

Bölüm 13

MEDÜLLER TİROİD KANSERİ: TANI, TEDAVİ VE İZLEM

Gökhan DEMİRAL¹

1. GİRİŞ

Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroidin kalsitonin salgılayan (parafoliküler) C hücrelerinden kaynaklanır ve tüm tiroid kanserlerinin %4' ünü oluşturur. % 80 kadarı sporadiktir. % 20–25' inde medüller tiroid kanseri, otozomal dominant geçişli kalıtsal bir tabloya işaret etmektedir; MEN 2A en sık görülen tip, MEN 2B ise en agresif tip olup hayatın ilk yılında ortaya çıkan metastazlar ile karakterizedir (Tablo).

Bu derlemede, MTK tanı, tedavi ve izlem üzerine güncel önerileri sunmak amacıyla NCCN ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu rehberleri gözden geçirilmiştir (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma Version 1.2018-May22, 2018 (NCCN.org)) (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu).

2. GENEL BİLGİ

MTK' da genetik geçişli tablodan sorumlu olan "*RET protoonkogeninde "germ-line" aktive edici mutasyonlar*" dır. Sporadik hastalık 5. ve 6. dekatta, kalıtsal formlar ise hayatın daha erken safhasında gözlenir. Familial MTK günümüzde artık MEN2A' nın bir varyantı olarak kabul edilir (Wells SA Jr, Asa SL ve Dralle H). C hücreler her iki tiroid lobunun üst kısmında lokalize olduğundan *sporadik hastalık* sıklıkla üst polde saptanan nodüller ile karakterizedir.

Howlader ve ark.nın 2010-2014 yıllarını kapsayanve **63229 hastayı içeren çalışmasında** tiroid kanser sıklığı; %89.4 papillar, %4.6 foliküler, %2 Hurtle hücreli, %1.7 medüller ve %0,8 anaplastik olarak saptanmıştır (Howlader N ve ark., 2017). **Medüller tiroid kanserinde prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler**; tanı sırasında ileri yaş, tanı sırasında büyük primer tümör kitlesi, çok yüksek kalsitonin düzeyleri, tanı sırasında lenf ganglionu metastazı ve uzak metastaz

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, drgokhandemiral@yahoo.com

RET mutasyon analizi gerçekleştirilmelidir. Bu durumda asemptomatik aile bireylerinde tespit edilen mutasyonun risk derecesine göre profilaktik tiroidektomi (ve profilaktik santral lenf ganglion disseksiyonu) planlanmalıdır. **PET/BT'nin** medüller tiroid kanserinde **evrelemede** yeri tam olarak kanıtlanamamıştır.

Cerrahi öncesi, boyun dışı tümör yükünün tespiti, cerrahinin sınırlarını belirlemek açısından önemlidir. Uzak metastaz nedeniyle, servikal girişimin kür sağlamanın mümkün olmadığı vakalarda, sınırlı cerrahi girişimler seçilebilir. Boyunda, tam eksizyonun mümkün olmadığı yaygın invazyon tespit edilmeyen, klinik ya da radyolojik olarak servikal lenf ganglionu metastazı ve uzak metastaz olmayan hastalarda; *total tiroidektomi + profilaktik santral (seviye 6) disseksiyon* yapılmalıdır. *Lateral boyun disseksiyonu*, preoperatif değerlendirmede metastaz tespit edilen hastalarda uygulanır. Postoperatif 2–3. aylarda kalsitonin seviyesi <150 ng/mL; takip boyun USG ile yapılabilir. Fakat bu hastalarda prospektif değerlendirmeye temel oluşturacak, boyun ve toraks BT, karaciğere yönelik BT/MR, kemik sintigrafisi, gerekiyorsa pelvis ve vertebralara yönelik MR incelemeleri de yapılmalıdır. Bu hastalarda uzak metastaz bulgusu yoksa, daha önce profilaktik disseksiyon yapılmamış vakalarda *santral disseksiyon* ya da boyunda biyopsi pozitif bölgelere yönelik *kompartment disseksiyonu* önerilir.

Cerrahi ya da medikal tedaviye cevapsız hastalarda ve boyunda cerrahi olarak total çıkarılması mümkün olmayan kitlesi mevcut hastalarda, servikal radyoterapi düşünülebilir. Cerrahi olarak çıkarılabilir uzak metastazı olanlarda **cerrahi** uygulanmalıdır. Postoperatif kalsitonin seviyesi tespit edilemeyecek kadar düşük (<5 ng/mL) olan hastalarda, başlangıç için 6–12 ayda bir, ardından yıllık kalsitonin ölçümleri yapılmalıdır. Kalsitonin ya da CEA seviyelerinin bazale göre **>%20 artış** göstermesi durumunda, boyun USG, kalsitonin seviyesinin **>150 pg/mL**'ye ulaşması durumunda diğer incelemeler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6(4):305-10
2. 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. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
3. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 1996;77(8): 1556-65.

4. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 1996;77(8):1556-65.
5. Edge, S.B., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L. and Trotti, A. (2010) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Edition, Springer, New York.
6. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, Frank-Raue K, Leite V, Williams GR. 2012 European thyroid association guidelines for genetic testing and its clinical consequences in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;1(4):216-31.
7. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, Sculli M, Miccoli P, Basolo F, Grasso L, Pacini F, Pinchera A. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center.
8. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, Friend KE, Burgess MA, Cote GJ, Gagel RF, Evans DB. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999;230(5): 697-707.
9. Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ. Medullary thyroid carcinoma. In: Werner & Ingbar's *The Thyroid*, 9th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.967-988.
10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
11. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1139-48.
12. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 200.
13. Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW, Aglen JV, Robinson BG. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6).
14. Lutz ST, Lo SS, Chang EL, Galanopoulos N, Howell DD, Kim EY, Konski AA, Pandit-Taskar ND, Ryu S, Silverman LN, Van Poznak C, Weber KL. Expert Panel On Radiation Oncology-Bone Metastases, ACR Appropriateness Criteria® non-spine bone metastases. *J Palliat Med* 2012;15(5):521-6.
15. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007;31(5):957-68.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma Version 1.2018-May22, 2018 (NCCN.org) .
17. O'Riordain DS1, O'Brien T, Weaver AL, Gharib H, Hay ID, Grant CS, van Heerden JA. Medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia types 2A and 2B. *Surgery*. 1994 Dec;116(6):1017-23.
18. Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tüzün M, Yetkin E, Tunçyürek M, Kabalak T. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid*. 1999;9(6):579-82.

19. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, Fadda G, Baldini A, Carani C, Pontecorvi A, Roti E. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrin.*
20. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, Samaan NA. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore).* 1984 Nov;63(6):319-42.
21. Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, Del Bo R, Gullo M, Placucci M, Pilotti S. Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients. *Cancer* 1996;78(10): 2173-83.
22. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1105-13.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (Mayıs 2014). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti
24. van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990;212(4):395-400; discussion 400-1.
25. Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, Abbruzzese A, Lupoli G. Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):983-8.
26. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.