



## TİROİD MEDÜLLER KARSİNOMU

Salih KARA<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden kaynaklanan nöroendokrin bir tümördür. Kalsitonin üretimi bu tümörün karakteristik bir özelliğidir. MTK tanısı ve tedavisi yaklaşımları diferansiye tiroid kanserlerden farklı olup, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki tiroid kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur (1).

Diferansiye tiroid kanserlerinin ve özellikle papiller tiroid kanserlerinin insidans oranları artmaktadır. Bunun sebebi görüntüleme tekniklerinin ve biyopsi uygulamalarının artmasıyla subklinik tiroid kanserlerinin saptanmasını kolaylaşmasıdır (2). Bunun aksine medüller tiroid kanserlerinin insidans oranları nispeten sabit kalmıştır. Çoğunluğu sporadik olmak kaydıyla kalıtsal ve sporadik formları görülebilir. Yaklaşık %25'i multipl endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromunun bir parçası olarak aileseldir. Sporadik medüller tiroid kanserlerine genellikle geç tanı konulur. En yaygın prezantasyonu asemptomatik soliter tiroid nodülüdür ve ince iğne aspirasyon biyopsisinde kalsitonin için immünohistokimyasal boyama ile tanı konulur. Bununla birlikte nadir insidansı nedeniyle preoperatif tanısı zordur. Bazen belirsiz veya şüpheli malign foliküler neoplazi nedeniyle yapılan tiroidektomiden sonra tanı konulur (1).

Medüller tiroid kanseri yönetimleri için birçok dernek tarafından kılavuzlar tanımlanmıştır. Amerikan Tiroid Derneği (ATD) kılavuzunu en son 2015 yılında güncellemiştir (1). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği klinik uygulama kılavuzları da medüller tiroid kanserinin tanı ve tedavisine ilişkin güncellenmiş öneriler sunmuştur (3). Japonya Endokrin Cerrahları Dernekleri MTK dahil olmak üzere tiroid tümörleri için klinik uygulama kılavuzlarını revize etmiştir (4). Son olarak, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı onkolojik klinik uygulama kılavuzları güncellemiştir (5).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD., slh\_kara@hotmail.com

talar için kabozantinib veya vandetanib önerilir. Sorafenib veya lenvatinib, kabozantinib ve vandetanib'den birinin veya her ikisinin başarısız olduğu hastalar için makul seçeneklerdir. Siklofosamid, vinkristin, dakarbazin bazlı rejimlerin tercih edildiği sitotoksik kemoterapi, çoklu kinaz inhibitörlerini tolere edemeyen veya başarısız olan hastalar için alternatif bir seçenektir.

Tiroid kanserinin immünoterapisi bazı umutlar vaat ediyor, ancak henüz çok az klinik uygulaması oldu. Bir yaklaşım, tümör türevli aşılar veya spesifik sitokinleri eksprese eden tümör hücresi aşılama yöntemleri uygulanarak tümöre karşı konak bağışıklığının indüklenmesidir. Bir diğeri, radyoterapi vermek için radyoizotoplara bağlı monoklonal antikorları uygulamaktır. Bu tedaviler, diğer tiroid kanseri türlerine göre MTK'li hastalarda daha sık denenmiştir. Ancak klinikte yaygın kullanımını başlanmamıştır (26,27).

### Prognoz

Tanı anındaki hastalığın yaşı ve evresinin, prognozu etkileyen önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (1). 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım oranları 40 yaş ve altındaki hastalarda 40 yaş üstü hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla %95'e karşı %65 ve %75'e karşı %50) (21). Bununla birlikte, başka bir çalışmada, sağkalım genel popülasyonda beklenen ölüm oranları ile karşılaştırıldığında, yaşın hiçbir etkisi bulunamadı (28). Evre I, II, III ve IV MTK olan hastalar için 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, 93, 71 ve 21'dir (1). Kalsitonin ve CEA ikiye katlanma süreleri, metastatik MTK'nin ilerlemesi ve saldırganlığı için hassas belirteçler sağlar. 6 ila 12 aydan daha kısa kalsitonin ikiye katlanma süreleri, kötü sağkalım ile ilişkiliyken, 24 aydan büyük ikiye katlanma süreleri olumlu bir prognoz ile ilişkilidir (29,30).

