

33. Bölüm

Tiroid Kanserlerinde Radyoterapinin Rolü

Dr. Sezin YÜCE SARI¹, Dr. Ecem YiĞİT²

Tiroid kanserlerinin tedavisinde cerrahi ön planda olup cerrahi sonrası yüksek risk faktörleri varlığında adjuvan radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) ve/veya radyoterapi (RT) uygulanmaktadır. Tiroid kanserlerinde RT esas olarak RAİ'yi az miktarda tutan ekstratiroidal veya ektranodal dokuların tedavisinde, RAİ'yi hiç tutmayan histolojik tiplerin definitif tedavisinde ve RAİ'nin bazı sistemik komplikasyonlarından ve hastalığın rekürrensi durumunda gelişebilecek bazı komplikasyonlardan kaçınmak amacıyla cerrahi sonrasında adjuvan olarak kullanılabilir. Sınırlı cerrahi yapılmış veya anrezeke tabl tiroid kanserlerinde definitif RT endikasyonu bulunmaktadır. Palyasyonu gerektiren semptomu veya uzak metastazı (UM) olan hastalarda ise palyatif dozlarda RT uygulanmaktadır. Adjuvan RT esas tartışmalı olan konudur. Tüm tiroid kanseri histolojilerinde cerrahi, mümkünse total tiroidektomi yapılması önerilmektedir. Cerrahi sonrasında DTK'de >1 cm tümör varlığında adjuvan RAİ tedavisi önerilmektedir. Diğer yüksek risk faktörleri varlığında tedaviye RT de eklenerek LK ve HSS artırılabilir. RAİ tutmayan MTK ve ATK'nin tedavisinde ise RAİ'nin yeri bulunmamakta olup bu tümörlerde adjuvan RT daha büyük öneme sahiptir. Ancak tiroidin kritik yapılarla yakınlığı nedeniyle radyoterapiye bağlı toksisitenin sıklıkla geliştiği unutulmamalıdır.

DİFERANSİYE TİROİD KANSELERİNDE RT'NİN YERİ

Uzak metastazı olmayan DTK'li hastalarda cerrahi sonrasında RAİ tedavisi uygulanmaktadır. Özellikle genç hastalarda olası komplikasyonları nedeniyle RT ilk planda tercih edilmemektedir. Ancak RAİ tedavisi için uygun olmayan yüksek riskli hastalarda adjuvan RT uygulanabilmektedir. Literatürde tiroid kanserlerinde RT endikasyonlarını tanımlayabilecek bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Lokal ileri evre DTK'de adjuvan RT'nin katkısını belirlemek amacıyla planlanan bir çalışmada bilinen UM olmayan T4 tümörlü olgular total tiroidektomi sonrası RAİ ve tiroksin tedavisinden sonra gözlem ve adjuvan RT kollarına randomize edilmiştir¹. Ancak hastaların yalnızca %16'sı RT koluna girmeyi kabul ettiği için

bu çalışma erken kapatılmış ve sonrasında prospektif kohorta dönüştürülmüştür. Çalışmanın takibinde RT uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak bu çalışmada RT'den yararlanma olasılığı zaten az olan rekürrens riski düşük olgular da çalışmaya dahil edilmiş olup takip süresi RT'nin etkinliğini doğru bir şekilde değerlendirmek için yetersizdir.

Birden fazla retrospektif çalışmada makroskopik rezidü hastalık varlığında RT'nin katkısı gösterilmiştir. Absorbe edilen radyasyon dozu 100 Gy'in altında kaldığı sürece RAİ tek başına rezidü hastalığı tedavi etmede yetersiz kalmaktadır. 20Connell ve ark. cerrahi sonrası gros rezidüsü bulunan DTK'li hastalara önce RAİ tedavisi, ardından 60–75 Gy adjuvan RT uygulamış ve tam ve parsiyel yanıtı sırasıyla %37,5 ve %25 bildirmiştir. Bu çalışmada gros rezidü varlığında sağkalımın

¹ Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara sezin_yuce@hotmail.com

² Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara ecem.yigit.1@gmail.com



Şekil 2. pT4aN1a ATK'li bir hastaya uygulanan adjuvan volümetrik ark tedavisi (VMAT) planı görülmektedir. Kırmızı konturlar (tümör yatağı ve düzey 6 lenfatik bölge) 66 Gy, mavi konturlar (bilateral boyun düzey 2, 3, 4 ve 5 ile üst mediastinal lenfatikler) ise 54 Gy ile reçetelendirilmiştir. Sol üst köşede hastanın transvers, sol alt köşede ise koronal ve sagittal görüntüleri verilmiştir. Planda sol üst köşede kırmızı boyanan bölgeler 66 Gy'in %95'ini, sarı boyanan bölgeler ise 54 Gy'in %95'ini göstermektedir. Sağ üst köşede hedef hacim ve kritik organların doz-volüm histogramı, sağ alt köşede ise aldıkları maksimum ve ortalama dozlar görülmektedir.

