yolak bulunmaktadır bunlar, MAP kinaz ve Fosfoditil inositol-3-kinaz (PI-3K)/AKT yolağıdır. Diğer kanser türlerinde de olduğu gibi tiroid kanserlerinde de bu yolaklar üzerinde meydana gelen mutasyonlar, bazı durumlarda ligant olmasa bile aktive olarak karsinogenezi başlatır.

PTK'larında transmembran tirozin kinazı kodlayan NTRK1(Nörotrofik trazin kinaz reseptörü) veya RET geni yeniden düzenlenmeleri ve BRAF genindeki nokta mutasyonları (V600E) sonucu MAP kinaz yolağının uyarılması görülür^(13,14). PTK'larda gen yeniden düzenlenmesi ile oluşan RET/PTK füzyon proteinleri %20-40 oranında bulunur. PTK'lar bu moleküler alterasyonlardan ancak birini içerebilir. RET/PTK yeniden düzenlenmeleri ve BRAF nokta mutasyonları foliküler karsinom ve adenomlarda bulunmaz. Foliküler tiroid karsinomlarının yaklaşık %30-50'sinde PI3K/AKT yolağında mutasyonlar vardır. Bunların bir kısmında PI3KCA ve RAS mutasyonları bulunur. Foliküler adenomların %10'undan az bir kısmında da PAX8/PPARG füzyon genleri bulunmaktadır. Anaplastik karsinomlarda RAS ve PI3KCA mutasyonları çok daha sıktır. TP53 inaktivasyonunda anaplastik karsinoma özgüdür ve kötü prognoz işaret eder. Medüller tiroid karsinomlarında ailesel olanlar germline RET protoonkogen mutasyonu gösterirler, sporadik olanlarda da yaklaşık %50 oranında RET mutasyonları görülür. RET/PTK ise medüller tiroid karsinomlarında bulunmaz⁽⁶⁾.

FOLİKÜLER KARSİNOMLAR

Foliküler karsinomlar tiroid kanserlerinin yaklaşık %5-15'i kadarını oluştururlar. Tiroidin diğer tümörle-

rinde olduğu gibi kadınlarda daha sıktır, daha genç yaşta görülürler. Endemik iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülürler⁽⁶⁾.

Histopatolojik Bulgular

Mikroskopik incelemede küçük yada büyük foliküller oluşturan ve normal tiroide benzer görünümde ancak çoğunlukla tek tip hücrelerden meydana gelir. Tiroidin diğer foliküler lezyonlarında olduğu gibi Hürthle Hücreli varyantları görülebilir. Minimal invaziv formları iyi sınırlı, çoğunlukla kalın kapsüllü olup makroskopik incelemede foliküler adenomlardan ayırd edilemezler. Mikroskopide kapsül ve/veya damar invazyonu gösterebilmek amacıyla tümör kapsülünün çevre tiroid dokusuyla ilişkisini gösterecek şekilde tümörün tamamının örneklenmesi gerekmektedir. Yaygın invazif formu ise çevre tiroid dokusuna ve tiroide komşu diğer dokulara invazyon şeklindedir. Foliküler karsinomların nükleus özellikleri papiller karsinom ile örtüşüyorsa bu lezyonlar papiller karsinomun foliküler varyantı olarak kabul edilebilir⁽⁶⁾.

ANAPLASTİK KARSİNOM

Tiroid folikül epitelinden kaynaklanan ve tiroidin diferansiyasyon göstermeyen tümörleridir. Tüm tiroid kanserleri içinde %5'ten az oranda görülür. Olukça agresif olup mortalite oranı çok yüksektir. Diğer tiroid kanserlerine oranla daha ileri yaşta görülür. İyi diferansiyasyonlu tiroid karsinomu olan hastaların bir kısmında (yaklaşık %25) ileri bir dönemde anaplastik karsinomları gelişir⁽⁶⁾.

Histopatolojik Bulgular

Anaplastik karsinomlar çoğunlukla tiroid dokusu dışına ve komşu boyun organlarına doğru büyüyen kitleler şeklinde görülür. Mikroskopik değerlendirmede ileri derecede anaplastik hücrelerden oluşan infiltratif tümör görülür. Bu hücreler yer yer iri pleomorfik dev hücreler, sarkomatoid görünümde işsi hücreler veya mikst tipte işsi ve dev hücreler şeklinde görülebilir. Çok sayıda örnekleme yapıldığında bazı anaplastik karsinomlarda yer yer papiller ve/veya foliküler diferansiyasyon alanları görülebilir. Bu bulgu iyi diferansiyasyonlu bir tiroid karsinomundan gelişmiş olabileceğini düşündürür⁽⁶⁾.

MEDÜLLER TİROİD KARSİNOMU

Parafoliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Tiroid kanserlerinin %5-10'unu oluşturur ve %25'ten fazlası kalıtsaldır. C hücrelerinin normalden fazla olduğu, lobun orta 1/3 kısmında daha sık görülür. Tüm medüller karsinomlar kalsitonin üretirler

ve serum hormon seviyeleri yüksektir. Sporodik olanlar ünilateral, familial olanlar karakteristik olarak bilateral ve multiple olarak görülürler. Ailesel olgular MEN IIA veya IIB sendromlarıyla birlikte veya MEN sendromundan bağımsız olarak ortaya çıkabilir. Nedeni RET protoonkogeninde meydana gelen fonksiyonel germline mutasyonlardır. MEN IIA ile birlikte göülen olgular daha çok geç adölesan ve erken erişkin dönemde izlenirken, MEN IIB ile birlikte görülen olgular infantlarda ve çocuklarda görülür. MEN sendromu dışı ailesel olgular ve sporodik olanlar ileri yaşlarda görülür⁽⁶⁾.

Histopatolojik Bulgular

Gri beyaz renkli veya ten renginde genellikle düzgün sınırlı değişik büyüklüklerde olabilir. Karakteristik özel-

likleri tabakalar veya yuvalar oluşturan yuvarlak ve içsi hücrelerden oluşur. Bu hücreler arasında fibrovasküler stroma bulunur. Çoğu olguda stromada değişikliğe uğramış amiloid birikimi vardır. Bazı tümörler karsinoid benzeri patern gösterirler tümör hücreleri yuvarlak ve düzgün sınırları olan çekirdekler içerir kromatin kaba görünümündedir. Bazen çekirdek geniş, pleomorfik, hiperkromatik ve multiple olabilir. Nükleol belirginliği önemli değildir. Sitoplazma granüler ve eozinofilik olup bazen hücreler plazmositoid görünümündedir. Nekroz ve kanama büyük tümörlerde bulunabilir. Vakaların tamamına yakınında kongo red ile boyanan amiloid depozitleri görülür. Ailesel olanlarda çevre tiroid dokusunda multiple odaklar şeklinde C hücre hiperplazisi bulunur. Bu odakların öncül lezyonlar olduğu düşünülmektedir⁽⁶⁾.

KAYNAKLAR

1. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-11
2. Sarlis NJ. Expression patterns of cellular growth-controlling genes in non-medullary thyroid cancer: basic aspects. *Reviews in Endocrine Metabolic Disorders* 2000; 1(3):183-96
3. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79:564-73
4. Mills S.E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Vol I, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 564-572
5. Moretti F, Nanni S, Pontecorvi A. Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. *Baillieres Best Practical Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;14(4):517-39.
6. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders 2005; 1178-1180
7. LiVolsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, et al.: Papillary carcinoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Chapter 2, Lyon: IARC Press. 2004 p 50-121
8. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al. Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1336-1340
9. Nikiforov Y, Gnepp DR: Pediatric thyroid cancer following the Chernobyl disaster. *Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the republic of Belarus*. *Cancer* 1994; 74: 748-766
10. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, et al. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: Incidence, clinical-pathological characteristics, molecular analysis and biological behavior. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1478-1484
11. Asklen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histological grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1902-1908
12. Fink A, Tomlinson G, Freeman JL, et al. Occult micropapillary carcinoma associated with benign follicular thyroid disease and unrelated thyroid neoplasms. *Mod Pathol* 1996; 9: 816-820
13. Sturgill TW, Ray LB, Erikson E & Maller JL. Insulin-stimulated MAP-2 kinase phosphorylates and activates ribosomal protein S6 kinase II. *Nature*; 1988; 334: 715-718
14. Cooper GM, Hausman RE. *The Cell: A Molecular Approach, Third Edition* 2004; 541-586
15. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, et al. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 40: 80-87
16. Braga M, et al. Aggressive behavior of papillary microcarcinoma in a patient with Graves' disease initially presenting as cystic neck mass. *J Endocrinol Invest* 2002;25: 250-253.



TİROİD KANSERLERİNE CERRAHİ YAKLAŞIM

Dr. Murat Özdemir, Dr. Özer Makay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tiroid kanseri tüm kanserlerin yaklaşık olarak %1'ini oluşturmakla birlikte sık görülen endokrin kanserlerden biridir. Görülme sıklığı son 20 yılda hızla artış göstermiştir. Dünyada palpabl tiroid nodülü sıklığı kadınlarda %5, erkeklerde %1 iken, ultrasonografinin (USG) yaygın kullanımıyla birlikte bu oran - kadınlarda daha sık olmak üzere - %19-67'lere ulaşmaktadır. Tiroid nodüllerinin %5-15'inde kanser saptanması nedeniyle klinik tanısı önemlidir. Tiroid kanseri, her yıl 1 milyon ölümün 6'sından sorumludur. En sık 30-70 yaş arasında ve kadınlarda görülmektedir. Kadınlardaki kanserlerin %1.5'inden, erkeklerde ise %0.5'inden sorumludur.

Tiroid kanseri ameliyatları zorluk derecesi yüksek olabilmekte ve komplikasyonları ise önemli sorunlara neden olabilecek ameliyatlardır. Olası komplikasyonların sebep olacağı sorunları en aza indirmek için tiroid kanser ameliyatları endokrin cerrahisi ile özellikle uğraşan cerrahlar tarafından yapılmasında fayda var. Tiroid kanserine bağlı ameliyatların hasta yoğunluğu fazla olan merkezler tarafından yapılması tiroidektomiye bağlı komplikasyonları düşürmektedir. Hauch ve arkadaşları, 2014 yılında yaptığı bir çalışmada tiroid cerrahlarını hasta sayısına göre sınıflamış ve komplikasyon oranlarını incelemiştir. Bu çalışma yılda 10'dan daha az tiroid kanseri ameliyatı yapan cerrahları 'düşük yoğunluklu', 10-100 arasında ameliyat sayısı olanları 'orta yoğunluklu' ve yılda 100'den fazla tiroid kanseri ameliyatı yapan cerrahları ise 'yüksek yoğunluklu' cerrahlar olarak sınıflamıştır. Tiroid kanseri cerrahisine bağlı komplikasyon oranı yüksek yoğunluklu cerrahlarda en az iken (%7.5), orta yoğunluklu cerrahlarda komplikasyon oranı %13.4 ve düşük yoğunluklu cerrahlarda ise komplikasyon oranı %18.9 ($p<0.001$) olarak bulunmuştur⁽¹⁾.

Tiroid kanseri teşhisi konup ameliyat önerilen hastaya ameliyat öncesinde, mutlaka ameliyatı yapacak olan cerrah tarafından hastaya uygulanacak olan cerrahi yöntem, bunun potansiyel riskleri ve ameliyat sonrası olası tedavilerle ilgili bilgi verilmelidir. Bu bilgiler, hasta tarafından anlaşılabilir bir şekilde hasta onam formunda da yer almalı ve bu onam formu ameliyat öncesi mutlaka hastaya verilmeli ve okuması için zaman tanınmalıdır. Hastanın, ameliyat öncesi onam formunu okuyup anladığından emin olunmalı, anlaşılmayan konular hakkında hasta tekrar bilgilendirilmeli ve ardından yazılı onamı alınmalıdır. Tiroidektomi sonrası oluşabilecek olası komplikasyonlardan kalıcı veya geçici sinir yaralanması ve buna bağlı gelişebilecek ses değişikliği, yutma bozukluğu, aspirasyon riski ve trakeostomi açılabilmesi olasılığı mutlaka aktarılmalıdır. Ayrıca hipoparatiroidizm (hipokalsemi), ameliyat sonrası kanama, ameliyat yerinde keloid oluşumu, hastalığın tekrar etmesi veya ek ameliyat gerektirmesi hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Ameliyat sonrası hayat boyu tiroid hormon replasman gerekliliği ve çıkan patoloji sonucuna göre hastanın radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, kemoterapi veya radyoterapi gibi tamamlayıcı tedaviler alabileceği belirtilmelidir.

Tiroidektomi Yöntemleri

Tiroid kanserleri için en sık kullanılan tiroidektomi yöntemlerini aşağıda kısaca tanımlanmıştır.

1. Lobektomi ve Hemitiroidektomi: Bir tiroid lobunun tümünün çıkarılmasına 'lobektomi' denir. Lobektomi ile beraber istmusun da çıkarılmasına 'hemitiroidektomi' denmektedir.

2. Totale Yakın Tiroidektomi: Bu yöntem için iki tanımlama mevcuttur. Birinci tanımlama tiroid bezinin

bir tarafına hemitiroidektomi uygulanıp diğer tarafına ise arka kapsülle beraber 1 gramdan fazla doku bırakmayacak şekilde eksizyon uygulanmasıdır. İkinci tanımlama ise her iki tarafta arka kapsülle beraber ve yine 1 gramdan fazla doku bırakmayacak şekilde eksizyon uygulanmasıdır. Total tiroidektomiye alternatif olarak kullanılan bu ameliyat çeşidinde amaç rekürren laringeal siniri (RLS) ve paratiroidleri olası yaralanmadan korumaktır.

3. Total Tiroidektomi: Her iki lob ve istmusun yani görülebilir tüm tiroid dokusunun çıkarılması işlemidir. Geride doku kalmaması için total tiroidektomi yapılırken Zuckerkandl tüberkülü, piramidal lob ve tirotimik tiroid kalıntısının varlığı ameliyat sırasında akılda tutulması gereken anatomik durumlardır.

Boyun Bölgeleri

Tiroid kanser cerrahisi kapsamında uygulanabilen boyun diseksiyonu çeşitlerinden bahsetmeden önce boyun bölgerininin anatomik sınırlarını tanımamız gerekmektedir.

Seviye 1: Submental üçgen; her iki diğastrik kas ön karnırları ile hyoid kemik arasında yer alan lenf nodlarıdır. Submandibular üçgen; diğastrik kas ön ve arka karnırları ile mandibula cismi arasında yer alan lenf nodlarını içerir. Bu nodlar çıkarıldığında ameliyat piyesine submandibular tükruk bezi de dahil edilir.

Seviye 2 (üst juguler): Vena jugularis interna 1/3 üst bölümü ve 11. Kafa çifti siniri etrafındaki lenf nodlarıdır. Bu seviye karotis bifurkasyonu veya hyoid kemik ile kafa tabanı arasında yer alır. Arka sınırını sternokleidomastoid (SKM) kası ve ön sınırını ise sternohyoid kas lateral kenarı yapar.

Seviye 3 (orta juguler): Vena jugularis interna 1/3 orta kısmı etrafındaki lenf nodlarını içerir. Sınırlarını üstte karotis bifurkasyonu, altta omohyoid kas veya kritikotiroid çentik sınırlar. Arka sınırını SKM kası, ön sınırını ise sternohyoid kas lateral kenarı yapar.

Seviye 4 (alt juguler): Vena jugularis interna 1/3 alt kısmı lenf nodlarını içerir. Yukarıda omohyoid kastan başlayıp aşağıda klavikulaya kadar uzanır. Arka kenarını SKM kası ön sınırını ise sternohyoid kas lateral kenarı yapar.

Seviye 5 (arka üçgen): 11. Sinir alt yarımı ile transvers servikal arter ve supraklavikuler lenf nodlarını içerir. Arka sınırını trapez kasının ön kenarı, ön sınırını SCM kası ve alt sınırını klavikulanın yaptığı tepesi yukarıda tabanı aşağıda bir üçgendir.

Seviye 6 (ön kompartman): Boyun orta çizgisi etrafında yer alan lenf nodlarıdır. Yukarıda hyoid kemik-

ten aşağıda innominat artere kadar uzanan alanı kapsar. Her iki lateral sınırını karotis kılıfının iç yan kenarı yapar. Bu kompartmanda prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodları bulunur.

Boyun Diseksiyonlarının Sınıflandırılması

Tam Boyun Diseksiyonları

Radikal boyun diseksiyonunu ve 3 tip modifikasyonu içerir; ortak özellikleri seviye 1 ve 5 arasındaki tüm lenf nodlarının diseke edilmesidir.

1. Radikal Boyun Diseksiyonu

Üstte mandibula alt kenarı, altta klavikula, lateralde trapezius ön kenarı, medialde strap kasların lateral kenarı arasındaki tüm lenf nodlarının çıkartılmasıdır. Rezeksiyonun derin sınırı levator skapula ve skalen kasların fasyasıdır. Aksesuar sinir, internal juguler ven ve SKM çıkarılarak piyese dahil edilir.

2. Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu

Tip 1 Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu: Radikal boyun diseksiyonunda çıkartılan tüm lenfatik seviyeler dahil edilir. Farklı olarak aksesuar sinir korunur.

Tip 2 Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu: Radikal boyun diseksiyonunda çıkartılan tüm lenfatik seviyeler dahil edilir. Farklı olarak aksesuar sinir ve internal juguler ven korunur.

Tip 3 Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu (Fonksiyonel Boyun Diseksiyonu): Radikal boyun diseksiyonunda çıkartılan tüm lenfatik seviyeler dahil edilir. Farklı olarak aksesuar sinir, internal juguler ven ve SKM korunur.

3. Selektif Boyun Diseksiyonları

Supraomohyoid (antero-lateral) boyun diseksiyonu: Seviye 1, 2 ve 3 diseksiyonu yapılır.

Lateral boyun diseksiyonu: Seviye 2, 3 ve 4 diseksiyonu yapılır.

Postero-lateral boyun diseksiyonu: Seviye 2, 3, 4 ve 5 diseksiyonu yapılır.

Anterior Boyun Diseksiyonu (Santral Boyun Diseksiyonu): Altıncı bölge lenf nodları oluşturan, boyun ön orta hattındaki prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal nodlarının diseksiyonu yapılır.

Diferansiye Tiroid Kanserlerine Cerrahi Yaklaşım

Diferansiye tiroid kanseri (DTK), tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. DTK'lerinin yaklaşık %85'ini papiller tiroid kanseri (PTK), %10'unu fo-

liküler tiroid kanseri (FTK) ve geri kalan % 5'ini ise Hürthle hücreli veya oksifilik tümörler oluştururlar. En sık görülen papiller ve foliküler tiroid kanserlerinin prognozu benzerlik göstermektedir.

Amerikan Tiroid Birliği'nin (ATA) 2015 yılında difransiyel tiroid kanserleri için çıkardığı kılavuzda başlangıç tedavi yaklaşımını 6 madde ile açıklamaktadır⁽²⁾:

1. Primer tümörün, tiroid kapsülü dışına taşan hastalığın ve etkilenmiş servikal lenf nodlarının eksizyonu. Hastalığın persistan kalmasında ve nüks etmesinde metastatik lenf nodlarının varlığı önemlidir. Bu sebeple eksiksiz bir cerrahi rezeksiyon sonucun önemli bir belirleyicisidir.

2. Metastatik hastalık ve nüks riskini en aza indirmek. Etkin ve yeterli yapılmış cerrahi prognozu etkileyen en önemli tedavi yöntemidir. Radyoaktif iyot tedavisi, TSH supresyonu ve diğer tedaviler yardımcı bir rol oynamaktadır.

3. Uygun durumlarda, RAİ ile postoperatif tedaviyi kolaylaştırmak. İlk cerrahi sırasında tüm tiroid dokusunun çıkarılması, rezidüel veya metastatik hastalık için RAİ tedavisi uygulanabilmesi açısından önemli bir etkidir.

4. Hastalığın doğru evrelenmesini sağlamak. Evreleme; prognoz, tedavi ve takip stratejisinde çok önemlidir. Difransiyel tiroid kanserlerinde ameliyat sonrası doğru evreleme hastalığın yönetimi açısından oldukça önem göstermektedir.

5. Hastalığın nüksüne yönelik etkili bir uzun dönem takip için olanak sağlamak.

6. Tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek. Cerrahi komplikasyon riskini belirlemede, cerrahinin genişliği ve cerrahın tecrübesi önemli rol oynar.

Bu yaklaşım doğrultusunda DTK'de doğru bir ameliyat öncesi evreleme oldukça önem kazanmaktadır. Pe ki doğru bir ameliyat öncesi evreleme için kullanabileceğimiz radyolojik ve biyokimyasal tetkikler hangileridir? İlk olarak radyolojik tetkiklerden bahsedecek olursak boyun ultrasonografisi (USG) hem teşhis hemde ameliyat öncesi evrelemede en önemli görüntüleme yöntemidir. USG, tiroid bezinde nodül saptanan her hastaya uygulanmalıdır. Tiroid nodülünün değerlendirilmesinde sonografik olarak nodülün özellikleri kanserden şüphelenilmesinde son derece önemlidir. ATA kılavuzunun 2015 versiyonunda nodülün sonografik paternine göre tahmini kanser riskini ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulama önerilerini bir tablo ile özetlemiştir (Bkz. Tablo 1)⁽²⁾.

Sonografik patern	USG özelliği	Tahmini kanser riski	İİAB için en büyük çap sınır değeri
Yüksek şüphe	Solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti bulunan kistik nodüllerde, bu özelliklerden bir veya birden fazlasının olması: düzensiz sınır, mikrokalsifikasyon, yüksekliğinden çapın fazla olması, ekstrasitroidal yayılım bulgusu	%70-90	> 1 cm
Orta düzey şüphe	Mikrokalsifikasyon, ekstrasitroidal yayılım veya çap yüksekliği artışı olmayan düzgün sınırlı hipoekoik nodül	%10-20	> 1 cm
Düşük şüphe	Mikrokalsifikasyon, ekstrasitroidal yayılım veya çap yüksekliği artışı olmayan izoekoik veya hiperekoik veya solid komponentli kistik nodüller	% 5-10	> 1.5 cm
Çok düşük şüphe	Sonografik olarak düşük, orta düzey veya yüksek şüphe özellikleri göstermeyen spongiform veya kısmen kistik nodüller	< % 3	>2cm veya gözlem
Benign	Solid komponenti içermeyen kistik nodül	< %1	İİAB yapma

Tablo 1. Sonografik paternine göre tahmini kanser riskini ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulama önerileri⁽²⁾.

Sadece nodülün değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda boyundaki lenf bezlerinin değerlendirilmesinde de USG değerli bulgular sunmaktadır. Ameliyat stratejisini değiştirebilmesi yönünden kanser tespit edilmiş veya kanser şüphesi olan tüm hastalara santral ve lateral boyun kompartmanları değerlendirecek şekilde USG yapılmalıdır. Yağlı hilusun kaybı, ovalden çok yuvarlak şekil, hipoekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve periferik vaskülarite ultrasonografide 'metastatik lenf nodu' özellikleridir. Sonografik olarak şüpheli gözüken ve boyu >8-10 mm olan lenf bezlerinden USG eşliğinde İİAB uygulanmalıdır. Seçilmiş hastalara lenf nodu metastazını doğrulamak için İİAB ile 'tiroglobulin washout' çalışılması önerilebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MR) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri USG'ye yardımcı olmak amacıyla klinik olarak ilerlemiş ve invaziv hastalığı değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Klinik gereklilik halinde, özellikle USG ile değerlendirmenin zor olduğu mediasten, infraklavikular, retrofaringeal ve parafaringeal alanın değerlendirilmesinde etkilidirler. Sternotomi veya laringeal/trakeal rezeksiyon uygulanması olası hastaların preoperatif olarak tespitini sağlayabilirler. Fakat bu görüntüleme yöntemleri sırasında beraberinde intravenöz iyotlu kontrast madde kullanımı, operasyon sonrası olası bir RAİ taraması ve tedavisini geciktirebileceğinden, görüntüleme endikasyonunun değerlendirilmesinde akılda tutulmalıdır. DTK 'de PET/BT taramasının rutin olarak yeri yoktur.

DTK'de biyokimyasal testlerden serum tiroglobulin veya tiroglobulin antikorun rutin olarak preoperatif ölçümü önerilmemektedir. Toplam 1170 hastayı kapsayan çalışmada preoperatif olarak ölçülen tiroglobulin antikor değerinin hastalığın evresi, hastalısız veya genel sağkalımda etkisinin olmadığını göstermiştir⁽³⁾.

Ameliyat öncesi değerlendirmenin olmazsa olmazlarından biri de sesin değerlendirilmesidir. Tiroidektomi geçirecek bütün hastalarda mutlaka ses değerlendirmesi, ameliyat öncesi fizik muayenenin bir parçası olarak ka-

bul edilmelidir. Ameliyat öncesi laringeal muayene ise; preoperatif ses anormallığı olan, boyun veya üst mediasten cerrahisi geçiren, ekstratiroidal invazyonu olan veya yaygın nodal metastazları olan hastalara yapılması önerilir. Ameliyat öncesi dönemde, tiroid kanserine bağlı vokal kord paralizisi %8 oranında görülebilmektedir. Yaklaşık olarak tiroid kanserlerinin %10-15'inde ekstratiroidal yayılım saptanmaktadır. Bu invazyondan sırasıyla strep kasları (%53), RLS (%47), trakea (%30), özefagus (%21) ve larinks (%12) etkilenmektedir⁽⁴⁾. Ameliyat öncesi dönemde tespit edilmiş vokal kord paralizisi, olası bilateral paralizisi durumunda gelişebilecek solunum sıkıntısı ve trakeotomi açılması yönünden erken bir uyarıcı olabilir. Ameliyat sırasında sesi korumak için RLS diseksiyon sırasında tespit edilerek tanımlanması mutlaka gereklidir. RLS'nin tiroidektomi sırasında rutin olarak tanımlanması yaralanma ihtimalini azaltmaktadır. Superior laringeal sinirin eksternal dalının rutin olarak tanımlanması gerekliliği ise tartışmalıdır. Üst pol diseksiyonu sırasında, bu sinirin akılda tutulup tiroid kapsülüne yakın ve titiz diseksiyonu ile sinir çoğunlukla korunmuş olur⁽⁵⁾. Bunun yanı sıra, ameliyat sırasında sinirlerin tanımlanmasında sinir uyarımı ve monitorizasyonu kullanılabilir. ATA'nın 2015 kılavuzunda intraoperatif sinir monitorizasyonunun, sinirin bulunmasında ve fonksiyonun korunmasında yardımcı olabileceğini belirtmiştir.

Intraoperatif nöromonitorizasyon (İONM); beyin cerrahisi, ortopedi, plastik cerrahi gibi alanlarda preoperatif olarak yaygın kullanımı olan yardımcı bir yöntemdir. Tiroidektomide İONM uygulaması RLN tanımlamak ve vokal paralizisi riskini azaltmak için öne sürülmüştür. İlk olarak 1970 yılında Flisberg ve Lindholm krikotiroid membrandan geçerek m. vocalise yerleştirilen iğne elektrodlar kullanarak intraoperatif monitorizasyon uygulamışlardır⁽⁶⁾. Eisele ise 1996 yılında endotrakeal tüpe monte edilen elektrod sistemi ile laringeal sinirlerin ameliyat sırasında daha basit, güvenilir ve efektif olarak monitorize edilebileceğini ortaya koymuştur⁽⁷⁾. Bunun yanı sıra, 2014 yılında yayımlanan ve 20 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde İONM kullanımının geçiçi ve kalıcı sinir hasarını istatistiksel olarak azalttığı belirtilmiştir⁽⁸⁾.

Diferansiye Tiroid Kanserinde Uygulanacak Cerrahi Yöntemin Belirlenmesi

ATA'nın 2015 kılavuzu, diferansiye tiroid kanserinde uygulanacak cerrahi yöntemi hastalığın durumuna göre 3 madde olarak vermiştir.

1. Tiroid kanser çapı 4 cm'den büyük olan veya ekstratiroidal yayılımı bulunan (T4) veya klinik olarak lenf

nodu metastazı bulunan (N1) veya uzak metastazı bulunan (M1) hastalara 'total' veya 'totale yakın tiroidektomi' uygulanmalıdır.

2. Ekstratiroidal yayılımı olmadan tiroid kanseri çapı 1-4 cm arasında olan ve klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan (N0) hastalarda, prosedür olarak bilateral prosedür (total veya totale yakın tiroidektomi) veya tek taraflı prosedür (lobektomi) uygulanabilir. Lobektomi düşük risk papiller ve foliküler kanserlerin ilk tedavisi olabilir. Ancak tedavi ekibi, RAI tedavisi verebilmek veya takibi kolaylaştırması açısından veya hastanın tercihine göre total tiroidektomi yapılmasını uygun görebilir.

3. Eğer tiroid kanseri 1cm'den küçükse, ekstratiroidal yayılımı ve klinik olarak metastatik lenf nodu bulunmuyorsa ve de karşı tiroid lobunu çıkarmak için açık bir endikasyon bulunmuyorsa, ilk cerrahi tedavi 'tiroid lobektomi' olmalıdır. Tiroid lobektomi; baş boyuna radyasyon öyküsü olmayan, ailesel tiroid karsinomu bulunmayan ve klinik olarak saptanabilen lenf nodu metastazı bulunmayan, küçük, unifokal, intratiroidal karsinom için yeterli tedavidir.

Bir önceki ATA kılavuzunda, 1cm üstündeki tiroid kanserlerine total veya totale yakın tiroidektomi önerilirken son yıllarda yapılan çalışmalar bu öneriyi değiştirmiştir. Adam ve arkadaşları, 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, 61.775 papiller tiroid kanserli hastanın retrospektif analizinde çarpıcı sonuçlar elde etmişler. Tümör boyutu 1-4 cm arasında olan, 'total tiroidektomi' uygulanan 54.926 hasta ile, 'lobektomi' ameliyatı uygulanan 6849 hasta sağkalım yönünden karşılaştırılmış ve total tiroidektominin anlamlı bir etkisi saptanmamış⁽⁹⁾. Ayrıca Haighe ve arkadaşları da 5432 hastalık çalışmalarında aynı risk sınıfındaki hastalarda 10 yıllık sağkalımda lobektomi ve total tiroidektomi arasında anlamlı bir fark bulamamışlar⁽¹⁰⁾. Aynı lobta multifokal PTC varlığında total tiroidektomi, lobektomi ile karşılaştırıldığında, total tiroidektomi uygulanan hastalarda lokal nüks oranının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, uygun hasta seçimi ile lobektomiye tabi nüks riskinin %1-4 ve tamamlama tiroidektomi oranının %10'dan daha az olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^(11, 12).

Diferansiye Tiroid Kanserinde Lenf Nodu Diseksiyonu Endikasyonları

Santral (Seviye 6) Boyun Diseksiyonu: Diferansiye tiroid kanserlerinde terapötik ve profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu endikasyonlarının güncel ATA klavuzunda belirlenmiştir⁽²⁾. DTK nedeni ile ameliyat edilen

hastalarda klinik olarak santral lenf nodlarında metastaz mevcutsa, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomiye 'terapötik santral boyun diseksiyonu (Seviye 6 boyun diseksiyonu)' eklenmelidir. Klinik olarak santral alanda tutulumun olmadığı, T3 ve T4 tümörü olan PTK'lı hastalarda ve lateral servikal kompartmanda metastatik lenf nodu mevcut hastalarda, profilaktik olarak santral boyun diseksiyonu uygulanabilir. Küçük (T1 veya T2), invazyon göstermeyen, klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan papiller tiroid kanserlerinde ve çoğu foliküler tiroid kanserinde profilaktik santral boyun diseksiyonu gereksizdir.

Klinik olarak metastatik lenf nodu olan hastalarda terapötik lenf nodu diseksiyonunun tiroid kanserinin tedavisindeki rolü bellidir. Fakat nod negatif hastalarda, rutin profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunun değeri tartışmalıdır. Artmış geçici komplikasyon oranları ve işlemin sağkalmı avantajı sunmaması, bu tartışmanın odağını oluşturmaktadır. Yine de deneyimli endokrin cerrahlarının elinde santral lenf nodu diseksiyonu düşük morbidite ile sonuçlanabilmektedir.

Lateral Boyun Diseksiyonu: Boynun lateral kompartmanlarında (Seviye 2, 3, 4 ve 5) biyopsi ile kanıtlanmış kanser yayılımı mevcutsa terapötik lateral diseksiyonu önerilir. Tiroid kanserinde lateral kompartmanda (seviye 2-5), anterior mediastende (seviye 7) ve nadiren seviye 1'de lenf nodu tutulumu olabilir. Uygulanacak olan cerrahi diseksiyon ile nüks ve mortalitede azalma sağlanabilir^(13, 14).

Diferansiye Tiroid Kanserinde Tamamlama Tiroidektomisi

Diferansiye tiroid kanserinde tamamlama tiroidektomisi, ilk ameliyat endikasyonu bilateral cerrahi olan hastalara önerilmelidir. Aynı kural, uygulanacak olan santral lenf nodu diseksiyonu için geçerlidir. Eğer metastatik lenf nodları mevcutsa terapötik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. İlk ameliyatta uygulanan lobektomiye takiben yapılan tamamlama tiroidektomisinin cerrahi riski total veya totale yakın tiroidektomi ile aynıdır^(15, 16). Tamamlama tiroidektomisi yerine radyoaktif iyot ablasyon tedavisi rutin olarak tavsiye edilmez.

Gebelikte Diferansiye Tiroid Kanserinde Cerrahi Tedavi

Gebelikte saptanan tiroid nodüllerine yaklaşım gebe olmayan hastalar ile aynıdır. Yapılan İİAB'de DTK tespit edildiğinde uygulanacak olan yaklaşım gestasyonun zamanı ile değişim göstermektedir. Erken gebelikte sitolojik olarak tanı konmuş papiller tiroid kanseri sonografik olarak izlenmelidir. Fakat gestasyonun 24-26 haf-

tarından önce önemli bir büyüme tespit edilir veya ultrasonografi ile metastatik lenf nodları tespit edilirse gebelik sırasında cerrahi düşünülmelidir. Gebelik sırasında cerrahi tedavi uygulanacaksa, planlamanın 2. trimester için yapılması uygundur. Eğer hastalık stabil kalır veya hamileliğin ikinci yarısında tanı koyulursa cerrahi doğum sonrasında ertelenebilir. Bazı uzmanlar gebe hastalarda İİAB ile sitolojik olarak PTK şüphesi olduğunda veya PTK tanısı olduğunda serum TSH değerini 0.1-1 mU/L aralığında tutacak düzeyde tiroid hormon replasman tedavisi verilmesini ve cerrahinin doğum sonrasında ertelenmesini önermektedir^(17, 18).

Medüller Tiroid Kanserinde Cerrahi Yaklaşım

Medüller tiroid kanseri (MTK) ilk olarak Alman literatüründe Jaquet tarafından "amiloidli malign guatr" olarak tanımlanmıştır. Williams ise MTC'nin nöral krestten köken alan kalsitonin (Ctn) salgılayan tiroid parafoliküler C hücrelerinden geliştiğini bildirmiştir⁽¹⁹⁾.

Günümüzde MTK, tüm tiroid kanserlerinin %4'ünü oluşturmaktadır. MTK, %2-25 oranında dünya çapında 'otozomal dominant' kalıtsal hastalık olarak görülürken, kalanı sporadik tümör olarak görülür. Kalıtsal medüller tiroid kanseri multipl (çoklu) endokrin neoplazi (MEN) sendromunun, (MEN2A veya MEN2B) bir komponenti olarak karşımıza çıkar. MTK'nin hastalığa özgü 10 yıllık sağkalmı yaklaşık %75'dir. Kötü sonuçları öngören önemli prognostik faktörler, teşhis yaşı, primer tümörün yaygınlığı, nodal hastalık ve uzak metastazlardır. Evre I, II, III ve IV için 10 yıllık sağkalmı oranları sırasıyla %100, %93, %71 ve %21'dir⁽²⁰⁾.

Ultrasonografi ile tespit edilmiş nodüllere uygulanan İİAB sonucunda MTK tanısı koyulabilmesi için alınan örneğin immunohistokimyasal boyamasında kalsitonin, kromogranin ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) belirteçlerinin pozitif, tiroglobulinin ise negatif olduğu ortaya konulmalıdır. Yapılan biyopsi sonucunda MTK kuşkusu varlığında yıkama sıvısından kalsitonin ölçülmesi önerilmektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucu MTK gelen hastalarda öncelikle detaylı bir boyun USG yapılmalı, serum kalsitonin ve CEA değerleri ölçülmelidir.

Hereditör MTK'nın dışlanması için mutlaka 'RET germline mutasyon analizi' yapılmalıdır. 'RET germline mutasyonu' müspet çıkan ve hereditör MTK tanısı konulan hastalar feokromositoma ve primer hiperparatiroidi (HPT) yönünden araştırılmalıdır. Feokromositoma tespit edilen hastalarda, tiroid bezine yapılacak bir operasyondan önce oluşabilecek hipertansif krizi ve buna bağlı komplikasyonları engellemek amacıyla öncelikli

adrenal bez cerrahisi uygulanmalıdır. Primer HPT varlığında ise paratiroid bezlerine uygulanacak olan cerrahi işlem tiroid bezi cerrahisi ile eş zamanlı yapılmalıdır. RET germline mutasyonunun pozitif olduğu feokromasitoma veya HPT saptanmayan herediter MTK hastalarında ve RET germline mutasyonu negatif olan sporadik olgularda serum kalsitonin değerine göre tedavi stratejisi planlanır. Serum kalsitonin değeri 500 pg/ml'nin altında ve USG'de boyunda lenf nodu metastazı tespit edilmeyen MTK'li hastalara 'total tiroidektomi ve bilateral santral lenf nodu diseksiyonu' yapılması önerilir.

Lateral boyun alanında USG ile veya ameliyat sırasında tespit edilmiş patolojik lenf bezi mevcut olan MTK'li hastalara 'total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu ve ilgili tarafa lateral boyun diseksiyonu (Seviye 2, 3, 4 ve 5) önerilir. Ameliyat öncesi görüntülemelerde ipsilateral lateral boyun kompartmanında lenf nodu pozitif, kontralateral boyun kompartmanı negatif olduğu zaman, eğer serum kalsitonin değeri 200 pg/ml'den fazla ise kontralateral boyun diseksiyonu yapılabilir^(21, 22). Uzak metastaz ve USG'de boyun metastaz bulgusu olmayan MTK'li hastalarda serum kalsitonin düzeyleri baz alınarak lateral boyun diseksiyonunun yapılması için net bir görüş birliği yoktur.

Boyunda yaygın hastalığı bulunan, lokal veya uzak metastaz bulgusu olan ve serum kalsitonin değeri 500 pg/ml'nin üzerinde olan tüm hastalara operasyon öncesi kontrastlı boyun BT görüntülemesi yapılması, karaciğer BT veya MR görüntülemesi yapılması ve kemik sintigrafisi çekilmesi tavsiye edilir. Uzak metastaz saptanmadığı durumda, serum kalsitonin değerinin 500 pg/ml'nin altında olduğunda durumda önerilen ameliyat tipleri uygulanır^(22, 23).

Yaygın lokal veya metastatik hastalık durumunda konuşmayı, yutmayı, paratiroid fonksiyonunu ve omuz hareketlerini korumak amacıyla agresif olmayan bir cerrahi tercih edilebilir⁽²²⁾. Eksternal radyoterapi (RT), sistemik medikal tedavi ve diğer cerrahi dışı tedaviler lokal tümör kontrolü amacıyla önerilir. Uzak metastaz saptanan hastalarda ise, metastazın yaygınlığına göre, cerrahi tedavi değerlendirilir. İzole beyin metastazı olan hastalar, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi (stereotaktik radyocerrahiye içerecek şekilde) için adaydır. Tüm beyin dokusuna uygulanacak RT, multipl beyin metastazı olan hastalara uygulanabilir. Akciğer metastazlarında ise cerrahi rezeksiyon, soliter büyük akciğer metastazı olan hastalarda düşünülmelidir. Periferik ve küçük boyutta metastazı olan hastalarda radyofrekans ablasyon düşünülebilir. İzole büyük karaciğer metastazlarında cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Otuz mm'den küçük, karaciğerin üçte birinden daha az yer kaplayan ve yaygın tü-

mörü olan hastalarda ise kemoembolizasyon uygulanabilir. Mümkün ise cilt metastazlarına cerrahi eksizyon uygulanmalıdır. Yaygın cilt lezyonları RT ve etanol enjeksiyonu ile tedavi edilebilir.

Herediter medüller tiroid kanserinde tedavi zamanlaması ve yönteminden bahsedecek olursak; ATA- en yüksek risk grubundaki hastalar (MEN2B ve RET kodon M918T mutasyonu olan hastalar) ilk 1 yaş içerisinde, hatta ilk birkaç ay içerisinde ameliyat edilmelidir. Santral alanda şüpheli lenf nodu yoksa, santral boyun diseksiyonu, paratiroid bezler tanınıp vasküler pedikülü korunarak yerinde bırakılabilir olduğunda veya ototransplante edilebildiğinde yapılmalıdır. ATA-yüksek risk grubundaki hastalar (MEN2A ve RET kodon C634 mutasyonu olan hastalar) ise 5 yaşına geldiğinde veya serum kalsitonin düzeylerinde yükselme olursa daha erken ameliyat edilmelidir. Santral lenf nodu diseksiyonu; lenf nodu metastazı operasyon sırasında gözlenen veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen hastalara ve de serum kalsitonin düzeyi 40 pg/ml nin üzerinde olan hastalara önerilir. ATA- ılımlı risk grubundaki hastalara (M918T ve C634 mutasyonu hariç diğer mutasyonu olan hastalar) 5 yaşına geldiğinde fizik muayene, boyun USG yapılmalı ve serum kalsitonin değerine bakılmalıdır. Tiroidektomi zamanlaması serum kalsitonin düzeylerinin yükselmesinin tespit edilmesine bağlıdır. Ancak 6 aylık veya yıllık olan bu değerlendirmeler uzun dönem devam edebilir. Uzun dönem bir takip programından endişe eden aileler, 5 yaş civarında çocuklarının tiroidektomisinin yapılmasını tercih edebilirler.

