

19. Bölüm

Medüller Tiroid Kanseri

Dr. Nadir Adnan HACIM¹

Medüller Tiroid Kanseri (MTK), tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur. Çoğunlukla 50-60 yaşlarında görülürler. Ailesel olanlar daha genç yaşlarda görülebilir. Kadın erkek oranı 1,5:1 dir. Medüller kanserler, tiroidin C (parafoliküler) hücrelerinden gelişir. Bu nedenle, diğer tiroid kanseri türlerinden (tiroid hormonu yapan hücrelerden kaynaklanan) farklıdır. Bu hücreler nöral krest kaynaklıdır, tiroid hormonu oluşturmazlar, bunun yerine kalsitonin adı verilen farklı bir hormon salgırlarlar. Kalsitonin 32 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. Kalsiyum metabolizması düzenlenmesinde rol oynar.

MTK tanısı; öykü, fizik muayene, radyolojik görüntüleme, artmış serum kalsitonin düzeyi ve tiroid bezinde tespit edilen kitleden yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ile konur. MTK'da yayılım sıklıkla lenf nodlarıdır. Nadiren hematogenik yolla diğer organlara da yayılabilir. MTK'nin %25 oranında kalıtsal geçişi vardır. Ailesel geçişi olan MTK'lar daha çok bilateral görülürken, sporadik olanlar tek taraflıdır. Kalıtsal formlar, Çoklu Endokrin Neoplazi (MEN 2A ve MEN 2B) adı verilen sendromlarda diğer endokrin tümörlerle birlikte ilişkilendirilebilir. MTK'ya ek olarak, MEN 2A hastalarında, feokromositoma adı verilen adrenal bez kaynaklı tümörler veya paratiroid adenomları görülebilir. MEN 2B'de ise, MTK ve feokromositomaya ek olarak mukozal nöromlar, kas-iskelet anormallikleri ve marfanoid fenotip ile karakterize kalıtsal endokrin hastalıklar görülür. Kalıtsal MTK formunun görüldüğü hastalarda genellikle RET proto-onkogen adı verilen bir gende mutasyon (Germ hattı mutasyonu) vardır. Bu mutasyon tüm vücut hücrelerinde bulunur ve bu mutasyonlar MTK'nin gelişmesine neden olur. Kalıtsal bir MTK formuna sahip kişinin aile üyelerinde, RET proto-onkogenindeki bir mutasyon için yapılan test, MTK'nin erken teşhisine imkân verebilir. Bununla birlikte, sporadik hastalarda (~%75) bir germ hattı mutasyonu bulunmaz. Histopatolojik olarak ise tiroid kanserleri içerisinde amiloid içeren tek tümör medüller kanserdir. MTK için stromasında amiloid bulunması diyagnostiktir.

Medüller tiroid karsinomu (MTK), kalsitonin hormonunu salgılayan parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan nadir, yavaş büyüyen bir nöroendokrin tümördür. C-hücre hiperplazisi, familial MTK (FMTK) olan hastalarda sıklıkla görülen premalign bir lezyondur. Tüm tiroid malignitelerinin % 5-8'ini oluşturur. MTK vakalarının % 75 kadarı sporadik olarak ortaya çıkarken, germline genetik mutasyonlardan kaynaklanan kalıtsal MTK formu otozomal dominant geçiş gösterir. Kalıtsal MTK, multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromu tip 2A veya 2B'nin bir parçası veya FMTK olarak ortaya çıkar (1).

MTK'da hemen hemen tüm vakalarda C hücreleri, ölçümleri hastaların tanı ve postoperatif takibinde önemli rol oynayan spesifik ve oldukça hassas bir biyomarkır olan kalsitonini salgırlar. Daha az yaygın olarak MTK hücreleri, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), serotonin, somatostatin ve karsinoembriyonik antijeni (CEA) içeren diğer polipeptid hormonlarını salgırlar (2). Olumsuz prognostik faktörler arasında kalsitoninin iki katına çıkma süresi, ileri tanı yaşı, primer tümörün boyutu, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazlar sayılabilir (3).

¹ Dr. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği adnanhem@hotmail.com

nomları için gözlemlenenden daha kötüdür, ancak son 20 ile 30 yıl içinde iyileşmiştir. MTK tanısından ortalama sağkalım süresi, 1973'ten 2002'ye kadar olan bir SEER veri tabanı incelemesinde 8.6 yıldır. MTK için toplam 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla % 80-% 97 ve % 75-% 88 arasında olduğu bildirilmiştir (42, 43).

Hem kalıtsal hem de sporadik MTK'lı hastalar için bir hastalık şiddeti spektrumu vardır ve bu nedenle MTK'nın doğal seyri büyük ölçüde değişir. Akciğer, karaciğer veya kemikte uzak metastazlar ortaya çıkabilir ve hızla ölüme neden olabilir. Tersine birçok hasta büyük bir tümör yükü, çok yüksek kalsitonin seviyeleri olmasına rağmen az semptomlu bir hayat sürer. İnatçı ishal gelişebilir. Sitoredüktif cerrahi veya oktreotid gibi somatostatin analogları ciddi semptomları hafifletebilir (44).