yatağı dışındaki subklinik hastalık olasılığı olan nodal bölgelere 54 Gy YART önerilmektedir^{6,22}. Yapılan bir çalışmada 50 Gy'in üzerindeki dozlar ile doz-yanıt ilişkisi olabileceği gösterilmiştir⁶⁸. Bu durum tam olarak kanıtlanamasa da bazı çalışmalarda RT dozunun artmasıyla LK'nin arttığı bildirilmiştir^{17,19}. Tedavi sırasında yüzey dozunu arttırmak için bolus kullanılabilir. Şekil 2'de ATK'li bir hastada yapılan konturlama ve plan görülmektedir.

RADYOTERAPİ TOKSİSİTESİ

Baş-boyun bölgesinde radyasyona oldukça hassas yapılar bulunmaktadır. Tiroid bezi de spinal kord, özefagus, trakea, brakial pleksus, parotis bezi, larinks, mandibula, faringeal konstriktör kaslar ve akciğerlere yakın komşulukta olup RT sırasında ve sonrasında bu yapılarda toksisite gelişebilir. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) önerilerinde belirtilmiş olduğu üzere konturlama yapılırken bu yapılar için 3-5 mm emniyet verilerek planlanırken altındaki hacim (PRV) oluşturulmalıdır. Radyoterapi sırasında gözlenebilen akut toksisiteler oral mukozit, disfaji, tat duyusunda değişiklikler, ağız kuruluğu, ses kısıklığı, dermatit, larenjit,

farenjit, trakeit ve özefajittir⁶⁹. Ayrıca hastalarda önemli oranda malnutrisyon ve ciddi kilo kaybı da gelişebilmekte olup bir çalışmada RT alan tiroid kanserli hastalarda akut ve subakut perkütan beslenme tüpü gereksinim oranını %29 olarak bildirilmiştir¹⁸. Radyoterapiye bağlı geç toksisite tedavi bitiminden sonra 3. aydan itibaren gözlenen yan etkiler olup bunlar arasında larinks ödemi, kırık nekrozu, ciltte ve boyun kaslarında fibrozis ve atrofi, özefageal stenoz, radyasyon myeliti, brakial pleksopati, trakeada stenoz ve pulmoner fibrozis yer almaktadır. Ciddi beslenme yetersizliği geç dönemde çok daha nadir görülmekte ve kalıcı beslenme tüpü gereksinimi çok az olmaktadır⁶.

KAYNAKLAR

1. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, et al. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin* 2009;48:89-98; quiz N15.
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:733-9.
3. Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PC, Law SC. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edition. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1159-72.

4. Wu XL, Hu YH, Li QH, et al. Value of postoperative radiotherapy for thyroid cancer. *Head Neck Surg* 1987;10:107-12.
5. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. *Radiother Oncol* 2008;89:105-13.
6. 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;74:1083-91.
7. Lin JD, Tsang NM, Huang MJ, Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Japanese journal of clinical oncology* 1997;27:244-7.
8. Powell C, Newbold K, Harrington KJ, Bhide SA, Nutting CM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2010;22:456-63.
9. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1992;75:714-20.
10. Amdur RJ, Dagan R. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018:p.3504-57.
11. 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;82:375-88.
12. 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;63:418-27.
13. 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;77:172-80.
14. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
15. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1067-72.
16. Benker G, Olbricht T, Reinwein D, et al. Survival rates in patients with differentiated thyroid carcinoma. Influence of postoperative external radiotherapy. *Cancer* 1990;65:1517-20.
17. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55:2062-71.
18. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801.
19. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villaret DB, Mazzaferri EL, Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2006;27:24-8.
20. Kwon J, Wu HG, Youn YK, Lee KE, Kim KH, Park DJ. Role of adjuvant postoperative external beam radiotherapy for well differentiated thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2013;31:162-70.
21. Besic N, Dremelj M, Pilko G. Locoregional disease control after external beam radiotherapy in 91 patients with differentiated thyroid carcinoma and pT4 tumor stage - a single institution experience. *Radiol Oncol* 2018;52:453-60.
22. Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1419-26.
23. Philips P, Hanzen C, Andry G, Van Houtte P, Fruuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:399-404.
24. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1006-12.
25. Keum KC, Suh YG, Koom WS, et al. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:474-80.
26. Hu A, Clark J, Payne RJ, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Extrathyroidal extension in well-differentiated thyroid cancer: macroscopic vs microscopic as a predictor of outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:644-9.
27. Biermann M, Pixberg MK, Schuck A, et al. Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. *Nuklearmedizin* 2003;42:244-50.
28. Sia MA, Tsang RW, Panzarella T, Brierley JD. Differentiated thyroid cancer with extrathyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. *J Thyroid Res* 2010;2010:183461.
29. Lee EK, Lee YJ, Jung YS, et al. Postoperative simultaneous integrated boost-intensity modulated radiation therapy for patients with locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma: preliminary results of a phase II trial and propensity score analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100:1009-17.
30. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:1244-51.
31. Megwalu UC, Orloff LA, Ma Y. Adjuvant external beam radiotherapy for locally invasive papillary thyroid cancer. *Head Neck* 2019;41:1719-24.
32. Servagi Vernat S, Khalifa J, Sun XS, et al. 10-Year Locoregional Control with Postoperative External Beam Radiotherapy in Patients with Locally Advanced High-Risk Non-Anaplastic Thyroid Carcinoma De Novo or at