ANAPLASTİK TİROİD KANSERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Anaplastik tiroid karsinomu (ATK) coğrafi olarak değişmekle beraber tüm tiroid kanserlerinin ortalama %1.7'sini oluşturur. Ortalama sağkalım 5 ay, 1 yıllık sağkalım oranı %20'dir. Yedinci ve sekizinci dekatlarda ve kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. Hastalar en sık disfoni, disfaji, dispne ve boyunda hızlı büyüyen kitlesel şikayeti ile başvururlar. Bu şikayetlerle gelen hastada klinik olarak ATK'den şüphelenildiğinde İİAB veya kor biyopsi ile histolojik tanıya gidilmelidir. Tüm ATK'leri 'Evre 4' olarak kabul edilirler. Sadece intratiroidal bir tutulum varsa Evre 4A, ekstratiroidal yayılım durumunda Evre 4B, uzak metastaz varlığında ise Evre 4B hastalık olarak evrelendirmesi yapılmaktadır. Evreleme için kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmalı ve multidisipliner yaklaşımla hastalığın tedavisi evrelemesine göre uzmanlarca yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemlerine ek olarak tüm hastalara vokal kord bakışı önerilmektedir⁽²⁴⁾.

Lokorejyonel hastalığa yaklaşımda öncelikle ATK'nin rezektabilitesi rutin preoperatif görüntüleme çalışmaları ile tespit edilmeli ve eğer mümkünse cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. İntratiroidal ATK'li hastalarda (Evre 4A) terapötik lenf nodu diseksiyonu ile total lobektomi veya total ya da totale yakın tiroidektomi gerçekleştirilmeli, ekstratiroidal invazyonlu hastalarda (Evre 4B) eğer genişçe negatif sınıra ulaşılabilecekse anblok rezeksiyon uygulanmalıdır. R0 veya R1 rezeksiyonu takiben genel durumu iyi, metastazı olmayan hastalara tamamlayıcı RT ve kemoterapi önerilmelidir. Radyoterapiye cerrahi sonrası 2-3. haftada başlanabilir. Kemoterapi ise cerrahiden 1 hafta sonra başlanması uygundur. Rezeke edilemeyen tümörü olan veya genel durumu cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalara RT tedavisi önerilmelidir. Acil durumlar dışında elektif trakeotomiden kaçınılmalıdır. Özefagus invazyonu nedeni ile oral alımı yeterli olmayan hastalara beslenme amaçlı perkütan gastrotomi, endoskopik girişimin mümkün olmadığı hastalarda ise cerrahi gastrotomi açılmalıdır.

İleri ve metastatik hastalık varlığında semptomatik ve hayatı tehdit eden lezyonların tedavisine öncelik ve-

rilmelidir. Agresif tedavi isteyenler klinik çalışmalarda yer almak üzere cesaretlendirilmelidir. Tümör odaklı tedavi istemeyen veya uygun olamayan hastalara sistemik tedaviye alternatif olarak destekleyici bakım önerilebilir. Beyin metastazı varlığında seçilen hastalarda beyin lezyonlarının cerrahi tedavisi veya RT ile daha iyi hastalık kontrolü sağlanabilmektedir. Bası semptomları varlığında ise deksametazon kullanılabilir. Yaygın kemik ağrısı veya patolojik kemik kırığı olan hastalara tüm vücut kemik taraması yapılmalıdır. Kemik metastazı varlığında RT önerilmektedir. Ayrıca bifosfanat ve denosumab gibi ajanlarda kullanılabilir⁽²⁴⁾.

Hastaların takibinde evreleme ve tedavi sonrası ilk yıl 1-3 ay, daha sonra 4-6 aylık aralıklarla kesitsel görüntüleme yöntemleri ile tüm vücut taraması taraması yapılmalıdır. PET taraması, tedaviyi takiben 4-6 ay içinde klinik belirti vermeyen az miktarda hastalığı saptamak için veya 3-6 aylık periyotlarda tedavi yanıtını değerlendirmek için de kullanılabilir. Tümör içeriğinde az anaplastik, çokça iyi diferansiye component olmadığı müddetçe ATK takibinde tiroglubulin ölçümü ve RAİ taraması veya tedavisinin yeri bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total Thyroidectomy is Associated with Increased Risk of Complications for Low- and High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol* 2014 21:3844-3852
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC ve ark. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Oct 14
3. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Sherman For The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group SI Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid* 2014 24:35-42
4. Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 2006 139:357-362
5. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, Rosenfeld RM, Robertson PJ. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 148:S1-37
6. Flisberg K, Lindholm T. Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. *Acta Otolaryngol* 1970; 263: 63 -7.
7. Eisele W. Intraoperative Electrophysiologic Monitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve. *Laryngoscope* 1996; 106: 443-9.
8. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res* 2014 188:152-161
9. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg* 2014 260:601-605
10. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005 12:81-89
11. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, JP. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery* 2012 151:571-579
12. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael TR. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with

- differentiated thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 75:112-119
13. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003 197:182-190
 14. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004 28:498-501
 15. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003 29:747-749
 16. Untch BR, Palmer FL, Ganly I, Patel SG. Oncologic outcomes after completion thyroidectomy for patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014 21:1374-1378
 17. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 82:2862-2866
 18. Rosen IB, Korman M, Walfish PG. Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 1997 40:81-89
 19. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966 19:114-118.
 20. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 48: 265-273
 21. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, Yokozawa T. Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg* 2002 26:1023-1028.
 22. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun; 25(6): 567-610
 23. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95:2655-2663.
 24. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012 Nov; 22 (11): 1104-39



GEBELİKTE TİROİD NODÜL VE KANSERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yusuf Bükey, Dr. Serkan Teksöz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisi

Gebelikteki bazı metabolik ve hormonal değişimler tiroid bezini etkileyebilir⁽¹⁾. Bu değişimler normal veya neoplastik tiroid hücrelerinde büyüme sinyallerine neden olur. Gebeliğin yüksek tiroid kanser insidansı ile ilişkili olduğu tartışmalıdır.

Endokrin maligniteler arasında en yaygın olan 100.000 kişiden 9'unda görülen tiroid kanseridir⁽²⁾. Gebelikte meme kanserinden sonra tiroid kanseri ikinci en sık görülen malignitedir. Papiller kanser gebelerde en sık görülen tiroid kanser alt tipidir⁽³⁾. Üreme çağında karşılaşılan tiroid kanserlerinin %10'u gebelik dönemi veya doğumdan sonrası birinci yılda görülür⁽⁴⁾.

Gebelik ve gebeliğe yakın zamanlarda tanı koyulan tiroid nodül ve kanserinin hem annenin hem de gelişen çocuğunun sağlığı açısından en iyisini belirlerken tanı koyma ve tedavi açısından önemli ikilemlere sebep olması nadir değildir. Differansiye tiroid kanseri (DTK) üreme çağında pik yapmak üzere kadında erkeklerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir^(5,6). Pek çok kadının gebelik döneminde hayatının diğer dönemlerine nazaran daha derin tıbbi değerlendirmeye alınması tiroid nodül ve DTK'nin fark edilmesi ve tanı almasındaki artışa katkı sağlamaktadır. Ek olarak, annede tiroid dokusundaki hacmin ve tiroid nodüllerinin büyüklüğünün artması gebelikteki normal fizyolojik değişikliklerdendir ki bu da yakalama oranlarını artırmaktadır⁽⁷⁾. Gebelikte tanı konulan tiroid nodül ve kanserinin tedavisi hem hasta anneyi hem de çocuğunu etkilemektedir, bu yüzden bu vakalar en iyi sonuçları almayı garanti etmek adına özel değerlendirme gerektirmektedir.

Tiroid kanseri en sık tiroid nodülleriyle bulunduğu için, endike olduğu zaman maligniteyi dışlamak amacıyla tiroid nodülleri ultrasonografi ve ince iğne aspiras-

yon biyopsi (İİAB) ile değerlendirilmelidir. Gebelik süresince hem tiroid ultrasonografisi hem de İİAB herhangi bir zamanda, gebeliğe zarar verme riski olmadan güvenle yapılabilir. Bu sebeple gebelerde görülen tiroid nodülleri gebe olmayan hastalardaki gibi değerlendirilebilir. Bununla birlikte, eğer geç dönem gebelikte şüpheli bir nodül saptanmışsa ve cerrahi ±RAİ (radyoaktif iyod) ablasyon gibi girişimler kesin bir şekilde doğumdan sonraya ertelenecekse, İİAB'yi doğumdan sonraya ertelemek makuldür. Gebe bir kadında tiroid nodülü saptanması, serum tiroid hormon seviyelerinin (TSH, fT4) ölçümüne yönlendirilmelidir, böylece maternal hipotiroidizm veya hipertiroidizm hızla tedavi edilebilir ve ilişkili komplikasyonlar önlenir⁽⁸⁾.

Gebe bir kadında tiroide malignite tanısı konulursa, tavsiye edilen tedavi yolu gebe olmayan bir hastadan daha farklı olur. Bununla birlikte, tedavideki değişikliklere rağmen, pek çok kanıt gebelikte ve gebeliğe yakın dönemde tanı koyulan DTK maternal veya fetal morbidite veya mortaliteyi etkilememektedir. Aynı şekilde, gebelik bir kadının tiroid kanserine yakalanma riskini artırmamaktadır.

Hamilelikte tiroid kanseri fark edildiği zaman total tiroidektomi uygulanması veya operasyonun hamilelik sonrasına ertelenmesi konusunda karar alınması gereklidir. Düşük riskli diferansiye tiroid kanseri vakalarında operasyonu ertelemek hastalığın gidişatını etkilememekte ve hamilelik sırasında cerrahinin getireceği riskleri de ortadan kaldırmaktadır⁽⁸⁾. Tiroidektomiye özel, hamileliği etkileyecek risk faktörleri şunları içerir: (A) hamilelikte artmış tiroid bezi volümü sebebi ile rezeksiyonda zorluk, (B) operasyon sonrası annede kontrol edilemeyen hipotiroidi ve (C) annede paratiroid hasarına bağlı geçici veya kalıcı hipokalsemi.

Gebede tiroid cerrahisinde dikkat edilmesi gereken paratiroid bezlerini korumaya daha fazla özen göstermektir. Çünkü gebelikte hipoparatiroidizm tedavisi daha da zordur. Yüksek doz kalsiyum ve D vitamin tedavisi gereklidir. Bebeğin iskelet gelişimi için fazla miktarda kalsiyum ihtiyacı vardır. 2-3 gram kalsiyum ve 0.25-0.75 microgram kolekalsiferol (kalsitriol) verilir. Serum kalsiyum sık aralıklarla ölçülmelidir ve vitamin D ve kalsiyum seviyeleri iyi ayarlanmalıdır. Kalsitriolün fetusa yan etkisi bulunmamaktadır. Kalsitriolün ihtiyaç doğum sonrası ve laktasyonda azalmaktadır^(9, 10).

Hamileliğin herhangi bir döneminde yapılan anestezi, anedeki artmış kan hacmi ve artmış kardiyak debi gibi birçok faktör bakımından risklere sahiptir, anede hipotansiyon ve fetüste hipoperfüzyon ile sonuçlanabilir^(11, 12). Tiroidektomi uygulanmayan hastaların oluşturduğu çoğunluk, habis dokunun hızla büyüme riskine karşılık hamileliğin her trimesterinde ultrason ile takip edilmeli, hızlı büyüme durumunda cerrahi seçenek göz önünde bulundurulmalı, ayrıca tiroid fonksiyon testleri ile yakından takip edilmelidir⁽⁸⁾.

Daha agresif olan ve müdahale gecikirse ilerleme riski daha yüksek olan İleri evre DTK veya andiferansiye formlarda (örn. Medüller, anaplastik veya insular) tiroidektomi 2. trimesterde uygulanabilir. Bu zaman, organogenezin tamamlanmış olduğu ve fetal gelişimin en az risk altında olduğu en erken zamandır⁽⁸⁾.

Tiroid kanser şüphesi ile ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılan hamile kadınlarda nodülden hızlı büyüme, baskı semptomları, şüpheli lenf nodu veya metastaz kanıtı olmadığı sürece cerrahi gereksizdir. Tiroid kanseri şüpheli nodüllerin yaklaşık %30'u gerçekten maligndir; ancak doğumdan sonra yapılan cerrahi sonuçları pek etkilememektedir. Gebeliği sırasında DTK tanısı alıp cerrahisi ertelenen hastalarda hedef TSH değeri 0.1 ile 0.5 mIU/L olacak şekilde baskılayıcı dozda LT4 verilmelidir⁽¹³⁾.

RAİ (I131) ablasyonu hastalık rekürrensini önlemek için differansiye tiroid karsinomu (DTK) hastalarında total tiroidektomiye takiben sıklıkla endikedir. RAİ, fetal tiroid glandına RAİ transfer riski nedeniyle gebelik ve laktasyon boyunca kesin kontraendikedir. Eğer gestasyonun 12. haftasından sonra uygulanırsa fetal tiroidin RAİ'ye maruziyeti, erken gelişimde harap edici etkilerle sonuçlanan fetal tiroid ablasyonuna neden olabilir. Ancak RAİ, gebelikte DTK tanısı almış bir kadında endike

ise I131 tedavisi mümkün olduğunca postpartum dönemde başlanmalıdır. RAİ ablasyonunu takiben emzirme başlanmamalı veya en az 6 ay emzirmeye devam edilmemelidir, bu yüzden birçok kadın RAİ tedavisini bebeklerini 3-6 ay emzirme fırsatına sahip olana kadar ertelemektedir. Gecikme, genellikle maternal akibeti kötüleştirmez. Emzirmiş olan kadınlara I131 tedavisi uygulanmadan önce meme tutulumunu sorgulayan I123 taraması uygulanmalıdır^(8, 14).

Gebelikten önce DTK tanısı almış kadınlarda çoğu kanıt gebeliğin, hastalığın gidişatını etkilemediğini ileri sürmektedir. Uzun dönem prognoz, nulligravid kadında veya gebelikten sonra DTK tanılı vakaların prognozu ile aynı kalmaktadır^(15, 16, 17). DTK hamilelikten önce vuku bulduysa LT4 ile TSH supresyonu hastalık progresyonunu azaltmak için gebelik öncesi gibi aynı seviyede sürdürülmelidir⁽¹³⁾. Birçok kadın, DTK için LT4'ün supresif dozlarında, artmış fetal ve maternal ihtiyaç sonucu artmış dozlara ihtiyaç duymaktadır. Bu bakımdan gebelik boyunca maternal subklinik hipertiroidinin klinik olarak anlamlı negatif sonuçları bulunmamaktadır. Bu yüzden gebelik öncesi TSH supresyonunun sürdürülmesi kabul edilebilirdir⁽⁸⁾.

Gebelik yaşında DTK tanılı olup RAİ tedavisi alan kadın hastalarda infertilite riski ya da düşük gibi kötü gebelik sonuçlarında herhangi bir risk artışı olmamaktadır. Hatta annesi veya babası RAİ tedavisi alan bebeklerle almayanlara kıyasla, fiziksel ve bilişsel gelişme ve çocukluk çağı malignite gelişme riskinde herhangi bir fark gösterilmemiştir⁽¹⁸⁾.

Özet olarak, gebeliği sırasında veya yakın zamanlarında DTK tanısı alan kadın hastalarda anne ve bebeğin sağlığı için en iyi tedavi rejimini belirlemede büyük bir dikkat ve özen göstermek gerekmektedir. Bu tür kompleks vakalar hastanın kadın doğum uzmanı, endokrinolojisti, endokrin cerrahisi, nükleer tıp uzmanı ve bebeğin çocuk hastalıkları uzmanından oluşan bir ekip tarafından hastanın gebeliği ve emzirme süresince yakın bir şekilde takibi gerekmektedir. Çoğu kanıt, gebenin kesin tedavisinin postpartum döneme kadar ertelenmesinin maternal sağlık sonuçlarına herhangi bir kötü etkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak kesin tedavinin geciktirilmesinin maternal sağlık konusunda potansiyel olumsuz etkileri olabileceği için, gebelik sırasında ve sonrasında yakın klinik takip, en iyi kararın verilmesinde her zaman önceliklidir.

KAYNAKLAR

1. Glinoe D.: What happens to the normal thyroid during pregnancy?, *Thyroid*, 1999, 9: 631-5.
2. Katz VL, Farmer RM, Dotters D.: From nevus to neoplasm: myths of thyroid cancer in pregnancy, *Ob Gyn Survey*, 2002, 57(2): 112-9.
3. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, Cress R.: Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry, *Am J Obstet Gynecol* 2003, 189: 1128-35.
4. SEER cancer statistics review. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results; 1975-2000.
5. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E.: Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol.*, 2010, 6(11): 1771-9.
6. Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al.: Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992-2006. *Thyroid* 2011, 21(2): 125-34.
7. Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al.: The effect of pregnancy on thyroid nodule formation., *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1010-4.
8. Kampe O, Jansson R, Karlsson FA.: Effects of L-thyroxine and iodide on the development of autoimmune postpartum thyroiditis., *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70(4): 1014-8.
9. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B.: Management of hypoparathyroidism during pregnancy report of twelve cases, *Eur J Endocrinol.*, 1998, 139(3): 284-9.
10. Caplan RH, Wickus GG.: Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report, *J Reprod Med.*, 1993, 38(11): 914-8.
11. Kuy S, Roman SA, Desai R, et al.: Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women, *Arch Surg.*, 2009, 144(5): 399-406.
12. Mazzaferri EL.: Approach to the pregnant patient with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2011, 96(2): 265-72.
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer., *Thyroid*, 2009, 19: 1167-214.
14. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al.: Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ¹³¹I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011, 21(4): 335-46.
15. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al.: Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2010, 20(10): 1179-85.
16. Leboeuf Rosario PW, Barroso AL, Purisch S.: The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma apparently free of the disease. *Thyroid* 2007, 17(11): 1175-6
17. Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, et al.: Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. *Thyroid* 2007, 17(6): 543-7.
18. Sioka C, Fotopoulos A.: Effects of I-131 therapy on gonads and pregnancy outcome in patients with thyroid cancer. *Fertil steril* 2011, 95(5): 1552-9



ÇOCUKLUK ÇAĞI TİROİD KARSİNOMLARI

Dr. Gonca Topuzlu Tekant, Dr. Raşan Özcan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Özet:

Tiroid karsinomları çocuk yaş grubunda nadir olarak görülmektedir. Ancak sıklığı son yıllarda artış göstermektedir. İyot eksikliği, genetik faktörler ve çevresel faktörler tiroid kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. En sık başvuru yakınması palpabl nodül ve servikal lenfadenopatidir. Çocuklarda tiroid nodülleri malign potansiyele sahiptir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı kesinleştirilmelidir. En sık papiller ve folliküler tip tiroid karsinomları izlenmektedir. Tanı anında lokal yayılım ve uzak metastaz erişkinlerden daha fazla görülür. Tedavisi total tiroidektomi ve lenf nodu tutulumu varsa boyun disseksiyonudur. Cerrahi sonrası radyoaktif iyot tedavisi, tiroid hormon replasman tedavisi gerekmektedir. Lokal yayılım ve metastaza rağmen 10 yıllık yaşam oranları % 90-95'tir.

Anahtar kelimeler; Tiroid karsinomu; çocukluk çağı; ince iğne aspirasyon biyopsisi

Summary:

Despite the rise in incidence recently, thyroid cancer is uncommon in pediatric population. Iodine deficiency, genetic and environmental factors play roles in etiology. Palpable nodule and cervical lymphadenopathy are common symptoms. Thyroid nodules have malignant potential especially papillary and follicular types are common in children. Diagnosis must be confirmed with fine needle biopsy. Local invasion and metastasis are often seen in pediatric population at the time of diagnosis. Total thyroidectomy and lymph node dissection are the surgical treatments. Radioactive iodine, hormone replacement may be need after surgery. Although presence of local invasion and metastasis, 10 years survival rate is 90-95%.

Key words; Thyroid cancer; childhood; fine needle aspiration

GİRİŞ

Tiroid karsinomları tüm yaş gruplarında görülmektedir. İyot eksikliği, genetik faktörler ve çevresel faktörler tiroid kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. İyonizan radyasyon etyolojide en önemli faktördür. Özellikle Rusya'daki Çernobil nükleer santral kazasından sonra görülme sıklığında artış saptanmıştır⁽¹⁾.

Tiroid karsinomları çocuk yaş grubunda nadir olarak görülmektedir ve tüm yaş gruplarındaki tiroid karsinomlarının % 5'ini oluşturur^(1, 2). Tüm çocukluk çağı karsinomlarının % 35'i tiroid karsinomlarıdır. Görülme

sıklığını yaş, cinsiyet ve coğrafi bölge etkilemektedir. Çocuk yaş grubundaki tiroid karsinomlarının %70'i 10 yaş ve üzerinde görülmektedir. Kız/erkek oranı 1.5:1 olarak bildirilmiştir. Fakat 10 yaşın üzerinde kızlarda 2-4 kat daha sık rastlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300-400 yeni vaka bildirilmektedir⁽³⁾. Özellikle son 30 yılda sıklığında %25 oranında bir artış söz konusudur.

Çocukluk çağı tiroid karsinomları erişkin tiroid karsinomlarından farklı özellikler göstermektedir. Çocuk yaş grubunda bu tümörler daha büyük volümlere sahiptir

ve daha sık uzak metastaz yapmaktadırlar. Tanı anında lokal yayılım daha sık görülmektedir. Ancak bu özelliklerine rağmen prognozları erişkinlerden daha iyi seyretmektedir^(4,5).

ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağında tiroid karsinomu gelişimi için en önemli risk faktörü radyasyondur. Başka bir kanser nedeniyle baş-boyun bölgesine radyasyon uygulanan çocuklarda tiroid karsinomu gelişme riski 53 kat artmaktadır. Bu olgularda tiroid kanseri gelişimi için ortalama latent periyod 13 yıl (6-30 yıl) olarak bildirilmiştir⁽⁶⁾. Son yüzyılda tiroid karsinomlarının görülme oranının arttığı 2 dönem saptanmıştır. Yirminci yüzyılın ortalarında tinea capitis, timus hiperplazisi, kronik tonsillit gibi benign patolojilerde baş-boyun bölgesine iyonize radyasyon uygulanan olgularda tiroid kanseri sıklığının arttığı görülmüştür. İkinci dönem 1986'da Çernobil nükleer santral kazasından sonra ortaya çıkmış ve 1990'lar da tiroid kanseri insidansının artmasına neden olmuştur^(6,7). Özellikle kazadan 5 yıl sonra tiroid papiller karsinomu sıklığında belirgin artış gözlenmiş ve olguların çoğunun 14 yaş altında olduğu saptanmıştır. Etkilenen olgularda kız cinsiyet hakimiyeti gözlenmiş ve kız çocuklarında kanser gelişmesinin 30 kat daha fazla olduğu izlenmiştir. Yaş ve cinsiyet farkının tiroid bezinin metabolik aktivitesindeki farka bağlı olduğu bildirilmiştir. Çocuk yaş grubunda tiroid follikülleri erişkinlere göre daha aktiftir. Bu durum tiroid kanserlerinin çocuk yaş grubunda daha sık görülmesini açıklamaktadır⁽⁷⁾.

Bazı hastalık ve sendromlarla tiroid kanserlerinin birlikteliği mevcuttur. Cowden hastalığı, Penred sendromu, familyal adenomatöz polipozis ve multipl endokrin neoplaziler, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde kanser görülme riski artmaktadır⁽⁸⁾. Olguların % 5'inde ailede papiller tiroid kanseri öyküsü mevcuttur.

PATOLOJİ

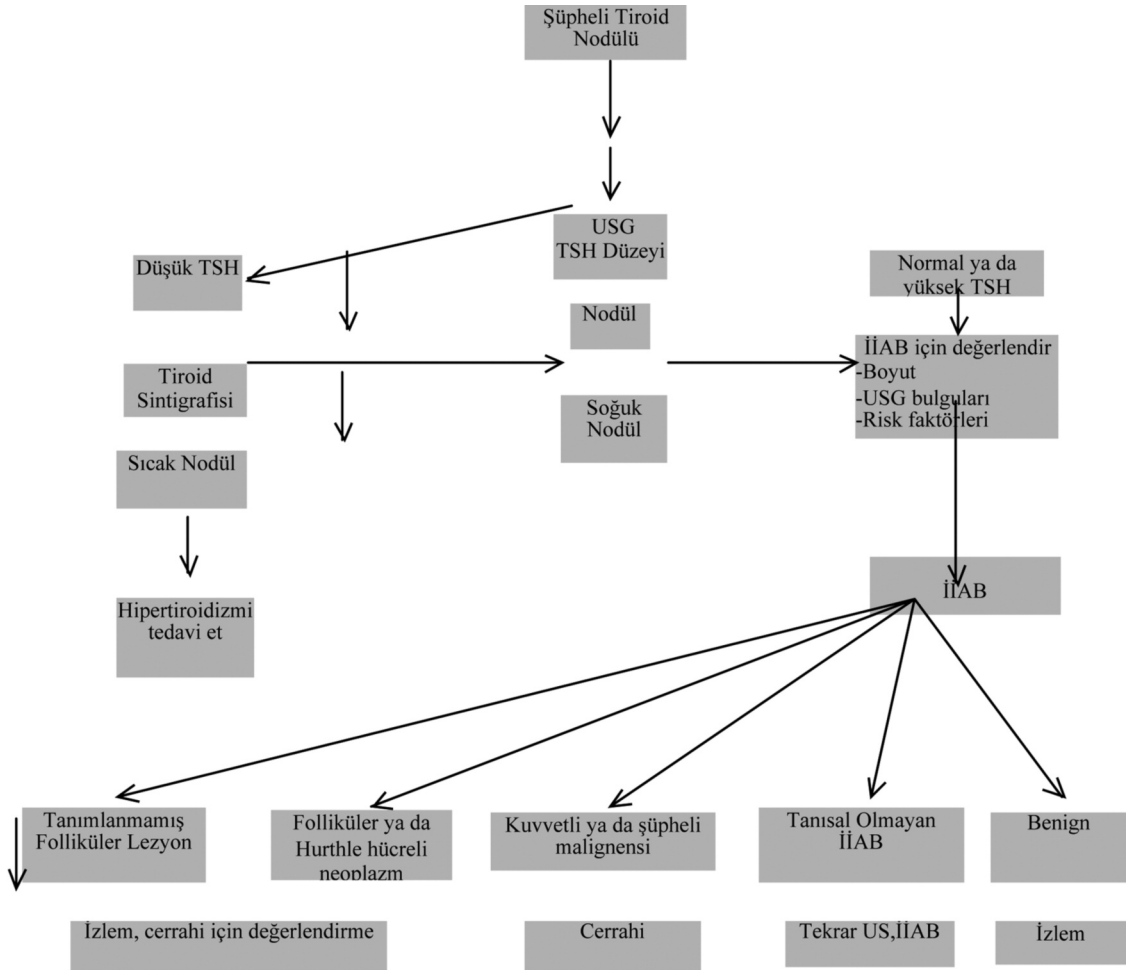
Çocuklarda tüm tiroid karsinomu tipleri görülmektedir. En sık görülen tiroid karsinomu % 60-70 oranında papiller tiroid karsinomudur⁽⁹⁾. İkinci sırada % 10-20 sıklıkta folliküler tiroid karsinomu görülmektedir. Bu iki tip histolojik olarak differansiye tiroid karsinomu olarak adlandırılır. Diğer tiroid karsinomlarından medüller karsinom % 5-10, anaplastik karsinom ise % 1 sıklığında görülmektedir. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından tiroid karsinomları papiller, folliküler, medüller, az differansiye ve indifferansiye karsinomlar olarak sınıflandırılmıştır ve bunların onkositik özellikleri taşıyan alt tipleri bulunmaktadır.

Erişkin tümörleri ile karşılaştırıldığında çocukluk çağı tiroid karsinomlarının bazı farklı patolojik özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Çocuklarda tiroid karsinomu preparatlarında lenfosit hakimiyetinin olduğu ve CD4 T yardımcı hücreleri, CD8 natural killer ve CD19B hücrelerinin erişkinlerden daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu durumun iyi prognoz ile ilişkili olduğu, immun cevabın metastaz ve nükslerin önlenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir⁽⁷⁾. Diğer bir farklılık sodyum iodide symporter (NIS) ile ilgilidir. NIS proteini iyodun hücre içine alınmasına aracılık eder. TSH, NIS ekspresyonunu artırır. Differansiye tiroid karsinomları normal tiroitlerden daha düşük NIS ekspresyonuna sahiptir. Özellikle undifferansiye tiroid karsinomlarında NIS ekspresyonuna rastlanmamaktadır. NIS ekspresyonu saptanmayan tümörler daha agresif bir seyir göstermektedir. Çocuklarda NIS ekspresyonu saptanamama oranı erişkinlerden düşüktür. Bu da rekürrenslerin daha az görülmesi ve radyoaktif iyot tedavisine iyi yanıt ile ilişkilidir⁽¹⁰⁾.

Tiroid tümör onkogenesinde protoonkogenlerin aktivasyonu(RET,RAS) ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu(p53, PTEN) ana rol oynamaktadır. RET protoonkogeni papiller tiroid karsinomlarında, RAS, p53 ve PTEN folliküler karsinomlarda saptanmıştır. RET protoonkogeni 15 fonksiyonel gen ile yeniden düzenlenmeye uğramaktadır. Bu gen düzenlenmelerinden RET/PTC-1, RET/PTC-2, RET/PTC-3 tiroid karsinomu ile ilişkilidir. RET/PTC-1'e sporadik papiller karsinomlarının %35-50'sinde rastlanmıştır. RET/PTC-3 ise özellikle radyasyona karsinomlarda görülmektedir ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. p53 mutasyonu ise anaplastik tümörlerde %67-88 oranında görülmektedir^(6,7,11).

BELİRTİ VE BULGULAR

Tiroid karsinomlarında en sık başvuru nedeni palpabl tiroid nodülüdür ve olguların % 73-87'sinde görülür. Çoğu asemptomatiktir ve genellikle aile tarafından tesadüfen farkedilir. Tiroid nodülleri çocuklarda daha nadir görülür. Amerika'da yapılan bir çalışmada okul çağındaki çocuklarda % 2 oranında tiroid nodülü saptanmıştır⁽³⁾. Çocuklarda görülen tiroid nodüllerinin malign olma olasılığı erişkinlere göre yüksektir⁽¹²⁾. Malignite oranı ortalama % 26,4'tür. Tiroid nodülünde ağrı, ısı artışı, hassasiyet genellikle tiroidit ile ilişkilidir. Sert, fiks nodül, ses kısıklığı, disfaji varlığı malign tümör düşündürmelidir. Çocuklarda malign tiroid nodüllerinin çapı da erişkinlerden daha büyüktür. Genellikle 1.5 cm ve üzerindedir. American Thyroid Association(ATA) tiroid nodülleri ve tiroid kanserlerinin değerlendirilmesi için bir kılavuz önermektedir. (Şekil 1)



Şekil 1: Tiroid nodüllerinde değerlendirme⁽³⁾

Hikaye, fizik muayene, TSH düzeyi ve ultrasonografi bulgularından sonra ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekip gerekmediği değerlendirilmelidir. Tiroid nodülünün malign olduğunu düşündüren ve İİAB gerektiren durumlar şunlardır:

- > 1 cm büyük nodül
- USG'de mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, artmış vaskülarite, düzensiz sınırlı nodül varlığı
- 10 yaş altı olgular
- Radyasyon maruziyeti
- Medüller tiroid karsinomu, MEN veya familial non-medüller tiroid karsinomu öyküsü
- Vokal kord paralizisi, lenf nodlarında büyümedir^(13, 14, 15, 16).

İİAB genellikle lokal anestezi ile USG kılavuzluğunda yapılmaktadır. Ancak çocuklarda sedasyon ya da genel anestezi gerektirebilir. İİAB ile elde edilebilecek sonuçlar nondiagnostik, benign, folliküler ya da Hurthle

hücreli kanser, kuvvetli ya da şüpheli malignensidir. İlk İİAB ile tanı konulamıyorsa ve materyal yetersiz ise işlem mutlaka tekrarlanmalıdır. Sonuç yine tanı koydurucu değilse USG ile yakın takip yapılmalı ve lobektomi ya da istmektomi yapılarak patolojik inceleme tamamlanmalıdır. Folliküler ve Hurthle hücreli tümörlerde ise malignite potansiyeli olduğu için cerrahi yapılmalıdır^(3, 14).

İkinci görülen belirti servikal lenf nodlarında büyümedir. Genellikle palpabl tiroid nodülü ile birlikte görülür. Papiller tiroid karsinomunda % 60-90 oranında palpabl servikal lenf nodu görülmektedir. Uzak metastaz çocuklarda % 7-20 oranında görülür ve en sık akciğere olmaktadır^(6, 7). Folliküler karsinomda lokal yayılım papiller karsinoma göre daha az, ancak uzak metastaz daha fazladır. Medüller karsinomlar daha agresif seyredir ve akciğer, kemik, beyin ve karaciğer metastazı yapabilir. Çocukluk çağında saptanan tiroid karsinomlarında tümör çapı daha büyük, lenf nodu metastazı daha yaygın, uzak metastaz görülme sıklığı daha fazladır. Ancak buna rağmen prognoz erişkinlerden daha iyidir.

Tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir. Bazı folliküler tümörlerde hipertiroidi görülebilir. Tiroglobulin düzeyi tanıdan çok postoperatif dönemde takipte ve nüksleri değerlendirilmesinde kullanılır. Serum kalsitonin düzeyi medüller tiroid karsinomunda yükselir.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

En yaygın ve ilk olarak kullanılan görüntüleme yöntemi ultrasonografi (USG)dir. USG palpe edilemeyen nodüller saptanmasında ve solid-kistik kitle ayrımının yapılmasında yardımcıdır. Solid nodüller genellikle malign potansiyele sahiptir ancak kistik lezyonların da % 8 oranında malign olabileceği unutulmamalıdır. Malign potansiyeli olan nodüller genellikle hipoeoik karakterdedir, vaskülarizasyonu belirgin artmıştır ve sınırları düzensizdir⁽¹³⁾.

I-123 ile yapılan radyonüklid tiroid sintigrafisi sıcak ve soğuk nodül ayrımında yardımcıdır. Ancak güvenilir bir tanı yöntemi değildir. Sıcak nodüllerin malignite görülme olasılığı % 6, soğuk nodüllerde %30'dur. Ayrıca tüm vücut sintigrafisi ile akciğer metastazları da saptanabilir.

İleri görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme kitlenin lokal ve uzak yayılımı, substernal uzanımını görüntülemek için kullanılır.

TEDAVİ

Tiroid karsinomlarının primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavinin amacı hastalık için kür sağlamak ve nüksleri önlemek olmalıdır. Ancak çocuklarda ne kadar tiroid dokusu çıkarılacağı ve boyun disseksiyonunun gerekip gerekmediği iyi ortaya konulmalıdır. Differansiye tiroid karsinomları ve medüller tiroid karsinomlarının preoperatif değerlendirmesi ve tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir^(3, 11).

İİAB ile differansiye tiroid karsinomu saptanan olgularda ilk değerlendirme USG ile santral ve lateral lenf nodu varlığının belirlenmesi olmalıdır. Erişkinler ve çocuklar için tüm kılavuzlar differansiye tiroid karsinomlarında total ya da totale yakın tiroidektomiye önermektedir. Özellikle papiller tiroid karsinomlarında multifokal ve bilateral olma olasılığının % 50 civarında olması nedeni ile total tiroidektomi tercih edilmektedir⁽¹⁵⁾. Tümör > 1 cm, tiroid kapsül invazyonu mevcutsa, uzak metastaz var ise, multifokal hastalık varsa ve nüks olasılığı yüksekse total tiroidektomi yapılmalıdır. Lenf nodu tutulumu varsa santral ve lateral lenf nodu disseksiyonu da eklenmelidir. Ancak çocuklarda profilaktik lenf nodu disseksiyonu önerilmemektedir. Karşı lobda lezyon ol-

mayan ve tümör çapı < 1 cm olan papiller mikrokarsinomlarda lobektomi yapılabilir. Ancak patolojik incelemede yaygın tümör ve kapsül invazyonu varsa tamamlayıcı tiroidektomi yapılmalıdır. Tamamlayıcı tiroidektomi yapmadan radyoaktif iyot tedavisi ve tiroid hormon replasman tedavisi ile de geride kalan tiroid dokusunun baskılandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur^(3, 9).

İİAB ile medüller tiroid karsinomu saptanan olgularda da ilk değerlendirme USG ile lenf nodu varlığının ortaya konulmasıdır. Kalsitonin, karsinoembriyonik antiijen ve serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Medüller tiroid karsinomları MEN tip 2 ile birlikte olabileceği için aile taraması, RET protoonkogeni bakılması ve feokromasitoma için inceleme yapılması gerekmektedir. Medüller tiroid karsinomlarının cerrahi tedavisi total tiroidektomi ve bilateral santral(level 4) lenf nodu disseksiyonudur. MEN tip 2 veya familial medüller karsinomlu asemptomatik olgularda RET protoonkogeni araştırılmalıdır. Bu olgularda RET protoonkogeni mevcutsa 5 yaşından önce profilaktik tiroidektomi önerilmektedir^(5, 6).

Tiroidektomi sırasında larengeal sinirler ve paratiroid bezlerine dikkat edilmelidir. Postoperatif dönemde 2-4. günlerde serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Erken dönemde geçici hipoparatiroidizm görülme oranı % 2'dir. Kalıcı hipoparatiroidizm görülme oranı % 6-15'dir. Paratiroid bezleri çıkarılmışsa sternokleidomastoid kası içine otoplastasyon yapılmalıdır. Rekürren sinir yaralanması deneyimli ekiplerce % 1 oranında bildirilmiştir. İntraoperatif sinir stimülasyonu ile rekürren sinir yaralanmaları engellenebilir⁽⁵⁾.

Tiroidektomi sonrası uygulanan radyoaktif iyot tedavisi ile ilgili çelişkiler mevcuttur. Primer tümörün boyutu, tam cerrahi rezeksiyon yapıp yapılmaması ve metastaz varlığı postoperatif tedaviyi yönlendirmektedir. Radyoaktif iyot tedavisinin amaçları; geride kalan tiroid dokusunun ablasyonu ve metastazların ortadan kaldırılmasıdır. Yapılan çalışmalarda postoperatif radyoaktif iyot tedavisi alan çocuklarda rekürrens ve uzak metastaz olasılığının belirgin azaldığı saptanmıştır. Radyoaktif iyot tedavisi cerrahiden 6 hafta sonra önerilmektedir. Bu sürede tiroglobulin seviyeleri takip edilmelidir. Tiroid replasman tedavisi TSH'ı baskılamak amacıyla derhal başlanmalıdır. TSH'ın baskılanmasının differansiye tiroid karsinomlarında rekürrenslere azalttığı bildirilmiştir. İlk 4 hafta 1 g/kg/gün dozundan T3 verilmelidir. Son 2 hafta ilaç kesilmelidir. TSH seviyesi radyoaktif iyot tutulumunun maksimum olması için 25 mU/l düzeyinde olmalıdır. Tiroid ablasyonundan önce tüm vücut sintigrafisi yapılarak tiroid dışı tutulum olup olmadığı ara-

tırılır. Tiroid yatağı dışında lokal ya da uzak tutulum varsa yüksek dozda radyoaktif iyot uygulanır^(6, 18).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde 1978-2013 tarihleri arasında tiroid patolojisi nedeni ile opere edilen 44 olgu (K: 30, E:14) incelendi. Bu patolojilerin 27'si benign, 17'si malign karakterdeydi. Malign tiroid kansinomlarının 14'ü papiller, 2'si folliküler, 1'i mixt tipte idi. Malign tümörlerin tümüne total tiroidektomi yapıldı. Lokal rekürrens ve lenf nodu metastazı olan 3 olguya radyoaktif iyot tedavisi uygulandı⁽¹⁹⁾.

Kemoterapinin tiroid kansinomu tedavisindeki yeri ve prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Rekürren differansiye tiroid kansinomlarında ve anaplastik kansinomlarda doksorubisin denenmiştir.

İZLEM

Tiroid ablasyonunu takiben olgulara TSH'ı baskılamak amacıyla levotiroksin başlanmalıdır. Düşük risk grubundaki papiller tiroid kansinomu olgularında TSH seviyesi 0.1-0.4 mU/l olmalıdır. Yüksek risk grubundaki olgularda 0.1 mU/l düzeyinde olması önerilmektedir^(6, 7).

Radyoaktif iyot tedavisini takiben 6 ay sonra tekrar tüm vücut sintigrafisi çekilmelidir. Rekombinant TSH

ile tüm vücut sintigrafisi yapılabileceğini ve böylece hormon replasman tedavisinin kesilmesine gerek olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur. Tüm vücut sintigrafisinde tutulum olmaması tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir.

Takipte palpasyonda şüpheli lenf nodu varlığı, serum tiroglobulin seviyelerinde artma ve sintigrafide tutulum varsa USG yapılmalıdır. Altı ay içinde lenf nodu yoksa, serum tiroglobulin seviyeleri normale ve sintigrafide tutulum yoksa düşük doz levotiroksin ile izleme alınmalıdır. Serum tiroglobulin düzeyleri ve boyun ultrasonografisi yıllık olarak düzenli yapılmalıdır⁽¹¹⁾.

PROGNOZ

Çocuk yaş grubunda tiroid kansinomlarının prognozu erişkin yaş grubuna göre oldukça iyidir. Daha fazla metastaz görülmesine karşılık differansiye tiroid kansinomları erişkinlerden daha iyi seyretmektedir. Çalışmalarda 10 yıllık sağkalım oranı % 90-95 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Prognozu etkileyen faktörler; yaş, tanı anında lokal ve uzak metastaz varlığı ve tümör boyutu olarak bildirilmiştir. On yaş altı ve tümör boyutunun > 4 cm olduğu olgularda prognoz kötüdür.