KAYNAKLAR:

1. Pinchot SN, Kunnimalaiyaan M, Sippel RS, Chen H. Medullary thyroid carcinoma: targeted therapies and future directions. *Journal of oncology*. 2009;2009.
2. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *Oncologist*. 2008;13(5):539.
3. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.
4. Weinhaeusel A, Scheuba C, Lauss M, Kriegner A, Kaserer K, Vierlinger K, et al. The influence of gender, age, and RET polymorphisms on C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008;18(12):1269-76.
5. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *Journal of surgical oncology*. 2006;94(8):737-47.
6. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Annals of surgery*. 1999;229(6):880.
7. ML B, RF G, Angeli A. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-71.
8. Ogilvie JB, Kebebew E. Indication and timing of thyroid surgery for patients with hereditary medullary thyroid cancer syndromes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2006;4(2):139-47.
9. Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surgical Clinics*. 2009;89(5):1193-204.
10. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-83.
11. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *The Oncologist*. 2013;18(10):1093.
12. Smallridge RC, Bourne K, Pearson B, Van Heerden J, Carpenter P, Young WF. Cushing's syndrome due to medullary thyroid carcinoma: diagnosis by proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid in situ hybridization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4565-8.
13. Williams E, Brown C, Doniach I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of clinical pathology*. 1966;19(2):103.
14. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, et al. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2115-8.
15. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(2):450-5.
16. Machens A, Schneyer U, Holzhausen H-Jr, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):2029-34.
17. Machens A, Dralle H. Pretargeted Anti-Carcinoembryonic-Antigen Radioimmunotherapy for Medullary Thyroid Carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(20):e37-e.
18. Groot JWBd, Kema IP, Breukelman H, Veer Evd, Wiggers T, Plukker JT, et al. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(11):1163-70.
19. Moore SW, Zaahl M. Familial associations in medullary thyroid carcinoma with Hirschsprung disease: the role of the RET-C620 "Janus" genetic variation. *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(2):393-6.
20. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, Pritelli C, Alessi E, Cortelazzi D, et al. Frequent association between MEN 2A and cutaneous lichen amyloidosis. *Clinical endocrinology*. 2003;59(2):156-61.
21. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: more than an endocrine disorder. *Surgery*. 1995;118(6):936-42.
22. Tuttle M, Ross D, Mulder J. Medullary thyroid cancer: Clinical manifestations, diagnosis, and staging. *Up to Date*. 2017;9:27.
23. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, et al. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nature genetics*. 1994;6(1):70-4.
24. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: springer; 2017.

25. Bonnin F, Schlumberger M, Gardet P, Tenenbaum F, Lumbroso J, Leclere J, et al. Screening for adrenal medullary disease in patients with medullary thyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 1994;17(4):253-7.
26. Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells Jr SA. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Annals of surgery*. 1993;217(6):595.
27. Snow KJ, Boyd III AE. Management of individual tumor syndromes: medullary thyroid carcinoma and hyperparathyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1994;23(1):157-66.
28. Greenblatt DY, Mack E, Chen H, Elson D. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian journal of surgery*. 2007;30(2):108-12.
29. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World journal of surgery*. 2007;31(10):1960-5.
30. Sippel RS, Chen H. *The Handbook of Endocrine Surgery*: World Scientific; 2011.
31. Tischler A, Khan A, DeLellis R. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *The New England journal of medicine*. 2005;353(26):2817-8; author reply -8.
32. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Current treatment options in oncology*. 2005;6(4):347-54.
33. Cohen M, Moley J. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *Journal of internal medicine*. 2003;253(6):616-26.
34. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996: an American college of surgeons commission on cancer patient care evaluation study. *Cancer*. 2000;89(1):202-17.
35. Ball DW. Medullary thyroid cancer: therapeutic targets and molecular markers. *Current opinion in oncology*. 2007;19(1):18-23.
36. Wells Jr SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(2):134.
37. Langmuir P, Yver A. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;91(1):71-80.
38. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *The American journal of medicine*. 1997;103(1):60-9.
39. Mendelsohn G, Wells SA, Baylin SB. Relationship of tissue carcinoembryonic antigen and calcitonin to tumor virulence in medullary thyroid carcinoma. An immunohistochemical study in early, localized, and virulent disseminated stages of disease. *Cancer*. 1984;54(4):657-62.
40. Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, Lupoli G, Abbruzzese A, Tagliaferri P, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2001;91(9):1797-808.
41. Pacini F, Castagna M, Brilli L, Pentheroudakis G, Group EGW. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23(suppl_7):vii110-vii9.
42. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;107(9):2134-42.
43. Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, Brierley J, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *The Laryngoscope*. 2005;115(8):1445-50.
44. Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R, et al. Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Annals of surgery*. 1998;227(6):887.