- Relapse, a Propensity Score Analysis. *Cancers (Basel)* 2019;11.
33. Pitoia F, Miyauchi A. 2015 American Thyroid Association Guidelines for Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer and Their Implementation in Various Care Settings. *Thyroid* 2016;26:319-21.
 34. Thyroid Carcinoma (Version 2.2019). at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.)
 35. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: A statement of the American Head and Neck Society. *Head Neck* 2016;38:493-8.
 36. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. 2014;81:1-122.
 37. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012;23 Suppl 7:vii110-9.
 38. Lips CJ, Landsvater RM, Hoppener JW, et al. Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 1994;331:828-35.
 39. Martinez SR, Beal SH, Chen A, Chen SL, Schneider PD. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102:175-8.
 40. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, et al. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer--local disease control in the modern era. *Head Neck* 2008;30:883-8.
 41. 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;6:305-10.
 42. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11:1161-8.
 43. Groen AH, Beckham TH, Links TP, et al. Outcomes of surgery and postoperative radiation therapy in managing medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2019.
 44. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, et al. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Connect* 2019.
 45. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130:1028-34.
 46. Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002;131:245-8.
 47. Goutsouliak V, Hay JH. Anaplastic thyroid cancer in British Columbia 1985-1999: a population-based study. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2005;17:75-8.
 48. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86:1848-53.
 49. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vodnik A. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:260-4.
 50. Levendag PC, De Porre PM, van Putten WL. Anaplastic carcinoma of the thyroid gland treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:125-8.
 51. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103:1330-5.
 52. Tallroth E, Wallin G, Lundell G, Lowhagen T, Einhorn J. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1428-31.
 53. Wang Y, Tsang R, Asa S, Dickson B, Arenovich T, Brierley J. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 2006;107:1786-92.
 54. Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;50:33-8.
 55. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1137-43.
 56. Takahashi N, Matsushita H, Umezawa R, et al. Hypofractionated Radiotherapy for Anaplastic Thyroid Carcinoma: 15 Years of Experience in a Single Institution. *Eur Thyroid J* 2019;8:24-30.
 57. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma--treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:100-4.
 58. Troch M, Koperek O, Scheuba C, et al. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95:E54-7.
 59. Saeed NA, Kelly JR, Deshpande HA, et al. Adjuvant external beam radiotherapy for surgically resected, non-metastatic anaplastic thyroid cancer. *Head Neck* 2020.
 60. 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;60:173-80.
 61. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2014;110:375-82.
 62. Park JW, Choi SH, Yoon HI, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2018;36:103-13.
 63. Ang KK, Garden AS. Thyroid. In: Ang KK, Garden AS, eds. *Radiotherapy for Head and Neck Cancer*. 4 ed. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2012:p.245-55.
 64. Ahamad A. In: Chao KSC, Apisarnthanarax S, Ozyigit G, eds. *Practical Essentials of Intensity Modulated Radiation Therapy*. 2nd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:p.210-32.
 65. Kim TH, Chung KW, Lee YJ, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in

patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:69.

66. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 1998;33:1134-8; discussion 9-40.
67. Brito JP, Hay ID, Foote RL. In: Gunderson L, Tepper J, eds. *Clinical Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016;p715-30.
68. Ford D, Giridharan S, McConkey C, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2003;15:337-41.
69. Schuck A, Biermann M, Pixberg MK, et al. Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. First results of the multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). *Strahlenther Onkol* 2003;179:832-9.