KAYNAKLAR

1. Astl J, Chovanec M, Lukes P, et al., Thyroid carcinoma surgery in children and adolescents – 15 years experience surgery of pediatric thyroid carcinoma, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2014,78, 990-994
2. Başaklar C, Tiroidin Neoplastik Hastalıkları, Başaklar C, Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006, 2135-2147
3. Ledbetter D, Thyroid surgery in children, *Seminars in Pediatric Surgery*, 2014, 23, 60-65
4. Jin X, Masterson L, Patel A, et al, Conservative or radical surgery for pediatric papillary thyroid carcinoma: A systematic review of the literature, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2015, 79, 1620-1624
5. Piper H, Skinner M, Childhood Diseases of the Thyroid and Parathyroid Glands, In Coran A(Eds), *Pediatric Surgery*, 7th edition, USA, Elsevier, 2012, 745-752
6. Dağdemir A, Çocukluk Çağında Tiroid Kanseri, *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(4), 121-130
7. Wiersinga WM, Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age, In Kiess W, Branski D(Eds), 1st edition, Karger, 2007, 210-224
8. Iliadou PK, Effraimidis G, Michalakis K, et al, Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep 14.
9. Karnak İ, Ardıçlı B, Ekinçi S et al., Papillary thyroid carcinoma does not have standard course in children, *Pediatric Surgery International*, 2011, Volume 27, Issue 9, 931-936
10. Özdemir S, Özdemir Ö, Tiroid kanserinde moleküler etyolojik faktörler, *Cumhuriyet Tıp Dergisi Cumhuriyet Tıp Derg* 2014; 36: 128-146
11. Diesen D, Skinner M, Head and Neck Tumors, In Carachi (Eds), *The Surgery of Childhood Tumors*, Second edition, Berlin, Springer, 2008, 353-381
12. Francis GL, Waguespack SG, Bauer, AJ, et al, Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *THYROID*, 2015, Volume 25, Number 7, 716-759

13. Yıldız İ, Kardelen AD, Uçar A, Çocukluk Çağı Tiroid Papiller Karsinomu Vakası, *Çocuk Dergisi*, 2012, 12(3):139-141
14. Mussa A, De Andrea M, Motta M, Mormile A, Palestini N, Corrias A. Predictors of Malignancy in Children with Thyroid Nodules. *J Pediatr*. 2015 Oct;167(4):886-892.
15. Önder A, Aycan Z. Approach to thyroid nodules in children and adolescents. *Turk J Pediatr*. 2014 May-Jun;56(3):219-25.
16. Guille JT, Opoku-Boateng A, Thibeault SL, Chen H. Evaluation and management of the pediatric thyroid nodule. *Oncologist*. 2015 Jan;20(1):19-27.
17. Ravichandra R, Al Saadi A, Al Balushi N, Radioactive Body Burden Measurements in ¹³¹Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: Effect of Recombinant Thyroid Stimulating Hormone in Whole Body ¹³¹Iodine Clearance, *World Journal of Nuclear Medicine*, 2014, 13(1),56-61
18. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Papillary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents: Long-Term Follow-Up and Clinical Characteristics. *World J Surg*. 2015 Sep;39(9):2259-65
19. Özcan R, Aktemur S, Kabasakal L, Sarımurat N, Erdoğan E, Tekant G., Thyroid pathologies in childhood: 35 years of experience. Berlin, 4. World Congress of Pediatric Surgery, 2013(poster)



TİROİD KANSERİNDE UZAK METASTAZ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Atakan Sezer

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

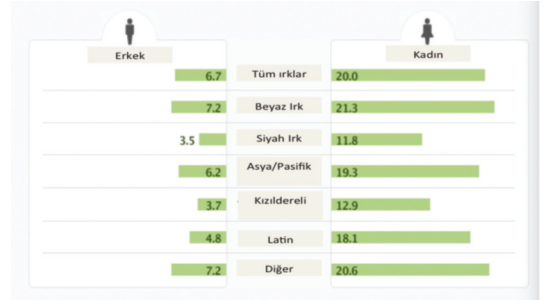
Tiroid kanserleri tiroidin folikül epitel, parafoliküler hücrelerinden veya tiroide metastaz yapan tümörlerden oluşan en sık görülen endokrin kanserlerdir. Endokrin kanserlerin en sık görülen tipleri arasında olsa da tiroid kanserleri genel kanser oranlamasında %1-1.5'lik bir kısmı kaplamaktadır⁽¹⁾. Tiroid kanser insidansı son 3 dekatta hızla artış göstermektedir. Gerek tanısal, gerek görüntüleme gerekse doku incelemesi ve sağlık taramalarındaki gelişmeler subklinik evredeki tiroid kanserlerinin daha sıklıkla tanı alması yol açmıştır.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verilerine göre tiroid kanseri ABD'de yılda 100.000'de 13.5 kişiyi etkileyeceği tahmin edilmekte ve nüfusun ortalama %1.1'i yaşam boyu bu kanserle tanışacağı düşünülmektedir⁽²⁾. Tiroid kanserleri genel sınıflaması primer tiroid kanserleri, sekonder veya tiroide metastaz yapan kanserler ve lenfomaları olarak yapılabilir. En sık görülen kanserleri primer tiroid kanserleri olup bunların içerisinde differensiyel tiroid kanserleri en sık görülenlerdir⁽³⁾. Tablo1'de sık görülen tiroid kanser alt tipleri ve bunların oransal yüzdeleri verilmiştir. Tiroid kanseri yaş ve cinsiyete göre dağılım değişiklikleri gösterir. 4. ve 5. dekatta artış gösteren bu kanserler kadınlarda 4-6 kat daha fazla görülmektedir (Şekil 1, 2). Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında çok daha iyi prognoza sahip olan tiroid kanserine bağlı ölüm yaşla beraber artmaktadır. 5 yıllık survi %97, 10 yıllık survi %85 olarak öngörülmektedir. SEER verilerine göre yıllık ölüm oranı 100.000'de 0.5 olup median yaş 73'dür (Şekil 3).

Tablo 1: Başlıca tiroid kanser alt grupları ve görülme oranları

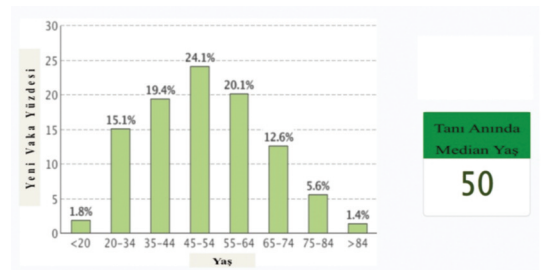
Tiroid Kanseri Tipi	Tüm Tiroid Kanserleri İçinde Oranı (%)
Papiller Karsinom	88
Foliküler Karsinom	5
Medüller Karsinom	4
Anaplastik / İndiferansiyel Karsinom	1.5
Diğer	1.5

Şekil 1: Tiroid kanseri, ırklara ve cinsiyete göre dağılım



(Kaynak: SEER verileri, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>)

Şekil 2: Tiroid kanseri yaşlara göre dağılım



(Kaynak: SEER verileri, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>)

Şekil 3: Tiroid kanseri yaşlara göre ölüm ve survi oranları



(Kaynak: SEER verileri, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>)

Differensiyeli tiroid kanserlerinin ortalama %10-15'i tanı anında veya daha sonra uzak metastazlarla başvururlar. Tiroid kanserinde surviyi belirleyen en önemli parametrelerden biri olan uzak metastaz gelişimi yaşam beklentisini neredeyse primer hastalara oranla yarı yarıya azaltır ve 10 yıllık survi %40 oranına düşer^(4,5). %5-40 tiroid kanseri hastasında uzak metastazlar primer diagnoz esnasında senkron olarak görülebilir. Tiroid kanseri metastazları tek veya çoklu organ metastazları şeklinde çıkabilir. Sıklık sırasına göre uzak metastaz akciğer (%49), kemik (%25), kemik ve akciğer beraber (%15), santral sinir sistemi (%10), daha az oranda mediasten, beyin, sürrenal, cilt, yumuşak doku, karaciğere olabilir⁽⁴⁻⁷⁾. Benbassat ve ark.'ları⁽⁶⁾ differensiyeli tiroid kanseri (DTK) hastalarının uzak metastazlarını inceledikleri 660 vakalık serilerinde %6.7 (n:44) uzak metastaz tespit etmişlerdir. Metastatik hastaların %45'i senkron prezente olurken geri kalan hastalar 9 yıllık takip esnasında tespit edilmiş ve sıklık sırasına göre akciğer, kemik, kemik ve akciğer ve multiorgan metastazları görülmüştür. Bir diğer çalışmada Ruegamer ve ark.'ları⁽⁷⁾ DTK uzak metastazlarının prognostik değişkenlerini incelemişler ve 988 vakanın %9'unda metastaz bulmuşlardır. Benbassat'ın çalışmasında da olduğu gibi yazarlar en sık metastazı akciğer ve kemikte tespit etmişlerdir.

Tiroid kanseri prognozunu belirleyen önemli parametrelerden biri olan metastaz gelişimi hastalığın seyirindeki, tedavi ve yönetimindeki etkisi hastanın yaşından, metastazdan sahasından, metastaz sayısından, tümörün histolojik özelliklerinden ve iyot tutulumundan etkilenir. Tiroid kanserine bağlı ölüm gelişen hastaların metastatik hasta olduğu bilinmektedir.

Metastaz sahası tümör progresinde ve yaşamı etkileyen tümör spesifik ölüme önemli bir yer tutar. Kitamura ve ark.'ları⁽⁸⁾ metastatik tiroid kanserine spesifik ölüm gelişen 161 hastanın verilerini inceledikleri çalışmalarında hastaların %63'ünde ölümün respiratuar yet-

mezliğe, %32'inde kardiyovasküler yetmezliğine ve %15'inde ise sepsis, böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülopati, hiperkalsemi gibi nedenlere bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada en sık metastaz yerinin (%78) akciğer olduğu görülmüştür. Akciğer metastazı olan her tiroid hastası respiratuar nedenlerden değil yaklaşık yarısı diğer nedenlerden hayatını kaybetmiştir. Kemik metastazları tiroid kanserinde en sık ikinci yerleşim yeridir. Kemik metastaz insidensi ortalama %28-40 olarak belirtilmiş ve en sık vertebra, sternum, kotlar ve kafatasına metastaz yapıldığı Tolfefer ve ark.'ları tarafından belirtilmiştir⁽⁹⁾. Tiroid kanserinde kemik metastazına bağlı ölüm çok ilişkili olmayıp serilerde kemik metastazı ile ilişkili %0 ile %24 arasında değişmektedir⁽⁹⁻¹¹⁾.

Tiroid kanser metastazlarında hastanın yaşı prognozu belirleyen diğer önemli bir parametredir. Metastazdaki prognostik parametrelerin incelendiği bir çalışmada 45 yaş altı akciğer metastazlı hastaların 3 yıllık survilerin %100, 46-60 yaş arası hastaların %67, 60 yaş üstünde ise %60 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Aynı çalışmada agresif varyantlı tiroid kanser hastalarında metastaza bağlı ölüm rölaf riski daha ilümlü varyantlara göre 3.4, iyot tutmayan hastalarda ise 3.7 kat artmış olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Özetle metastatik tiroid kanserinde kötü prognostik faktörler ileri yaş, primer tümörün agresif davranışlı olması, I131 tutmayan metastazlar, ekstrapulmoner metastazlar ve multiple metastaz olması yer alır^(5, 10, 13, 14).

Tiroid kanserinde metastaz tedavisinin temeli diğer tüm metastatik kanserlerde olduğu benzer şekilde öncelikle metastazın tanısının konmasıdır. Tiroid kanserinde I131 ablasyon tedavisi (RxAT) normal veya metastatik lezyonları ablate etmek için kullanılır. RxAT survi avantajı ve rekürrens azaltılmasındaki etkisi geriye dönük birçok çalışma ile gösterilmiştir^(12, 15). Diagnostik I131 (DxWBS) tüm vücut taraması RxAT tedavisi öncesinde persiste hastalığı tespit etmek için kullanılabilir de günlük pratik uygulamalarda post terapötik I131 tüm vücut taraması (RxWBS) iyot tedavisi sonrasında aynı amaçla tarama amaçlı kullanılmaktadır. RxWBS'in DxWBS'e metastaz ve remnant doku tespitinde üstün olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Ayrıca RxWBS metastaz taramasında bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans inceleme (MRI), veya ultrasonografiye (USG) daha yararlı olduğu bildirilmiştir. Luster ve ark.'ları⁽¹⁶⁾ metastatik odakları ablasyon öncesi taramada gösterilmeyen hastaların %13'ünde RxWBS ile gösterdiklerini bildirmişlerdir. RxWBS ile metastaz taraması sayesinde uzak metastazda tedavi strateji belirleme veya değiştirme de yapılabilir. Stripaporn ve ark.'ları⁽¹⁷⁾ RxWBS'in tiroid kanser tedavi-

sinde en az %20 hastada tedavi yöntemini değiştirebileceğini belirtmiştir. Tiroid kanserinde metastazlar temel olarak iyot tutan ve tutmayan metastazlar olarak ayrılabilir. Metastaz tayini yukarıda da bahsedildiği gibi ablasyon sonrası 3-7 günde tüm vücut taraması ile tespit edilebilirken, iyot tutmayan metastazlar yerleştikleri organa has semptomlarla veya yüksek tiroglobulin seviyeleri ile tanı alırlar. Bu grup hastalarda tanı diğer görüntüleme yöntemleri olan BT, MRI, USG ile yapılabilir. 18 floure-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (18 FDG-PET) diğer kullanılan bir metastaz tarama yöntemidir. İyot negatif metastazların tespitinde PET in duyarlılığı %78 iken iyot scan pozitif olanlarda duyarlılık %18.6 olarak bulunmuştur. Chung ve ark.'ları⁽¹⁸⁾ I-131 negatif tüm vücut görüntülemeye sahip 44 tiroid kanserli hastada yaptıkları PET taramasında 31 hastada metastaz tespit etmişler ve PET ile yapılan taramada sensitivitenin %93 olduğunu göstermişlerdir.

Tiroid kanseri metastazlarının tedavisi temel olarak radyoaktif iyot tedavisi (RAI), cerrahi rezeksiyon, sitotoksik kemoterapi, tiroksin supresyon tedavisi, eksternal beam radyasyon tedavisi ve yeni tedavi yöntemleri içinde yer alan moleküler hedeflere yönelik tedaviler olarak yer alır.

Tiroidin tam veya tama yakın cerrahi tedavisi sonrası remnant ablasyonu ve iyot tutan metastaz için tedavi protokolünde RAI tedavisi günümüzde en seçkin tedavi olarak kabul görmektedir. Bu tedavi protokolünün survi avantajı sağladığına ait bir çok veri mevcuttur olmakla beraber günümüzde RxAT'nin etkililiğini gösteren klinik, randomize, prospektif çalışmalar yoktur. Tüm veriler geriye dönük klinik çalışmalar ve ekspert görüşlerine dayanmaktadır⁽¹⁹⁻²²⁾. Durante ve ark.'ları⁽⁴⁾ 444 metastatik tiroid kanserinde tüm hastalara I-131 tedavisi uygulamışlardır. L-tiroksin çekilmesi ardından yetişkin hastalara 100 mCi, çocuk hastalara ise 1mCi/kg RAI tedavisi vermişlerdir. Radyoaktif iyoda cevap veren tüm hastalara tedavi devam edilmiş, stabil veya progresif hastalara diğer tedavi yöntemleri denenmiştir. Çalışmaya dahil olan hastaların on yıllık survisi %42, on beş yıllık survisi %33 ve yirmi yıllık survisi ise %29 olarak tespit edilmiştir. Çalışma alt grup incelemesinde I-131 uptake'i pozitif olan hastalarda survi uzamış ve on yıllık survi %56, on beş yıllık survi %45 ve yirmi yıllık survi %40 olarak görülmüştür. Bununla beraber RAI tedavisi sonrası tüm vücut I-131 taramada tutulum tespit edilemeyen hastaların 10 yıllık survisi %92 iken, sintigrafik incelemede persiste hastalığı olan hastalarda survi %29'a düşmüştür. Yazarlar 40 yaş altı, küçük, soliter, tek organ, akciğer yerleşimli metastazlarda RAI tedavisinin daha başarılı olduğunu savunmuşlardır⁽⁴⁾. Başka bir grup

çalışmada makronodüler akciğer metastazlı veya kemik metastazlı hastalarda RAI tedavisinin kısmen etkin olduğu, survi avantajı sağladığı fakat tam yanıt oranının az olduğunu belirtmişlerdir^(19, 22). RxAT uzak metastaz tedavisinde anlamlı olarak hastaliksız sap kalımı ve belki de en önemlisi olan overall surviyi uzatan tek tedavi yaklaşımı olmakla beraber bu tedavi seçiminde multidisipliner anlayışla karar vermek gerekmektedir. RxAT tedavisinde karar vermede karar zarar ilişkisine çok dikkatli karar vermek gerekmektedir. Metastatik lezyonların yetersiz veya heterojen iyot tutulumu RxAT tedavisinde sonuçlarda başarısızlığa neden olmaktadır. Tekrarlayan RxAT'de uzun dönemde gelişebilecek maligniteler dikkate alınmalı ve takibinde olunmalıdır^(4, 23). RxAT'ne yanıt veren hastalar 6-12 aylık periyotlar halinde tekrarlayan dozlarda I131 tedavisi almahdılar. Fakat büyük akciğer metastatik lezyonları ve kemik lezyonlarının yanıtının az olduğu unutulmamalıdır. Daha karmaşık bir durum ise RxAT'ne yanıt vermeyen fakat hala iyot tutan metastatik hastaların durumudur. Bu grup hastalar uzak metastazlı tiroid kanserlerinin %30 kadarını oluştururlar. Tedavi yaklaşımları tartışmalı olmakla RxAT'e devam edilmesini ileri süren yazarlar mevcuttur⁽²⁴⁻²⁶⁾. Survileri iyot negatif tedaviye yanıtız hastalardan daha iyi olup 10 yıllık survi %30 civarındadır. RxAT'nin yüksek serum tiroglobulin (Tg) düzeyli fakat iyot tutmayan hastalarda nasıl kullanılması gerektiği ise daha tartışmalı ve çelişkili bilgilerle doludur. Bu lezyonlar anatomik görüntüleme yöntemleri kullanılarak takip edilmelidir. Mevcut tablo hakkında randomize prospektif bir çalışma olmaması ne derleme ne de meta-analiz yapabileceğimizi sağlamakta ve yine bilgiler retrospektif verilere dayandırılmaktadır. Chao'nun⁽²⁷⁾ Cochrane analizlerinde yaptığı retrospektif verilere dayandırdığı çalışmasında 438 klinik tabloya haiz hastayı içeren 18 çalışma incelenmiştir. Derleme sonucunda yazar, Tg yüksek, görüntüleme negatif hastalarda RxAT'nin %62 hastada Tg değerinde düşmeye neden olduğunu, fakat %44 hastada ek tedavi yapmadan Tg değerinin spontan normalize olduğu ve veya hafif düşme olduğunu görmüşlerdir⁽²⁷⁾. Özet olarak RxAT'nin endikasyonları iyi belirlenmelidir. Kısaca, 10 yıllık survisi %10'un altında olan iyot tutmayan metastatik hastalar diğer tedavi yöntemlerine veya klinik çalışmalara dahil edilmelidir⁽²⁵⁾.

Metastatik tiroid kanserinde cerrahi tedavi spesifik organ bazlı yaklaşım ve karar verilmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Metastatik hastalığın lezyon eksizyonu iyi seçilmiş hastalarda uzamış survi ile ilişkilidir. Cerrahi tedavi de diğer tedavi modaliteleri gibi multidisipliner anlayış içerisinde karar verilmelidir.

Metastatik kemik lezyonları tümör histolojisine bağlı olarak %4 ile 23 oranında akciğer metastazından sonra en sık ikinci metastaz yeridir. Metastatik kemik lezyonları yukarıda da anlatıldığı gibi RxAT'ne kısmi yanıt verebilir. Kemik lezyonları nörolojik komplikasyonlar ve ağrıya neden olacak semptomatik durumda prezente olabilirler. Tanı klinik şüphe, kemik ağrı varlığı, fraktür, spinal kord basısı gibi bulgular sonrasında görüntüleme yöntemleri ile konur⁽²⁸⁻³²⁾. Tiroid kanseri kemik metastazlarında cerrahi tedavinin yerini inceleyen bir çalışmada Zettinig ve ark.'ları⁽²⁹⁾ 41 kemik metastazlı hastayı 12 yıllık süre içerisinde cerrahi tedavi sonuçlarını incelemişlerdir. Yazarlar kemiğe izole metastazı olan ve başka organ metastazı olmayan hastalarda 5 lezyon çıkarılmasının istatistiksel anlamlı olarak uzamış survi avantajı sağladığını göstermişlerdir. Cerrahi ekseyonel tedavi tiroid kanseri metastatik kemik lezyonlarında dikkatli şekilde hasta seçimi ile uygulanabilir. Hasta seçiminde özellikle RxAT'ne yanıt vermeyen veya kısmi yanıt veren hastalar içerisinde seçilmelidir. Kötü prognostik faktörler içermeyen, viseral metastazı olmayan, 5 metastatik lezyondan az odağı olan, agresif histolojik tipi olmayan, tanı ile metastaz arasında kısa interval bulunmayan hastalarda cerrahi lezyon ekstirpasyonu uygulanması survi avantajı sağlayabilmektedir⁽³³⁾.

Büyük ve RxAT'ne yanıt vermeyen akciğer metastazlarında cerrahi girişim düşünülebilir bir tedavi yöntemidir⁽³⁴⁻³⁸⁾. Protopapas⁽³⁴⁾ ve Porterfield⁽³⁵⁾ tiroid kanserine bağlı akciğer metastazı gelişen 48 ve 16 hastalık serilerde yaptıkları cerrahi metastatik lezyon eksizyonun iyi seçilmiş hastalarda güvenli ve survi avantajı sağlayan bir tedavi yöntemi olduğunu savunmuşlardır. Yazarların ayrı ayrı serilerinde pulmoner metastazektominin 5 yıllık hastaliksız sağ kalımının %25 ve overall survinin %33 olduğunu bildirmişlerdir^(34, 35).

Serebral metastazlar tiroid kanserinde maalesef diğer organ metastazlarına göre daha kötü seyirlidir. Beyin metastazlı tiroid kanserli hastalar çoğunlukla kötü prognostik faktörlü ve agresif varyantlı tümör histolojisine sahip hastalar olup beyin metastazlarına eşlik eden kemik, akciğer, karaciğer, pankreas gibi viseral organ tutulumlarını da ihtiva ederler⁽³⁹⁻⁴³⁾. Santral sinir sistemi metastazları tiroid kanserinde nadir gözükmeyle beraber literatürde %0.4 ile %1.5 arasında oran verilmektedir^(40, 41). Santral sinir sistemi metastazlarında RxAT, EBRT gibi tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda seçilmiş hastalarda cerrahi rezeksiyon survi avantajı sağlayabilir. McWilliams ve ark.'larının⁽³⁹⁾ 16 vakalık serilerinde beyin metastazlarında cerrahi eksizyonun girişim yapılmayan hastalara oranla 20.8 aya 2.7 ay gibi daha iyi survi avantajı sağladığını göstermişlerdir. Tiroid kanserinde

beyin metastazları lokal terapiler ile seçilmiş hastalarda uzamış survi sağlayabilmektedir.

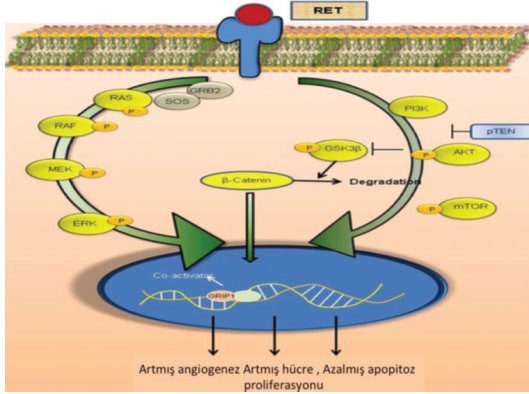
Tiroid kanseri daha nadir olarak göz, toraks duvarı, özafagus, adrenal bez, meme, pankreas, incebarsak, böbrek, uterus, over ve kas gibi diğer organlara da metastaz yapabilir ve cerrahi olarak soliter metastazektomi ile kür sağlanabilir⁽⁴⁴⁾.

Tiroid metastatik kanseri tedavisinde denenen bir diğer tedavi yöntemi kemoterapi olup maalesef çalışmalar küçük seriler halinde olup popülaritesini yitirmiş 70-80'li yıllara ait denemelerdir⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Çalışmaların çoğunda tedaviye yanıtların 6 ay gibi kısa sürelerde olduğu, kemoterapi sonrasında hastaların neredeyse yarısında 5 ay içinde progresyon olduğu görülmüştür. Matuszczyk ve ark.'larının^(48, 49) 2008 ve 2010 yıllarında diğer tedavi yöntemlerine refrakter metastatik hastalarda Paclitaxel, gemcitabine ve doxorubicin ile uyguladıkları tedavide sonuçların kısmi yanıt veya yanıtızlık olduğunu bildirmişlerdir. Günümüzde tedaviye refrakter metastatik hastalarda moleküler hedefe yönelik tedaviler daha öne çıkmaktadır.

İleri evre tümörlerde konvansiyonel kemoterapik ajanlarla tedavi bekleneni vermemiş ve hedefe yönelik biyolojik tedaviler özellikle tümör büyüme, invazyon, metastaz yollarının keşfedilmesi ile son 25 yılda ciddi gelişmeler kat etmiştir. Tiroid kanserinde moleküler patogeneze yol açan önemli yolların başında RET, BRAF, MAPK, PI3K, RAS, CTNNB1, beta-Katarin, RAF, P53, PIK3CA, VEGFR gibi biyolojik markerlar yer alır (Şekil 4). Protein tirozin kinaz (TK) bu yollarında önemli bir rol oynar. TK hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, migrasyon, ve anti-apoptotik sinyal yollarını fosforilasyon ile katalize eder. Günümüz hedefe yönelik biyolojik tedavilerde ileri evre tiroid kanserlerinde TK dayalı onkojenik yolların blokajı ile geliştirilen multiple kinaz inhibitörleri (MKI) potansiyel olarak etkili tedaviler olarak ümit vermektedir⁽⁵⁰⁻⁵⁸⁾. Sorefenib, VEGF-1, BRAF ve RET/PTC'yi hedefleyen oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Preklinik çalışmalarda sorefenibin kısmi yanıt oranının %38, stabil hastalık oranı %47 ve median progresyonsuz survisinin 96 hafta olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Sorefenib Amerika Birleşik Devletlerinde sadece progrese metastatik tiroid kanserinde değil aynı zamanda ileri evre böbrek kanseri ve unrezekte karaciğer kanserinde de onay almış bir ajandır. Sunitinib, bir TKI olup VEGF ve RET/PTC alt gruplarını inhibe eden bir ajandır. Bir Faz II çalışmada metastatik tiroid kanserinde sunitinib, 9 aylık komplet yanıtın %28, parsiyel veya stabil hastalığın yanıtın %78 olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁰⁾. Günümüz moleküler biyolojik hedefe yönelik ilaç çalışmalarında yeni birçok ajan ça-

ışması halen devam etmektedir. Pazopanib, lenalidomide, lenvatinib, cabozantinib, BRAF kinaz inhibitörlerini içeren vemurafnib gibi ajanların Faz çalışmaları devam etmekte ve tüm bu ajanların preliminere sonuçlarının her biri en az %50 tedaviye yanıt hedeflemektedir⁽⁶¹⁾. MKI ve diğer moleküler biyolojik hedefe yönelik ajanla ile yürütülen klinik çalışmalara ait veriler Şekil 5’de verilmiştir.

Şekil 4: Tiroid kanserinde moleküler patogenezi



Lorinda L. Covell & Apar Kishor Ganti, *Targ Oncol* (2015)

Şekil 5: İleri evre metastatik tiroid kanserinde multiple kinaz inhibitörleri ile yürütülen klinik çalışmalar

Ajan	Sayı	Yanıt Oran%	SD (%)	Ortalama progresyonsuz süre
Sorafenib (400 mg BID)	27	23 (includes ATC and MTC)	53 (includes ATC and MTC)	79 weeks
Sorafenib (400 mg BID)	41	15 for PTC, 0 for FTC/HTC	56 for PTC, 82 for FTC/HTC	15 months
Sorafenib (400 mg BID)	31	15 for PTC, 27 for FTC	46 for PTC, 33 for FTC	58 weeks
Sorafenib (400 mg BID)	31	31	42	18 months
Sorafenib (400 mg BID)	19	16 at 6 months, 18 at 12 months	36	Not reached
Sorafenib/400 mg QAM, 200 mg QPM + tipifanib (100 mg BID)	22	4.5	36	18 months (includes MTC)
Sunitinib (50 mg QD; 4-week on/2-week off)	31	13	68	
Sunitinib (37.5 mg QD)	29	27.6	46 (includes MTC)	12.8 months
Pazopanib (800 mg QD)	37	49		11.7 months
Axitinib (5 mg BID)	45	31	38 (includes MTC)	18 months (includes MTC)
Vandetanib (300 mg QD)	72	8	57 ^a	11.1 months
Placebo	73	5	42	5.9 months
Motesanib (125 mg PO QD)	93	14	67	40 weeks
Everolimus (10 mg QD)	40	5	76	47 weeks
Selumetinib (100 mg BID)	39	3	54	8 months
Sorafenib (400 mg PO BID)	207	12.2	42	10.8 months
Placebo	210	0.5	33	5.8 months
Lenvatinib (24 mg QD)	261	64.7 (1.5—CR)	15	18.3 months
Placebo	131	1.5	30	3.6 months

Lorinda L. Covell & Apar Kishor Ganti, *Targ Oncol* (2015)

Tiroid metastatik hastalığında cerrahi rezeksiyonun imkansız olduğu ve lokal kontrolün sağlanması gerek hastalarda spesifik yerleşimli lezyonlarda bir diğer alternatif tedavi modelitesi de radyoterapidir (EBRT). EBRT servikal rezidü hastalık dışında en yaygın kullanım alanı kemik ve beyin metastazlarının palyasyonu amaçlıdır. Solid organ tümörlerinin semptomatik kemik metastazlarında palyatif EBRT hastaların ağrı semptomlarını %75 oranında 4-8 hafta kadar azalttığı bilinmektedir⁽⁶²⁾. Tiroid metastatik kanserinde kemik metastazlarında ağrı haricinde spinal kord basısı, radikulajı, kırık, vertebra basısı gibi durumlarda da kullanılabilir. EBRT metastatik tiroid kanserinin beyin metastazlarında kullanımı (WBRT) kemik lezyonlarında olduğu gibi diğer tedavilerle kombine veya ardışık kullanılabilir. Beyin metastazlı hastalarda prognoz kötü olmasada cerrahi eksizyonu yapılabilen, genç, klinik performansı iyi olan hastalarda WBRT kullanılabilir⁽⁶³⁾.

Tiroid kanserinin metastazlarında palyatif diğer tedaviler arasında areodigestif obstrüksiyonlarda laser ve radyofrekans ablasyon, stent uygulamaları, kemik metastazlarında medikal tedavide denosumab, bifosfanat ve zoledronik asit uygulamaları, peruktan vertebralplastiler, transarteriyel embolizasyonlar vaka bazlı ve deneysel olarak uygulanabilmektedir⁽⁶⁴⁻⁷⁰⁾.

Tiroid kanseri her ne kadar iyi seyirli ve definitif tedavilerden oldukça tatminkar sonuçlar alınabilen bir gruba ait tümörler içinde yer alsada kötü prognostik faktörleri barındıran hastalarda metastaz gelişimi her onkolojik hastalıkta görülebildiği gibi beklenmelidir. Hastalığın tabiatından kaynaklanan yavaş gelişimi, metastatik olayların nispeten daha nadir gözükmesi çoğu zaman prospektif, randomize, kontrol grupları içeren çalışmaların yapılmasını ve kant değeri yüksek verilerin elde edilmesini engellemektedir. Kombine tedavi protokolleri, yeni geliştirilen biyolojik hedefe yönelik tedaviler diğer onkolojik tedavilerde olduğu gibi tiroid kanserinin seyirinde ve tedavisinde de yer alacak gibi durmaktadır. Klinisyenlerin özellikle metastatik progresse hastalıkta hastaların klinik çalışmalara dahil etmesi yeni geliştirilen ajanların etkinliğini görmeye büyük önem taşıyacaktır.

KAYNAKLAR

1. M. P. Curado, B. Edwards, H. R. Shin et al., *Cancer Incidence in Five Continents*, vol. 9 of IARC Scientific Publications, No. 160, IARC, Lyon, France, 2007
2. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
3. [http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/ raporlar/ tiroid.pdf](http://kanser.gov.tr/Dosya/Bilgi-Dokumanlari/raporlar/tiroid.pdf)
4. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:313–319.
5. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 ;91(8):2892-9.
6. Benbassat CA, Mechlis-Frish S, Hirsch D. Clinicopathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 2006; 30: 1088–1095.
7. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstrahl EJ, Ryan JJ, Oford KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma. A multivariate analysis of prognosis variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501–508.
8. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Ito K, Tanaka S. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4043-9.
9. Tollefsen H, DeCosse J, Hutter R. 1964 Papillary carcinoma of the thyroid. A clinical and pathological study of 70 fatal cases. *Cancer*. 17:1035–1044.
10. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*. 2007; 111(7):1451-6.
11. Smith S, Hay I, Goellner J, Ryan J, McConahey W. 1988 Mortality from papillary thyroid carcinoma. A case-control study of 56 lethal cases. *Cancer*. 62:1381–1388.
12. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. 1992 The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 75:714–720.
13. Showalter TN, Siegel BA, Moley JF, Baranski TJ, Grigsby PW. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm*. 2008 Oct;23(5):655-9
14. Zanotti-Fregonara P, Hindié E, Faugeron I, Moretti JL, Ravasi L, Rubello D, Toubert ME. Update on the diagnosis and therapy of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol*. 2008;33(4):313-27
15. Mazzaferrri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*. 1994 Nov;97(5):418-28. Erratum in: *Am J Med* 1995;98(2):215
16. Luster M, Reiners C, Dietlein M, Radio-iodine therapy in differentiated thyroid cancer: indications and procedures. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):989-1007.
17. Sriprapaporn J, Sethanandha C, Yingsa-nga T, Komoltri C, Thongpraparn T, Harnnanthawiwai C. Utility of Adding SPECT/CT Imaging to Post-Therapeutic Radioiodine Whole-Body Scan in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *J Med Assoc Thai*. 2015;98(6):596-605
18. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, Hong SW, Youn YK, Lee MC, Cho BY. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative ¹³¹I whole-body scan. *J Nucl Med*. 1999;40(6):986-92
19. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197(2):191-7
20. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstrahl EJ et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2041–2045

21. Lin JD, Chao TC, Chou SC et al. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 2004;14:1091–1096.
22. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568–1573.
23. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2009;19(5):451-7
24. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer: patient selection, study design, and recent advances. *Thyroid*. 2009 Dec;19(12):1393-400.
25. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E et al. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273–276.
26. Fatourechhi V, Hay ID, Javedan H et al. Lack of impact of radioiodine therapy in tg-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 1521–1526.
27. Ma C, Kuang A, Xie J. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1)
28. Muresan MM, Olivier P, Leclère J et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:37–49.
29. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 ;56(3):377-82.
30. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568–1573.
31. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S et al. Scoring system for the pre-operative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15: 1110–1113.
32. Kasai Y, Kawakita E, Uchida A. Clinical profile of long-term survivors of breast or thyroid cancer with metastatic spinal tumours. *Int Orthop* 2007; 31:171–175.
33. O'Neill CJ, Oucharek J, Learoyd D, Sidhu SB. Standard and Emerging Therapies for Metastatic Differentiated Thyroid Cancer. *The Oncologist*. 2010;15(2):146-156.
34. Cho SW, Choi HS, Yeom GJ, Lim JA, Moon JH, Park do J, Chung JK, Cho BY, Yi KH, Park YJ. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors. *Thyroid*. 2014;24(2):277-86.
35. Protopapas AD, Nicholson AG, Vini L, et al. Thoracic metastasectomy in thyroid malignancies. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1906–1908.
36. Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:155–158
37. Li ZJ, Miao XX, Tang PZ, Xu ZG, Zhang DC. [Surgical management of upper mediastinal lymph nodes metastases from thyroid carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2006 ;28(2):145-7.
38. Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005 ;115(4):661-7.
39. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003; 15;98(2):356-62.
40. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11):3637-42.
41. Biswal BM, Bal CS, Sandhu MS, Pandey AK, Rath GK. Management of intracranial metastases of differentiated carcinoma of thyroid. *J Neurooncol* 1994; 22(1):77-81
42. Pacak K, Sweeney DC, Wartofsky L, Mark AS, Punja U, Azzam CJ, Burman KD. Solitary cerebellar metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid* 1998; 8(4):327-35.
43. Ota T, Bando Y, Hirai M, Tanaka N, Takabatake Y, Kasahara Y, Fujisama M. Papillary carcinoma of the thyroid with the distant metastases to the cerebrum; a case report *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2001; 31:112-5.
44. Song HJ, Xue YL, Qiu ZL, Luo QY. Uncommon metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2012 ;15(3):233-40.

45. Bukowski RM, Brown L, Weick JK, et al. Combination chemotherapy of metastatic thyroid cancer. Phase II study. *Am J Clin Oncol.* 1983;6:579–581.
46. Gottlieb JA, Hill CS., Jr Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med.* 1974;290:193–197.
47. Gottlieb JA, Hill CS, Jr, Ibanez ML, et al. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer.* 1972;30:848–853.
48. Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, Kegel T, Dralle H, Schmoll HJ, Bockisch A, Mann K. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2010;42(1):61-4.
49. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, Gorges R, Sheu SY, Veit P, Mann K. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2008;40(3):210-3
50. Covell LL, Ganti AK. Treatment of advanced thyroid cancer: role of molecularly targeted therapies. *Target Oncol.* 2015;10(3):311-24
51. Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid.* 2007;17:663–670.
52. Mrozek E, Kloos RT, Ringel MD, et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2201–2204.
53. Woyach JA, Kloos RT, Ringel MD, et al. Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:164–170.
54. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:31–42.
55. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: Results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26:4708–4713.
56. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4714–4719.
57. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid.* 2008;18:317–323
58. Heemstra KA, Hoftijzer HC, Corssmit EPM, et al. Sorafenib in patients with progressive differentiated thyroid carcinoma: A phase 2 trial [abstract OR21-4]. Presented at the Endocrine Society Annual Meeting; June 10–13, 2009.
59. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, Santoro M. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 1;98(5):326-34
60. Duo LJ, Rong J, Bin W, Hua MC, Wei SL, Yuan LV. Transient partial response of poorly-differentiated thyroid carcinoma to sunitinib treatment. *Oncol Lett.* 2015;10(1):492-496.
61. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, McCaffrey J, Newbold K, Allison R, Martins RG, Licitra LF, Shah MH, Boddener D, Elisei R, Burmeister L, Funahashi Y, Ren M, O'Brien JP, Sherman SI. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015 Aug 26. [Epub ahead of print]
62. Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters RS Jr, Ratanatharathorn V, Silberstein EB, Taub RJ, Yasko AW, Rettenmaier A; American College of Radiology. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. *J Palliat Med.* 2009;12(5):417-26.
63. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, Cobbs CS, Kondziolka D, Linskey ME, Loeffler JS, McDermott M, Mikkelsen T, Olson JJ, Paleologos NA, Ryken TC, Kalkanis SN. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):17-32
64. Ribechini A, Bottici V, Chella A, et al. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2006;29:131–135.152.
65. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1586–1590.153.

66. Orita Y, Sugitani I, Toda K, et al. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21:31–35.154.
67. Kushchayev S, Kushchayeva Y, Theodore N, et al. Percutaneous vertebroplasty for thyroid cancer metastases to the spine. *Thyroid* 2010;20:555–560.155.
68. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, et al. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3184–3189.157.
69. De Vries MM, Persoon AC, Jager PL, et al. Embolization therapy of bone metastases from epithelial thyroid carcinoma: effect on symptoms and serum thyroglobulin. *Thyroid* 2008;18:1277–1284.158.
70. Carraello G, Lagana D, Pellegrino C, et al. Ablation of painful metastatic bone tumors: a systematic review. *Int J Surg* 2008;6(Suppl 1):S47–S52.



TİROİD KANSERİNDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Dr. Sait Sağer, Dr. Sertaç Asa

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet:

Tiroit kanserleri histolojik olarak 3 ana gruba ayrılmıştır: Differansiye tiroid kanserleri (papiller, foliküler, Hürtle hücreli), medüller ve anaplastik. Papiller ve foliküler tip tiroit kanserleri TSH'ya sensitif endodermal kökenli foliküler hücrelerden kaynaklandığından differansiye tiroit kanseri(DTK) olarak tanımlanırlar. Tiroit dokusundaki foliküler hücreler iyotu kandan membran sodyum-iodid transporter ile hücre içine alıp konsantre ederler.

Radyoaktif iyot(RAI) total/totale yakın tiroidektomi sonrasında differansiye tiroit kanseri tanısı alan hastalarda normal rezidü doku ablasyonu, subklinik mikrometastatik hastalığın adjuvan tedavisi ile rezidü/nüks/metastatik tiroit kanserinin tedavisi amacıyla uygulanmaktadır. Radyoaktif ablasyon tedavisinin nüks ve mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca non-rezektable/tam rezeke edilememiş tümörler, lokal nüksler ve iyot aviditesi olan metastazlarda progresyonun yavaşlatılmasında, semptomların hafiflemesinde ve hastalığın eradikasyonunda RAI tedavisi etkili olmaktadır.

GİRİŞ

Tiroit kanseri en sık izlenen endokrin kanser olup; tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturmaktadır. Tiroit kanserinin sıklığı coğrafya, cinsiyet ve yaşa göre değişir.

Tiroit kanserleri histolojik olarak 3 ana gruba ayrılmıştır: Differansiye tiroid kanserleri (papiller, foliküler, Hürtle hücreli), medüller ve anaplastik. Tiroit kanseri hastalarının %80'ini papiller, %11'ini foliküler, %3'ünü Hürtle hücreli, %4'ünü medüller kanser ve %2'sini anaplastik kanserler oluşturur⁽¹⁾. Differansiye tiroit kanseri(DTK) genellikle yavaş gelişen malign tümörler olup iyi prognoza sahiptir.

DİFFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ

Papiller ve foliküler tip tiroit kanserleri TSH'ya sensitif endodermal kökenli foliküler hücrelerden kaynaklandığından DTK olarak tanımlanırlar. Tiroit dokusundaki foliküler hücreler iyotu kandan membran sodyum-iodid transporter ile hücre içine alıp konsantre ederler.

www.kanservakfi.com

İodin gibi radyoaktif iyot da hücrelere alınıp konsantre edilir⁽²⁾.

Radyoaktif iyot(RAI) tedavisi DTK'lerinde 1940 yılından itibaren uygulanmaktadır. İyot-131(I-131) beta ve gama ışınları yapan yarı ömrü 8,02 gün olan radyoaktif bir maddedir. İyot-131'den yayılan ortalama enerjisi 0,61 MeV olan doku içerisinde 0,08-2,3 milimetre ilerleyebilen beta partikülleri bir hücreden diğerine çapraz ateş ile enerjisini aktarır. Çapraz ateş ile toplanan enerji hücre DNA'sında hasar verir. Enerji DNA-protein çapraz bağlantısı, tek zincir kopması ve baz hasarı yaparak ablasyona neden olur⁽³⁾.

AMAÇ

Radyoaktif iyot total/totale yakın tiroidektomi sonrasında DTK tanısı alan hastalarda normal rezidü doku ablasyonu, subklinik mikrometastatik hastalığın adjuvan tedavisi ile rezidü/nüks/metastatik tiroit kanserinin tedavisi amacıyla uygulanmaktadır.

Total/totale yakın tiroidektomi sonrasında rezidü dokunun ablasyonu tiroglobulin ve RAİ tüm vücut taramasının nüks hastalığı tesbit etmesindeki etkinliğini arttırmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası subklinik mikroskobik hastalığın adjuvan tedavisi ile potansiyel yeni gelişebilecek tiroit kanseri ihtimalini azaltmaktadır^(4, 5).

Radyoaktif ablasyon tedavisinin nüks ve mortalite oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir^(4, 6, 7). Ayrıca Sawka ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında RAİ tedavisinin metastaz riskini %3 azalttığı bildirilmiştir⁽⁸⁾. Radyoaktif iyot ablasyon tedavisi 1,5 cm'den büyük tümörler yada cerrahi sonrası rezidü tümör olan hastalarda faydalı olmakla birlikte; çok düşük ve düşük riskli olan DTK'lar da RAİ'nin klinik faydasının olmadığını gösteren çalışmalar vardır^(5, 9-12).

Radyoaktif iyot tedavisinin non-rezektable/tam rezeke edilememiş tümörler, lokal nüksler ve iyot aviditesi olan metastazlarda progresyonun yavaşlatılmasında, semptomların hafiflemesinde ve hastalığın eradikasyonunda etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir⁽¹³⁾.

ENDİKASYON (Tablo 1)

Radyoaktif iyot ablasyonu 1-4 cm tümör çapı, lenf nodu metastazı, yüksek riskli seçilmiş hastalara yapılabilir.

Radyoaktif iyot ablasyonu yüksek risk özellikleri taşımayan unifokal <1 cm lik kanserler ile yüksek risk özellikleri taşımayan multifokal kanserli (tüm odaklar <1 cm) hastalara önerilmez.

Radyoaktif iyot tedavisi bilinen uzak metastazı olanlar, tümör boyutuna bakmaksızın belirgin tiroit dışı yayılımı olan veya yüksek risk özellikleri taşımasa bile primer tümör çapı >4 cm olan tüm hastalara yapılabilir.

Boyun ve uzak metastazı olan, cerrahi olarak primer tümörün tam olarak çıkarılmadığı kanserlerde TSH düzeyine bakılmaksızın tedavi dozunda I-131 verilebilir. Boyutuna bakılmaksızın diferansiyasyon derecesi düşük tiroit kanserlerinde önerilir⁽¹⁴⁾.

Tablo1. ATA rehberinde AJCC evreleme sistemine göre RAİ ablatif tedavi önerileri⁽¹⁴⁾

Faktör	Tanım	Beklenen fayda			RAİ genellikle önerilmekte	Kant. derecesi
		Azalmış ölümlü riski	Azalmış nüks riski	İk. evreleme ve takibe yardımcı		
T1	1 cm veya küçük, intratiroidal veya mikroskobik multifokal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	E
T2	1-2 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	I
T3	>2-4 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
	>4 cm	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Evet	B
	<45 yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	B
	>45 yaş	Hayır	Yetersiz veri	Evet	Seçici kullanım	I
	Herhangi yaş, boyut, minimal ekstratiroidal yayılım	Hayır	Evet	Evet	Evet	B
T4	Ekstratiroidal yayılım ile herhangi boyut	Evet	Evet	Evet	Evet	B
Nx, NO	Metastatik lenf nodu yok	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	I
N1	< 45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
M1	>45 yaş	Çelişkili veri	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
M1	Uzak metastaz	Evet	Evet	Evet	Evet	A

KONTRAENDİKASYONLAR

Gebelik ve emzirme RAİ tedavisinin mutlak kontraendikasyonlarıdır. Yüksek doz I-131 uygulanması düşünülen hastada kemik iliği depresyonu, I-131 tutulumu bulunan yaygın akciğer metastazı olan hastalarda pulmoner fonksiyonu kısıtlama ihtimalinde, tükrük bezini fonksiyonlarını ciddi etkileyebilecek durumlarda ve metastazdaki radyoaktif iyot tutulumunun sonucu gelişebilecek inflamasyon ve ödemin ciddi kompresyon etkisi ile nörolojik semptom/ hasara neden olabileceği olgularda göreceli kontraendikasyon vardır⁽¹⁵⁾.

Differansiyel Tiroit kanserinde evreleme

Differansiyel tiroit kanserinin evrelemesinde en yaygın şekilde American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemi (Tablo 2 ve Tablo 3) kullanılmaktadır.

Tablo 2. AJCC'ye göre tiroit kanserinin TNM evrelemesi (7. Edition, 2010)⁽¹⁶⁾

Primer tümör (T)
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümöre ait kanıt yok
T1: Tiroit ile sınırlı en büyük çapı 2 cm ve altında tümör
T1a: Tiroit ile sınırlı en büyük çapı 1 cm ve altında tümör
T1b: Tiroit ile sınırlı en büyük çapı 1 cm üstü, 2 cm ve altında tümör
T2: Tiroit ile sınırlı 2 cm üstü, 4 cm ve altında tümör
T3: Tiroit ile sınırlı 4 cm'den büyük tümör veya minimal Tiroit dışı yayılım (sternotiroit kas veya peritiroidal yumuşak doku yayılımı gibi)
T4a: İlmi ilerlemiş hastalık
Tümör herhangi bir boyutta olabilir, ancak kapsülü invaziv edip çevre dokulara yayılımı (subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus, rekürren laringeal sinir)
T4b: Çok ilerlemiş hastalık
Tümör prevertebral fasıyaya uzanmış veya karotis/mediastinal damarları çevrelemiş
Bölgesel lenf nodları (N)
No: Metastatik lenf nodu yok
N1a: Level VI metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/delphian lenf nodları)
N1b: Unilateral, bilateral, kontralateral servikal (Level I, II, III, IV, V) veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodu metastazı (Level VII)
Uzak metastaz (M)
Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

DİFFERANSİYEL TİROİD KARSİNOMUNDA PROGNOZ

İnisyel tedavi ve prognostik faktörlere bağlı olmakla birlikte DTK tanımlı %30 hastada takipte nüks görülebilir. Nükslerin %66'sı ilk 10 yıl içinde saptanır⁴. Nüksler genellikle fatal olmamakla birlikte boyunda nüks saptanması potansiyel olarak ölümcül ilk bulgu olabilir^(17, 18). Mazzaferri ve arkadaşlarının çalışmasında boyunda saptanan nükslerin %74'ü servikal lenf nodlarında, %20'si tiroit lojunda, %6'sı kas ya da trakeada izlenmiş olup;

lokal nüks saptanan hasta grubunun %8'inin kanser nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir. Uzak metastaz bu hasta grubunun %21'inde görülür. Metastazların %63'ünde sadece akciğer tutulumu izlenirken; bu grupta ise kanser nedeniyle ölüm oranı %50'dir⁽⁴⁾.

Tablo 3. AJCC'e göre differansiye tiroit kanserlerinin (papiller ve foliküler) evrelemesi

45 Yaş altı			
Evre I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
45 Yaş ve üstü			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1/T2/T3	N1a	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1/T2/T3/T4a	N1b	M0
Evre IVb	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Hastanın tanı anındaki yaşı tiroit kanser mortalitesini en çok etkileyen değişken prognostik faktördür. Hasta 40 yaşından büyük ise hastalığın prognozu daha kötü seyredir. Nüks sıklığı 20 yaşından genç ve 60 yaşından yaşlı hastalarda 2 kat daha fazladır 4,19,20. Çocuk hasta grubunda ise yetişkin gruba göre hastalık daha ilerlemiş halde tanı alır ve tedavi sonrasında daha çok nüks görülür⁽²¹⁾.

Erkeklerde prognoz kadın hastalara göre daha kötüdür. Mazzaferri ve arkadaşlarının çalışmasında kanserden ölüm riski erkek hastalarda kadınlara oranla iki kat daha fazla saptanmıştır⁽⁴⁾.

Tümörün özellikleri de prognozu etkilemektedir. Bunlar tümör histolojisi, primer tümör çapı, primer odak sayısı, lokal invazyon, vasküler invazyon, nekroz, BRAF mutasyonu ve metastazlardır⁽²²⁾.

Kötü prognoza sahip papiller kanser alt tipleri tall cell, kolumnar cell, insüler, solid ve diffüz sklerozan; foliküler tip kanserde ise yaygın invaziv olarak tanımlanmışlardır. Ayrıca yaşlı hastalardaki büyük tümör boyutuna sahip vasküler invazyonu olan Hürtle hücreli kanserler de agresif seyredirler^(23, 24).

Tümör çapı ile ölüm ve nüks oranları doğru orantılıdır. Tiroitte sınırlı 1,5 cm'nin altındaki DTK'larda neredeyse hiç uzak metastaza rastlanmazken; 4 cm'nin üstündeki tümörlerde nüks ve metastaz oranlarında belirgin artışlar izlenmektedir⁽⁴⁾.

Differansiye tiroit kanserinin %10'unda çevre dokuya invazyon izlenir bu durum mortalite ve morbiditeyi artırır. Lokal invaziv tümörlerde ise 2 kat daha fazla nüks riski vardır⁽²⁵⁾.

Bölgesel lenf nodu metastazının prognostik değeri tartışmalıdır 14. Podnos ve arkadaşlarının 9900 hasta ile yaptığı analizde 14 yıllık sürvi değerleri lenf nodu metastazı olan ve olmayan grupta sırasıyla %79 ve %82 bulunmuştur⁽²⁶⁾. Kırk beş yaş üstü hasta grubunda ise lenf nodu metastazları sürviyi kısaltır⁽²⁷⁾.

Uzak metastazlar DTK tanı hastaların ana ölüm sebebidir. Papiller tiroit kanseri hastalarının %10'unda ve foliküler tiroit karsinomu hastalarının %25'inde uzak metastaz görülmektedir. Gelişen metastazların %50'si tanı anında mevcuttur 20. Uzak metastazlar akciğer, kemik, daha az sıklıkta santral sinir sistemi veya diğer yumuşak dokularda izlenir. Brown ve arkadaşlarının çalışmasında izole akciğer metastazları bulunan hastaların çoğunda sürvinin uzun olduğu; kemik metastazı saptanan hastalarda ise sürvinin kısa olduğu görülmüştür⁽²⁸⁾.

PROGNOSTİK RİSK GRUBU SINIFLAMASI (SNM I-131 3.0)⁽²⁹⁾

Tiroit kanserinde rekürens ve ölüm riski çok düşük gruptan yüksek gruba farklılık göstermektedir^(11, 14).

Differansiye tiroit kanserli hastaların mortalite riskini tanımlamak için prognostik stratejiler oluşturulmuştur. Bu stratejiler AJCC (American Joint Committee on Cancer), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), TNM 7th (tumor, node, metastasis), AGES (Age, tumor Grade, Extent, and Size), AMES (Age, Metastases, Extent, and Size) ve MACIS'dir (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, and Size)^(11, 14, 16, 30, 31).

a. Çok Düşük Risk

Çok düşük risk grubu yüksek riskli histopatolojik kanserleri dışlar: Tall cell, insüler, kolumnar, diffüz sklerozan, trabeküler, solid, az differansiye papiller karsinoma, foliküler kanserin Hürtle hücreli varyantı ve vasküler invazyon varlığı.

45 yaşın altındaki hastalarda;

- Unifokal ya da multisentrik mikrokarsinoma (<1cm)

- Tiroit glandında sınırlı 4 cm'den küçük tümör

- AJCC 1. evre (T1-2 N0 M0) ve MACIS skoru 6'dan küçük tümörler

45 yaş üstündeki hastalarda;

- Unifokal ya da multisentrik mikrokarsinoma(<1cm)

- AJCC 1. evre (T1-2 N0 M0) ve MACIS skoru 6'dan küçük tümörler

b. Düşük Risk

Bu grup iki şekilde tanımlanır.

Sacks ve arkadaşlarına göre:

45 yaşın altındaki hastalarda;

- Uzak metastaz bulunmayıp mikroskobik santral lenf nodu metastazı olan ya da olmayan 4 cm'den küçük tümörler

- AJCC 1. evre (T1-2 N0-N1a M0) 11; AJCC 1. evre (herhangi bir T herhangi bir N M0)

- MACIS skoru 6'dan küçük tümörler.

45 yaş üstündeki hastalarda;

- Tiroit glandında sınırlı 4 cm'den küçük lenf tutulumu olmayan tümörler

- AJCC 2. evre (T2 N0 M0)

- MACIS skoru 6'dan küçük tümörler

Cooper ve arkadaşlarına göre ise:

Total tiroidektomi ve RAİ tedavisi sonrasında lokal ya da uzak metastaz yoksa, tüm makroskopik tümör rezeksiyonu yapıldıysa, lokorejional doku ya da yapılarca invazyon yoksa, agresif histoloji bulunmuyorsa, vasküler invazyon yoksa ve tedavi sonrası I-131 tüm vücut taramada tiroit yatağı dışında iyot tutulumu izlenmemişse düşük risk grubu kabul edilir.

c. Orta Risk

Bu grup iki şekilde tanımlanır.

Sacks ve arkadaşlarına göre:

45 yaşın altındaki hastalarda;

- 4 cm'den büyük tümör

- Makroskopik (>1cm) santral ya da latererel lenf nodu metastazı

- Agresif histolojik tip

- Minimal invaziv foliküler ca (4 cm'den küçük olan ve vasküler invazyon bulunmayan)

- AJCC 1. evre (T1-3 N1b M0)

- MACIS skoru 6'dan büyük tümörler

45 yaş üstündeki hastalarda;

- 4 cm'den küçük minimal invaziv foliküler ca

- Agresif histolojik tip I1

- AJCC 1. evre (T3 N0 M0 ya da T1-3 N1a M0)

- MACIS skoru 6'dan büyük tümörler

Cooper ve arkadaşlarına göre ise:

İnizyal cerrahide peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyon izlenmesi ve ya agresif histolojik tip ya da vasküler invazyon olması.

d. Yüksek risk

45 yaşın altındaki hastalarda;

- Uzak metastaz varlığı

- Kas dokusuna, subkutanöz dokuya, prevertebral fasyaya, trakeaya, ösefagusa, larinkse, reküren laringeal sinire, mediastinal damarlara ve karotise invazyon.

- AJCC 1. evre (T4a/T4b herhangi bir N M0)

- AJCC 2. evre (herhangi bir T herhangi bir N M1)

- MACIS skoru 6'dan büyük tümörler

45 yaş üstündeki hastalarda;

- Kas dokusuna, subkutanöz dokuya, prevertebral fasyaya, trakeaya, ösefagusa, larinkse, reküren laringeal sinire, mediastinal damarlara ve karotise invazyon

- Uzak metastaz

- Santral ya da lateral lenf nodu metastazı

- Makroskopik invaziv foliküler karsinom ya da 4 cm'den büyük foliküler karsinom

- AJCC evre IVA (T4a herhangi bir N M0 ya da T1-3 N1b M0), IVB (T4b herhangi bir N M0) ya da IVC (herhangi bir T herhangi bir N M1)

- MACIS skoru 6'dan büyük tümörler

HASTA HAZIRLIĞI

Radyoaktif iyot ablasyonu TSH stimülasyonu ya da recombinant TSH(rhTSH) uygulanmasını takiben yapılabilir⁽¹⁴⁾. Düşük, orta ve yüksek riskli hasta gruplarında TSH stimülasyonu ile rhTSH uygulamasının benzer etkide olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾.

Serum tiroit stimulan hormon seviyesi 30 U/ml değerini aştığında I-131 tutulumu maksimuma düzeye ulaşır⁽³³⁾. Yeterli serum TSH artışı sağlamak için tiroksin (T4) 3 hafta ya da tri-iyodotironin(T3) 10-14 gün arasında kesilmelidir⁽³⁴⁾.

Hipopitüitarizm, TSH stimülasyonunu engelleyecek kadar yüksek hacimli tiroit dokusu ya da iyot tutulumu mevcut metastazlarda, ciddi kalp-damar hastalığı, hipotiroidi ile alevlenebilecek psikiyatrik bozukluk veya ileri yaşı olan hastalarda rhTSH kullanılabilir⁽¹⁴⁾.

Radyoaktif iyotun etkinliği tiroit dokusuna verilen radyasyon dozuna bağlı olduğundan; bu etkinliği arttırmak amacıyla uygulama öncesi(1-2 hafta) düşük iyot içeren diyet önerilmektedir. Ayrıca iyot kontaminasyonu ihtimaline karşı hastanın maruziyet hikayesi (ilaç, kontrastlı BT) sorgulanmalıdır⁽¹⁴⁾.

Tedavinin uygulanması öncesinde TSH, tiroglobulin, antitiroglobulin, kalsiyum, kan sayımı, kreatinin ve beta-HCG(kadın hastalarda) tetkikleri değerlendirilmelidir⁽²⁹⁾.

Cerrahi sonrası tiroit loju rezidü-nüks ve boyun lenfatik yapılarını değerlendirmek amaçlı boyun USG yapılır.

Radyoaktif iyot taraması, operasyon sonrası bakiye doku veya nüks hastalık hakkında bilgi verebilir. Ablasyon öncesi tarama tiroit hücrelerinde stunning'e (sersemlemeye) neden olup iyot tutulumunu azaltacağından genellikle tercih edilmemekle birlikte alternatif olarak tiroit yatağını taramak amacıyla 10-100 µCi I131 kullanılabilir⁽¹⁴⁾.

RADYOAKTİF İYOT UYGULAMASINDA AKTİVİTE MİKTARININ SEÇİMİ

Düşük riskli hasta grubunda ablasyonu sağlamak için en düşük aktivite (30–100 mCi) kullanılmalıdır. Rezidüel hastalığın tesbit edilmesi yada agresif tümör histolojisi varlığı durumunda daha yüksek düzeyde aktivite verilmesi önerilir(100–200 mCi)⁽¹⁴⁾.

Servikal yada mediastinal lenf nodu metastazı varlığında 150-200 mCi uygulanabilir. Nüks tedavisinde 150-200 mCi aktivitede radyoaktif iyot kullanılabilir. Uzak metastaz varlığında 200 mCi ve daha fazla aktivite uygulanır⁽²⁹⁾.

Diffüz akciğer metastazlarında uygulanacak aktivite seçilirken akciğerlerde fibrozis ihimali göz önüne alınmalıdır. Rezeke edilemeyen kemik metastazlarında RAİ tedavisine radyoterapi, radyofrekans ablasyon ve intrarteriel ablasyon uygulamaları eklenebilir.

Merkezi sinir sistemi metastazları öncelikle RAİ afinitesine bakılmaksızın çıkarılmalıdır⁽¹⁴⁾.

RADYOAKTİF İYOT UYGULAMASININ KOMPLİKASYONLARI

Akut Komplikasyonlar

Radyasyon tiroiditi, ağrısız boyun ödemi, tümör ödemi/hemorajisi, siyalodenit ve gastrit hastaların %10-30'unda görülebilen RAİ uygulamasının akut döneminde gelişen komplikasyonlarıdır^(35,36).

Kronik Komplikasyonlar

Geçici oligospermi ve azalmış over fonksiyonu, erken menapoz, ikinci primer tümörler, kronik siyalodenit, kronik göz kuruluğu ve akciğer fibrozisi(akciğer metastazı olan olgularda) ise kronik dönemde gelişen komplikasyonlardır⁽³⁷⁻³⁹⁾.

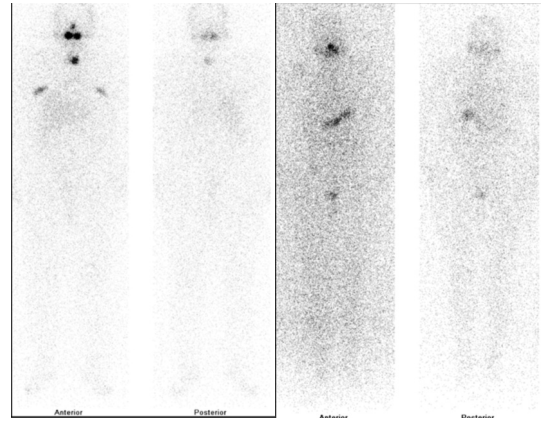
RADYOAKTİF TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRME VE TAKİP

Differansiye tiroit kanserinde takibin amacı persisite/rekürren/metastatik hastalığın erken tespiti ve tedavi

edilmesidir. Differansiye tiroit kanseri tanı hastaların %20'sinde takipte nüks hastalık saptanır⁽²⁹⁾. Lokal rekürrenlerin büyük kısmı hastalığın teşhisinin ilk 5 yılında ortaya çıkar⁽⁴⁰⁾. Nükslerin %10'a yakını 20 yıl sonra gelişebilir⁽²⁹⁾.

Radyoaktif iyot uygulamasından sonra risk durumu-na göre TSH süpresyonu amacıyla L-tiroksin başlanır. L-tiroksin uygulamasının takibi amacıyla 2.-3. ayda tiroit fonksiyon testleri, tiroglobulin ve anti-tiroglobulin bakılır.

Radyoaktif iyot sonrasında tüm vücut I-131 taraması 5-8. günler arasında yapılır. Tiroit yatağı dışında tutulum izlenmiş olması hastalığı düşük riskli gruptan orta risk grubuna yükseltir.



(Resim 1)

(Resim 2)

Radyoaktif iyot uygulaması sonrasında 6-12. ay kontrolünde TSH stimüle (endojen/rhTSH) ya da suprese durumda iken Tg yüksekliği saptanan hastalarda tümör dokusunu göstermek amacıyla I-131 ile TVS taraması yapılabilir.

Düşük aktivite (5mCi) ile I-131 TVS taraması hastalığı saptamada en spesifik yöntem (%96) olmasına rağmen; sensitivitesi verilen aktiviteye bağlı olarak değişmektedir (%46-80)^(41, 42).

Klinik takipte bazal Tg değeri <0,1 ng/ml ve boyun USG normal ise hastalığısız(free of disease) lehine yorumlanır. Tg değeri 0,1 ng/ml'den yüksek ancak 1,0 ng/ml'den küçük ise hastalığın olup olmadığı TSH stimülasyonu ile aydınlatılır. Stimülasyon altında Tg >1 ng/ml olursa ileri görüntüleme yöntemleri ile araştırılması gerekir⁽⁴³⁾.

Radyoaktif iyot sonrası takiplerde Tg ve anti-Tg değerinin düşük seyrettiği hastalarda tarama amaçlı yapılırken, takipte Tg veya anti-Tg artış gösterdiği durumda ise lenf nodu metastazı ve lokal nüksün araştırılması amacıyla yapılması gerekir. Ultrasonografi ile tespit edilen en küçük çapı 5-8 mm arasında olan lenf nodlarından

yine USG eşliğinde İİAB yapılır; aspiratta Tg bakılabilir. En geniş çapı 5-8 mm'den küçük lenf nodları ise takip edilebilir⁽¹⁴⁾.

Differansiye tiroit kanserlerinin takibinde FDG-PET'in özellikle serum Tg seviyesinde yükseklik izlen-

KAYNAKLAR

- 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 [see comments]. *Cancer* 1998; 83:2638-2648
- Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, Vile RG, Morris JC: Clinical review 132: The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3327-3335
- Kassis AI, Adelstein SJ: Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1:4S-12S
- Mazzaferrri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97:418-428
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414-424
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:375-381; discussion 381-374
- Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG: The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714-720
- Sawka AM, Thepamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC: Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3668-3676
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR: Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26:879-885
- Mazzaferrri EL: Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7:265-271
- Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunsstein GD: The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid* 2010; 20:1235-1245
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI: Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229-1242
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lombroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2892-2899
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferrri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-1214
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E, European Association of Nuclear M: Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1941-1959
- Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1471-1474
- Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, 3rd, Sklar C, Vlamis V, Haase GM, La Quaglia MP: Differentiated thyroid cancer: deter-

- minants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998; 227:533-541
18. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, Svec R, Adair C, Francis G: The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1134-1138; discussion 1139-1140
 19. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR: Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79:564-573
 20. Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328:553-559
 21. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M: Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1088-1094
 22. Basolo F, Torregrossa L, Giannini R, Miccoli M, Lupi C, Sensi E, Berti P, Elisei R, Vitti P, Baggiani A, Miccoli P: Correlation between the BRAF V600E mutation and tumor invasiveness in papillary thyroid carcinomas smaller than 20 millimeters: analysis of 1060 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4197-4205
 23. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, Ringel M, Parkerson S, Allo M, Udelsman R: Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998; 227:542-546
 24. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, Nishiyama RH: Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:555-560
 25. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, Albrektsen G, Soreide O, Varhaug JE: Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg* 1992; 158:583-589
 26. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD: The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71:731-734
 27. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE: The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144:1070-1077; discussion 1077-1078
 28. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL: Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984; 57:323-327
 29. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, Goldsmith SJ, Jadvar H, Marcus CS, Martin WH, Parker JA, Royal HD, Sarkar SD, Stabin M, Waxman AD: The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I. *J Nucl Med* 2012; 53:1633-1651
 30. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS: Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994; 18:123-130
 31. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050-1057; discussion 1057-1058
 32. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM: Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012; 22:1007-1015
 33. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803
 34. Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF: Preparation of patients with thyroid cancer for ¹³¹I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med* 2004; 45:567-570
 35. Maxon HR, 3rd, Smith HS: Radioiodine-¹³¹I in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:685-718
 36. Lee SL: Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:1277-1286; quiz 1287
 37. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP: Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic

- tic review and meta-analysis. Thyroid* 2009; 19:451-457
38. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C: Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:755-758
39. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F: 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3512-3515
40. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii110-119
41. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Gomez I, Lind P: Thyroglobulin and low-dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:870-875
42. Haugen BR, Lin EC: Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:469-492
43. Castagna MG, Tala Jury HP, Cipri C, Belardini V, Fioravanti C, Pasqui L, Sestini F, Theodoropoulou A, Pacini F: The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2011; 34:e219-223
44. Larson SM, Robbins R: Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002; 37:169-174



TİROİD KANSERİNDE RADYOTERAPİ

Dr. Ömer Uzel, Dr. Esengül Koçak Uzel

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

GİRİŞ

Tiroidin malign tümörlerinin büyük çoğunluğunu Papiller tiroid kanseri (PTK), foliküler tiroid kanseri (FTK) yani diferansiyel tiroid kanserleri (DTK) oluşturur. Daha seyrek olarak medüller tiroid kanseri (MTK), anaplastik tiroid kanseri (ATK), lenfomalar, skuamöz hücreli karsinom görülür. Tiroid kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir. Radyoaktif iyot (RAI) diferansiyel tümörlerde adjuvan olarak sıklıkla kullanılır. Eksternal radyoterapinin yeri daha sınırlıdır. DTK'lerin primer tedavisinde katkısı sınırlıdır. İleri yaşlarda yüksek lokal yineleme riski olan olgular ile iyot tutmayan olgularda adjuvan tedavide kullanılabilir. Primer tedavi yöntemi olarak rezeke edilemeyen anaplastik karsinomlarda kullanılsa da etkinliği sınırlıdır.

Bu bölümde tiroidin sık görülen tümörleri diferansiyel tiroid kanserleri, medüller karsinom, anaplastik karsinom ve tiroid lenfomalarında radyoterapinin yeri detaylı olarak tartışılacaktır.

Diferansiyel Tiroid Kanseri

DTK'lerini PTK, FTK ve papillo-foliküler kanserler oluşturmaktadır. Bu tümörlerin çoğunda çok yavaş doğal seyirleri ve yüksek lokal kontrol ve sağkalım oranları nedeniyle cerrahi ve TSH supresyon tedavisi dışında ek tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Özellikle genç hastalarda uzun süreli sağkalım oranları % 100'e ulaşabilmektedir. Bununla birlikte lokal nüks riski yüksek olan, cerrahi sonrası kalıntı tümör varlığında ve rezeke edilemeyen hastalıkta eğer tümör radyoaktif iyot tutmuyorsa eksternal radyoterapi (ERT) lokal kontrole katkı sağlayabilir. Ayrıca metastatik hastalıkta palyasyon amacıyla ERT kullanılır.

Adjuvan eksternal radyoterapi:

DTK'lerinin çoğu radyoaktif iyot tuttuğu için bu tümörlerde yüksek riskli olsalar bile seçilecek ilk radyoterapi yöntemi eksternal radyoterapiden ziyade radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir. Lokal Nüksü etkileyen faktörler Tablo I. de özetlenmiştir. ERT tümörün radyoaktif iyot tutmadığı durumlarda yaygın mikroskopik yada makroskopik kalıntı tümör varlığında endikedir. Ayrıca hasta yaşının 60'ın üzerinde olması, Hurtle hücreli histoloji veya tümör az diferansiyel odak varlığı eksternal radyoterapi yapılması için risk faktörü olarak kabul edilmektedir⁽¹⁻⁵⁾. Lenf nodu tutulumu bir çok tümörde lokal ve bölgesel tümör yinelemesi için önemli bir faktör olsa da bu DTK için geçerli değildir ve adjuvan radyoterapi endikasyonu değildir. Bu konuda tamamlanmış bir randomize çalışma yoktur tedavi kararı çoğunlukla homojen olmayan hasta serilerine dayanılarak verilir. Chow ve arkadaşları 842 olguyu içeren papiller tiroid kanseri serisinde ilave olarak ERT uygulanan hastalarda lokal ve bölgesel kontrolün anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişler, alt grup analizinde ise uzak metastazı olmayan gross kalıntı hastalığı bulunan grupta 10 yıllık lokal ve bölgesel kontrol oranının % 24'ten % 56.2 ye yükseldiği (p=0.0019) görülmüştür⁽⁶⁾.

Farahati ve arkadaşları 1979-1992 yılları arasında tedavi edilmiş 169 non metastatik patolojik T4 olguyu incelemiş, cerrahi ve RAI tedavisi sonrası yüksek riske sahip 99 olguya ERT yapılmıştır. Çok değişkenli analiz sonucu ERT'nin gerek lokal ve bölgesel kontrolü arttırmada gerekse uzak metastazların azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür. Alt grup analizinde ise faydanın daha çok papiller tümörlere sınırlı olduğu belirtilmiştir⁽⁷⁾. Kanada Princess Margaret hastanesinde Tsang ve arkadaşlarının yapmış olduğu 382 olgu içeren retrospek-

tif değerlendirilmede de yüksek riskli ileri yaştaki 185 hastaya ERT eklenmiş, her ne kadar ERT eklenen olgular daha kötü prognoza sahip olsalar da papiller histolojiye sahip hastalarda ERT'nin lokal ve bölgesel kontrolü arttırdığı gözlenmiştir⁽⁸⁾. Fussey ve arkadaşları diferansiyel tiroid kanserinde ERT'nin katkısını araştırmak amacıyla literatür taraması yapmışlar ve kriterlere uygun 16 çalışmada 5114 hastayı içeren bir derleme yapmışlardır. Bu derlemede 13 çalışmada lokal ve bölgesel kontrol verilerine ulaşılmış ve lokal yineleme oranları ERT yapılanlarda % 13.2, ERT yapılmayanlarda ise %20.1 olarak bulunmuştur. Aynı derlemede ERT yapılanlarla yapılmayanları kıyaslayan 8 çalışmada toplam 2388 hastanın 645'ine ERT yapılmış bunlarda lokal nüks oranı % 8 iken ERT yapılmayanlarda % 25 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak yazarlar 45 yaş üzeri lokal nüks riski yüksek olan hastalarda RAI'ye ilave olarak ERT'nin lokal kontrolü arttıracağı ve tedavi kararında bu bulguların göz önüne alınmasını önermektedirler⁽⁹⁾. Geriye dönük çalışmaların sonuçlarını yorumlamak oldukça zor olmakla birlikte ERT'nin en azından özellikle papiller histolojiye sahip olgularda cerrahi ve RAI tedavisinin başarılı olmadığı durumlarda lokal kontrolü sağlamada katkı sağladığını söylemek mümkündür. Britanya tiroid birliğinin yayınladığı kılavuzda yaygın T4 tümörlerde hasta 60 yaşın üzerinde ise veya ekstra kapsüller yayılım var ise bilinen kalıntı tümör olmasa bile ERT önerilmektedir. Bunun yanında aynı kılavuzda cerrahi sonrası makroskopik yada yaygın mikroskopik kalıntı varlığında adjuvan ERT, rezeke edilemeyen tümörlerde radyo aktif iyot tutmuyorsa primer ERT önerilmektedir⁽¹⁰⁾. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzu ise cerrahi sonrası gross kalıntı olan tümörler radyo aktif iyot tutmuyorsa ERT önermektedir.

Rezeke edilemeyen veya rekürren tümörler

Tümörün rezeke edilemediği durumlarda ve iyot tutmuyorsa geriye kalan tedavi seçeneği ERT dir. O'Connell ve arkadaşları gross kalıntı hastalığı olan olguların % 37 sinde tam yanıt ilave % 25'inde ise kısmi yanıt alındığını bildirmiştir⁽⁶⁾. Yanıt genellikle geç ortaya çıkmakta 6-8 ayı bulmaktadır. ERT ile RAI tedavisinin zamanlaması da önemlidir ERT'nin önce yapılması durumunda tümörün iyot tutması zorlaşabilir ve etkinliği azalır. İdeal olan RAI den 3 ay sonra ERT'nin başlamasıdır⁽¹¹⁾.

Radyoterapi tekniği ve dozu

DTK lerinde hedef volüm genellikle tiroid yatağı servikal, para trakeal ve üst mediastinal lenf nodu gruplarını içerir. Bu volüm ön yüklemesi fazla olarak ve arka-

dan medulla spinalis bloğu ilavesiyle ön-arka alanlardan 40-45 Gy ışılandıktan sonra yüksek riske sahip bölgelerde doz 60-66 Gy'e çıkarılır. Radyoterapi dozu ve fraksiyonasyonunu inceleyen bir randomize çalışma yoktur. Bazı retrospektif karşılaştırmalara dayanarak yüksek dozun daha etkili olduğu söylenebilir^(11, 12). Boyun ve mediasten bölgesinde vücut derinliğinde önemli fark olduğu için ön-arka ışınlamalarda istenilen doz dağılımını sağlamak zordur, Özellikle medulla spinalis dozunu 45 Gy'in altında tutabilmek için hedef volümden ödün verilebilir bu da radyoterapi etkinliğini azaltan bir durumdur. Konformal radyoterapi planlaması ile daha iyi doz dağılımı sağlamak mümkün olmaktadır, çünkü tümör yatağı ve bölgesel lenf nodları (boyun ve üst mediastinal lenf nodu bölgeleri) hedef olarak tanımlanmaktadır, çok sayıda şekillendirilmiş alanlar ve yüklemeler kullanılarak normal dokulara (spinal kord, özofagus, larinks, oral kavite ve akciğerler) daha iyi koruma sağlanmaktadır. Bunun ötesinde radyoterapi teknolojisindeki gelişmeler bu hastaların planlamasında IMRT (Yoğunluk ayarlı radyoterapi) yapılmasına ve doz dağılımının istenen düzeye gelmesine olanak sağlamaktadır. Bulunduğu bölge itibarıyla ve konkav şekli nedeniyle diğer baş- boyun kanserlerinde olduğu gibi IMRT tedavi seçeneği olabilir, risk altındaki organlardan en önemli doz kısıtlayıcı olan spinal kanal dozu minimuma düşürülebilir, hedef volüm kapsamı daha iyi ve dozu daha yüksek verilebilir. IMRT tekniklerinden SIB(simültene-integre boost) tekniği ile hedef volüme ve elektif boyuna ayı sürede farklı doz uygulanabilir. Akut yan etkiler arasında konformal veya IMRT arasında belirgin farklılık yoktur, fakat risk altındaki normal dokuların aldığı doz konformal RT ye göre daha düşük olduğu için ve bu hastaların sağ kalım süresi uzun olduğundan dolayı IMRT tekniği diğer Baş-Boyun tümörlerinde olduğu gibi tiroid kanserlerinde RT endikasyon varsa en uygun tedavilerden biridir⁽¹³⁾. MD Anderson kanser merkezinde yapılan bir çalışmada DTK nedeniyle ERT uygulanan 131 hasta'nın 57 sine IMRT kalanına konformal radyoterapi uygulanmış, tümör kontrol oranlarında fark olmamakla birlikte IMRT uygulananlarda geç komplikasyonların daha az oldu belirtilmiştir^(13, 14). Fussey ve arkadaşları ise yaptıkları derlemede IMRT ile tedavi edilenlerde geç komplikasyon oranlarını %2 olarak bildirirken bu oran IMRT yapılmayanlarda % 12 dir⁽⁹⁾. Günümüz teknolojisinde seçilmesi gereken teknik IMRT olmalıdır.

Metastatik tümörler

Çoğu malignitede olduğu gibi DTK'lerinde de ERT palyasyon amacıyla kullanılmaktadır. Ağrılı kemik metastazları ve yük binen kemiklerde fraktür riskini azalt-

mak için radyoterapi kullanılır. Ayrıca beyin metastazları, yumuşak doku metastazlarında da ERT ile palyasyon sağlanır. Bu tümörlerin yavaş doğal gidişi nedeniyle metastatik hastalıkta bile beklenen yaşam süresi uzundur. Bu yüzden palyatif radyoterapide kullanılan doz ve fraksiyonasyon diğer tümörlerden biraz farklıdır. Uzun süreli palyasyon sağlamak amacıyla genellikle 20-25 fraksiyonda 40- 45 Gy verilir. Oligo metastatik hastalıkta ise stereotaksik vücut ışınlaması ile ablatif radyoterapi önemli bir tedavi seçeneğidir⁽¹⁵⁾. Uzak metastazı olduğu halde lokal hastalığın yarattığı stridor disfaji gibi bası semptomlarının giderilmesinde yada eksülser olmuştur kanamalı ve akıntılı lezyonların palyasyonunda ERT kullanılmalıdır^(14,16).

Medüller Tiroid Kanseri

Primer tedavisi cerrahidir. RAI tedavisinin yeri yoktur. Adjuvan olarak ERT'nin etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte yoğun boyun tutulumu, ekstrakapsüler yayılım varlığı ve mikroskopik ve makroskopik tümör varlığında ERT kullanılmaktadır. Nguyen ve arkadaşlarının retrospektif değerlendirmesinde 59 MTC olgusuna boyun lenf nodu tutulumu(44 olgu), cerrahi sınır pozitifliği (11 olgu) nedeniyle medyon 54 Gy radyoterapi uygulanmış, lokal nüks oranı %30 olarak bildirilmiş, 24 olgunun ise hastalık bulgusu olmaksızın yaşamakta olduğu belirtilmiştir⁽¹⁷⁾. Lokal nüks riskinin yüksek olduğu olgularda radyoterapi ile lokal ve bölgesel kontrol artışı sağlanabilir ancak radyoterapinin sağkalmaya herhangi bir etkisi gösterilememiştir⁽¹⁸⁾. Cerrahi sonrası mikroskopik ve makroskopik kalıntı tümörü olan olgular ve rezekt edilemeyen yinelemelerde ERT kullanılmalıdır ancak sağkalmaya katkısı gösterilemediğinden radyoterapinin yaratacağı morbidite de göz önüne alınarak olgu bazında bireysel tedavi kararı alınması daha doğru olur.

Uzak metastazların ağrı kontrolünde de ERT fayda sağlar.

Anaplastik Tiroid Kanseri (ATK)

ATK hızlı doğal seyri çevre yapılarına erken invazyon yapması ve erken uzak metastaz yapması nedeniyle küratif cerrahinin pek ender olarak kullanılabilirdiği bir tümör grubudur. Hızlı lokal progresyon ve erken uzak metastaz sık görülür. Tüm hastalar evre IV olarak kabul edilmektedir, cerrahi olarak rezektabl olanlar evre IV A, boyuna sınırlı hastalık evre IV B, metastatik hastalık ise evre IV C olarak evrelendirilir⁽¹⁹⁾. Smallridge ve arkadaşlarının yapmış olduğu derlemede 1771 hastada medyan yaşam süresi 5 ay 1 yıl sağkalm oranı ise % 20 olarak hesaplanmıştır⁽¹⁸⁾. SEER verilerine göre 516 hastada 1 yıl sağkalm oranı % 19.6 dir⁽²⁰⁾. Cerrahi rezeksiyon

sınırlı sayıda olguda uygulanabilmekle birlikte sağkalmaya katkısı oldukça belirgindir. Rezeksiyon tam yapılmışsa sağkalm süresi anlamlı olarak uzundur^(21, 22). ATK' u tek başına radyoterapi ile tedavi edildiğinde başta yanıt alınmakla birlikte lokal kontrolü sağlamak pek mümkün olmamaktadır ve medyan sağkalm oldukça kısadır⁽²³⁾. Radyoterapi dozu 40-45 Gy'in üzerine çıkıldığında sağkalm oranları daha uzundur^(21, 22). Tek başına radyoterapi ile uzun süreli lokal kontrol sağlanamadığından eşzamanlı kemoterapi, hızlı tümör repopülasyonunun önüne geçmek için hiperfraksiyone radyoterapi araştırılmıştır. Kim ve arkadaşları hiper fraksiyone radyoterapi ile adriamisin 'i eşzamanlı olarak kullanmış ve 1 yılda % 68 lokal kontrol oranı elde etmiş ancak hastaların çoğu uzak metastazdan kaybedilmiştir⁽²⁴⁾. Tennval ve arkadaşları ise 55 hastada farklı fraksiyonasyon şemalarını kıyaslamış ve en iyi lokal kontrol oranlarını hiperfraksiyone akselere radyoterapi ile elde etmiştir ancak sağkalm oranları farklı değildir⁽²⁵⁾. Sonuç olarak ATK' lerinde radyoterapi etkisi çoğu hasta için palyatifdir. Genç yaşta rezektabl tümörü olan olgular küratif amaçla tedavi edilmelidir.

