

36. BÖLÜM

MEDÜLLER TİROİD KANSERİNE YAKLAŞIM VE TAKİP

Muhammed Mustafa ATCI¹

GİRİŞ

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinin nöroendokrin tümörüdür. MTK, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tiroid kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. MTK'ler çoğunlukla sporadiktir. Bununla birlikte MTK'lerin yaklaşık %25'i, multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN2) sendromunun bir komponenti olarak görülür. Sporadik MTK'ler genellikle 4. ve 6. dekatta daha sık görülür (1). Sıklık açısından kadın ve erkek arasında fark bildirilmemiştir (2). Sporadik MTK en sık soliter tiroid nodülleri şeklinde görülmektedir (3). C hücreleri ağırlıklı olarak tiroid lobunun üst kısmında yer alması nedeniyle MTK'lerin büyük çoğunluğu bu bölgede yerleşmektedir. MTK'li hastalarda tanı anında sıklıkla lenf nodu metastazi mevcuttur. Hastaların yaklaşık %15'i disfaji veya ses kısıklığı gibi invazyon semptomları ve %5-10'unda uzak metastatik hastalık vardır (1,4).

MTK için herhangi bir çevresel risk faktörü veya etnik farklılık tanımlanmamıştır (5). RET proto-onkogen germline mutasyonları, kalıtsal vakaların yaklaşık %98'inde bulunurken, sporadik vakaların yaklaşık %50'sinde somatik RET

mutasyonu bildirilmiştir. Ayrıca sporadik vakaların yaklaşık %20'sinde RAS onkogen somatik mutasyonu gösterilmiştir. Sporadik vakaların %20-30'unda ise henüz herhangi bir sürücü onkogen mutasyonu saptanamamıştır. RET proto-onkogen taraması ile ailesel MTK olguları sporadik formdan ayırt edilebilir (6). MTK hastalarının 10 yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %50 civarında olup bu nedenle prognoz genellikle kötüdür. Bu hastaların hem kürleri hem de sağ kalım oranları erken tanı ve erken cerrahi tedavi ile olumlu yönde etkilenmektedir (7,8). MTK'nin klinik seyri, üç sendromda önemli ölçüde farklılık gösterir, MEN 2B'de çok agresif iken, herediter MTK'li hastaların çoğunda sessizdir ve MEN 2A hastalarında ise orta derecede agresiftir (9,10).

KLİNİK BULGULAR, TANI VE YÖNETİM

MTK'nin en sık klinik bulgusu tiroid nodülü ve lenfadenopatidir. Spesifik semptomlar olmamasına rağmen bazı durumlarda tedaviye dirençli ishal ve flushing ile de prezente olabilmektedir ve bu durum çoğunlukla metastatik hastalıkla ilişkilidir. Lezyon çoğunlukla tek taraf-

¹ Uzm. Dr., Tıbbi Onkoloji, Profesör Doktor Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, dr_mmataci@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. PMID: 25810047; PMCID: PMC4490627.
2. Bergholm U, Adami HO, Telenius-Berg M, Johansson H, Wilander E. Incidence of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma in Sweden 1959 through 1981. A nationwide study in 126 patients. Swedish MCT Study Group. *Acta Oncol*. 1990;29(1):9-15. PMID: 2310607.
3. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, et al. 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. PMID: 6503683.
4. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Aug;22(6):475-85.. PMID: 20627492.
5. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet*. 1993 Jul;2(7):851-6. PMID: 8103403.
6. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, Cosci B, Romei C, Barollo S, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid*. 2013 Jan;23(1):50-7. Epub 2012 Dec 16. PMID: 23240926.
7. Gharib H, McConahey WM, Tieg RD, Bergstralh EJ, Goellner JR, Grant CS, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc*. 1992 Oct;67(10):934-40. PMID: 1434853.
8. 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. PMID: 10699905.
9. 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 Jan;1(4):216-31. PMID: 24783025; PMCID: PMC3821492.
10. Romei C, Pardi E, Cetani F, Elisei R. Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *J Oncol*. 2012;2012:705036. PMID: 23209466; PMCID: PMC3503399.
11. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Apr;78(4):826-9. PMID: 8157706.
12. Romei C, Cosci B, Renzini G, Bottici V, Molinaro E, Agate L, et al. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb;74(2):241-7. PMID: 21054478.
13. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4725-9. PMID: 17895320.
14. Kihara M, Miyauchi A, Yoshioka K, Oda H, Nakayama A, Sasai H, et al. Germline RET mutation carriers in Japanese patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma: A single institution experience. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Oct;43(5):551-5. PMID: 26837867.
15. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):192-202 PMID: 26868437.
16. Rosen JE, Lloyd RV, Brierly JD, et al. Thyroid - Medullary. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amid AB (Ed), Springer, New York 2017. p.891. Corrected at 4th printing, 2018.
17. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer*. 1996 Apr 15;77(8):1556-65. PMID: 8608543.
18. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, Arpaia D, Lindsey SC, Busonero G, et al. Multifocality in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma: An International Multicenter Study. *Thyroid*. 2016 Nov;26(11):1563-1572. PMID: 27604949; PMCID: PMC6453487.
19. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary

- thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2655-63 PMID: 20339026.
20. Martinez SR, Beal SH, Chen A, Chen SL, Schneider PD. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2010 Aug 1;102(2):175-8. PMID: 20648590; PMCID: PMC2908956.
 21. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2234-8 PMID: 18364379.
 22. Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2029-34. PMID: 15634717.
 23. Viola D, Elisei R. Management of Medullary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):285-301. PMID: 30717909.
 24. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med.* 2020 Aug 27;383(9):825-835. PMID: 32846061.
 25. Hu M, Taylor M, Wirth LJ, et al. Clinical activity of selective RET inhibitor, BLU-667, in advanced RET-altered thyroid cancers: updated results from the phase 1 ARROW study. *Thyroid* 2018; 28:A170.
 26. Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38:109.
 27. Wells SA Jr, 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. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):134-41. PMID: 22025146; PMCID: PMC3675689.
 28. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, Schöffski P, Brose M, Shah M, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2813-2819. PMID: 29045520; PMCID: PMC5834040.
 29. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knopp MV, Liang J, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010 May 10;28(14):2323-30. PMID: 20368568; PMCID: PMC2881718.
 30. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016 Jan 1;22(1):44-53. PMID: 26311725