### KAYNAKLAR

1. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
2. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):61-7. DOI: 10.1056/NEJMp1604412
3. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400
4. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669-717. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0025

5. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab.* 2021;36(3):514. DOI: 10.3803/EnM.2021.1082
6. Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, et al. Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery.* 2017;161(1):137-46. DOI: 10.1016/j.surg.2016.04.053
7. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, Grunwell J. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. *J Am Coll Surg.* 2005;200(6):890-6. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.12.011
8. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg.* 2007;31(10):1960-5. DOI: 10.1007/s00268-007-9185-1
9. Matrone A, Gambale C, Biagini M, Prete A, Vitti P, Elisei R. Ultrasound features and risk stratification systems to identify medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):193-200. DOI: 10.1530/EJE-21-0313
10. Bhanot P, Yang J, Schnadig VJ, Logroño R. Role of FNA cytology and immunochemistry in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma: report of six cases and review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2007;35(5):285-92. DOI: 10.1002/dc.20502
11. Bugalho MJM, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol.* 2005;91(1):56-60. DOI: 10.1002/jso.20269
12. Trimboli P, Guidobaldi L, Bongiovanni M, Crescenzi A, Alevizaki M, Giovanella L. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(1):45-51. DOI: 10.1002/dc.23375
13. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):135-40. DOI: 10.1111/cen.12234
14. Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist.* 2011;16(1):49-52. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0344
15. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(Suppl 1):1-122. DOI: 10.1111/cen.12515
16. Thomas CM, Asa SL, Ezzat S, Sawka AM, Goldstein D. Diagnosis and pathologic characteristics of medullary thyroid carcinoma-review of current guidelines. *Curr Oncol.* 2019;26(5):338. DOI: 10.3747/co.26.5539
17. 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). DOI: 10.1093/annonc/mds230
18. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, Tincani AJ, Mazeto GMFS, Maciel LMZ. 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(7):667-700. DOI: 10.1590/0004-2730000003427
19. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107(9):2134-42. DOI: 10.1002/cncr.22244
20. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2655-63. DOI: 10.1210/jc.2009-2368
21. Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary Thyroid Carcinoma Clinical Characteristics, Treatment, Prognostic Factors, and a Comparison of Staging Systems. 2000;88(5):1139-48. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cncr26>3.0.co;2-z

22. Yang JH, Lindsey SC, Camacho CP, et al. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol*. 2015;83(6):938-42. DOI: 10.1111/cen.12657
23. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(2):242-9. DOI: 10.1089/thy.2014.0277
24. Meijer JAA, Bakker LEH, Valk GD, et al. Radioactive iodine in the treatment of medullary thyroid carcinoma: a controlled multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):779-86. DOI: 10.1530/EJE-12-0943
25. Subbiah V, Yang D, Velcheti V, Drilon A, Meric-Bernstam F. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1209-21. DOI: 10.1200/JCO.19.02551
26. Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Bodet-Milin C, et al. Targeting, Toxicity, and Efficacy of 2-Step, Pretargeted Radioimmunotherapy Using a Chimeric Bispecific Antibody and <sup>131</sup>I-Labeled Bivalent Hapten in a Phase I Optimization Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2006;47(2):247-55.
27. Stift A, Sachet M, Yagubian R, et al. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(9):2944-53. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0698
28. de Groot JWB, Plukker JTM, Wolffenbuttel BHR, Wiggers T, Sluiter WJ, Links TP. Determinants of life expectancy in medullary thyroid cancer: age does not matter. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(6):729-36. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02659.x
29. Giraudet AL, al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(2):239-46. DOI: 10.1530/EJE-07-0667
30. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6077-84. DOI: 10.1210/jc.2005-0044