Primer Tiroid Lenfoması

Tiroid lenfoma çok nadir görülmekle birlikte ensik büyük B hücreli (DLBCL) ve mukosa-associated lenfoma (MALT) görülmektedir. MALT lenfomaların evre I E olması durumunda primer tedavisi radyoterapidir. Her ne kadar bazı olgular total tiroidektomi ile tedavi edilse de cerrahinin eklenmesinin bir katkısı gösterilemiştir. Evre IE MALT lenfomaların tedavisinde diğer tiroid tümörlerinde olduğu gibi Tiroid'in yanı sıra boyun ve üst mediastinal lenfatikler hedef volüme dahil edilir. 30-50 Gy gibi dozlarla yüksek oranda kontrol ve uzun süreli sağkalm mümkündür^(26, 27). Evre I'den daha ileri evrelerde, büyük tümörlerde (>7 cm), Diffüz B hücreli lenfomalarda kemoterapinin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir⁽²⁸⁾. MD Anderson Kanseri Merkezinden yapılan bir retrospektif değerlendirmede 51 primer tiroid lenfoması olgusu incelenmiş ve kemoradyoterapinin tek başına lokal tedavi (cerrahi/radyoterapi) veya tek başına kemoterapiden daha iyi sağkalm oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Doria ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif derlemede 12 seride toplam 211 evre I-III tiroid lenfoması tanısı almış hasta irdelenmiş en iyi lokal kontrol ve sağkalmın kombine kolda daha iyi sağkalm olduğu gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Kemoterapi ile tam yanıt alınan olgularda RT dozu 30-36 Gy olurken kalıntı hastalıkta 45-50 Gy'e çıkılır.

Tablo I. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Lokal Nüksü Belirleyen Faktörler

- Tiroid kapsülünü aşan tümör
- Ekstrakapsüler yayılım
- Yaygın mikroskopik kalıntı tümör varlığı
- Makroskopik kalıntı tümör varlığı
- Hurtle hücreli histoloji
- Az diferansiye odak varlığı
- Hasta yaşı > 60

KAYNAKLAR

1. Powell C., Newbold K., Harrington K.J., et al. External Beam Radiotherapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Oncology* 2010; 22: 456–463
2. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):733–739.
3. Lin JD, Tsang NM, Huang MJ, Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(4):244–247.
4. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(4):418–427.
5. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Fruuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19(5):399–404.
6. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(3):784–795.
7. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77(1):172–180.
8. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82(2):375–388.
9. Fussey JM, Crunkhorn R, Tedla M et al. External beam radiotherapy in differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Head Neck* 2015 (published online sep 2015)
10. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. In: Perros P, editor. *Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd ed.* London: Royal College of Physicians; 2007.
11. Ford D, Giridharan S, McConkey C, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(6):337–341.
12. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55(9 Suppl.):2062–2071.
13. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4):1083–1091.
14. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother Oncol* 2001;60(2): 173–180.
15. Bhattacharya IS, Woolf DK, Hughes RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the management of extracranial oligometastatic (OM) disease. *Br J Radiol.* 2015.;88(1048)
16. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):620–633.
17. Arcangeli G, Micheli A, Giannarelli D, et al. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology and radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989;14(2): 95–101.

18. Nguyen TD, Chassard JL, Lagarde P, et al. Results of postoperative radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid: A retrospective study by the French Federation of Cancer Institutes - The Radiotherapy Cooperative Group *Radiother Oncol* 1992;43(1): 1-5.
19. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel RF. Management of Medullary Thyroid Carcinoma *Endocrinol Metab Clin N Am* 37 (2008) 481-496
20. Smallridge RC, Copland JA: Anaplastic Thyroid Carcinoma: Pathogenesis and Emerging Therapies *Clinical Oncology* 2010; 22: 486-497
21. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-1335.
22. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:57-64.
23. Tan RK, Finley 3rd RK, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995;17:41-47.
24. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992;18:83-88
25. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372-2375.
26. Temvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86:1848-1853.
27. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, et al. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol* 1994;6:300-4.
28. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:4157-64
29. Ha CS, Shadle KM, Medeiros LJ, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer* 2001;91:629-35.
30. Doria R, Jekel JF, Cooper DL. Thyroid lymphoma; the case for combined modality therapy. *Cancer* 1994; 73:200-6.



TİROİD KANSERLERİNDE KEMOTERAPİ VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Dr. Ahmet Baran, Dr. Mesut Yılmaz

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji

GİRİŞ

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık %1 oranında yer tutarlar ve son yıllarda görülme sıklığında artış meydana gelmiştir. Kadınlarda erkekler göre 3 kat fazladır^(1, 2, 3). Sıklığındaki artışa rağmen ölüm oranında artış olmamıştır ve kanser ölümleri arasında her 1 milyon kişide yaklaşık 6-8'dir⁽⁴⁾. Tiroid kanserleri diğer kanserlere kıyasla yüksek oranda kür oranı ve uzun yaşam süresi gösterirler.

Tiroid kanserleri genel olarak papiller, foliküler, medüller ve anaplastik tiroid kanseri olmak üzere dörde ayrılır. Tiroid epitel hücresinden gelişen ve iyot konsantrasyonuna yeteneği olan papiller ve foliküler kanser diferansiyasyonlu tiroid kanserleri olarak sınıflandırılır. Parafoliküler C hücrelerinden gelişen medüller tiroid kanseri nöroendokrin özellik gösterir. Diferansiyasyonlu tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %80-85'ini oluşturur⁽⁵⁾. Medüller tiroid kanseri yaklaşık %5 oranında görülür⁽⁶⁾. %1-2 gibi daha az oranda görülen anaplastik tiroid kanseri en agresif tümörlerden biridir⁽⁷⁾. Tiroidin diğer nadir görülen tümörleri arasında Hurtle hücreli kanser, primer tiroid lenfoması, sarkomlar ve metastatik tümörler vardır.

Tiroid kanserlerinin standart tedavisi cerrahidir. Tiroidektomi ve yüksek riskli olan hastalarda lenf nodu disseksiyonu yapılır^(8, 9, 10). İyot tutma yeteneği olan diferansiyasyonlu tiroid kanserlerinde adjuvan olarak ve metastatik hastalıkta radyoaktif iyot tedavisi kullanılır⁽⁸⁾. Medüller ve anaplastik kanserlerde radyoaktif iyot tedavisinin yeri yoktur⁽¹⁾. Radyoaktif iyot tedavisine direnç gelişmiş, lokal tedavi şansı olmayan progresif metastatik diferansiyasyonlu tiroid kanserlerinde, metastatik medüller tiroid kanserlerinde ve anaplastik tiroid kanserlerinde sis-

temik tedaviler kullanılmaktadır. Bu kanserlerde kemoterapinin etkisi sınırlıdır ve yanıt oranları %25-30 düzeyindedir^(9, 11). Son dönemlerde bir çok kanserde olduğu gibi tiroid kanserlerinde de onkojenik moleküler yolların ortaya konulması ile hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Moleküler tedavi yöntemi olarak tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup, amaç MAPK yolunu, anjiogenez, ve VEGFR sistemini inhibe etmektir⁽¹¹⁻¹²⁾. Bu tedaviler uzun yanıt süresi ve kemoterapiye kıyasla düşük yan etki profili nedeniyle ilk sırada tercih edilmektedir.

Tiroid Kanserlerinde Onkogeniz:

Tiroid kanserleri yüksek oranda vasküler tümörlerdir. Klinik çalışmalar ile desteklenen veriler hücre içi sinyal yollarında çeşitli anormallikler olduğunu göstermiştir. Bu anormallikler neden olan mutasyonlar saptanmıştır. Papiller tiroid kanserinde kromozom yapısındaki genetik değişiklikler erken dönemde görülür ve bunlar sıklıkla RET protoonkogeninde meydana gelir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiştir; tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasından sorumludur^(1, 8, 13). RET protoonkogenindeki mutasyon MAP kinaz yolağını aktive eder^(8, 13). Bu mutasyonlar ve MAP kinaz yolağının aktivasyonu son zamanlarda en çok ilgi çeken konular arasında yer almaktadır. MAP kinaz yolağındaki BRAF ve RAS proteinleri normal hücrelerde ve tümör hücrelerinde büyüme fonksiyonu ile ilişkilidir. Papiller tiroid kanserlerinin %45'inde BRAF mutasyonunun pozitif olduğu gösterilmiştir ve bu mutasyonun varlığı daha agresif klinik seyir ile ilişkili bulunmuştur^(14, 15). RAS mutasyonlarının aktivasyonu papiller tiroid kanserlerinde de görülebilmektedir birlikte foliküler tiroid kanserlerinde daha siktir. Fo-

liküler kanserde RAS onkogeninde nokta mutasyonu varlığı yaklaşık %40 oranında görülür. RAS mutasyonu varlığı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur^(13, 16). PAX8 geni tiroid foliküler hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak görev alır ve bu gendeki mutasyonun tiroid foliküler kanser gelişimde rol oynadığı gösterilmiştir⁽¹³⁾. Medüller tiroid kanserlerinin büyük bir kısmında RET protoonkogeninde mutasyon saptanır⁽¹⁷⁾. Anjiogenez; tümörün büyümesi, lokal olarak ilerlemesi ve metastaz gelişimi için önemlidir⁽¹⁸⁾. Önemli bir proanjiyojenik faktör olan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) VEGF reseptörlerine bağlanır ve zamanla MAP kinaz yolağını aktive ederek tümör büyümesinin yolunu açar. VEGF reseptörleri tiroid kanserlerinin gelişimi ve progresyonunda yardımcı role sahiptirler^(19, 20). VEGF ekspresyonu, yüksek nüks riski ve daha kısa yaşam beklentisi ile ilişkilidir^(21, 22). Tüm bu yolaklardaki mutasyonlar hedefe yönelik tedavilerin geliştirilebilmesi amacıyla araştırma konusu olmuşlardır.

Diferansiye Tiroid Kanseri:

Diferansiye tiroid kanserlerinin temel tedavisi cerrahidir. Radyoaktif iyot tedavisi adjuvan tedavi olarak kullanılır. Yine metastatik hastalıkta da radyoaktif tedavi ile kür sağlanabilir⁽⁸⁾. Sistemik kemoterapi ileri evre diferansiye tiroid kanserlerinde özellikle radyoaktif iyot tedavisine direnç gelişmiş hastalarda kullanılmaktadır. Metastaz gelişmiş hastalarda radyoaktif iyot tedavisi ancak hastaların bir kısmında küratif olabilmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinin doğal seyri yavaş olduğu için metastatik hastalıkta dahi gözlem bir seçenek olabilir. Sistemik tedavi hastalık progresyonu hızlı olan ve semptomatik hastalıkta kullanılmalıdır. Standart (cerrahi, RAİ, tiroid hormon tedavisi) tedavilere refrakter hastalarda kullanılan kemoterapi seçenekleri sınırlıdır. Bu hastalar öncelikle yürüyen klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Son dönemlerde geliştirilen hedefe yönelik tedaviler (tirozin kinaz inhibitörleri) klinik çalışma imkanı olmayan hastalarda ilk sırada düşünülmelidir⁽²³⁾.

Kemoterapi:

En sık kullanılan sitotoksik ajan olan doksorubusin metastatik tiroid kanserlerinde FDA onaylı tek kemoterapi ilacıdır. Doksorubusinin tedaviye yanıt oranı %20-30 arasındadır. Diğer ajanlarla (paklitaksel, bleomisin, cisplatin, karboplatin, metotreksat, melfalan, etoposid) yapılan çalışmalarda bu yanıt oranı geçilememiştir.

Doksorubisinle yapılan ilk çalışmada 19 hastanın 7 (%37)'sinde parsiyel yanıt, 6 (%30)'sında stabil yanıt elde edilmiştir^(24, 25). Diğer küçük çaplı çalışmalarda da

bu yanıt oranı %30-40 düzeyinde saptanmıştır. Doksorubusin akciğer metastazı olan hastalarda kemik metastazı olanlardan daha etkin olduğu görülmüştür. Daha büyük çaplı bir çalışmada kemoterapi öncesi progresse olduğu gösterilen hastaların 6 aylık doksorubusin tedavisi ile ancak %5'inde parsiyel yanıt, %42'sinde ise stabil yanıt elde edilmiştir. Üç haftada bir 60 mg/m² dozunun haftalık 15 mg/m²'ye göre daha etkin olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada performans skoru iyi olan ve sadece akciğer metastazı olan olguların doksorubisin tedavisine daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir⁽²⁶⁾. Doksorubusin önerilen dozu 60-75 mg/m² üç haftada bir şeklindedir. Doksorubusinin görülen yan etkiler myelosüpresyon, bulantı, kusma, saç dökülmesi ve kardiyotokstiktir. Sisplatin tek ajan olarak doksorubusin kullanılmayacak hastalarda (örneğin kardiyak problemi olanlarda) kullanılabilir.

Sisplatin-doksorubusin kombinasyonu metastatik refrakter diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılabilir. Sisplatin-doksorubusin kombinasyonunu doksorubusin monoterapisi ile karşılaştıran tüm tiroid alt tiplerinin alındığı 84 hastayı kapsayan bir çalışmada parsiyel yanıt ve stabil yanıt oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır⁽²⁷⁾. Fakat kombinasyon kolunda toksite daha fazla olmuştur.

Epirubisin-karboplatin kombinasyonunun kullanıldığı 16 hastalık faz 2 çalışmada 1 (%6) hastada komplet yanıt, 5 (%31) hastada ise parsiyel yanıt elde edilmiştir⁽²⁸⁾. Bu kombinasyon için ek çalışma gerekmektedir. Gemcitabin-paklitaksel kombinasyonunda ise yanıt alınabilen hasta olmamıştır⁽²⁹⁾.

Son dönemlerde tiroid kanserlerinde saptanan mutasyonlar ve bunlara yönelik geliştirilen tirozin kinaz inhibitörlerinin varlığı ile kemoterapi artık bu ajanların kullanılmadığı veya tolere edilemediği durumlarda kullanılmaktadır.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri :

Onkojenik mutasyonlar değişik tirozin kinazları aktive ederek tümör proliferasyonunu, anjiogenezisi, invazyonu ve metastazın gelişimini sağlar. Bu kinazların en önemlileri BRAF, RET, RAS ve VEGFR'dır^(30, 31). Geliştirilen hedefe yönelik tedavilerin çoğu bu kinazların çoğuna etkilidir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin çoğu objektif tümör yanıtından çok hastalığın stabilizasyonunu sağlar. Bu ilaçların bulunması radyoaktif iyot tedavisine dirençli metastatik tiroid kanserli hastalar için standardı değiştirmiştir^(32, 33). Tirozin kinaz inhibitörleri hastalık progresyonu görülen veya semptomu olan hastalarda kullanılmalıdır. Çünkü bu ilaçların gruba ve ken-

dilerine özgün ciddi toksisite profilleri vardır ve metastatik olsa bile çok yavaş seyirli olabilen ve uzun yaşam beklentisi olan hastalarda yarar zarar oranı iyi hesaplanmalıdır.

Sorafenib ve lenvatinib diferansiye tiroid kanserlerinde FDA tarafından onaylı tirozin kinaz inhibitörleridir. Pazopanib, sunitinib, vandetanib, axitinib, vemurofenib çalışmaları devam eden tirozin kinaz inhibitörleridir.

Sorafenib: Oral, küçük molekülü VEGFR 1-2-3, PDGFR, RET, c-kit, BRAF reseptörlerini hedefleyen bir multikinaz inhibitörüdür⁽³⁴⁾. 2013 yılında lokal rekürren, metastatik ve radyoaktif iyot tedavisine refrakter hastalarda FDA tarafından onaylanmıştır⁽³⁵⁾. Önerilen günlük doz günde 2 kez 400 mg'dır. Radyoaktif iyot tedavisine refrakter, son 14 ay içinde progresse olmuş, lokal ileri veya metastatik 417 diferansiye tiroid kanseri hastasının alındığı faz 3 çalışmada sorafenib ve plasebo karşılaştırılmıştır⁽³⁶⁾. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağ kalım (PFS)'dir. Progresyon saptandığında plasebo kolundan sorafenib koluna geçiş yapılmıştır. Bu çalışmada hastaların %57'si papiller, %25'i foliküler, %10'u az diferansiye tiroid kanseridir ve bu hastaların %96'sı metastatiktir. En sık metastaz yerleri akciğer (%86), lenf nodu (%50) ve kemik (%25) olarak saptanmıştır. Median PFS sorafenib kolunda 10.8 ay, plasebo kolunda 5.8 aydır (HR 0.59, %95 CL 0.45-0.76, p<0.0001). Etkinin BRAF ve RAS mutasyonlarından bağımsız olduğu bulunmuştur⁽³⁷⁾. Objektif tümör yanıtı nadir olmakla birlikte 6 aylık hastalık kontrol oranı (komplet yanıt, parsiyel yanıt ve stabil hastalık) sorafenib kolunda %54, kontrol kolunda ise %38 olarak bulunmuştur (p<0.0001). Toksikite nedeniyle %78 hastada doz modifikasyonu yapılmış, %19 hastada ise ilaç kesilmiştir. İki grup arasında medyan OS'de anlamlı fark bulunmamıştır. Sıklıkla görülen yan etkiler diyare, raş, zayıflama ve el ayak sendromudur. Hipertansiyon ve kardiyak iskemi nadiren görülür. Diğer BRAF inhibitörlerinde olduğu gibi sorafenib ile tedavi edilen hastaların %5'inde skuamöz hücreli cilt kanseri ve keratoakantom gelişimi saptanmıştır⁽³⁸⁾.

Lenvatinib: Lenvatinib VEGFR, RET, FGFR'yi hedef alan bir multikinaz reseptör inhibitörüdür. 2015 yılında FDA tarafından lokal rekürren veya metastatik, progresif ve radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermeyen diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde onaylanmıştır⁽³⁹⁾. Uluslararası, çift kör, randomize faz 3 çalışmada progresyon gösteren ve radyoaktif iyot refrakter 392 diferansiye tiroid kanseri hastası lenvatinib ve plasebo koluna randomize edilmiştir⁽⁴⁰⁾. Median PFS (18.3 ay vs 3.6 ay, HR 0.21, %99 CI 0.14-0.31) ve yanıt oranı (%64

vs %1.5) lenvatinib kolunda anlamlı olarak iyi saptanmıştır. Median OS'ye her iki grupta da ulaşamamıştır. Lenvatinib tedavisinden önce başka bir tirozin kinaz inhibitörü kullanılması yanıt oranını etkilememiştir. Yan etkiler diğer multikinaz inhibitörleri ile benzerdir. Yan etkiye bağlı olarak tedaviye devam edemeyen hastaların oranı %14'tür.

Axitinib: Axitinib küçük molekülü, oral, VEGFR 1-3, PDGFR, ve kit yollarını inhibe eden bir multikinaz inhibitörüdür. Radyoaktif iyot tedavisine refrakter metastatik tiroid kanserli 60 hastanın değerlendirildiği bir faz 2 çalışmada axitinib 10mg/gün dozunda kullanılmış, hastaların %30'unda parsiyel yanıt, %38'inde 16 hafta süren stabil yanıt elde edilmiştir. Bu çalışmada ortalama PFS 18 ay olarak bulunmuştur⁽⁴¹⁾. Ciddi yan etki nadir olmakla birlikte en çok yorgunluk, ishal, bulantı, iştahsızlık, hipertansiyon, kilo kaybı, stomatit görülmüştür. Axitinibin diferansiye tiroid kanseri tedavisinde kullanımıyla ilgili klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

Pazopanib: Pazopanib tüm VEGFR subtiplerini bloke eden küçük molekülü oral kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Diğer onkogenik kinazlara belirgin etkisi yoktur. 37 hastanın alındığı bir faz 2 çalışmada pazopanib 800 mg m/gün dozunda kullanılmış ve hastaların %49'unda parsiyel yanıt elde edilmiştir. 1 yıllık progresyonsuz sağ kalım ise %47 olarak saptanmıştır⁽⁴²⁾. Hastaların yaklaşık yarısında hipertansiyon gelişmiştir. Diğer yan etkiler hepatotoksite, baş ağrısı ve mukozitir. Pazopanib bu aşamada tiroid kanseri tedavisinde sadece klinik çalışma kapsamında kullanılmalıdır.

Sunitinib: Sunitinib oral küçük molekülü tüm VEGFR ve RET subtiplerini inhibe tirozin kinaz inhibitörüdür. Sunitinib ile yapılan faz 2 çalışmada (50 mg/gün; 4 hafta kullanım-2 hafta ara) 31 hastanın 13'ünde parsiyel yanıt elde edilmiştir. %68 hastada hastalık stabilizasyonunu sağlamıştır⁽⁴³⁾. Başka bir faz 2 çalışmada ise 12 haftadan uzun parsiyel yanıt veya stabil hastalık 12 hastanın 2'sinde (%17) elde edilebilmiştir⁽⁴⁴⁾. En sık yan etkileri yorgunluk, ishal, el ayak sendromu, nöropeni ve hipertansiyon olmuştur. Refrakter tiroid kanserinde sorafenib ve lenvatinib erişimi olmadığı durumlarda ve klinik çalışma kapsamında kullanılmalıdır.

Vandetanib: Vandetanib oral kullanılan VEGFR, RET/PTC, EGFR moleküllerini hedefleyen multikinaz inhibitörüdür. 145 refrakter lokal ileri ve metastatik tiroid kanseri hastasının alındığı bir çalışmada plasebo ile karşılaştırılmıştır⁽⁴⁵⁾. Ortalama PFS vandetanib kolunda 11.1 ay plasebo kolunda 5.9 ay olarak bulunmuştur (HR 0.63, %95 CL 0.54-0.74). Fakat her iki kolda objektif

parsiyel yanıt ve ortalama yaşam süresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. En önemli yan etki olarak QT uzaması olarak görülmüştür. Vandetanib bu alanda klinik çalışma kapsamında kullanılmaktadır.

Vemurafenib: Vemurafenib V600E mutant BRAF'ı hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Malign melanom tedavisinde kullanılmaktadır. BRAF V600 mutasyonu olan RAI refrakter diferansiye metastatik tiroid kanserli hastalarda kullanıldığı faz 2 çalışmada önceden sorafenib kullanmamış hastalarda parsiyel yanıt oranı %35, 6 aylık hastalık kontrol oranı %58 olarak saptanmıştır, ortalama yaşam süresi 15.6 ay olarak bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Öncesinde sorafenib kullanan hasta grubunda fayda daha az olmuştur. Yan etkileri raş, yorgunluk, kilo kaybı, saç dökülmesi olarak tespit edilmiştir. % 22 hastada skuamöz hücreli cilt kanseri gelişmiştir. FDA onaylı olmamasına rağmen radyolojik olarak olarak progresse, radyoaktif refrakter ve antiangiogenik ajanların kontrendike olduğu BRAF V600 mutasyonu olan diferansiye tiroid kanserlerinde klinik çalışma kapsamında kullanılabilir.

Yine bu alanda MEK inhibitörleri (trametinib, selumetinib), PIK3 inhibitörleri (everolimus) ve diğer antiangiogenik ajanların (talidomid ve lenalidomid gibi) çalışmalarını devam ettirmektedir^(47, 48, 49).

Sonuç olarak lokal ileri veya metastatik, cerrahi şans olmayan, radyoaktif iyot tedavisine refrakter diferansiye (papiller ve foliküler) tiroid kanserlerinde hastalığın doğal yavaş seyri de göz önüne alınarak karar verilmelidir. Bu hastalarda progresyon yavaş ise gözlem de bir seçenek olabilir. Özellikle asemptomatik ve tümör progresyonu %20'den daha az olan hastalarda gözlem seçeneği gündeme gelebilir. Semptomatik ve progresyon hızı yüksek olan hastalar ilk planda yürüyen klinik çalışmalara yönlendirilmelidir. Uygun bir klinik çalışma olmadığında tedavide öncelikle antianjiyogenik multikinaz inhibitörleri olan sorafenib ve lenvatinib kullanılmalıdır. Her ne kadar bu ajanlarla yaşam süresinin uzadığı gösterilememiş olsa da hastalığı stabilize edici etkileri faz 3 çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda yaşam süresini uzatıcı etkinin görülememesi bu hastaların tedavi almasalar da yaşam sürelerinin uzun olmasına ve çalışmalarda yapılan cross-over etkisine bağlanmaktadır. Ülkemizde ise bu alanda sorafenib geri ödemesi yapılmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörlerin hipertansiyon, proteinüri, kardiyak yan etkileri, deri döküntüsü, cilt kanseri, yorgunluk, ishal gibi yan etkileri iyi takip edilmeli; gerektiğinde doz modifikasyonu yapılmalı ve normalde uzun yaşam beklentisi olan bu hasta grubunda özellikle dikkatli olunmalıdır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin herhangi bir nedenle kullanılamadığı hızlı

seyirli, semptomatik hastalarda sitotoksik ajanlar (doksorubisin veya sisplatin gibi) bir seçenek olarak kullanılmalıdır. Kemik metastazı olan hastalarda lokal radyoterapi ve bifosfanatlar (pamidronat, zolendronik asit) ve RANKL inhibitörleri (denosumab) kullanılmalıdır. Yine diğer organ metastazlarında (beyin, karaciğer) lokal tedaviler uygulanabilir.

Medüller Tiroid Kanseri

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroidin parafoliküler hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) tip 2'nin komponenti olarak görülebileceği gibi sporadik olarak da gelişebilirler. Tümör belirteci olarak da kullanılan kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) sekrete ederler.

MTK'nin primer tedavisi geniş ve özenli yapılan cerrahi rezeksiyondur. Radyoterapinin tedavideki rolü sınırlıdır. MTC, radyoaktif iyot ve TSH baskılama tedavilerine nöroendokrin hücrelerden köken aldığından duyarlı değildir ve bu yöntemler progresif metastatik hastalıkta kullanılamazlar.

Progresif veya semptomatik hastalığı olup cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilemeyen hastalar sistemik tedaviye adaydırlar. Günümüzde yeni yaklaşımlar olarak günyüzüne çıkan hedefe yönelik kemoterapi ajanları etkinliklerini gösteriyor olsalar da pek çoğu henüz deneysel aşamadadırlar. Hedefe yönelik tedaviden fayda görmeyen ya da bu ilaçları kullanamayan seçilmiş bazı hastalar ise sitotoksik kemoterapiden veya biyolojik yanıtı düzenleyen ajanlardan kısmi de olsa fayda görebilirler.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tıpkı diğer tümörlerde olduğu gibi MTK'de de tirozin kinazlar tümör proliferasyonunu, anjiyogenezisi, invazyonu ve metastazı uyarırlar. MTK gelişimde bir tirozin kinaz olan RET proteinindeki kalıtsal ya da somatik mutasyonların rolü vardır. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR) gibi büyüme faktörleri reseptörlerinde var olan tirozin kinaz aktiviteilerinin eşlik eden katkısı vardır. Bu iki durum ileri evre MTK'lerde küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavide kullanımının araştırılmasına yol açmıştır^(50, 51). Bu ilaçlar çok düşük konsantrasyonlarda dahi birden fazla kinazı parsiyel olarak inhibe ederler ve dolayısıyla pek çok sinyal yolağını etkilerler.

Vandetanib: Vandetanib, VEGFR, RET ve epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) hedef alan ve oral kullanılan bir inhibitördür. 300'den fazla hastanın katılımıyla yapılan bir uluslararası randomize faz 3 ça-

İşimada lokal ileri unrezektabl veya metastatik MTK'de günde 300 mg vandetanib plasebo ile karşılaştırılmıştır. 24 aylık median takip süresinde progresyonsuz sağkalımın vandetanib kolunda belirgin uzun olduğu gözlenmiştir. Medyan PFS değerlerine henüz ulaşamamış olsa da tahmini değerler plasebo kolu için 19,3 ayken vandetanib kolu için 30,5 aydır. Objektif yanıt oranı vandetanib kolunda daha yüksektir (%45'e karşılık %13). Sağkalım analizi yapmak için yeterli sayıda ölüm gerçekleşmemiş olmasına rağmen PFS'de saptanan iyileşmeye karşın genel sağkalımda iki grup arasında bir fark saptanamamıştır. CEA ikiye katlanma süresi 24 aydan kısa olan hastaların tedaviden daha az fayda gördükleri saptanmıştır. Ayrıca somatik RET M918T mutasyonunun varlığının daha uzun PFS'yi predikte ettiği saptanmıştır⁽⁵²⁾. Sık görülen yan etkiler hastaların %20'sinden fazlasında izlenen diare, kolit, döküntü, dermatit, bulantı, hipertansiyon, baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, karın ağrısı, hipokalsemi, hipoglisemi ve ALT yüksekliğidir. Ciddi yan etkiler hastaların yaklaşık %5'inde izlenmiştir ve diare, kolit, hipertansif kriz, QT uzaması, halsizlik ve döküntüdür. Vandetanib kullanan hastalarda torsades de pointes ve ani ölüm bildirilmiştir⁽⁵³⁾. Bahsedilen bu faz 3 çalışmanın sonuçlarına istinaden ABD'de ve Avrupa'da semptomatik veya progresif cerrahi şansı olmayan lokal ileri veya metastatik medüller tiroid kanseri tedavisinde vandetanib onaylanmıştır. Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 300 mg'dır. Orta ya da ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük doz 200 mg'a inilebilir. İlaç kullanımına başladıktan sonra EKG, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve TSH takibi yapılmalıdır.

Cabozantinib: Cabozantinib de FDA tarafından progresif ve metastatik MTK tedavisinde onaylanmıştır. Cabozantinib oral kullanılan bir TKI'dır ve VEGFR 1-2, c-MET ve RET'i hedef alır⁽⁵⁴⁾. 330 progresif metastatik veya unrezektabl lokal ileri MTK'li hastanın değerlendirildiği bir randomize çalışmada hastalara cobozantinib veya plasebo verilmiştir^(55, 56). Cobozantinib kullanılan hastalarda progresyonsuz sağ kalımda anlamlı bir fark elde edilmiştir (11,2 aya karşılık 4 ay). Cabozantinib verilen hastaların %27'sinde parsiyel yanıt gözlenmiştir. En sık görülen yan etkiler; diare, stomatit, el ayak sendromu, hipertansiyon ve karın ağrısıdır. Sık görülmemesine rağmen klinik olarak önemli yan etliler ise artmış fistül gelişimi ve çene osteonekrozudur. Önemli EKG değişikliği gözlenmemiştir. Çalışmaya alınan hastalarda alt grup analizleri yapıldığında PFS'deki anlamlı uzamanın RET M918T ve RAS mutasyonu olan hastalarda olduğu saptanmıştır. RET ve RAS mutasyonu olmayan hastalarda belirgin PFS değişikliği izlenmemesine rağmen bu hastaların %21'inde izlenen parsiyel ya-

nıtın cabozantinibin mutasyon durumundan bağımsız olarak da etkin olduğunu düşündürür. Cabozantinibin tavsiye edilen başlangıç dozu günde 140 mg'dır. Tolerans durumuna göre doz azaltılabilir. Tedavi süresince elektrolitler, kalsiyum ve TSH periyodik olarak takip edilmelidir.

Motesanib: Motesanib VEGFR 1-2-3, PDGFR ve RET'i hedef alan selektivitesi çok yüksek bir oral TKI'dır. Bir faz 2 çalışmada MTK'li olgularda motesanibin etkinliği gösterilmiştir⁽⁵⁷⁾. En sık görülen yan etkiler halsizlik, hipertansiyon, işsizlik ve bulantıdır.

Sitotoksik Ajanlar:

Progresif MTK'de tedavide geleneksel sitotoksik ajanların kullanımının katkısı sınırlıdır. Yaklaşık %10-20 hastada parsiyel yanıt bildirilmiştir ancak uzun süreli yanıt çok nadirdir. Progresif metastatik hastalığı uzun dönem stabilize edebilen oral TKI'lerin varlığında hastalığın standart tedavi yaklaşımı değişmiş, etkileri kısıtlı olan sitotoksik ajanlar geri planda kalmıştır. Günümüzde metastatik MTK tedavisinde birinci basamakta önerilen tedavi sitotoksik tedavi değildir; bu ajanların kullanımı klinik çalışmalara alınamayan ve TKI'lara ulaşamayan hastalarda önerilmektedir.

MTK'de kullanılabilecek sitotoksik ajanlar; dakarbazin, vinkristin, 5-fluorourasil, siklofosamid, streptozosin ve doksorubisindir⁽⁵⁸⁾.

Anaplastik Tiroid Kanseri:

Anaplastik tiroid kanserleri tiroid epitelinden gelişen indiferansiye tümörlerdir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluştururlar. Diğer tiroid kanserlerinin aksine çok agresif ve hızlı seyirlidir. Mortalitesi çok yüksek ve ortalama yaşam süresi yaklaşık 6 aydır. Genelde 60 yaşından sonra görülür, kadınlarda görülme oranı daha fazladır⁽⁷⁾.

Anaplastik tiroid kanserli hastaların %20'sinde diferansiye tiroid kanseri hikayesi vardır ve %20-30'unda ise eş zamanlı diferansiye tiroid kanseri saptanır. Eşlik eden tip genelde papiller tiroid kanseridir⁽⁵⁹⁾. Anaplastik kanserin diferansiye hücrelerin dediferansiye olmasıyla geliştiği düşünülür. Genelde tüm hastalar tiroide kitle ile prezente olur ve başvuruda hastaların %90'ında lokal yayılım veya metastaz mevcuttur. Larenks ve farenks gibi çevre organlara, lenf nodlarına, büyük damarlara, mediastene hızla invazyon gelişir. Başlangıçta %15-50 hastada uzak metastaz mevcuttur. En sık uzak metastaz yeri akciğerdir, metastatik hastaların %90'ında akciğer metastazı bulunur. Kemik, beyin, karaciğer, cilt, böbrekler, kalp diğer metastaz yerleridir^(60, 61).

Anaplastik tiroid kanserinin yerleşmiş standart bir tedavisi yoktur. Hastalık tiroide sınırlı veya lokal ileri operabl hastalık ise cerrahi sonrasında kombine kemoradyoterapi uygulanmalıdır. Ancak hastaların çoğu cerrahiye uygun değildir. Bu hastalarda kombine kemoradyoterapi yapılmalıdır, tedavi sonrası cerrahi için yeniden değerlendirme yanıtı tümörlerde gündeme gelebilir. Radyoterapi definitif ve adjuvan tedavinin en önemli parçasını oluşturur⁽⁶²⁾. Kemoterapi ise esas olarak radyasyon duyarlılığını artırmak için kullanılır. Sistemik tedavide kemoterapinin etkinliği sınırlıdır. Tüm tedavilere rağmen yaşam süresi 1 yılı geçmeyen bu hastalıkta palyatif tedavi her zaman ön planda tutulmalıdır.

Metastatik hastalıkta palyatif radyoterapi ve sistemik kemoterapi kullanılır fakat büyük oranda faydasızdır ve bu hastalar birkaç ay içinde kaybedilir. Bu tip hastalarda özellikle lokal kontrol ve palyasyon ön planda düşünülmelidir.

Kemoterapi:

Anaplastik tiroid kanserinde kemoterapi metastatik hastalıkta tek başına ve lokal ileri hastalıkta ise radyoterapi ile eş zamanlı olarak kullanılabilir. Doksorubisin, sisplatin, karboplatin, paklitaksel, dosetaksel kullanılan sitotoksik ajanlardır. Bu ajanların içinde sadece doksorubisin FDA onaylıdır. Doksorubisin-sisplatin ve doksorubisin tedavilerini karşılaştıran 39 ileri evre inoperabl anaplastik tiroid kanserli hastanın alındığı bir faz 2 çalışmada doksorubisin-sisplatin kombinasyon kolunda 6 (%34) hastada objektif yanıt elde edilirken doksorubisin kolunda ise sadece 1 hastada (%5) parsiyel yanıt elde edilebilmiştir⁽²⁷⁾. Kombine kolda toksite beklenil-

diği gibi daha fazla olmuştur. Genel olarak kombinasyon olarak en yaygın kullanılan rejim sisplatin-doksorubisin kombinasyonudur ve hızlı yanıt istenen ve performans durumu iyi olan hastalarda kullanılmalıdır. Tek ajan olarak paklitakselin kullanıldığı 20 hastalık bir faz 2 çalışmada en yüksek yanıt oranı (%50) bildirilmiş fakat bu sonuç başka bir çalışmada doğrulanamamıştır⁽⁶³⁾.

Combretastatin A4 fosfat etki mekanizması tam olarak bilinmeyen fakat anti tümör etkisini tubulinlere bağlanarak ve tümör içindeki vasküler yapılarda yıkım yaparak oluştuğu düşünülen yeni bir ajandır. Paklitaksel kombine kullanıldığı faz 1 çalışmada bir hastada tedavi sonrası 30 ay tam yanıt oluşturmuştur⁽⁶⁴⁾. Sonrasında yapılan faz 2 çalışmalarda objektif yanıt elde edilemese de bazı hastalarda stabil hastalık elde edilmiştir. Combretastatinin karboplatin-paklitaksel ile kombinasyonunun çalışıldığı 75 hastalık faz 2 çalışmada karboplatin-paklitaksel ve combretastatin kolunda ortalama yaşam süresi 5.2 ay (95% CI 3.1-9), karboplatin-paklitaksel kolunda ise ortalama yaşam süresi 4 ay (95% CI 2.8-6.2) olarak saptanmıştır⁽⁶⁵⁾. 1 yıllık sağkalım deneysel kolda %25.5, diğer kolda ise %8.7 olarak bulunmuştur. Yan etkiler hipertansiyon, QT uzaması ve geriye dönüşlü kardiyak iskemi olarak izlenmiştir. Bu sonuçlar combretastatinin karboplatin-paklitaksel ile kombine kullanıldığında yaşam süresini uzattığı yönündedir ve bu alanda çalışmalar devam etmektedir.

Anaplastik tiroid kanseri tedavisinde fosbretabulin, efatutazon (oral PPAR gama agonisti), ve multikinaz inhibitörleri (sorafenib, sunitinib, imatinib, ve pazopanib) ile klinik çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Burinicardi F Charles et al. Schwartz's principle of surgery. In: Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. McGraw Hill Company, Ninth Edition, Newyork 2010:1343-1408*
2. *Townsend MC et al. Sabiston Textbook of Surgery. In:Hanks BJ. Thyroid. Saunders Elsevier,17th edition, Philadelphia 2004:947-999*
3. *Braverman EL, Utiger DR. The thyroid a fundamental and clinical text. In: Schneider BA, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. LippincottWilliams &Wilkins, Philadelphia 2005:889-905.*
4. *Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier,6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.*
5. *Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;338:297-306. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199801293380506> PMID:9445411*
6. *Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. Endocrinol Metab Clin N Am 2007; 36:823-837*
7. *Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22:486*
8. *Melmed S et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011: 440-475.*

9. Tuttle M, Ross SD, Mulder EJ. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. 2012.
10. Gosnell JE, Clark HO. Surgical approaches to thyroid tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:437-455.
11. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:5-11.
12. Sherman IS. Targeted therapies for thyroid tumors. *Modern Pathology* 2011;24:44-52.
13. Legakis I, Syrigos K. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research* 2011;E pub, ID384213.
14. Ugolini C, Gianninni R, Lupi C, et al. Presence of BRAF V600E in very early stages of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007;17(5):381-388
15. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6373-6379.
16. Rostan GG, Zhao H, Camp LR. RAS mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J of Clin Oncol* 2003;21:3226-3235
17. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel FR. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab clin N Am* 2008;37:481-496
18. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6(4):389-395
19. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: Kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol* 2004;183(2):249-256
20. Laird AD, Cherrington JM. Small molecule tyrosine kinase inhibitors: Clinical development of anticancer agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(1):51-64
21. Lennard CM, Patel A, Wilson J, et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2001;129(5):552-558.
22. Klein M, Vignaud JM, Henneguın V, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(2): 656-658
23. Sherman S. *Thyroid Carcinoma: Practice Guidelines in Oncology* v.1. 2009. *J Natl Compreh Network* 2009; cited: available at www.nccn.org.
24. Gottlieb JA, Hill CS, Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974;290:193.
25. Burgess MA, Hill CS Jr. Chemotherapy in the management of thyroid cancer. In: *Thyroid Cancer*, Greenfield LD (Ed), CRC Press, W. Palm Beach, FL 1978. P.233.
26. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2008; 40:210.
27. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56:2155.
28. Santini F, Bottici V, Elisei R, et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4160.
29. Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, et al. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2010; 42:6
30. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:28.
31. Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev* 2013; 34:439.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical practice guidelines in oncology*. http://www.nccn.org/professionals/physician_glsf_guidelines.asp (Accessed on April 01, 2014).
33. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167.
34. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:7099.

35. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376443.htm> (Accessed on December 02, 2014).
36. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:319.
37. Brose MS, Nutting C, Shong YK, et al. Association between tumor BRAF and RAS mutation status and clinical outcomes in patients with radioactive iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) randomized to sorafenib or placebo: sub-analysis of the phase III DECISION trial. ECCO/ESMO/ESTRO Annual Meeting; 2013; Amsterdam.
38. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer* 2009; 7:20.
39. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm434288.htm> (Accessed on February 13, 2015).
40. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:621.
41. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol*. 2006;26:4708-4713. PMID: 18541897.
42. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010; 11:962.
43. Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26.
44. Ravaud A, de la Fouchardière C, Courbon F, et al. Sunitinib in patients with refractory advanced thyroid cancer: the THYSU phase II trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26:6058.
45. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:897.
46. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al. An open-label, multi-center phase 2 study of the BRAF inhibitor vemurafenib in patients with metastatic or unresectable papillary thyroid cancer (PTC) positive for the BRAF V600 mutation. ECCO/ESMO/ESTRO Annual Meeting; 2013; Amsterdam.
47. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:623.
48. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol* 2013; 24:3089.
49. Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 2007; 17:663.
50. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8:83.
51. Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2009; 9:28.
52. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:134.
53. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s0001bl.pdf (Accessed on April 08, 2011).
54. Cui, JJ. Inhibitors targeting hepatocyte growth factor receptor and their potential therapeutic applications. *Expert Opin Ther Pat* 2007; 17:1035.
55. US Food and Drug Administration. FDA approves Cometriq to treat rare type of thyroid cancer. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm330143.htm> (Accessed on December 03, 2012).
56. Schoffski P, Elisei R, Muller S, et al. An international, double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial (EXAM) of cabozantinib (XL184) in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients (pts) with documented RECIST progression at baseline. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl):5508. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/5508 (Accessed on January 25, 2013).
57. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or

- metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol* 2009; 27:3794.
58. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:823.
59. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:51.
60. Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck* 1995; 17:41.
61. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130:1028.
62. Chen J, Tward JD, Shrieve DC, Hitchcock YJ. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:460.
63. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000; 10:587.
64. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, et al. A phase 1 pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combrestastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res.* 2002;62:3408-3416.PMID :12067983
65. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. A Randomized phase 2/3 trial of a tumor vascular disrupting agent fosbretabulin tromethamine(CA4P) with carboplatin and paclitaxel in a anaplastic thyroid cancer (ATC): Final survival analysis for the FACT trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 15s (suppl; abstr5502)



TİROİD KANSERİNDE ULTRASONOGRAFİNİN EVRELEME VE İZLEMDEKİ YERİ

Dr. Seyfettin Ilgan

Ankara Güven Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

Özet:

Ultrasonografi (US) tiroid kanseri tanı ve izlemine en büyük etkiyi yaratan görüntüleme yöntemidir. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında ve bilinen malign olgularda başlangıç evrelemede önemli katkılar sağlar. US ile tümör boyutu, multifokalite, tiroid dışı yayılım, ve nodal durum değerlendirilebilir. Bahsedilen avantajları yanında US' nin en önemli dezavantajı operatöre bağlı ve önemli oranda subjektif bir yöntem olmasıdır.

The Role of Ultrasonography in the Staging and Follow up of Thyroid Cancer Patients

Summary:

Ultrasonography (US) is the most important imaging modality in the diagnosis and follow-up of thyroid cancer. Beside its' importance in the differential diagnosis of thyroid nodules it plays a great role in the initial staging of known thyroid malignancies. Primary tumor size, multifocality, extrathyroidal invasion and nodal status could be evaluated with US. Besides the known advantages, major drawback of US is that, it is operator dependent and quite subjective.

Giriş:

Ultrasonografi (US) tiroid bezini görüntülemek için en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. US, tiroid bezinin tüm hastalıklarının tanı ve takibinde de çok önemli bir görüntüleme yöntemi olmakla birlikte burada konuyu tiroid kanserinin evreleme ve izlemi ile sınırlı tutacağız.

Son yirmi yıl içerisinde tiroid kanserinin tanı ve takibinde tek başına en büyük etkiyi yaratan modalitenin US olduğunu söylemek iddialı bir ifade sayılmaz. Tiroid nodüllerinin yönetimi bundan çok değil, iki dekat öncesinde fizik muayane bulguları ve nodülün sintigrafik görünümüne (soğuk/sıcak) dayalı olarak yapıldı. Klasik kitaplarda birkaç paragraf tiroid sintigrafisine ayrılmışken US birkaç satırda sadece soğuk nodüllerin kistik/solid ayırıcı tanısı için önerilmekteydi. Günümüzde ise tiroid nodüllerinin ve servikal lenf nodlarının yönetimi

hemen tümüyle US görünümüne dayandırılmaktadır. Bu kadar önemli bir modalite olmakla birlikte US'nin bilinen en önemli zayıflığı subjektif ve operatöre son derece bağlı bir yöntem olmasıdır. Aslında tiroid nodülleri ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılan sonografik kriterler iyi bilinmekle birlikte bu kriterlerin uygulanması yine de oldukça subjektiftir. Daha anlaşılır olması açısından evreleme ve izlemde US'nin yeri ve önemini iki farklı başlık altında değerlendireceğiz.

1. Evrelemede Ultrasonografinin Yeri

US'nin evrelemedeki yerini değerlendirmeden önce tiroid kanserlerinin nasıl evrelendiğini ve prognostik önemi olan risk faktörlerini (US değerlendirmesi ile ilgili olduğu kadarıyla) anımsamakta fayda görüyoruz. Diğer solid tümörlerde olduğu gibi tiroid kanserlerinin başlangıç evrelemede kullanılan standart yöntem

AJCC'nin TNM sınıflandırmasıdır⁽¹⁾. Bu sınıflama daha çok mortaliteyi temel alan bir sınıflandırmadır ve hızlı progresyon gösteren tümör tipleri için daha uygundur. Büyük bir kısmı iyi diferansiye tümörlerden oluşan tiroid kanserlerinde ise başlıca kaygı mortalite değil, sıklıkla bölgesel olan rekürrenslere ve buna bağlı morbiditelerdir. Tiroid kanserlerinde TNM sınıflandırması eleştiriye çok açık olmakla birlikte akademik amaçla kullanımı yaygındır. Özetle; T1 tümörler 2 cm ve daha küçük tümörlerdir. T1 tümörler T1a (≤ 1 cm) ve T1b (> 1 cm ve ≤ 2 cm) olarak iki alt gruba ayrılmıştır. T2 tümörler 2 cm'den büyük ve 4 cm'den küçük tümörlerden oluşmaktadır. T3 tümörler ise 4 cm'den büyük veya minimal tiroid dışı uzanım gösteren her hangi bir boyuttaki tümörlerdir. Son olarak T4 tümörler ise lokal ileri tümörler olarak tanımlanmaktadır. Bu grupta orta derecede ileri lokal hastalık (T4a, subkutan yağ dokusu, larenks, trakea, ösefagus veya rekürren sinir invazyonu) ve çok ileri lokal hastalık (T4b, prevertebral fascia invazyonu veya karotid arter/mediastinal damarların tümör tarafından çevrelenmesi) bulunmaktadır.

Nodal (N) değerlendirme metastatik lenf nodu varlığı ve yerleşimi ile ilgilidir. N0 nodal hastalığın olmaması, N1a santral kompartmana (level VI) sınırlı nodal hastalık, N1b ise mediastinal (Level VII) veya her türlü lateral servikal (level I-V) nodal hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır. Uzak metastaz (M) durumu M0-M1 olarak sınıflanmakla birlikte bu değerlendirmede US'nin yeri yoktur.

Sonografi ile ilişkisi nedeniyle tiroid kanserinde risk sınıflandırmasında yeri olan ve proflaktik santral kompartman diseksiyonu kararını etkileyen faktörleri, güncel iki önemli rehberi esas alacak şekilde özetleyeceğiz. Diferansiye tiroid kanserleri ve tiroid nodüllerinin yönetimi ile ilgili American Thyroid Association (ATA) ve British Thyroid Association (BTA) güncel rehberlerinde⁽⁶⁻⁷⁾ postoperatif risk derecelendirmesinde yer alan özellikler Tablo.1'de sunulmuştur.

Tablo. 1 İyi Diferansiye Tiroid Kanserinde postoperatif risk sınıflandırması

Düşük risk grubu	Orta risk grubu	Yüksek risk grubu
- Bölgesel/uzak metastaz yok	- Peritiroidal yumuşak dokulara minimal invazyon	- Yaygın tiroid dışı invazyon
- Tam tümör rezeksiyonu	- Servikal lenf nodu metastazı	- İnkomplet tümör rezeksiyonu
- Bölgesel doku ve yapılara tümör invazyonu yok	- Agresif histopatoloji* veya anjiyoinvazyon	- Uzak metastaz
- Agresif histopatoloji* veya anjiyoinvazyon yok	- I-131 taramada (ablasyon yapılmış ise) tiroid yatağı dışında tutulum yok	- Orantısız Tg yüksekliği

Yüksek silindirik, kolumnar, diffüz sklerozan, az diferansiye komponent,

Bu derleme hazırlanırken henüz yayınlanmamış olan ATA'nın yeni rehber taslağında ise öneri olarak düşük volümlü nodal hastalık (klinik N0 veya ≤ 5 N1 mikro-

metastaz, en büyük çapları <0.2 cm) ile minör vasküler (< 4) veya kapsüler invazyon gösteren folliküler karsinomların düşük risk grubuna alınması önerilmektedir. Orta risk grubuna ise 5'den fazla ve tümü < 3 cm nodal hastalık ve tiroid dışı yayılım gösteren multifokal papiller mikrokarsinomlar ilave edilmiştir. Yüksek risk grubunda ise büyük volümlü nodal metastaz (≥ 3 cm lenf nodu metastazı) ve yaygın invaziv folliküler karsinomlar (>4 vasküler invazyon) bulunmaktadır.

Proflaktik santral kompartman diseksiyonu kararını etkileyen ve US incelemesini ilgilendiren faktörler ise ileri tümör boyutu (T3, T4), multifokal tümör, tiroid dışı yayılım, kötü histopatolojik tip ve lateral servikal lenf nodu metastazı olarak sayılabilir.

Şimdi, US değerlendirmesi açısından evrelemede önemli olan tümör ve lenf nodu özelliklerini sırayla incelemeye başlayabiliriz:

Tümör boyutunun değerlendirilmesinde ultrasonografi: Eleştiriye açık olmakla birlikte tümör boyutu sadece evreleme için önemli olmakla kalmaz, cerrahi yöntemin (lobektomi / total tiroidektomi / proflaktik santral kompartman diseksiyon) seçimini, cerrahi sonrası ek tedavi (I-131) önerisini ve izlem stratejisini de köklü olarak değiştirebilir. Rehberlerde bu konu üzerinde özel olarak durulmamakla birlikte cerrahi sonrası evrelemede histopatolojik tümör boyutu esas alınırken, preoperatif değerlendirme ve cerrahi yöntem seçiminde doğal olarak US tümör boyutu esas alınmaktadır.

US'deki tümör boyutu cerrahi tedavi seçimini etkilediğinden, US ve histopatolojik tümör boyutu arasındaki ilişki incelemeye değer bir konudur. Tiroid kanserlerine özgü bir çalışma olmamakla birlikte formalin fiksasyonu, alkol dehidratasyonu ve parafin bloklaşma gibi bir dizi histopatolojik işlemlerin (taze tümör boyutuna kıyasla) tümör boyutunda önemli oranda (%4.5-41) küçülmeye neden olabileceği bildirilmiştir⁽⁸⁾. Diğer tümörlerde olduğu gibi tiroid tümörlerinde de genel olarak ölçüm taze dokudan yapılmakla birlikte infiltratif sınırlı tümör tiplerinde mikroskopik boyut ölçümü ile makroskopideki tümör boyutu da farklılık gösterebilir.

Tiroid kanserlerinde US ile patolojik tümör boyutu arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışmada US tümör boyutu ile patolojik tümör boyutu arasında iyi korelasyon bulunmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır⁽⁹⁾. Tümör boyutundaki farklılık genellikle US boyutunun patolojik boyuttan daha büyük olması yönündedir. Olguların çoğunda (%65) US tümör boyutunu (ortalama %10 kadar) daha büyük ölçmekte ve nodül boyutu arttıkça ölçümler arası farklılık da büyümektedir. Bu boyut farklılıkları hayati gö-

rünmemekle birlikte en azından bir grup hastada güncel rehberler yönünden cerrahi yöntem önerisini değiştirecektir. US incelemesinde tümör boyutu, T evresini ve dolayısı ile cerrahi tercihinin değiştirilebilecek sınırlar değerlerinde ise lobektomi ve intraoperatif inceleme sonucuna göre cerrahi tipine karar verilmesini önerenler vardır. Uygulanacak cerrahi tipinin tümör boyutundaki küçük farklılıklara göre köklü olarak değişmesi (3.7 cm için lobektomi; 4.1 cm için total tiroidektomi vb) önerisini makul görmediğimiz için bu amaçla intraoperatif inceleme kullanılmasını da pratik bulmadığımızı belirtelim.

Tümör boyutunda saptanan diskordansın nedenleri arasında US'nin operatöre bağlı bir yöntem olması, tiroititli olgularda nodül sınırlarının bazan iyi belirlenmemesi, infiltratif marjinali tümörlerde sınırların silik olması, US sırasında kompresyon uygulamasının nodül boyutlarını değiştirebilmesi ve biyopsi girişimleri sonrası nodül içi kanama nedeniyle boyutlarının olduğundan büyük bulunması olası faktörler arasında sayılabilir. Kişisel deneyimimiz olarak potansiyel nedenlerden birisinin de US'de birbirine bitişik ancak sonografik olarak birbirinden farklı izlenen multifokal tümörlerin makroskopide tek tümör olarak ölçülmesi olduğunu aktarmak istiyoruz.

US ve patolojik tümör boyutu arasında farklılıklar olması US'nin preoperatif değerlendirmede altın standart olduğu gerçeğini değiştirmez. Sınırlı sayıda yayınların tümü retrospektif olmaları nedeniyle eleştiriye açıktır. Preoperatif dönemde ideal koşullarda yapılacak US incelemesinin sıklıkla klinik problemi çözmeye yeteceğini söyleyebiliriz.

Multifokalite Değerlendirilmesinde Ultrasonografi: Risk faktörleri (Tablo.2) içermeyen mikrokarsinomlarda (T1a) öne çıkan cerrahi tercih lobektomidir. Lobektomi, risk faktörleri içermeyen tüm T1 ve T2 tümörler için de geçerli bir cerrahi tercih olarak kabul görmektedir. Sitolojik olarak tanı almış tüm tiroid malignitelerinin cerrahi tercihi değiştirebilecek faktörler yönünden US ile değerlendirilmesi önerilir. Hastanın malignite tanısı öncesi (deneyimli biri tarafından yapılmış olsa dahi) sonografik incelemesinin olması yeterli kabul edilmemelidir. Çoğu kez malignite tanısı bilinerek yapılan sonografik inceleme ek bilgi sağlayacaktır.

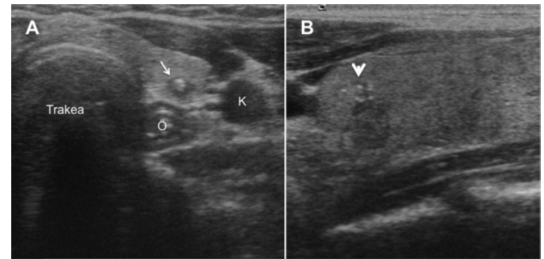
Tablo. 2 Rekürrens ve/veya nodal metastaz yönünden mikrokarsinomlar için risk faktörleri^(6,7).

Klinik/radyolojik faktörler	Histopatolojik özellikler
- Non-insidental	- Daha büyük tümör çapı (6-10 mm)
- PET pozitif tümör	- Multifokalite/veya bilateral
- Ailesel tiroid kanseri	- Agresif komponent
- Boyuna radyoterapi öyküsü	- Tiroid dışı yayılım
	- Desmoplastik fibrozis ve/veya infiltratif büyüme örneği

Multifokalitenin US ile değerlendirilmesi bir anlamda tiroid nodüllerinin sonografik malignite kriterleri ile ilgilidir. Malignite ayırıcı tanısında kullanılan bir kısım oldukça güvenilir pek çok sonografik kriter vardır. Konu bu derlemede yer veremeyeceğimiz kadar geniş olduğundan yakın tarihlerde yayımlanmış bir derlememizi referans göstermekle yetineceğiz⁽¹⁰⁾.

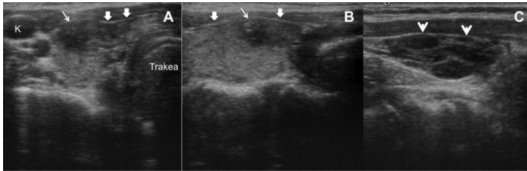
Bir grup hastada sonografik olarak benzer ve malignite yönünden yüksek risk grubunda birden çok ve/veya bilateral nodül saptanmaktadır. Lobektomi/total tiroidektomi kararını kesinleştireceğinden farklı loblardaki şüpheli nodüllerin örneklenmesi yerinde olur. Ancak, kuvvetle malignite düşünülen bir olguda her iki lobdaki tüm sonografik olarak şüpheli nodüllere sitolojik tanı konulmaya çalışılması çoğu zaman gereksizdir. Çünkü sonografik olarak yüksek risk grubunda değerlendirilen nodüllerin başlangıç sitolojisi benign olsa bile bu nodüllerin yakın izlemi ve tekrar biyopsisi gerekir. Bu nedenle daha önemli olan tanı konulan nodül dışındaki nodülleri bu gözle incelemek ve cerrahi seçimine katkı sağlamaktır.

Multifokalite açısından tümör dışı parankimdeki 5 mm ve daha küçük nodüllerin değerlendirilmesi iki nedenle daha kritiktir. İlki; bu boyuttaki nodüllerde yetersiz biyopsi oranlarının yüksek ve örnekleme kusurlarının daha olası olmasıdır. Bu nedenle biyopsi sonuçlarının hasta yönetimine katkısı daha sınırlı olabilir. Sonografik olarak orta/yüksek risk grubundaki mikronodüller biyopsi sonucu benign bile olsa multifokalite açısından şüpheli kabul edilebilirler. İkincisi ve daha önemlisi mikronodüllerde malignite ayırıcı tanısında kullanılan sonografik özelliklerin tam oturmamış olmasıdır. Genel olarak nodül boyutu küçüldükçe nodülün risk gruplandırmasında belirsizlik artar. Tipik malignite kriterlerini içermese bile mikronodüller hipoeoik ve solid iseler cerrahi seçiminde dikkate alınabilirler. Ayrıca çok küçük tümör odaklarının parankimal serbest mikrokalsifikasyonlar şeklinde izlenebileceği hatırlanmalıdır (Şekil 1).



Şekil. 1 Tiroid papiller karsinom tanısı almış olgularda multifokalite örnekleri. (A) Aksiyal kesitte sol lobda halosuz, düzensiz sınırlı, küme mikrokalsifikasyon içeren mikronodül (ok). (B) Longitudinal kesitte parankim içinde tipik nodüler formasyon göstermeyen serbest mikrokalsifikasyonlar (ok başı). Ö: öseofagus, K: ana karotid arter.

Son olarak multifokalite değerlendirilmesinde sonografik olarak dikkate alınması gereken en önemli faktörlerden birisinin eşlik eden kronik otoimmün tiroiditler olduğunu hatırlatmak istiyoruz. Kronik tiroiditlerin tipik sonografik özellikleri vardır ve US ayırıcı tanıda en az tiroid otoantikorları kadar güvenilirdir. Güncel rehberlerde total tiroidektomi kararında kronik tiroidit varlığının henüz bir kriter olarak yer almıyor olması şaşırtıcıdır. Lobektomi yapılan tiroid kanserli olgularda rezidüel tiroid dokusunun varlığı nedeniyle tiroglobulin (Tg) ölçümleri ve I-131 taramadan gerektiği gibi faydalanılamaz ve izlem büyük oranda sonografik temelli yapılmak zorundadır. Bilinen maligniteli olgularda rezidüel lob içerisindeki her boyuttaki nodül yakın ilgi gerektirebilir. Zeminde kronik tiroidit olması sonografik değerlendirmeyi önemli oranda güçleştirir. Yalancı nodüller gerçek nodüller ile karışabileceği gibi bazı önemli nodüller bu kargaşada atlanabilir (Şekil 2). Bu nedenle karşı lobda nodül saptanmasa bile, kronik tiroiditli olgularda sonografik izlemin zor olacağı düşünülüyorsa total tiroidektomi tercih edilebilir. Bu hastalarda geriye bırakılacak dokunun fonksiyona katkı beklentisi de düşüktür. Özellikle hipotiroidi nedeniyle replasman başlanmış olgularda karşı lobun korunmaya çalışılması daha da gereksiz olacaktır. Kronik tiroiditli olgularda total tiroidektominin kayırılmasının bir başka önemli nedeni de tiroidit zemininde malignite olasılığının daha yüksek olmasıdır.

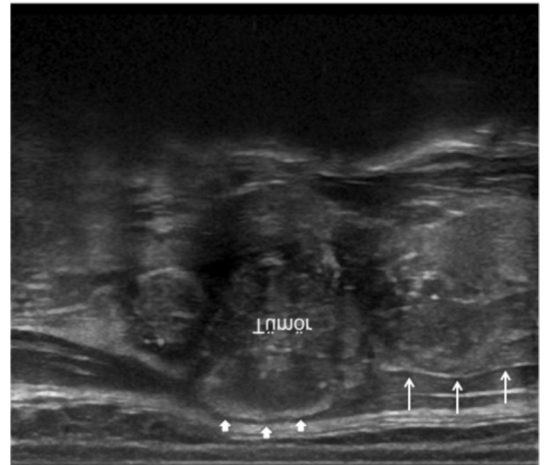


Şekil 2 Aksiyal (A) ve longitudinal (B) kesitlerde kronik otoimmün tiroidit zemininde klasik tip papiller karsinom (histopatolojik tanı). Subkapsüler alanda izlenen tümör, silik sınırlı, mikrokalsifikasyonlar içeren, halosuz, hipoeoik solid bir nodül olarak izlenmektedir (oklar). Lineer bir hat şeklinde izlenen ekojenik tiroid kapsülü (kalın oklar) tümör seviyesinde net olarak seçilememektedir. Tiroid glandında genel eko kaybı ve heterojenite dikkat çekmektedir. (C) Hashimoto tiroiditli olguda nodül değerlendirmesini güçleştiren yaygın eko düzensizlikleri ve fibrotik banlılar. Tiroid glandı longitudinal aksta atrofik görünümde izlenmektedir (oklar). K: ana karotid arter

Tiroid Dışı Yayılımın Değerlendirilmesinde Ultrasonografi: Tiroid dışı yayılım çevre doku ve organların tümör tarafından tutulması olarak tanımlanır. Rekürrens açısından bağımsız bir risk faktörü olduğundan, preoperatif olarak değerlendirilmesi hasta yönetimi açısından değerlidir. Tiroid dışı yayılımı, risk grupları ile olan ilişkisi yönünden minimal ve yaygın olarak iki farklı kategoride değerlendirmek uygun olur.

Yaygın tiroid dışı yayılım daha önemli bir risk faktörüdür ve sonografik olarak değerlendirilmesi (Şekil 3) daha az tecrübe gerektirir. US'de tümörün tiroid kapsülünü taşıyarak çevre dokulara doğru net uzanımları ise yaygın tiroid dışı yayılıma karşılık gelir. Cerrahi sırasında fark edilebilmesine karşın preoperatif dönemde tanınmış olması cerrahi planlamayı kolaylaştırır. Yaygın tiroid dışı uzanım tespit edilirse, cerrahın tümörün yerleşimi ve tiroid dışı yayılım bölgesi konusunda uyarılması cerrahi sınırların negatif olması için önemlidir.

Minimal tiroid dışı yayılımın sonografik olarak değerlendirilmesine geçmeden önce patolojik olarak değerlendirilmesine ilişkin bazı belirsizlikleri vurgulamak istiyoruz. Tiroid kapsülü pretrakeal fascia ile devamlılık gösterir ve büyük vasküler ve küçük periferik sinirlere ait açıklıklar içerir. Pratikte fibröz kapsül inkomplett olduğundan minimal tiroid dışı yayılımın değerlendirilmesi önemli oranda subjektif olabilir. Minimal tiroid dışı yayılımın başlıca kriteri çevre yağ ve kas dokusu invazyonudur. Ancak tiroid içerisinde normalde yağ ve kas dokusuna rastlanabileceği için tümör komşuluğundaki yağ/kas doku invazyonu her zaman gerçek bir tiroid dışı yayılım anlamına gelmez⁽¹¹⁾. Bu değişkenler minimal tiroid dışı yayılımın raporlamasındaki heterojeniteyi açıklamaktadır. Tiroid dışı yayılım özellikle proflaktik santral diseksiyon yapılmamış Nx olgularda cerrahi sonrası I-131 tedavi önerisi ve izlem stratejisini değiştirebileceğinden multidisipliner ekip üyelerinin aynı dili konuşması optimal hasta yönetimi için kaçınılmazdır.



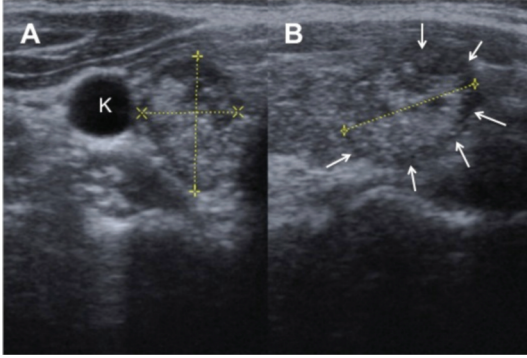
Şekil 3 Tiroid papiller karsinom yüksek kolumnar varyant (histopatolojik tanı). Lobun geniş alanlarını tutan tümör tiroid kapsülünü (oklar) anteriora doğru yaylandırarak kas planları arasına belirgin tiroid dışı uzanım (kalın oklar) göstermektedir.

Minimal tiroid dışı yayılımın değerlendirilmesinde önemli olan sonografik kriterler tümör ile tiroid kapsülü arasında normal doku planının ayırt edilememesi (direk

temas veya subkapsüler yerleşim), tiroid kapsülü ile ilişkide olan tümör yüzeyinin oranı, tümör çevresinde tiroid kapsül bütünlüğünün kesintiye uğraması ve tümörün kapsülü dışarıya doğru yaylandırmasıdır (protrüzyon)⁽¹²⁾.

Tümör ile kapsül arasında ince de olsa normal bir tiroid dokusunun izlenmesi tiroid dışı yayılımı dışlamak için güvenilir bir bulgudur. Tiroid kapsülü ile tümör arasında normal doku seçilemiyorsa, bir başka deyişle tümör tiroid kapsülüne direkt temas ediyorsa bu olguların bir kısmında minimal tiroid dışı yayılım tespit edilmektedir (Şekil 4). Kapsül ile ilişkide olan tümör yüzeyi oranı ile ilgili bazı eşik değerler (%25-50) verilmiş olmakla birlikte genelleme yapacak olursak temasta olan yüzey oranı arttıkça tiroid dışı yayılım olasılığı artar.

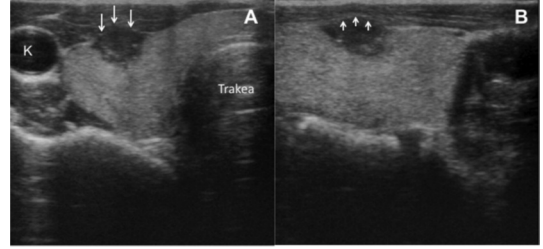
Tiroid dışı yayılım açısından, tümörün kapsülden dışarı doğru protrüzyonu ve kapsül bütünlüğünün tümör çevresinde bozulmuş olması, tümörün kapsüle bitişik olmasından daha önemli bir risk faktörüdür (Şekil 5).



Şekil 4 Sağ lob üst pol yerleşimli klasik tip papiller karsinom (histopatolojik tanı). Yaygın mikrokalsifikasyonlar içeren tümörün ön-arka çapı aksiyal kesitte (A) artmış olarak izlenmektedir. Tümör üst polde geniş alanlarda tiroid kapsülüne bitişik görünümde olup kapsül ile tümör arasında normal tiroid dokusu seçilememektedir. Longitudinal aksya (B) tümörün %50' den fazlası tiroid kapsülüne bitişiktir (oklar). Bu olguda cerrahi sonrası histopatolojik olarak tiroid dışı yayılım, santral ve lateral servikal lenf nodu metastazı gösterilmiştir. K: Ana karotid arter.

Tümör-kapsül ilişkisini belirleyen önemli faktörler tümör boyutu ve yerleşimidir. Doğal olarak tümör boyutu arttıkça potansiyel olarak kapsül ile ilişkide olacak tümör yüzeyi ve tiroid dışı yayılım olasılığı da artmış olacaktır. Yerleşim açısından daha özellikli olan tümörler ise alt ve üst pole oturan tümörler ile isthmik tümörlerdir. Alt/üst pol yerleşimli tümörler çepeçevre ve geniş alanlarda tiroid kapsülüne bitişik olduğundan tiroid dışı yayılım açısından yüksek riskli tümörlerdir. Benzer şekilde isthmik yerleşimli tümörler de, isthmus ince olduğundan, küçük boyutlarda olsalar bile genellikle hem anterior hemde posteriorda tiroid kapsülüne bitişiktirler.

Sonografik değerlendirme tiroid kapsülünün net olarak seçilmesini gerektirdiğinden tümör dışı tiroid dokusunun homojen ve normal ekoda olması değerlendirmeyi kolaylaştırır. Tiroiditli olgularda tümör sınırlarının, tümör ile kapsül arasındaki doku planının ve kapsül bütünlüğünün değerlendirilmesi daha güçtür ve bu durum US'nin duyarlılığını düşürür.



Şekil 5 Sağ lob orta anterior kesiminde yerleşimli klasik tip papiller karsinom (histopatolojik tanı). Anteriorda tiroid kapsülüne bitişik izlenen tümörün aksiyal (A) ve longitudinal (B) kesitlerde ön yüzde protrüzyonu izlenmektedir (oklar). Cerrahi sonrası patolojik incelemede tümörün anteriorda strap kaslara invaze olduğu tespit edilmiştir. K: Ana karotid arter.

Anterior yerleşimli tümörlerin kapsül ile ilişkisini değerlendirmek posterior yerleşimli tümörlere kıyasla daha kolaydır. Özellikle hiperplazik ve/veya multinodüler bezlerde posterior yerleşimli tümörlerin değerlendirilmesi güçleşebilir. Tümörlerin bir kısmında da küme mikrokalsifikasyon ve kaba kalsifikasyonların tümör posteriorunda oluşturdukları akustik gölgelenmeler kapsül ilişkisini değerlendirmeyi zorlaştırır. Tiroid bezi, posteriorda trakeaya serbest yapışır ve bu alanda sonografik olarak değerlendirilebilecek gerçek bir kapsül içermez.

Bu kısıtlılıklara rağmen ideal koşullarda bir US incelemesi tüm tümörlerde tiroid dışı yayılımın değerlendirmek için en iyi görüntüleme yöntemi olarak kabul edilebilir.

Kötü Histopatolojik Tip Değerlendirilmesinde Ultrasonografi : Tiroid nodüllerinin benign/malign ayrıcı tanısında kullanılan sonografik kriterleri tanımlayan çok sayıda araştırma ve derleme mevcuttur. Tek başına sonografik kriterlere dayanarak ayrıcı tanı yapmak olanaklı olmasa da sonografik kriterlerin özenle uygulanması gereksiz biyopsi sayısını azaltmada ve başlangıç biyopsisi benign, yetersiz veya belirsiz (önemi bilinmeyen folliküler lezyon, önemi bilinmeyen atipi, folliküler neoplazi/folliküler neoplazi kuşkusu) olan nodüllerin yönetimine eşsiz bir katkı sağlar. Tanımlanan sonografik malignite kriterleri genellikle tiroid kanserlerinin önemli bir kısmını oluşturan papiller karsinomlar ile ilgilidir. Folliküler neoplazilerin sonografik kriterleri ise papiller karsinomlardan oldukça farklıdır. Yer darlığı nedeniyle

bu sonografik kriterleri geniş biçimde ele almaktansa konuyu kötü histopatolojik tiplerin değerlendirilmesinde US'nin rolü ile sınırlı tutmaya çalışacağız.

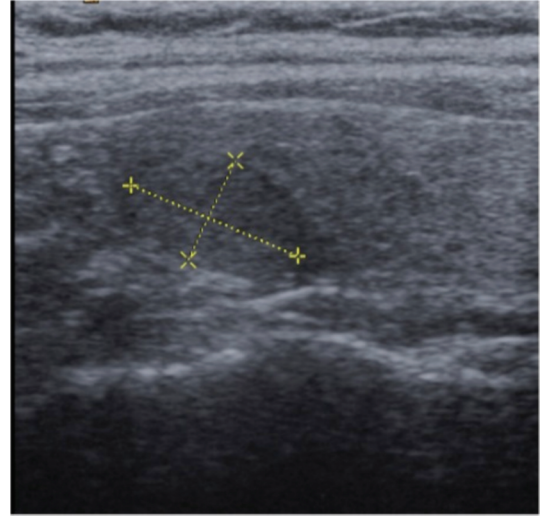
Papiller karsinomlar açısından en değerli sonografik kriterler kenar düzensizliği, mikrokalsifikasyon, ön-arka çap artışı (taller-than-wide) ve sonografik olarak değerlendirilebilen belirgin tiroid dışı yayılım olarak tanımlanabilir. Bunlar dışında ayırıcı tanıda kullanılabilecek daha az değerli sonografik kriterler ise nodülün belirgin hipoeoik olması, solid internal yapı, halo içermemesi, sınır silikliği, kaba kalsifikasyon, nodülün elastik olmaması, nodül içi kanlanma artışı ve refraktif gölgelenme olarak sayılabilir⁽¹⁰⁾.

Foliküler neoplaziler ise farklı sonografik özellikler içerirler ve genellikle benign nodüllere daha çok benzerler. Bunlar sıklıkla paralel yerleşimli, solid, ince düzgün halo içeren, izoeoik veya hipoeoik, kalsifikasyon içermeyen, hakim olarak periferik olmak üzere miks kanlanma örneği gösteren nodüllerdir. Büyük boyutlara ulaştıklarında yaygın küçük kistik alanlar içerebilirler.

Papiller karsinomun agresif varyantları yüksek kolumnar-silindirik, kolumnar, diffüz sklerozan, hobnail/mikropapiller, yaygın foliküler ve solid varyantlardır. Ayrıca başlangıç cerrahi planlama açısından yaygın invaziv foliküler karsinom, medüller karsinom, az diferansiye karsinom (insüler karsinom) ve anaplastik karsinomların sonografik olarak ayırt edilebilmesi klinik önem taşır.

Klinik olarak sağlayacağı katkılar nedeniyle son yıllarda ilgi daha çok histopatolojik tiplerin farklı özelliklerinin tanımlanmasına yoğunlaşmıştır. Malign/benign nodüllerin ayırıcı tanısındaki büyük etkinliğine karşın US'nin kötü histopatolojik tiplerin değerlendirilmesindeki yeri daha sınırlıdır. Bunun nedenleri bir çok histopatolojik alt tipin benzer veya örtüşen sonografik kriterler içermesi ve daha az sıklıkla izlenmeleridir. Geniş serilerde bile kötü histopatolojik tip sayısı sonuç çıkarmaya yetmeyecek kadar azdır. Sınırlı sayıdaki çalışmada histopatolojik alt tipler için sonografik tanımlamalar yapılmış olsa da bunların büyük bir kısmı özgün özellikler değildir. Yine de sonografik olarak bazı histopatolojik alt tipler tahmin edilebilir. Bu küçük katkı bile klinik öneme sahiptir. Çünkü, kötü histopatolojik tiplerin önemli bir kısmı sitolojik inceleme sırasında da tanınamayabilir. Bunun olası nedenleri papiller karsinomların sıklıkla birden fazla komponent içermesi, baskın olan komponentin örneklenmemiş olması ve sitolojik olarak da deneyimin daha sınırlı olmasıdır. Şimdi sonografik olarak bahse değer özellikler içeren histopatolojik tipler değinmek istiyoruz.

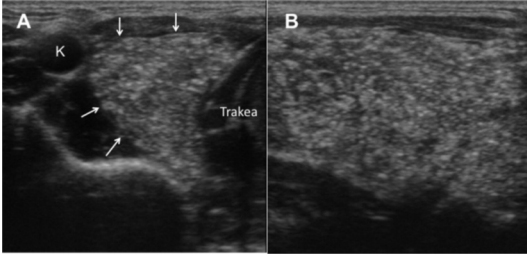
Foliküler varyant papiller karsinom (FVPK): Seyri klasik tip papiller karsinomlardan farklı olmamakla birlikte FVPK'lar sonografik olarak klasik tipten farklı özellikler içerir (Şekil 6). FVPK'ların sonografik özellikleri daha çok foliküler neoplazilere benzer. Ön-arka çap artışı, mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği ve belirgin hipoeoik yapı gibi klasik tip papiller karsinomda daha sık izlenen sonografik özellikler FVPK'larda daha az sıklıkla izlenir. Diğer yandan FVPK'larda oval şekil (paralel yerleşim), halo, izoeojenite/hafif hipoeojenite ve düzgün sınır daha sık izlenen sonografik özelliklerdir⁽¹³⁾.



Şekil. 6 Longitudinal kesitte lob alt posterior kesiminde izlenen foliküler varyant papiller karsinom (histopatolojik tanı). Tümör sonografik olarak silik halolu, paralel yerleşimli, hafif hipoeoik/izoeoik ve solid kompozisyonda izlenmektedir. Doppler incelemede periferik vaskularizasyon gösteren nodül sonografik olarak daha çok benign bir nodülün özelliğini göstermektedir.

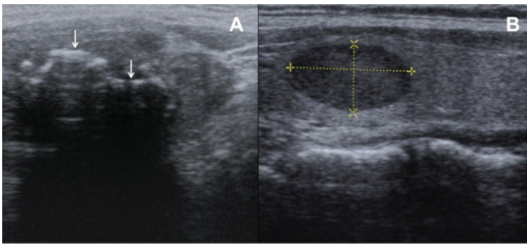
Diffüz sklerozan varyant papiller karsinom (DFVPK): DSVPK özellikle pediatrik/genç yaş grubunda daha sık rastlanan ve tiroid dışı yayılım, nodal ve uzak metastaz gibi kötü prognostik bulguların daha sık izlendiği bir varyanttır⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Bir lobu veya tüm tiroid bezini tutabilir. Mikrokalsifikasyon o kadar belirgindir ki sonografik görünümü kar fırtınasına benzetilir (Şekil 7). Tümör sınırları silik, ekosu değişken ve genel olarak solid yapıdadır. Sıklıkla nodal metastaz eşlik eder ve lenf nodularında da baskın özellik mikrokalsifikasyondur. Belirgin kitle oluşturmaksızın diffüz olarak tiroid bezini tutması ve sıklıkla Tiroglobulin (Tg) antikorlarının kuvvetli pozitifliği nedeniyle kronik tiroiditleri taklit edebilir. Bu sonografik özelliklerin histopatolojik karşılığı papiller karsinoma eşlik eden çok yaygın psammom cisim-

ciği ve lenfositik infiltrasyondur. Cerrahi sırasında her iki lobun sert ve fibrotik yapıda olması bu varyant açı-
sından şüphe uyandırabilir.



Şekil 7 Aksiyal (A) ve longitudinal (B) kesitte tüm lobu tutan diffüz sklerozan varyant papiller karsinom. Tümörün sonografik olarak baskın özelliği tüm tiroid parankimini diffüz olarak tutmuş olan mikrokalsifikasyondur. Bu özellik bilinmez ise diffüz parankimal patolojiler ile karıştırılabilir.

Medüller karsinom: Daha geniş cerrahi yaklaşım gerektirdiklerinden medüller karsinomların preoperatif olarak tanınması önemlidir. Hemen tümü aspirasyon biyopsileri ile malignite tanısı almakla birlikte bir grup hastada sitolojik olarak papiller karsinomlardan ayırt edilmeleri mümkün olmayabilir(16). Şüpheli olgularda nodül aspiratında veya serumda kalsitonin ölçümü ayırıcı tanıya büyük katkı sağlar. Sonografik olarak medüller karsinomların ayırt edici özellikleri olmasa da sık izlenen özellikleri vardır. Medüller karsinomlar sıklıkla halosuz, belirgin hipoekoik ve solid nodüller olarak izlenir. Mikrokalsifikasyon ve kaba internal kalsifikasyonlar içerebilir. Medüller karsinomların gösterdikleri sonografik özellikler boyut ile de ilişkilidir. Küçük medüller karsinomlar (<1 cm) ön-arka çap artışı ve sınır düzensizliği gibi papiller karsinomlarda daha sık izlenen sonografik özellikler gösterir. Büyük medüller karsinomlar ise düzgün sınırlı, hipoekoik, oval şekilli nodüller şeklinde izlenebilirler. Görünüm özellikleri sonografik olarak orta risk grubu nodüllere benzer. Medüller karsinomlar için tipik sayılabilecek ve papiller karsinomlarda pek izlenmeyen kaba internal kalsifikasyonlar (Şekil 8) büyük tümörlerde daha sık izlenirler⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.



Şekil 8 (A) Lobun hemen tümünü kaplayan ve lamellar tarzda kaba internal kalsifikasyonlar içeren tiroid medüller karsinomu (histopatolojik tanı). (B) Halosuz, belirgin hipoekoik, solid ve oval şekilli tiroid medüller karsinom olgusu (histopatolojik tanı).

Yaygın invaziv folliküler karsinomlar: Folliküler karsinomlar, papiller karsinomlardan farklı sonografik özellikler içerir. Daha önce özetlediğimiz bu sonografik özellikler folliküler adenom ve karsinomlar için benzerdir. Yaygın invaziv folliküler karsinomların ayırıcı tanısında güvenilir sonografik kriterler yoktur. Bir seride koalesan nodülleri düşündürülen dut benzeri internal yapı yaygın invaziv folliküler karsinomlar için faydalı olabilecek sonografik bir kriter olarak tanımlanmıştır. Yine aynı çalışmada daha mantıklı sayılabilecek diğer bir kriter ise 5.5 cm'den büyük boyut olarak sunulmuştur.

Yukarıda tanımlananlar dışında kötü histopatolojik tipler için ayırt edici sonografik kriterler bulunmamaktadır. Ancak genel olarak kötü histopatolojik tiplerin ortak bazı sonografik özelliklerinden bahsedilebilir. Bu tümörlerde kenar düzensizliği ve infiltratif sınırlar, tiroid dışı yayılım ve nodal metastaz sık izlenen bulgulardır.

Lenf Nodu Metastazının Değerlendirilmesinde Ultrasonografi : Tiroid kanserlerinin en büyük kısmını oluşturan papiller karsinomlar en sık bölgesel lenf nodu metastazı yaparlar. Bu nedenle tiroid bezinin US değerlendirmesi her zaman bölgesel lenf nodlarını da kapsamaktadır. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde en duyarlı yöntem US'dir. US'nin özgüllüğü biyopsi ile kombine edildiğinde %90'ların üzerindedir.

Lenf nodlarının değerlendirilmesi nodüllerin değerlendirilmesine kıyasla daha fazla deneyim gerektirir. Metastatik lenf nodlarının ayırıcı tanısında güvenilir bazı kriterler olmakla birlikte kullanılan kriterlerin önemli bir kısmı zayıf kriterdir. Zayıf sonografik kriterlere dayalı olarak metastatik lenf nodlarını reaktif lenf nodlarından ayırt etmek çoğu zaman mümkün olmaz. Bu nedenle lenf nodları değerlendirilirken tüm klinik veriler dikkate alınmalıdır. Başka bir deyişle, lenf nodlarının sonografik olarak değerlendirilmesi önemli bir oranda klinik bir yaklaşım içermek zorundadır.

Tiroid kanserlerinde lenf nodu metastazı yönünden klinik risk faktörleri tümör boyutu, multifokalite, kapsül invazyonu, kötü histopatolojik tip, erkek cinsiyet ve pediatrik yaş grubu olarak sayılabilir⁽²⁰⁾. Nodal metastaz ile tümör boyutu arasındaki bilinen ilişkiye karşın nadir de olsa primer tümör sonografik olarak seçilemeyecek kadar küçük boyutlarda iken nodal metastaz yapabilir.

Lenf nodlarının yerleşimi bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Santral bölge ve alt servikal zincir (segment IV) genellikle tümörlerin erken lenfatik metastaz bölgeleridir. İstisnaları olmakla birlikte tümörler öncelikle ipsilateral santral lenf nodlarına ulaşırlar. İstistik tümörler her iki tarafa da metastaz yapabilir. Santral lenf nodu metastazı sonrası ipsilateral lateral servikal

metastaz beklenir. Bu nedenle lateral servikal lenf nodu metastazı olanlarda santral kompartman diseksiyonu rutin olarak önerilmektedir. Üst pol yerleşimli tümörler ise santral kompartmanı atlayarak doğrudan lateral servikal lenf nodlarına ve alt servikal lenf nodlarını atlayarak doğrudan üst servikal lenf nodlarına (segment II) metastaz yapabilir. Zayıf sonografik kriterler içerse bile klinik olarak önemli yerleşimdeki lenf nodları ileri incelemeyi hak ederler.

Metastatik lenf nodları için diğer bir kriter boyuttur. Genellemenin yapılacağı olursa lenf nodu boyutu arttıkça metastaz olasılığı artar. Ancak, tiroid kanserli olgularda bile lenf nodlarının büyük bir kısmı reaktif lenf nodlarıdır. Hangi boyutun patolojik kabul edileceği belirsizdir ve ayırıcı tanıda güvenilir bir bulgu değildir. Eşik boyut ne kadar küçük seçilirse duyarlılık o kadar yüksek, özgüllük ise o kadar düşük olur. Metastaz için belli bir boyutu kriter almak yerine izlemde lenf nodu boyutunda artış daha anlamlı kabul edilebilir.

Kenar keskinliği de metastatik lenf nodlarının ayırıcı tanısında kullanılan zayıf kriterlerden birisidir. Lenf nodlarının büyük bir kısmı iyi sınırlıdır. Sınırların çevre dokulardan net ayırt edilememesi kapsül dışı yayılım için bir risk faktörü olarak kabul edilir.

Lenf nodları ile ilgili en sık rapor edilen şüpheli bulgu sinüs ekojenitesinin kaybolmasıdır. Sinüs ekojenitesi multipl medüller sinüslerden oluşan ve perinodal yağ dokusu ile devam eden intranodüler lineer ekojenitedir. Sinüs ekojenitesi 5 mm'den büyük lenf nodlarının çok büyük bir kısmında seçilir. Tümör trombüslerinin öncelikle sinüsten başlaması nedeniyle en erken bulgu olarak sinüs ekojenitesinin silinmesi beklenir. Ancak, sinüs ekojenitesinin seçilmesi lenf nodunun benign olduğu anlamına gelmeyeceği gibi sinüs ekojenitesinin silinmesi de güvenilir bir malignite kriteri sayılmaz.

Metastatik lenf nodları genellikle yuvarlaklaşırken, reaktif lenf nodları oval şekillidir. Kısa/uzun aks oranının 0.5'in üzerinde olması veya uzun/kısa aks oranının 1.5'dan az olması lenf nodunun yuvarlaklığının arttığını gösterir. Submandibuler ve parotis içi lenf bezleri genel olarak daha yuvarlak görünümde olabilir, bu durum metastaz şüphesi uyandırmamalıdır. Juguler zincir ve santral kompartmandaki yuvarlak lenf nodları boyutları küçük bile olsa metastaz yönünden kuşkuyla kabul edilmelidir.

Lenf nodlarında mikrokalsifikasyon nadir, ancak kuvvetli metastatik kriterlerden birisidir ve özellikle papiller karsinom metastazları için oldukça tipik bir bulgudur (Şekil 9). Daha az sıklıkla medüller karsinom nodal metastazlarında da mikrokalsifikasyon izlenebilir.

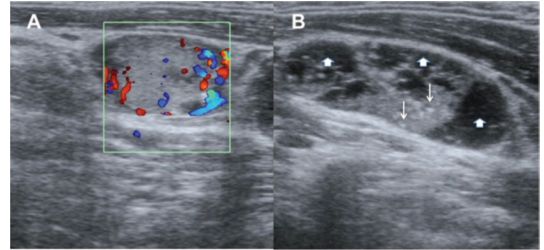
Bu bulgu metastaz dışında tüberküloz lenfadenitinde izlenebilir. Lenf nodlarında mikrokalsifikasyon her zaman ileri inceleme gerektirir ve öncelikle tiroid karsinomu metastazı yönünden şüphe uyandırmalıdır.

Lenf nodlarında izlenen periferik kalsifikasyon ise daha az bilinen bir konudur. Sıklıkla periferik kalsifikasyon gösteren küçük lenf nodları benign nedenlerle izlenir.

Lenf nodlarında kistik dejenerasyon intranodal nekrozu gösterir ve boyuttan bağımsız önemli bir faktördür. Oldukça ciddi bir metastaz bulgusudur ve mikrokalsifikasyon gibi tüberküloz lenfadenitinde de izlenir.

Lenf nodlarının ekojenitesi de metastaz ayırıcı tanısında önemlidir. Metastatik lenf nodları sıklıkla çevre dokulara göre daha hipoeoik olarak izlenirler. Sadece tiroid kanserlerine özgü olarak metastatik lenf nodları tiroglobulin birikimine bağlı olarak eko artışı gösterirler. Lenf nodlarının tiroid ekosuna benzer bir ekoda izlenmesi tiroid karsinomu metastazı için oldukça spesifik bir bulgudur.

Tiroid nodüllerinin aksine lenf nodlarının kanlanma paterni ayırıcı tanıya önemli katkı sağlayabilir. Normal ve reaktif lenf nodları ya hiliar kanlanma gösterir veya avasküler olarak izlenirler. Tümör infiltrasyonu sonrası fizyolojik hiliar kanlanma bozulur. Tümör infiltrasyonu ve anjiogeneze bağlı olarak metastatik lenf nodlarında periferik veya miks kanlanma örneği izlenir.



Şekil 9 Kuvvetli metastatik kriterler içeren lenf nodu örnekleri. (A) Ekosu ve yuvarlaklık indeksi artmış, periferik kanlanma örneği gösteren metastatik lenf nodu (histopatolojik tanı). (B) Solid kistik alanlar içeren (kalın ok) metastatik lenf nodu (histopatolojik tanı). Özellikle tiroid ekojenitesi ve mikrokalsifikasyon tiroid kanserlerinin nodal metastazlarını diğer nodal metastazlardan ayıran özgüllüğü yüksek kriterlerdir.

Santral ve lateral servikal lenf nodları için farklı sonografik özellikler tanımlanmamıştır. Genel olarak literatürde santral lenf nodlarının değerlendirilmesinde US'nin duyarlılığının lateral servikale kıyasla daha düşük olduğuna yer verilir⁽²¹⁾. Bunun en önemli nedeni tiroid bezinin preoperatif dönemde santral kompartmanı değerlendirmeyi zorlaştırmasıdır. Özellikle iri nodüler guatrlar santral pencereyi önemli oranda daraltır. Benzer

şekilde ekstansiyon kısıtlılığı olanlarda da santral kompartmanın değerlendirilmesi daha güçtür. Tiroid kanseri ile kronik tiroiditin birlikteliği de santral kompartman lenf nodlarının değerlendirilmesinde önemli bir kısıtlayıcı faktördür. Kronik tiroiditli olguların önemli bir kısmında lateral ve santral kompartmanda benign hiperplastik lenfadenopati sık izlenir⁽²²⁾. Bu nedenle tiroiditli olgularda US'nin nodal değerlendirmede duyarlılığı daha düşüktür. Santral kompartmandaki metastatik lenf nodlarında tipik sonografik özelliklerin daha az izlendiğini söyleyebiliriz. Bu durum lateral ve santral kompartmandaki lenf nodlarının değerlendirilmesindeki farklılıklardan birisidir. Genellikle santral lenf nodları çok iri boyutlara ulaşmaz ve kistik değişiklik, mikrokalsifikasyon gibi tipik özellikler daha az sıklıkla izlenir. Deneyimlerimize dayanarak tiroiditi olmayan malign olgularda santral kompartmanda izlenen lenf nodlarının tipik özellikler içermese bile boyutuna bakılmaksızın potansiyel olarak metastatik kabul edilmesini öneriyoruz. Diğer yandan tiroiditli olgularda santral kompartmanda büyük boyutlara ulaşan lenf nodlarının bile önemli bir kısmı reaktif olacaktır. Santral kompartmandaki şüpheli lenf nodlarının aspirasyon biyopsisi ile ileri tetkiki yerine tiroidektomi ile birlikte santral diseksiyon yapılması daha güvenilir bir yaklaşımdır.

Özetle, lenf nodlarının metastaz yönünden kuvvetli kriterleri mikrokalsifikasyon, tiroid ekojenitesi, kistik dejenerasyon ve patolojik kanlanmadır. Sayılan diğer sonografik kriterler ise zayıf kriter sayılabilir. Özellikle tiroid ekojenitesi ve mikrokalsifikasyon tiroid kanserlerinin nodal metastazlarını diğer nodal metastazlardan ayıran özgülüğü yüksek kriterlerdir.

2. İzlemde Ultrasonografinin Yeri :

Tiroid kanserlerinde rutin izlemde en sık kullanılan yöntemler serum Tg ölçümleri, US ve I-131 tüm vücut taramadır. İzlemde çok büyük bir hasta grubunda bu testler klinik sorunu aydınlatmak için yeterli olur. Bunlar dışında tiroid kanserli hastaların takibinde en sık başvurulan görüntüleme F-18 FDG PET'tir. Sonografik olarak değerlendirilmesi zor olan bölgelerde nodal hastalık araştırılması için BT ve MRG gibi anatomik görüntüleme yöntemleri de zaman zaman izlemde kullanılabilir. Diğer modaliteler üzerinde durmadan burada konuyu US ile sınırlı tutacağız.

Tiroid kanserlerinin çok büyük bir çoğunluğunu oluşturan papiller karsinomların rekürrensleri hemen her zaman servikal lenf nodlarında izlenir. Rekürrenslerin en önemli nedeni rezidüel lenf nodlarıdır⁽²³⁾. Servikal lenf nodlarının değerlendirilmesindeki tek başına en değerli görüntüleme yöntemi US'dir. Gerektiğinde US eşliğinde girişim yapma kolaylığı da onu popüler yapan nedenlerdendir.

US izlemde rezidüel tiroid dokusunun araştırılmasında da kullanılmakla birlikte izlemdeki asıl yeri lenf nodlarının değerlendirilmesidir. Daha önce de değindiğimiz gibi bu değerlendirme tek başına US değerlendirmesi olarak görülmemelidir. Bir çok nedenle lenf nodlarının değerlendirilmesi klinik bir bakış açısı ile yapılmak zorundadır. Klinik şüphe düşüken atipik görünen lenf nodlarının sadece takip edilmesi yeterli olurken kinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda ise normal görünümlü lenf nodlarının bile ileri tetkiki gerekebilir. Günlük pratikte en sık karşılaşılan durum sonografik incelemeyi yapan uzmanların tümörün yerleşim ve histopatolojik özellikleri, başlangıçtaki nodal durum ve serum Tg düzeyleri gibi kritik öneme sahip klinik bilgiler olmaksızın hastaları değerlendirmek zorunda kalmasıdır. Buna bir de tiroid kanserleri konusunda sınırlı deneyim eklenirse metastaz atlama kaygısı ile çoğu zaman klinik önemi olmayan birçok lenf noduna vurgu yapılmakta veya bulgular pek de yönlendirici olmayan şekilde raporlanabilmektedir. Bu durum önemli patolojilerin atlanması veya önemsiz lenf nodlarının ileri tetkiki ile gereksiz kaygı ve maliyet oluşturulması ile sonuçlanabilir. Dolayısı ile US, yeterli bilgi ve deneyim yok ise hasta takibine katkı sağlamadığı gibi tanısız anlamda kargaşaya da neden olabilir. Daha önce ablasyon yapılmayan olgularda bu etki daha belirgindir. Çünkü bu olgularda Tg için eşik değeri olmadığı gibi RAİ tarama da yapılmaz. Bu hastaların takibindeki en önemli enstrüman olduğu için US ile ilgili hataların doğuracağı sonuçlar daha önemli olabilir.

Sonuç olarak; US tiroid kanserlerinin başlangıç evrelemesi ve izleminde en önemli yöntemlerden biri haline gelmiştir. Operatöre bağlı ve subjektif olmasına karşın US hala hasta yönetimine katkı sağlayan en önemli yöntemlerden biridir.

KAYNAKLAR

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010
2. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1979;15:1033-41.
3. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102:1088-95.
4. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104:947-53.
5. Hay I, Bergstralh E, Goellner J, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114:105-7.
6. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
7. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
8. Tran T, Sundaram CP, Bahler CD, et al; Correcting the Shrinkage Effects of Formalin Fixation and Tissue Processing for Renal Tumors: toward Standardization of Pathological Reporting of Tumor Size. *J Cancer*. 2015 2; 6:759-66.
9. Bachar G, Buda I, Cohen M, et al. Size discrepancy between sonographic and pathological evaluation of solitary papillary thyroid carcinoma. *Eur J Radiol*. 2013; 82:1899-903.
10. Ilgan S, Emer MÖ, Şengezer T. Tiroid kanseri tanı ve takibinde ultrasonografinin artan rolü. *Türkiye Klinikleri J.E.N.T.-Special Topics* 2014; 7:20-8
11. Ghossein R. Update to the College of American Pathologists reporting on thyroid carcinomas. *Head Neck Pathol*. 2009; 3:86-93.
12. Lee CY, Kim SJ, Ko KR, et al. Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography. *J Ultrasound Med*. 2014; 33:231-8.
13. Kim DS, Kim JH, Na DG, et al. Sonographic features of follicular variant papillary thyroid carcinomas in comparison with conventional papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med*. 2009; 28:1685-92.
14. Lee JH, Shin JH, Lee HW, et al. Sonographic and cytopathologic correlation of papillary thyroid carcinoma variants. *J Ultrasound Med*. 2015; 34:1-15.
15. Roman S, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013; 25:33-8.
16. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58:667-700.
17. Wolinski K, Rewaj-Losyk M, Ruchala M. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas--a systematic review and meta-analysis *Endokrynol Pol*. 2014; 65:314-8.
18. Zhou L, Chen B, Zhao M, et al. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas according to tumor size: comparison with papillary thyroid carcinomas. *J Ultrasound Med*. 2015; 34:1003-9.
19. Shin JH, Han BK, Ko EY, et al. Differentiation of widely invasive and minimally invasive follicular thyroid carcinoma with sonography. *Eur J Radiol*. 2010; 74:453-7.
20. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008; 8:48-56.
21. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, et al. The accuracy of (18)[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2010 Nov;34(11):2564-9.
22. Yoo YH, Kim JA, Son EJ, et al. Sonographic findings predictive of central lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: influence of associated chronic lymphocytic thyroiditis on the diagnostic performance of sonography. *J Ultrasound Med*. 2013; 32:2145-51.
23. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, et al. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope*. 2003; 113:2102-7.



TİROİT KANSERLERİNDE PET GÖRÜNTÜLEME

Dr. Metin Hallaç, Dr. Betül Vatankulu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet:

Bu makalenin amacı tiroit kanserlerinde FDG-PET/BT görüntülemenin yerini değerlendirmek olup bu amaçla diferansiye tiroit kanserleri ayrıntılı olarak tartışıldıktan sonra Hürthle hücreli tiroit kanserleri, anaplastik tiroit kanserleri ve medüller tiroit kanserlerindeki FDG-PET/BT'nin rolü de kısaca gözden geçirilmiştir. Ayrıca tiroit kanserlerinde FDG dışı PET/BT radyofarmasötiklerine de kısaca değinilmiştir. Sonuç olarak ise PET/BT görüntüleme, uygun klinik endikasyonun belirlenmesi ve uygun radyofarmasötiğin seçilmesi ile tiroit kanserlerinin görüntülenmesinde dolayısıyla da uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde değerli bir görüntüleme yöntemidir.

Summary:

The purpose of this article to asses the role of FDG-PET/CT in thyroid cancer. Additionally for this aim, the role of FDG-PET/CT imaging in the hurthle cell thyroid cancer, anaplastic thyroid cancer and medullary thyroid cancer are debated a brief review after the differential thyroid cancer is discussed in detail. Also the non-FDG radiopharmaceutical discussed briefly in thyroid cancer. As a result, PET/CT imaging is a valuable detection method for thyroid cancer with selection of appropriate clinical indication and radiopharmaceutical.

Fluorodeoksiglukoz (FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) & Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) insan solid tümörlerinin büyük bir çoğunluğunda şüpheli lezyonlarda benin-malin ayırıcı tanısı, bilinen malin lezyonların inisiyal evrelemesi, malin lezyonların tedavi sonrası yeniden evrelemesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, nüks-metastaz araştırması vb. endikasyonlarla yaygın olarak kullanılan değerli bir görüntüleme yöntemidir. Bu makalede FDG-PET görüntülemenin (günümüzde BT ile entegre edilmiş sistemlerin kullanılıyor olması nedeniyle güncel adı ile FDG-PET/BT) tiroit kanserlerindeki değerinin tartışılması, kısmen de tiroit kanserlerinde kullanım potansiyeli olan yeni geliştirilmiş PET radyofarmasötiklerine kısa da olsa değinilmesi amaçlanmıştır.

Tiroit kanserlerinin tanı ve takibinde kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (US), BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tiroit glandının yapısı-anatomisi ve yakın çevresindeki dokularla ilişkisi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Ultrasonografi uygulaması ve ulaşılması kolay, aynı zamanda iyonize radyasyon içermeyen, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile kombine kullanıma uygun, şüpheli tiroit lezyonlarının tanısındaki doğruluğu yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenlerle tiroit lezyonlarının değerlendirmesinde ilk seçilecek görüntüleme yöntemi olup American Thyroid Association (ATA) tarafından operasyon öncesi karşı tiroit lobunun ve servikal lenf nodlarının değerlendirmesi amacıyla ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. Bununla birlikte kullanıcıya bağımlı olması, özellikle tiroit glandının

mevcut olduğu olgularda santral kompartmandaki lenf nodları olmak üzere metastatik servikal lenf nodlarının tanısındaki-ayırıcı tanısındaki zayıflıkları ve retrosternal-posterior mediastinal alanların değerlendirmesindeki yetersizliği gibi limitasyonları mevcuttur.

Bilgisayarlı tomografi ve MR özellikle lokal olarak ilerlemiş tiroit kanserlerinde tümörün çevre dokularla ilişkisinin değerlendirilmesi ve servikal metastatik lenf nodlarının belirlenmesindeki katkıları nedeniyle cerrahi planlamada yararlı olabilmektedir. Choi ve ark'larının çalışmasında tiroit kanserlerinde bilateral tiroit tutulumunun değerlendirmesinde US'nin duyarlılığı (%87,0) BT'den (%49,3) yüksek ($p<0.001$) bulunmuştur. Benzer şekilde T evrelemede US'nin doğruluğunun BT'den üstün olduğu görülmüştür ($p<0.01$). Buna karşılık tiroit glandının mevcut olduğu olgularda zon 6'daki metastatik lenf nodlarının saptanmasında BT'nin duyarlılığı ((%66,7) US'den (%53,2) yüksek olarak bildirilmiştir ($p=0.04$)⁽²⁾. Bununla birlikte iyonize radyasyon içermesi, daha da önemlisi BT görüntülemesinde iyotlu kontrast maddelerin kullanılmasının tanısal açıdan son derecede önemli olması ve bu durumun operasyon sonrası muhtemel radyoaktif iyot kullanımını engelleyebilmesi-geciktirebilmesi önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır. Buna karşılık MR iyonize radyasyon içermemesi, iyotlu kontrast maddelere gerek duyulmaması ve trakea-diğer çevre organlara invazyonun gösterilmesindeki üstünlükleri nedeniyle üstün bir görüntüleme modalitesi olarak gözükmektedir. Bununla birlikte özellikle servikal lenf nodu metastazlarındaki sinyal değişikliklerinin non-spesifik olması ve görüntülemenin nispeten uzun sürmesi dezavantajdır.

Tiroit Kanserlerinde FDG-PET/BT

Tiroit nodüllerinin-lezyonlarının ayırıcı tanısında FDG-PET/BT: Bu konuya geçmeden önce tiroit kanseri dışı endikasyonlarla PET/BT görüntülemesi yapılan hastalarda insidental olarak izlenen diffüz veya fokal artmış FDG tutulumlarının anlamı üzerinde durmak istiyoruz. Tiroit glandında fokal artmış FDG tutulumu olguların %1-2'sinde görülürken, diffüz artmış FDG tutulumu yaklaşık olarak %2'sinde görülmektedir⁽³⁻⁵⁾. ATA kılavuzunda tiroit glandındaki diffüz artmış FDG tutulumlarının tiroititlerle ilişkili olduğu ve ilave görüntüleme yöntemlerine veya İİAB'ye gerek olmadığı belirtilmiştir⁽¹⁾. Diğer taraftan fokal artmış FDG tutulumlarında olguların yaklaşık %35'inin malin olabileceği bildirilmiştir⁽³⁾. ATA kılavuzunda bu lezyonlardan boyutunun 1 cm'den küçük olanların İİAB uygulanma kriterini karşılamadığı için ultrasonografik olarak yüksek riskli no-

düller gibi takip edilmesi, boyutunun 1 cm'den büyük olan nodüllerde ise İİAB yapılması önerilmektedir⁽¹⁾.

İnce iğne aspirasyon biyopsi sonucunun indeterminate olduğu olgularda tiroit nodülünün ayırıcı tanısında FDG-PET/BT'nin rolü tartışmalıdır. Bu konuyu içeren 5'i prospektif olmak üzere toplam 7 çalışmadan oluşan bir meta-analizde indeterminant nodüllerdeki kanser prevalansı %26 olarak bildirilmiş olup, bu lezyonların ayırıcı tanısında FDG-PET'in duyarlılığı %89, özgüllüğü %55, pozitif prediktif değeri %41, negatif prediktif değeri %93 olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. Buna karşılık 56 hastadan oluşan diğer bir prospektif çalışmada ise tiroit nodülünden yapılan İİAB sonucunun indeterminant olarak tanımlandığı olgularda lezyon ayırıcı tanısı açısından FDG-PET/BT'nin gerek tanıda, gerekse risk değerlendirmesinde anlamlı bir katkısının olmadığı bildirilmiştir. Bu bilgiler de dikkate alınarak ATA kılavuzunda İİAB sonucunun indeterminant olarak tanımlandığı tiroit nodüllerinin ayırıcı tanısı amacıyla FDG-PET/BT'nin kullanılması önerilmemektedir⁽¹⁾.

Diferansiyel Tiroit Kanserlerinde FDG-PET/BT

Diferansiyel tiroit kanserlerinde (DTK) tümörün saptanmasında, evrelemede ve tedavi planlamasında iyot-131 (I-131) tüm vücut sintigrafisi en etkin görüntüleme metodudur⁽⁷⁾. İyot-131 tüm vücut sintigrafisi ile lezyonların iyodin tutulum-afinitesi üzerinden tiroit tümörü hücrelerinin diferansiyasyonu hakkında da bilgi edinilebileceği gibi bakiye tiroit dokusunun gösterilmesi ve metastazlarının belirlenmesi de mümkündür. Buna karşılık diferansiyel tiroit kanserlerinin büyük bir çoğu yavaş büyüyen tümörler olup FDG tutulumlarının-afinitelerinin de düşük olması nedeniyle inisiyal tanıda FDG-PET/BT'nin yeri yoktur⁽⁸⁾.

Diferansiyel tiroit kanserlerinin preoperatif değerlendirmesinde özellikle klinik olarak lokal ileri evre olduğu düşünülen tümörlerde ve klinik olarak belirgin multiple lenf nodları-bulky lenfadenomegalileri (LAP) bulunan olgularda US'ye ek olarak BT-MR gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri de önerilmektedir⁽¹⁾. Patolojik olarak doğrulanmış tiroit papiller ca tanılı 299 hastadan oluşan ve preoperatif US ve BT yapılan bir çalışmada ekstratoral yayılımın ve multifokal-bilobar hastalığın gösterilmesinde US, BT'den üstün bulunmuştur ($p<0.05$). Lateral kompartmandaki lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde de US'nin duyarlılığı BT'den üstün olarak bildirilmiştir ($p=0.01$)⁽²⁾. Buna karşılık santral ve lateral kompartmandaki lenf nodu metastazlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada BT'nin duyarlılığı (%77), US'un duyarlılığından (%62) yüksek bulunmuştur ($p=0.002$)⁽⁹⁾. Servikal lenf nodu metastazlarının göster-

rilmesinde MR ve FDG-PET'in duyarlılığı düşük olup %30-40'lar düzeyindedir⁽¹⁰⁾. Diğer taraftan DTK'larda inisiyal tanı anında uzak metastaz olma olasılığı düşük olup bu konu hakkındaki nispeten eski bir çalışmada bu oran %1-4 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte preoperatif FDG-PET/BT ile olguların bazılarında beklenmedik servikal-mediastinal lenf nodu metastazları ile uzak metastazların gösterilebilmesi cerrahi yaklaşımı önemli ölçüde etkileyebilir. Buna karşılık enflmatuar proseslerin özgüllüğü önemli ölçüde düşürdüğü de dikkate alındığında histopatolojik olarak bilinen tiroit kanserlerinin inisiyal değerlendirmesinde ATA klavuzunda FDG-PET/BT önerilmemiştir.

Diferansiye tiroit kanserleri genel olarak iyi prognoza ve yüksek survi oranlarına sahip olmasına karşılık olguların yaklaşık %20'sinde tiroit yatağında lokal nüks veya servikal-mediastinal lenf nodu metastazı gelişebilmekte bunun yanı sıra yaklaşık %5-10 olguda başlıca akciğer, kemik ve beyin olmak üzere uzak metastazlar izlenebilmektedir⁽¹¹⁾. Diferansiye tiroit kanserlerinde tümör nüksü olguların çoğunluğunda tanıdan sonraki ilk 1 yıl içerisinde izlenmekle birlikte inisiyal tedaviden 10 yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle özellikle yüksek riskli olgularda olmak üzere tümör-nod-metastaz (TNM) klasifikasyonu yansısı tümör histolojisi, vasküler invazyon, tedavi sonrası I-131 tüm vücut sintigrafisi bulguları vb. dikkate alınarak) uzun dönem takip gerekmektedir. Tümör nüksünün ve uzak metastazların gösterilmesi en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından son derecede önemli olup surviyi etkileyen önemli bir parametredir^(12, 13). Serum tiroglobulin (Tg) seviyesinin ve Tg antikoru düzeylerinin izlenmesi ile boyun US ve I-131 tüm vücut sintigrafisi postoperatif takipte kullanılan tanısal algoritmayı oluşturmaktadırlar⁽¹³⁾.

Tiroit kanserlerinin nüks-metastazlarının araştırılmasında serum Tg seviyesi ölçümü oldukça duyarlı ve özgül bir yöntem olmasına karşılık bu sayede lezyonun lokalizasyonu mümkün değildir. Boyun US tiroit yatağındaki nükslerin gösterilmesinde ve servikal metastazların belirlenmesinde oldukça duyarlı bir yöntem olması nedeniyle tiroit kanserlerinin takibinde kullanılan temel modalitelerden bir tanesidir^(1, 14, 15). Bununla birlikte boyun US ile vücudun diğer kısımlarındaki olası metastatik lezyonlar gösterilemez. Ultrasonografi ile ayrıca cerrahi sonrası anatomik yapının değiştiği durumlarda skar dokusu ile nüks tümör ayırıcı tanısı ve non-spesifik lenf nodu büyümesi ile metastatik lenf nodu büyümesi ayırıcı tanısı her zaman kesin olarak yapılamaz.

Serum Tg seviyesi yüksekliği saptanan ve boyun US bulguları negatif olan olgularda I-131 tüm vücut sinti-

grafisi ile lokal nüks ve uzak metastazlar gösterilerek sonraki olası yüksek doz I-131 tedavisi planlanabilir. Bununla birlikte olguların yaklaşık %10-20'sinde serum Tg yüksekliği izlenmesine rağmen I-131 tüm vücut sintigrafisinde her hangi bir bulgu izlenmeyebilir. Bu durum muhtemelen tümör hücrelerinin diferansiyasyonunun kötü yöne kayması (dediferansiyasyon) ve iyot konsantrasyonunu yeteneklerini kaybetmelerinden kaynaklanmaktadır⁽¹⁶⁾. İyot negatif nüks-metastatik tiroit kanserlerinde, küratif tek tedavi seçeneğinin cerrahi olması ve bu lezyonların aynı zamanda daha agresif seyretmeleri nedeniyle, kesin lokalizasyonlarının yapılması son derecede önemlidir⁽¹¹⁾.

Diferansiye tiroit kanserlerinde FDG-PET'in asıl yararlı olduğu hasta grubunun serum Tg seviyesinde yükselme izlenmesine rağmen I-131 tüm vücut sintigrafisinin negatif olduğu ve nüks-metastatik lezyonların gösterilmesinin amaçlandığı olgulardan oluştuğu düşünülmekte olup bu hasta grubu günümüzde FDG-PET/BT görüntülemenin en sık endikasyonunu oluşturmaktadır^(17, 18). Diferansiye tiroit kanserinde diferansiyasyon iyi yöne kaydığı olgularda prognoz iyi ve radyoiyot tutulumu yüksek iken dediferansiye olgularda prognoz kötüleşmekte, hastalık daha agresif seyretmekte, lezyonların radyoiyot tutulumu azalmakta buna karşılık glukoz metabolizmaları dolayısıyla FDG tutulumları yükselmektedir^(19, 20).

Serum Tg seviyesi yüksek ancak I-131 tüm vücut sintigrafisinin negatif olduğu DTK'lerde FDG-PET/BT'nin yerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Birkaç çalışmada PET/BT görüntülemenin, boyun US ve BT'si ile toraks BT'sine katkısının az olduğu iddia edilmiştir^(17, 18). Buna karşılık Dong ve ark.'larının 25 çalışmadan oluşan ve toplam 789 hastayı içeren meta-analizlerinde nüks-metastatik lezyonların saptanmasında FDG-PET/BT'nin genel duyarlılığı %83.5 (%50-%100), özgüllüğü %84.3 (%42-%100) olarak bulunmuştur⁽²¹⁾. Bu konudaki 12 çalışmayı içeren başka bir meta-analizde ise nüks lezyonların saptanmasındaki duyarlılık %94 olarak bulunmuştur⁽²²⁾. FDG-PET/BT nüks-metastatik lezyonların saptanmasında aynı zamanda diğer görüntüleme yöntemlerinden de üstün bir modalitedir. Örneğin Weber ve ark.'larının çalışmasında nüks-metastatik tiroit kanseri lezyonlarının saptanmasında US'nin duyarlılığı %57 olarak bildirilmiştir⁽²³⁾. Diğer bir çalışmada ise FDG-PET/BT'de saptanan lenf nodu metastazları ile yumuşak doku metastazlarının %21'inin boyun US ile atlandığı belirtilmiştir⁽²⁴⁾.

Serum Tg seviyesi ile FDG-PET/BT'nin tanısal doğruluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda genel olarak serum Tg düzeyi arttıkça FDG-PET/BT'nin

tanısal doğruluğunun arttığı gösterilmiş olup serum Tg seviyesinin >10 ng/ml olmasının bir cutoff değeri olarak alınabileceği bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Benzer şekilde ATA kılavuzunda, uyarılmamış serum Tg düzeyi >10 ng/ml olan olgularda FDG-PET/BT yapılması önerilmektedir. Diğer taraftan diferansiye tiroit kanseri hücrelerinin Tg üretme ve sekrete etme fonksiyonlarının azalacağı dolayısıyla I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olgularda düşük Tg düzeylerinin mutlaka tümör volümünün küçüklüğünü gerektirmeyeceği de düşünülmektedir. Giovanella ve ark.'larının 102 hastadan oluşan çalışmasında serum Tg seviyesinin >5.5 ng/ml olduğu olguların %88'inde FDG-PET/BT ile lezyon saptamışlardır⁽²⁶⁾.

İyot-131 tüm vücut sintigrafisi pozitifliği üzerine tiroit stimulan hormonun (TSH) etkisine benzer bir etkileşimin FDG-PET/BT görüntülemesi üzerinde de olup olmadığı konusu tartışmalı bir konudur. Bununla birlikte TSH uyarılması ile FDG-PET/BT'nin duyarlılığının hafifçe yükselebileceği bildirilmiş olmasına rağmen FDG-PET/BT görüntülemeleri sırasında TSH uyarılmasına gerek olmadığı kabul edilmiş olup bu durum esasında bir üstün özellik olarak da kabul edilebilir^(1, 27).

Diferansiye tiroit kanseri diferansiyasyonun kötü yöne kaydığı lezyonlarda, tall cell varyant ve Hürthle tip tümörlerde FDG tutulumu daha yüksek olarak izlenmekte olup bu histolojik alt tiplerde FDG-PET/BT'nin duyarlılığının daha yüksek olması beklenmektedir. Metastatik DTK'larda FDG tutulum yoğunluğunun yüksekliği radyoyot tedavisine yanıt açısından önemli bir negatif prediktif faktör olarak kabul edilmekte ve aynı zamanda sağ kalım üzerine önemli bir prognostik gösterge olarak düşünülmekte olup bu lezyonların daha agresif seyreceği ve bu olgularda hedefe yönelik tedavinin seçilmesi veya daha yakın takip gerektiği bildirilmiştir^(28, 29). Diferansiye tiroit kanserlerinde FDG-PET pozitifliğinin genel sağ kalım üzerinde önemli bir negatif prediktif faktör olduğu (p<0.001) ve maksimum standart uptake değerinin (SUDmax) de önemli bir prognostik gösterge olduğu, SUDmax yüksekliğinin genel sağ kalım düşüklüğünü gösterdiği bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Diğer bir çalışmada da FDG tutulumunun kötü prognoz ve tümör agresifliği ile birlikte olduğu belirtilmiştir⁽³⁰⁾. İyot-131 tedavisine dirençli serum Tg seviyesi yüksek olgularda FDG-PET/BT'nin hastalığın yönetilmesine katkısının araştırıldığı güncel bir makalede PET/BT bulguları ile olguların %14-78'inde tedavi yaklaşımının değiştiği, diğer taraftan FDG tutulumunun kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽³¹⁾.

Diferansiye tiroit kanseri takibinde serum Tg seviyesi yüksekliği saptanan ve nüks-metastatik lezyon araştırılan olgularda önceleri ampirik olarak yüksek doz I-

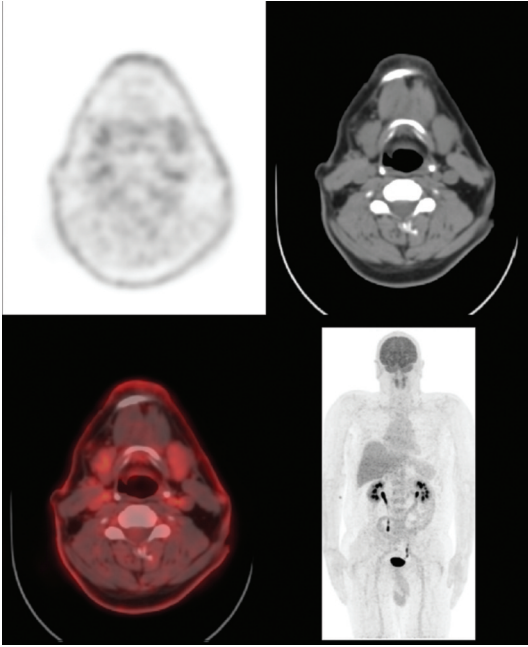
131 tedavisi uygulanmakta iken günümüzde bu ampirik tedavinin FDG-PET/BT'nin de negatif olduğu olgularda tercih edilebileceği söylenebilir. İyot-131 tüm vücut sintigrafisi negatif ancak serum Tg seviyesi yüksek olgularda bazen FDG-PET/BT ile hipermetabolik nüks-metastatik lezyonların izlenebilmesi ve bu lezyonların sonrasında cerrahi olarak çıkartılması ile düşünülen ampirik radyoyot tedavisi gereksinimi ortadan kalkabilir. Bununla birlikte artmış FDG tutulumlarının enflamatuar lezyonlarda da izlenebilmesi nedeniyle FDG-PET/BT'de görülen artmış FDG tutulumu gösteren lezyonların kesin nüks-metastaz olarak kabul edilip cerrahi planlanması yapılmadan önce mümkünse İİAB ile doğrulanması, gerekirse aspirat materyalinde Tg ölçümünün yapılması unutulmaması gereken bir durumdur.

Diğer taraftan daha az tartışılan bir konu da serum Tg seviyesi ve I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olmasına rağmen serum anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg) düzeyinde yükselmenin izlendiği hasta grubudur. Bu olgularda serum anti-Tg seviyesindeki progresif yükselmenin nüks-metastatik hastalığı gösterebileceği ve FDG-PET/BT'nin bu grup hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir^(32, 33).

Hürthle hücreli tiroit kanserleri: Tiroit kanserlerinin agresif histolojik alt tipi olup diğer DTK'lara göre metastaz riski yüksek ve kötü prognoza sahiptirler⁽³⁴⁾. Bu tümörlerin radyoyot tutulumu genel olarak düşük olup FDG afiniteleri yüksektir⁽³⁵⁾. Hürthle hücreli tiroit kanserlerinin I-131 tedavisine yanıtları düşük olması nedeniyle cerrahi veya eksternal radyoterapi açısından kesin lokalizasyonlarının yapılması son derecede önemlidir. Hürthle hücreli tiroit kanserlerinde nüks-metastatik lezyonların araştırılmasında FDG-PET/BT üstün bir görüntüleme yöntemi olup duyarlılığı ve özgüllüğü (%92, %95 sırasıyla) I-131 tüm vücut sintigrafisinden (%65, %94 sırasıyla) ve US'den (%37, %94 sırasıyla) yüksektir⁽³⁶⁾. Diğer bir çalışmada FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %95.8, özgüllüğü %95 olarak bulunmuş olup FDG tutulumunun prognostik bir gösterge olduğunu, SUDmax'da yükselme ile birlikte mortalite oranının arttığı bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Benzer diğer bir çalışmada ise FDG-PET/BT'nin duyarlılığı %92 olarak bulunmuş olup aynı zamanda PET/BT'de görülen lezyonların yarısı diğer görüntüleme yöntemlerinde izlenmemiş olması nedeniyle, hastalığın evresinde ve tedavi yaklaşımında önemli ölçüde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir⁽³⁸⁾.

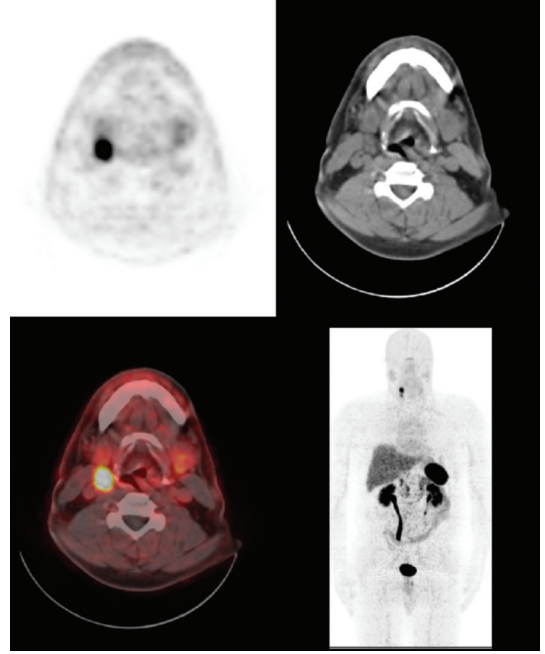
Alternatif PET/BT radyofarmasötikleri: Diferansiye tiroit kanserlerinde FDG-PET/BT kendisine iyi olarak kabul edilebilecek bir yer bulmuş olmasına rağmen İyot-124 (124I) ve 68 Galyum (68Ga) işaretli somatostatin analogları üzerinde çalışılan moleküllerdir. İyot-124 ül-

kemizde henüz temini mümkün olmayan bir radyonüklit olup, I-131 tüm vücut sintigrafisine göre en büyük avantajı rezolüsyon üstünlüğü dolayısıyla daha küçük boyutlu lezyonların da gösterilebilmesi olarak görülmektedir. 68 Ga-PSMA ile işaretli somatostatin analogları (68Ga DOTA-TATE) ise I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif, buna karşılık serum Tg seviyesi yüksek olgularda nüks-metastaz araştırmasında ümit veren PET radyofarmasötiki olup özellikle FDG-PET/BT'nin de negatif olduğu olgularda kullanılabilecek alternatif bir moleküldür (Resim 1). Diğer taraftan PET/BT görüntülemelerinin son günlerin popüler bir radyofarmasötiki olan 68Ga-PSMA'nın da DTK'lerinde nüks-metastatik lezyonların gösterilmesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülebilir⁽³⁹⁾.



Resim 1A ve B. Tiroit papiller kanseri tanısıyla total tiroidektomi, daha sonra yüksek doz I-131 ablasyonu uygulanmış, kontrol serum Tg seviyesi ve kontrol I-131 tüm vücut sintigrafisi ile ablasyonun gözlemlendiği 55 yaşında erkek hasta. Rutin takiplerde serum Tg seviyesinde yükselme izlenmesi üzerine yapılan boyun US'de metastaz düşündürülecek lenf nodunun saptanmadığı ve ampirik dozda uygulanan yüksek doz I-131 sintigrafisinde nüks-metastaz düşündürülecek bulgunun gözlenmediği olguda progresif Tg yüksekliliğinin devam etmesi üzerine FDG-PET/BT çalışmasında da nüks-metastaz düşündürülecek bulgu izlenmedi (A). Bunun üzerine yapılan 68Ga-PET/BT çalışmasında boyun sağ tarafında metastaz ile uyumlu artmış somatostatin reseptör tip 2 aktivitesi gösteren 2 adet lenf nodu saptanmıştır (B).

Anaplastik tiroit kanserleri: Hızlı büyüyen tümörler olup tanı anında olguların %75'inden fazlasında lokal invazyon, %50'sinden fazlasında ise uzak metastaz



mevcut olup agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen kür ve uzun dönem sağ kalım oranları çok düşüktür⁽⁴⁰⁾. Boyun US, BT ve MR primer tümörün lokal yayılımının değerlendirmesinde ve uzak metastazlarının araştırılmasında rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleridir⁽⁴¹⁾. Diğer taraftan bu tümörlerde radyoaktif tutulumu düşük düzeylerde olup aynı zamanda Tg üretimleri de kötü diferansiyasyonları nedeniyle çok düşük düzeydedir⁽⁴²⁾. Buna karşılık anaplastik tiroit kanserlerinde gerek primer tümörlerinde gerekse de uzak metastazlarında FDG tutulumu son derecede yüksek olup FDG-PET/BT hem inisiyal evrelemede hem de tedavi sonrası yeniden evrelemede tercih edilecek üstün bir görüntüleme modalitesidir^(43, 44, 45).

Medüller tiroit kanserleri: Tedavi ve takibinde sıklıkla karşılaşılan bir hastalık olup inisiyal tedavide tercih edilmekte olan agresif yaklaşımlara rağmen (total tiroidektomi ve modifiye boyun diseksiyonu) olguların yaklaşık %50'sinde persiste-nüks hastalık ile karşılaşılmaktadır⁽⁴⁶⁾. Serum kalsitonin ve karsinoembriyjenik antijen (CEA) seviyelerinde yükseklik saptanan tiroit medüller kanseri tanısıyla takipli olgularda nüks-metastatik lezyonların gösterilmesinde FDG-PET/BT'nin yararlı olabileceği düşünülmüştür. Treglia ve ark.'larının 24 çalışmayı içeren meta-analizlerinde FDG-PET veya PET/BT ile nüks-metastatik hastalığın gösterilme oranını %59 olarak bulmuşlar ve biyokimyasal markır seviyesinin hastalığın gösterilme oranını etkilediği belirtmişlerdir. Serum kalsitonin seviyesi >1000 ng/ml olan olgularda hastalığın gösterilme oranını %75 olarak bulunurken, serum kalsitonin seviyesi <150 ng/ml olan ol-

gular da bu oranı %40 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde serum CEA seviyesi >5 ng/ml olan olgularda FDG-PET veya PET/BT'de hastalık gösterilme oranı %69 olarak bildirilirken, serum CEA seviyesi <5 ng/ml olan olgularda bu oran %45 olarak bildirilmiştir. Diğer taraftan biyokimyasal markırlardaki yükselme süresi (doubling time) kısa olgularda hastalığın gösterilme oranı yüksek, uzun olduğu olgularda ise hastalığın gösterilme oranı düşük bulunmuştur^(47, 48). Benzer başka çalışmalarda ise serum kalsitonin seviyesi <1000 pg/ml olan olgularda hastalığın belirlenme oranı %20-36.8 gibi düşük oranlarda olarak bulunmuştur^(49, 50, 51). Bu durumun düşük kalsitonin düzeylerinde nöks-metastatik hastalık volümünün düşük olması veya mikroskobik düzeylerde olabileceği ile ilişkili olarak düşünülmüştür. Ancak Skoura ve ark.'larının çalışmasında medüller tiroit kanseri tanısıyla takipli ve FDG-PET/BT'nin pozitif olduğu olgularda lezyonlardaki SUDmax değerinin oldukça düşük olduğunu (3.76±1.29) bulmuşlardır. Ayrıca multiple endokrin neoplazi (MEN) tip IIA grubu içerisindeki medüller tiroit kanseri hastalarında FDG-PET/BT'de lezyon saptanma duyarlılığı sporadik olgulara ve MEN tip IIB'ye göre çok daha düşük olarak bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾. Dolayısıyla biyokimyasal markır yükseklik derecesi ve lezyon boyutu dışında bu tümörlerde muhtemelen glukoz metabolizmasındaki düşüklükten kaynaklanan etmenlerin daha önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Esasında bu durum tiroit medüller kanserinin yanısıra diğer tüm nöroendokrin tümörler için de geçerli olup bu nedenle FDG dışındaki diğer PET radyofarmasötikleri üzerinde durulmuştur. Bunlardan 18F-dihydroxyphenylalanine (F-DOPA) üzerinde en çok çalışılan radyofarmasötiklerdendir. 18Flor-DOPA molekülü aralarında medüller tiroit kanserlerinin de bulunduğu nöroendokrin tümör hücreleri içerisinde dekarboksilasyona uğrar⁽⁵²⁾. Medüller tiroit kanserlerinde 18F-DOPA PET/BT'nin duyarlılığı (%81), FDG-PET/BT'den belirgin olarak yüksek

bulunmuştur⁽⁵³⁾. Medüller tiroit kanseri görüntülemesinde kullanılan diğer bir PET radyofarmasötüğü ise 68Ga ile işaretli somatostatin analogları (68Ga DOTA-TATE) olup bu molekül nöroendokrin tümör hücrelerindeki ekspresyonu artmış somatostatin reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır^(54, 55). Bununla birlikte Treglia ve ark.'larının yaptığı çalışmada medüller tiroit kanserlerinde lezyon saptanmasında F-DOPA PET/BT, 68Ga DOTA-TATE PET/BT'den üstün bulunmuş olup bu durum muhtemelen 68Ga DOTA-TATE PET/BT'de görüntülerinde karaciğer background aktivitesinin yüksek olması nedeniyle karaciğer metastazlarının atlanmasından kaynaklanmaktadır⁽⁵⁶⁾. Buna karşılık 68Ga bileşikleriyle yapılan PET/BT görüntülemenin tedavi etme özelliği de olan (radyasyonu ile internal radyoterapiye olanak sağlayan) 177 Lu-ışaretili peptitlere ışık tutması önemli bir avantajını oluşturmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi son günlerin popüler bir PET radyofarmasötüğü olan 68Ga-PSMA ile PET/BT görüntülemenin bu konuda önümüzdeki günlerde kendinden söz ettireceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak diferansiyel tiroit kanserlerinde değişik endikasyonlarla FDG-PET/BT görüntülemesi yapılabilmekle birlikte kabul görmüş endikasyonu I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olmasına rağmen serum Tg seviyesi yüksek olgularda nöks-metastatik lezyonların saptanmasıdır. Diğer taraftan FDG-PET/BT daha agresif olarak seyreden ve radyoyot tutulumu düşük olan Hürthle hücreli tiroit kanserleri ile anaplastik tiroit kanserlerinde de etkin bir görüntüleme yöntemidir. Buna karşılık FDG-PET/BT'nin medüller tiroit kanserleri ile DTK'ların iyi diferansiyasyon gösteren alt gruplarında etkinliği kısmen düşük olup bu grup tümörlerde özellikle 68Ga ile işaretli somatostatin analogları olmak üzere alternatif PET/BT radyofarmasötiklerinin önümüzdeki dönemlerde çok daha etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, ve ark. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Oct 14.
2. Choi JS, Kim J, Kwak JY, ve ark. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):871-8.
3. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, ve ark. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012;22:918-925
4. Chen W, Parsons M, Torigian DA, ve ark. Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*. 2009; 30:240-244
5. Nishimori H, Tabah R, Hickeson M, ve ark. Incidental thyroid "PETomas": clinical significance and novel description of the self-resolving variant of focal FDG-PET thyroid uptake. *Can J Surg*. 2011;54:83-88.
6. Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;42:38-45
7. Grünwald F, Menzel C, Bender H, ve ark. Comparison of 18FDG-PET with 131iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1997 Jun;7(3):327-35.
8. Saif MW, Tzannou I, Makrilia N, ve ark. Role and cost effectiveness of PET/CT in management of patients with cancer. *Yale J Biol Med*. 2010 Jun;83(2):53-65. Review.
9. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, ve ark. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32:1552-1558
10. Jeong HS, Baek CH, Son YI, ve ark. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65:402-407
11. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*. 1998 Jan 29;338(5):297-306.
12. Durante C, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Jun 24;20(4):R141-54. Review.
13. Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, ve ark. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007 Feb;48(2):221-6.
14. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, ve ark. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:viii10-9.
15. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, ve ark. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan;91(1):60-3.
16. Ma C, Kuang A, Xie J, ve ark. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning. *J Nucl Med*. 2005 Sep;46(9):1473-80. Review.
17. Vera P, Kuhn-Lansoy C, Edet-Sanson A, ve ark. Does recombinant human thyrotropin-stimulated positron emission tomography with [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose improve detection of recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma in patients with low serum thyroglobulin? *Thyroid*. 2010 Jan;20(1):15-23.
18. Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, ve ark. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative 131 I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck*. 2014 Sep 23.
19. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1490-8.
20. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl*

- Med.* 2011 Mar;41(2):121-38. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2010.10.006. Review.
21. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, ve ark. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2009 Aug;30(8):639-50.
 22. Miller ME, Chen Q, Elashoff D, ve ark. Positron emission tomography and positron emission tomography-CT evaluation for recurrent papillary thyroid carcinoma: meta-analysis and literature review. *Head Neck.* 2011 Apr;33(4):562-5. Review.
 23. Weber T, Ohlhauser D, Hillenbrand A, ve ark. Impact of FDG-PET computed tomography for surgery of recurrent or persistent differentiated thyroid carcinoma. *Horm Metab Res.* 2012 Nov;44(12):904-8.
 24. Zoller M, Kohlfuerst S, Igerc I, ve ark. Combined PET/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: what is the impact of each modality? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Apr;34(4):487-95. Epub 2006 Nov 14.
 25. Bertagna F, Biasioto G, Orlando E, ve ark. Role of F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients affected by differentiated thyroid carcinoma, high thyroglobulin level, and negative I scan: review of the literature. *Jpn J Radiol.* 2010 Nov;28(9):629-36. Review.
 26. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, ve ark. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Jun;40(6):874-80.
 27. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, ve ark. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-1316
 28. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, ve ark. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498-505
 29. Deandreis D, Al GA, Leboulleux S, ve ark. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer* 2011;18:159-169
 30. Schönberger J, Rüschoff J, Grimm D, ve ark. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid.* 2002 Sep;12(9):747-54.
 31. Ciarallo A, Marcus C, Taghipour M, ve ark. Value of fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography Patient Management and Outcomes in Thyroid Cancer. *PET Clin.* 2015 Apr;10(2):265-78.
 32. Lal G, Fairchild T, Howe JR, ve ark. PET-CT scans in recurrent or persistent differentiated thyroid cancer: is there added utility beyond conventional imaging? *Surgery.* 2010 Dec;148(6):1082-9.
 33. Asa S, Aksoy SY, Vatankulu B, ve ark. The role of FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with negative iodine-131 whole-body scan and elevated anti-Tg level. *Ann Nucl Med.* 2014 Dec;28(10):970-9.
 34. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, ve ark. Hürthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2616-25.
 35. Treglia G, Annunziata S, Muoio B, ve ark. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol.* 2013.
 36. Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, ve ark. Diagnostic value and therapeutic impact of (18)F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin.* 2013;52(1):1-6.
 37. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, ve ark. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med.* 2006 Aug;47(8):1260-6.
 38. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, ve ark. 18F-FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med.* 2003 Sep;44(9):1402-6.
 39. Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, ve ark. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Sep;42(10):1622-3.
 40. Chen J, Tward JD, Shrieve DC, ve ark. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveil-

- lance, epidemiology, and end results 1983-2002. Am J Clin Oncol.* 2008 Oct;31(5):460-4.
41. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, ve ark. Anaplastic thyroid carcinoma: an overview. *Curr Oncol Rep.* 2007 Mar;9(2):152-8.
 42. Mosci C, Iagaru A. PET/CT imaging of thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2011 Dec;36(12):e180-5.
 43. Treglia G, Muoio B, Giovanella L, ve ark. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 May;270(6):1783-7. doi: 10.1007/s00405-012-2205-2.
 44. Poisson T, Deandreis D, Leboulleux S, ve ark. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Dec;37(12):2277-85.
 45. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, ve ark. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2012 Nov;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
 46. Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2000 Oct;1(4):359-67. Review.
 47. Treglia G, Villani MF, Giordano A, ve ark. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *Endocrine.* 2012 Dec;42(3):535-45.
 48. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, ve ark. The prognostic value of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in patients with suspected residual or recurrent medullary thyroid carcinoma. *Mol Imaging Biol.* 2010 Oct;12(5):547-53.
 49. Skoura E, Datsis IE, Rondogianni P, ve ark. Correlation between Calcitonin Levels and [(18)F]FDG-PET/CT in the Detection of Recurrence in Patients with Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012:375231.
 50. Ong SC, Schöder H, Patel SG, ve ark. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):501-7.
 51. Skoura E, Rondogianni P, Alevizaki M, ve ark. Role of [(18)F]FDG-PET/CT in the detection of occult recurrent medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2010 Jun;31(6):567-75.
 52. Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, ve ark. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Oct;34(10):1604-9.
 53. Beheshti M, Pöcher S, Vali R, ve ark. The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *Eur Radiol.* 2009 Jun;19(6):1425-34.
 54. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, ve ark. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol.* 2011 Jun;13(3):583-93.
 55. Fanti S, Ambrosini V, Tomassetti P, ve ark. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of 68Ga-DOTA-NOC PET. *Biomed Pharmacother.* 2008 Dec;62(10):667-71.
 56. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, ve ark. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Apr;39(4):569-80.



TİROİD KANSERİNDE TAKİP

Dr. Betül Vatankulu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Özet:

Tiroid kanseri, sıklığı her geçen yıl artan, önemli endokrin malignitelerdendir. En sık görülen alt grubu diferansiye tiroid kanseri (DTK) olup medüller ve anaplastik tip tiroid kanserleri daha az sıklıkla görülmektedir. DTK tanısı, tedavisi ve takibi konusunda oluşturulmuş güvenilir bir algoritma mevcut değildir. DTK'ların tedavisinde ve takibinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. TSH supresyon tedavisi, iyot 131 tüm vücut sintigrafisi, boyun ultrasonografisi ve diğer radyolojik yöntemlerle, FDG PET/BT, rekürrens/metastaz tespiti ve takipte önemli rol oynamaktadır. Daha az sıklıkla görülen medüller tiroid kanserinde ise, kalitonin düzeyi takibi metastaz tespitinde en önemli belirteçtir.

Summary:

Thyroid cancer is one of the important endocrine malignancy which incidence increasing with each passing year. Subgroup of differentiated thyroid cancer (DTC), is the most common medullary and anaplastic type of thyroid cancer is seen less frequently. DTC diagnosis, treatment and follow-up formed on a reliable algorithm is not available. Treatment and follow-up of DTC in a multidisciplinary approach is needed. TSH suppression therapy, iodine-131 whole-body scintigraphy, neck ultrasound and other radiological methods, FDG PET / CT plays an important role in the detection recurrence / metastasis and follow-up. In less frequent medullary thyroid cancer, calcitonin levels following the detection of metastases is the most important indicator.

GİRİŞ

Tiroid kanserleri, birçok tıbbi branşın bir arada çalışmasını gerektiren ve günümüzde görülme sıklığı her geçen yıl artan kanserlerdendir. Tiroid kanserinde farklı alt gruplar bulunmakta olup bunlardan %70-90 oranında en sık görülen papiller ve foliküler varyant tiroid kanserleri olan iyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK) başta gelmektedir. Bu kanserleri daha az sıklıkla medüller ve anaplastik tiroid kanseri takip etmektedir⁽¹⁾. Diferansiye tiroid kanserlerinin sık görülmesine rağmen tanısı, özellikle tedavi ve takibi halen tartışmalı olup henüz bu konuda oluşturulmuş güvenilir bir algoritma mevcut değildir. Bu hastalığın prognozunun iyi olması bu hastaların uzun süre takip edilmesi güvenilir istatistikî sonuç çıkarılmasını engellemektedir⁽²⁾. Bunun sonucunda klinis-

yenlerin en iyi tedavi ve takip protokollerini kendi uyguladıkları protokoller ile olduğunu ileri sürmelerini kolaylaştırmaktadır. Bu sorunu ortadan kaldıracak prospektif randomize çalışma olmamakla birlikte uzun süre takip edilmiş hastaları içeren ve önemli sonuçlar çıkarılabilen retrospektif çalışmalar mevcuttur. Bu yazımızda özellikle en sık görülen tiroid kanseri alt grubu olan DTK'lar başta olmak üzere tiroid kanserinde takip için yapılması gerekenleri ve kullanılabilecek yardımcı metodları gözden geçirmeyi amaçladık.

1- Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip

Papiller tiroid kanseri (PTK) veya foliküler tiroid kanseri (FTK) olan hastaların cerrahi tedavi ile başlayan ilk tedavi sonrası takip hedefleri; yeterli düzeyde levo-

tiroksin düzeyi ile supresyon tedavisini devam ettirmek ve persistan veya nüks tiroid karsinomunu erken tespit edebilmektir. Bu hastalarda lokal nüks ve uzak metastazların büyük bir kısmı tanıdan sonra ilk 2-3 yıl içinde tespit edilir. Çok sık görülmemekle beraber vakaların bir kısmında uzak metastazlar geç dönemde hatta ilk tedaviden 20 yıl sonra bile gelişebilir⁽³⁾. Bu nedenle diferansiye tiroid kanser tanılı hastalar ömür boyunca takip edilmelidir.

Diferansiye tiroid kanser tanılı hastaların %5-20'sinde başlangıç tedavisinde ablasyon sağlanamaması ya da histopatolojik agresif hastalığın ifadesi olarak tiroid dokusu veya rekürren hastalığın neden olduğu lokal ya da bölgesel rekürrens meydana gelir⁽⁴⁾. Lokal veya bölgesel hastalık ultrasonografi (USG) ile kolayca tespit edilebilir. Tanısal veya terapötik dozlardan yapılan iyot-131 (I-131) ile tüm vücut tarama sintigrafisi (TVS) hastalığın ortaya çıkmasında önemli bir yöntemdir. Bu kanserlerde öncelikle bölgesel lenf nodlarına metastaz olmakla birlikte uzak metastazların sıklığı %10-18'i arasında değişmektedir⁽⁵⁾. Uzak metastaz varlığı klinik bulgu olarak kemik metastazı varlığında semptomatik olabilir ancak genel olarak hastaların yaklaşık 2/3'ünde metastaz konvansiyonel görüntüleme ve TVS yapıldığında fark edilebilir⁽³⁾. Metastatik akciğer tutulumu diffüz mikronodüller tutulmadan 1 cm'den büyük makronodüller tutulumuna kadar değişebilir⁽⁶⁾. Bazen konvansiyonel tomografi (BT) bile tanı koyamazken TVS ile kolayca tanı konulabilir. Kemik ve akciğer metastazıyla beraber ortaya çıkması daha muhtemel olan diğer metastaz bölgeleri beyin, karaciğer ve deridir⁽⁷⁾.

Temel olarak, cerrahi ve RAİ ile ablasyondan sonra lokal ya da uzak metastaz şüphesine neden olan çeşitli bulgular vardır. Bunlar; serum tiroglobulin ve anti-tiroglobulin seviyelerinde beklenmeyen yükseklik tespit edilmesi, boyun ultrasonografisi ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde patolojik bulgu saptanması ve TVS'de beklenmeyen aktivite tutulum odağı tespit edilmesidir.

1a. TSH Supresyon Tedavisi

Cerrahi ve RAİ tedavisi sonrasında hastaların hipotiroide kalmaması hastalığın kontrolü açısından oldukça önemlidir. Buna ilaveten TSH supresyon tedavisi DTK'ların takibinde önemli yer kaplayan diğer bir parametredir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ve takipte önerilen TSH supresyon tedavisinin amacı TSH artışına bağlı tümör hücrelerinde meydana gelebilecek büyüme potansiyelini baskılamaktır⁽⁸⁾. Supresyon tedavisinde hedef değerler, T3 normal sınırlarda, serbest T4 normalin üst sınırında ya da hafifçe yüksek iken, TSH konsant-

rasyonunun <0,1 mIU/L bulunmasıdır. Başlangıç tedavisi sonrasında levotiroksin dozunu ayarlama ilk yıl için hedef, TSH düzeyini <0,1 mIU/L tutmaktır. Levotiroksin supresyon tedavisine başladıktan sonra serum TSH düzeyi 3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşılamamışsa, hasta kilosuna uygun dozda, genel olarak 25 µg/gün doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Hedef doz ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Supresyon tedavisinde subklinik tirotoksikoz oluşturacak dozlarda Levotiroksin kullanılması, kardiyak komplikasyonları (supraventriküler aritmiler, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığının alevlenmesi), protrombotik süreci ve kemik kaybını tetikleyebilir. Hastalar, bu komplikasyonlar açısından takip edilmeli; levotiroksin dozunun azaltılmadığı durumlarda, soruna yönelik β-bloker, bifosfonat gibi tedaviler seçilmelidir⁽⁹⁾.

1b. Serum Tiroglobulin ve Anti-Tiroglobulin Değerlerinin Ölçümü

Serum tiroglobulin ölçümü nüks ya da metastatik tümörün belirlenmesinde kullanılan en hassas biyokimyasal yöntemdir ve diferansiye tiroid karsinomunun izleminde klinikte rutin olarak kullanılan değerli bir tümör belirteçidir. Tiroglobulin, normal tiroid dokusundan ve tiroid kaynaklı neoplastik hücrelerden üretilir, dolaşıma katılır ve diğer vücut hücreleri tarafından üretilmez⁽¹⁰⁾. Total tiroidektomi ve RAİ tedavisi sonra ölçülemeyen serum tiroglobulin düzeyleri ablasyon ve hastalığın remisyonu ile ilişkilendirilir ve genellikle artmış serum tiroglobulin düzeyleri persistan ya da rekürren hastalığı düşündürür⁽¹¹⁾. Serum tiroglobulin değeri yorumlanırken serum TSH düzeyi ve anti-tiroglobulin otoantikörlerinin varlığı dikkate alınmalıdır. Neoplastik hücreler tarafından tiroglobulin üretiminin bir bölümü TSH kontrolü altındadır. TSH supresyonu, serum tiroglobulin seviyelerini düşürür hatta ölçülemeyecek düzeylere indirir. Bu nedenle TSH supresyon tedavisi altında tiroglobulin değerlerinin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Hastaların yaklaşık %15'inde mevcut olan anti-tiroglobulin antikörleri, dolaşımdaki tiroglobulin seviyesini etkiler. Antikörlerin varlığına bağlı olarak, serum tiroglobulin ölçümlerinde yanlış negatif sonuçlar olarak ortaya çıkabilir bu nedenle tiroglobulin düzeyleri anti-tiroglobulin düzeyi ile aynı anda ölçülmelidir⁽¹²⁾. Başarılı tiroid ablasyonundan sonra ve rekürren tümör yokluğunda, serum tiroglobulin seviyeleri teorik olarak ölçülemez. Klinik uygulamalarda, Dünya Sağlık Örgütü tarafından kullanılan standart duyarlılıkla ölçülen serum tiroglobulin düzeyi stimüle TSH altında < 2ng/ml ise rezidüel hastalığın olmadığına dair bir kanıt olarak kabul edilmekte-

dir⁽¹³⁾. Aksine, uzak metastaz varlığında, tiroglobulin konsantrasyonları TSH stimülasyonundan sonra ölçüldüğü zaman yükselir, supresyon tedavisi sırasında seviyeleri azalır ama hala saptanabilir. Saptanabilen serum tiroglobulin düzeyleri genellikle pozitif TVS ile ilişkilidir ve rezidüel ya da metastatik hastalık varlığını göstermektedir. Negatif bazal TVS'si olan hastalarda (yaklaşık %13) artmış serum tiroglobulin ölçümleri önemli bir oranda metastaz varlığını tahmin etmede TVS'ye üstündür⁽¹⁴⁾.

Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin antikor pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-tiroglobulin antikor pozitifliği ya da takip seviyelerindeki artış devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Takip sırasında hastalığın risk derecesine göre tiroglobulin düzeyleri, anti-tiroglobulin ile birlikte 6-12 ay aralıklarla değerlendirilmelidir⁽¹⁵⁾.

1c. İyot-131 ile Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi

Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde düşük doz radyoaktif iyot ile tanısal amaçlı tüm vücut sintigrafisi çekilebileceği gibi radyoaktif iyot tedavisi sonrası da tüm vücut tarama yapılabilir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisi prognozu tahmin etmede ve gerekebilecek ek tedavilere karar vermede çok değerlidir⁽¹⁶⁾. Ablasyon için verilen RAİ tedavisi sonrası yapılan TVS'de tutulum olması, hastanın takipte gerek duyulması halinde RAİ tedavisinden fayda görebileceğini öngörmeye önemli bir belirteçtir. TVS'nin rezidü tümörü ve nüksü göstermede duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80-100'dür. Tanısal amaçlı tüm vücut tarama sintigrafisinde farklı dozlarda radyoaktif iyot kullanılabilir. 2 mCi iyot-131 (I-131) bazen rezidü doku veya metastazları saptamada yetersiz kalırken, 3 mCi ve üstü dozlarda stunning etkisi görülebilir. Bu nedenle özellikle radyoaktif iyot tedavisi öncesi tanısal amaçlı tüm vücut sintigrafisi fazla kullanılmamaktadır⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Neoplastik dokularda yeterli TVS'de I-131 tutulumu sağlayabilmek için gerekli serum TSH düzeyi minimum 30 µU/ml dir ve genellikle L-triyodotironin kesildikten 2 hafta sonra ve levotiroksin kesildikten 20 gün sonra ulaşılan bir seviyedir. Hipotiroidi semptomlarından çekinilen özellikle komorbiditesi olan hastalarda rekombinant TSH derivesi kullanılarak serum TSH seviyesinin yükseltilmesi oldukça önemli bir alternatiftir⁽¹⁷⁾. TSH stimülasyonu altında tiroglobulin seviyelerinde yükseklik saptanan hastalarda en son yapılan TVS'de tutulum olmasa bile hastaya tedavi dozunda I-131 uygulanabilir ve tedaviden 5-7 gün sonra TVS yapılabilir. Verilen RAİ

tedavisi ile bu hastaların %80'inden fazlasında TVS ve diğer görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen küçük tümör odaklarının belirlenmesini ve tartışmalı olmakla birlikte kısmen tedavisini sağlayacaktır⁽¹⁸⁾. Klinik, biyokimyasal ve sintigrafik değerlendirme ve radyoaktif iyot tedavisi, gerektiğinde persistan hastalığı olanlarda 6-12 ay aryla tekrarlanabilir. Levotiroksin tedavisi sırasında serum tiroglobulin değerleri saptanabilir hale gelirse, öncelikle boyun USG ile değerlendirme ve gereklilik halinde iyot-131 ile vücut tarama planlanmalıdır⁽¹⁹⁾.

1d. Boyun Ultrasonografisi ve Diğer Radyolojik Yöntemler

Boyun ultrasonografisi diferansiye tiroid karsinomunda gerek bölgesel nüksleri gerekse şüpheli servikal lenf nodlarını tespit etmede yüksek duyarlılığa sahiptir⁽¹⁴⁾. Ayrıca düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle takipte kullanılan ana yöntemlerdendir. Takipte beklenmeyen tiroglobulin ya da anti-tiroglobulin yüksekliği saptanan hastalarda öncelikli değerlendirme boyun USG ile olmalıdır. Yapılan çalışmalarda tiroglobulin değeri düşük hastalarda da ultrasonografi ile lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu da klinik pratikte ultrasonografinin rutin olarak uygulanmasının önemini ortaya koymaktadır. Metastatik lenf ganglionlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile USG ile mümkün olabilmektedir. Ultrasonografi rehberliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi ve aspirasyon sıvısında tiroglobulin ölçümü, patolojik görünümüne lenf nodlarının veya boyun kitlesinin değerlendirmesinde yol göstericidir⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Diferansiye tiroid karsinomunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonansın (MR) rolü diğer baş boyun tümörleri ile karşılaştırıldığında oldukça azdır. Manyetik rezonans şüpheli hastalarda gerek ilk tanıda gerekse takipte tümörün lokal yayılımını ve boyun dokularına invazyonunu saptayarak tedaviyi belirlemek için kullanılır. Bilgisayarlı tomografi ise esas olarak diferansiye tiroid karsinomunun akciğer ve mediasten metastazlarını değerlendirmek için kullanılır⁽¹⁹⁾. Hastaya RAİ tedavisi verilme ihtimali varsa mutlaka kontrastsız çekim tercih edilmelidir. Boyun USG ve TVS'de patolojik bulgu tespit edilemeyen ve tiroglobulin yüksekliği devam eden hastalarda metastatik odağı belirleyebilmek için boyun ve akciğerin MR ve BT si, kemik sintigrafisi, karaciğer ultrasonografisi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Tüm vücut iyot tarama ile metastaz lokalize edilse bile özellikle kemik metastazı varlığında ek radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Kemik metastazında amaç küratif radikal cerrahi için lokalizasyonunu ve erişilebilirliğini tespit etmektir⁽¹⁷⁾. Akciğer metastazlı

vakalarda, bir veya daha fazla makronodüler lezyon ya da birden fazla mikronodüller direkt grafide görülmezse bilgisayarlı tomografide görülebilir ve bunun varlığını ortaya koymak tedavi için son derece önemlidir. Bu noktada direk grafi ile saptanamayan, radyoaktif iyot tedavisine oldukça duyarlı, diffüz akciğer metastazlarında prognoz açısından teşhis konulması oldukça önemlidir⁽²⁰⁾.

1e. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

Günümüzde nüks ve metastaz şüpheli diferansiye tiroid kanserinde PET ajanı olarak sıklıkla flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) kullanılmaktadır. Diferansiye tiroid karsinomunda FDG-PET'in ana kullanım alanı serum tiroglobulin değeri yüksek hastalarda radyoaktif iyot ile yapılan tüm vücut sintigrafisi ve boyun ultrasonografisinde bunu açıklayacak bir lezyon bulunmadığı durumlarıdır⁽²¹⁾. Bilgisayarlı Tomografinin PET cihazlarına entegrasyonu sonucu alınan PET/BT görüntülerinde yüksek anatomik doğrulukta tümör odağı tespit edilebilmektedir. FDG-PET/BT'nin doğruluğunun TSH stimülasyonu ile arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Tümörde FDG tutulumu hücrelerde meydana gelen diferansiyasyon ile doğru orantılı olarak artmaktadır yani kötü diferansiye olan tümörlerde FDG PET/BT ile lezyon saptama oranı oldukça fazladır. Tüm vücut sintigrafisi negatif olan hastalarda FDG PET/BT'nin nüks ve metastazları tespit etmede duyarlılığı %70-85, özgüllüğü ise %75-90'dır⁽²⁰⁻²¹⁾.

Florodeoksiglukoz dışında yeni gelişen PET radyofarmasötiklerinin tiroid kanserinde de faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bunlardan Ga-68 DOTA bileşikleriyle yapılan PET/BT, I-131 ile yapılan tüm vücut görüntülemesi negatif olan ve FDG PET/BT ile odak saptanamayan hastalarda önemli bir alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca Ga-68 DOTA bileşikleriyle yapılan PET/BT odak saptamanın yanında bu hastalarda peptid reseptör radyonüklid tedavilerin kullanılabilmesine de olanak sağlayabilmektedir⁽²²⁾.

2- Medüller Tiroid Kanserinde Takip

Medüller tiroid kanseri tiroid glandı içerisinde bulunan parafoliküler "C" hücrelerinden köken alır. Bu hücrelerin tiroid folikül hücreleri ile ilgisi yoktur. TSH stimülasyonu ya da depresyonundan etkilenmezler. Medüller tiroid karsinomunun ilk tedavisi total tiroidektomi + boyun lenf nodu diseksiyonudur. Medüller tiroid kanseri, radyoaktif iyod tedavisine ve TSH supresyon te-

davisine cevap vermediği için ameliyattan sonra serum TSH seviyelerini normal sınırlar içinde tutacak kadar levotiroksin yeterlidir. Postoperatif dönemde serum kalsitonin ve karsino embriyojenik antijen (CEA) değerlerinin ölçümü rezidü tümör, nüks, metastatik hastalığın tespiti için çok önemlidir⁽²³⁾. Takipte serum kalsitonin değerlerinde yükselme olması halinde nüks/metastatik hastalığın tespiti için öncelikle boyun USG, toraks ve batin kontrastlı BT ve karaciğer MR görüntüleme mutlak yapılmalıdır. Metastatik odak saptanamaması ve takipte ölçülen kalsitonin değerlerinde yükselmenin devam etmesi durumunda FDG PET/BT görüntüleme önerilmektedir⁽²⁴⁾. Odak saptanması durumunda öncelikle cerrahi düşünülmesi, cerrahi yapılamayacak hastalarda ise yeni jenerasyon kemoterapötiklerin kullanılabilmesi belirtilmektedir. Kemik metastazı durumunda radyoterapi açısından hasta değerlendirilmelidir. Asemptomatik, serum kalsitonin seviyelerinde izlenen yükseklikte tedrici değişiklik olmayan ve görüntüleme ile odak saptanamayan hastalar sadece takip edilebilir. Yeni geliştirilen PET radyofarmasötiklerinden olan DOTA bileşikleriyle yapılan Ga-68 DOTA PET/BT tüm görüntüleme yöntemleri ile odak saptanamayan hastalarda alternatif olarak kullanılabilir. Ga-68 DOTA PET/BT ile odak saptanması durumunda cerrahi ve diğer tedavilerin verilemediği progresif hastalıkta peptid reseptör radyonüklid tedaviler alternatif olarak kullanılabilir⁽²⁴⁾.

3- Anaplastik Tiroid Kanserinde Takip

Anaplastik tiroid kanserleri tiroid kanserleri içinde en agresif seyreden kanserlerdir. Tanı konduğu zaman %80 vakada lenf metastazı ve %50 vakada uzak metastaz mevcuttur. Anaplastik tiroid kanseri tanısı konulan klinik ve radyolojik olarak metastaz tespit edilmeyen vakalarda tedavi total tiroidektomidir. Operasyondan sonra ve inoperabl vakalarda kombine radyokemoterapi uygulanır. Bu tedavi prokolü ile en uzun yaşam süresinin elde edildiği ileri sürülmüştür⁽²⁵⁾. Asıl evreleme ve tedaviyi takiben hastalara ilk yıl 1-3 ay, daha sonra 4-6 aylık aralıklarla tüm vücut kesitsel taraması yapılmalıdır. FDG PET/BT evrelemede ve tedaviyi takiben 4-6 ay içinde klinik belirti vermeyen hastalığı saptamak için kullanılır. Bunun dışında 3-6 aylık periyotlarda tedavi yanıtını değerlendirmek için de kullanılabilir⁽²⁶⁾. Tümör içeriğinde az anaplastik, çokça iyi diferansiye komponent olmadığı müddetçe anaplastik tiroid kanserinin takibinde tiroglobulin ölçümü ve RAI taraması veya tedavisinin yeri yoktur.

KAYNAKLAR

1. Silverberg, E., Boring, CC and Squires, TS. 1990 *Cancer Statistics 1990. CA-A Cancer J for Clinicians*, 40, 9-26.
2. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P et al. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1985; 55: 794-804
3. Casara D, Rubello D, Saladini G : Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Aging (Milano)* 1992; 4: 333-339.
4. Shah JP, Loree TR, Dharker D : Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1992; 164: 658-661.
5. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. Rh TSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 49-64.
6. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:479-490.
7. Shammas A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, Joyce JM, Carty SE, Kuffner HA, Avril N 18F-FDG PET=CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007; 48:221-226.
8. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999;9:435-441. Review.
9. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:297.
10. Spencer CA Challenges of serum thyroglobulin (thyroglobulin) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3702-3704.
11. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, the European Thyroid Cancer Task Force. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787.
12. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-1127.
13. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-276.
14. Schneider AB, Line BR, Goldman JM: Sequential serum thyroglobulin determinations, 131I scans, and 131I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1199-1206.
15. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008;144:980.
16. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:421-427.
17. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42:1470-1475.
18. Mazzaferri EL, Kloos RT: Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation?. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490-1498.
19. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167.
20. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C: Post-surgical use of radioiodine (131I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of

- remnant ablation: a consensus report. Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651-9.
21. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM 2006 Realtime prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498-505.
 22. Kundu P1, Lata S, Sharma P, Singh H, Malhotra A, Bal C. Prospective evaluation of (68)Ga-DOTA-NOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative (131)I-whole body scan: comparison with (18)F-FDG PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul;41(7):1354-62.
 23. Russell C, van Heerden J, Sizemore G, et al. The surgical management of medullary carcinoma. *Ann Surg* 1984; 197: 42.
 24. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, Palazzo F, Frilling A, Todd JF, Al-Nahhas A. Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin. *Hell J Nucl Med*. 2015 Jan-Apr;18(1):19-24.
 25. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G et al. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 135-58.
 26. Robert C. Smallridge, Kenneth B. Ain, Sylvia L. Asa, Keith C. Bible, James D. Brierley, Kenneth D. Burman, Electron Kebebew, Nancy Y. Lee, Yuri E. Nikiforov, M. Sara Rosenthal, Manisha H. Shah, Ashok R. Shaha, and R. Michael Tuttle for the American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. *Thyroid*. November 2012, 22 (11): 1104-1139.



Yazım Kuralları

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

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM 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 Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun 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 sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

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

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

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



T.K.S.V. Yurtiçi /Yurtdışı Eğitim Burslarının Esasları

Vakfın, amacını gerçekleştirmek için yapacağı faaliyetler arasında; yurtiçi /yurtdışı eleman eğitimi için burslar verilmesi yer almaktadır. Bu amaçla Vakıf, her yıl belirleyeceği sayıda adaya kanserle savaşta ülkemizdeki sağlık merkezlerinin bilgi seviyelerini yükseltmeye yönelik yurtiçi / yurtdışı karşılıksız eğitim bursu verir.

Bursun Kapsamı

Burslar; onkoloji alanında gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik olacaktır.

Burs Duyurusu

Burslar, her yıl Mart ayında T.K.S.V.'nin web sitesinde ilan edilir ve ilgili Dernek, Vakıf, Kamu Kurumu v.b. ile duyurulur.

Bursun Süresi

Bursun süresi ve miktarını Yönetim Kurulu belirler. Aday, başvurusunda ne kadar süreye ihtiyacı olduğunu belirtir. Burs süresi azami, sunulmuş araştırma projesi varsa bir yıl, yoksa altı aydır.

Adaylarda Başvuru İçin Aranacak Nitelikler

- T.C. vatandaşı olmak ve 40 yaşından gün almamış bulunmak,
- Onkoloji ile ilgili bir branşta (radyasyon onkolojisi, radyasyon fiziği, medikal onkoloji, onkoloji ile ilgili cerrahi branşlar ve temel bilim dalları) uzman veya uzmanlık öğrencisi olmak.
- İyi derecede yabancı dil bilmek.

Adaylardan İstenecek Belgeler

- Ayrıntılı özgeçmiş (C.V.)
- Resimli Nüfus Cüzdanı örneği (Muhtarlıktan)
- İkametgah (Muhtarlıktan)
- Noter tasdikli lisans ve/veya lisansüstü diploma sureti.

- Yabancı dil seviyesini gösterir belge (KPDS, ÜDS, YDS, TOEFL, v.s.)
- Çalıştığı kurum amirinden (Bölüm Başkanı, Anabilim Dalı Başkanı, Enstitü Müdürü, Eğitim Sorumlusu gibi) ve bölümdışı iki uzmandan uygunluk yazısı.
- Yurtiçi / yurtdışı gideceği kurumdan kabul yazısı
- Yapmış olduğu çalışmaların listesi.
- Araştırma projesi kapsamında gidiliyor ise, dahil olunacak çalışma projesinin ayrıntılı dosyası.
- Banka Hesap (TL) Cüzdan asıllı ve fotokopisi.

Projelerin Değerlendirilmesi

Araştırma projeleri, Vakıf yönetiminin tayin edeceği, ilgili uzmanlık alanlarından 3 kişiden oluşan jüri tarafından değerlendirilir. Söz konusu jürinin kararlarına hukuki itiraz olamaz.

Bursiyerlerin Yükümlülükleri

Bursiyer, yapmış olduğu çalışmaları burs süresince Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın tespit etmiş olduğu danışmana 3 aylık raporlar halinde bildirir. Çalışmanın yapıldığı kurum yetkilisi de, 3 ayda bir T.K.S.V.'na gelişme raporu gönderir.

Bursiyer, burs dönemi sonunda çalışmayı tamamladığı kurum yetkilisinden alacağı belgeyi T.K.S.V.'na teslim eder ve 2 ay içinde çalışma sonuçlarını ayrıntılı bir rapor halinde danışmanına ve Vakıf'a bildirir. Söz konusu koşulları yerine getirmeyen veya belirlenen sürede çalışmayı bitirmeyen bursiyer, kendisiyle yapılan sözleşmede belirlenen yaptırımlara tabi olur.

Bursiyer, çalışmanın bilimsel ortamlarda her sunumunda (makale, konferans, tebliğ, kitap v.b.)

T.K.S.V.'nı destekleyici (sponsor) olarak belirtmekle yükümlüdür.

www.kanservakfi.com



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

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI