

TİROİD KANSERLERİNE GÜNCEL YAKLAŞIM

Editörler

Prof. Dr. Cengiz AYDIN

Doç. Dr. Mustafa DEĞİRMENCI



© Copyright 2024

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-625-399-805-9	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap	Yayıncı Sertifika No
Tiroid Kanserlerine Güncel Yaklaşım	47518
Editörler	Baskı ve Cilt
Cengiz AYDIN	Vadi Matbaacılık
ORCID iD: 0000-0003-4713-2871	
Mustafa DEĞİRMENCİ	Bisac Code
ORCID iD: 0000-0001-6988-9205	MED062000
Yayın Koordinatörü	DOI
Yasin DİLMEN	10.37609/akya.3090

Kütüphane Kimlik Kartı

Tiroid Kanserlerine Güncel Yaklaşım / ed. Cengiz Aydın, Mustafa Değirmenci.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2024.

168 s. : resim, şekil, tablo. ; 160x235 mm.

Kaynakça ve İndeks var.

ISBN 9786253998059

1. Tıp--Onkoloji.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve ihazlarda yaralanma ve/veya hasarlarından sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Tiroid kanserleri endokrin kanserleri içinde en sık görülenidir. Tüm kanserler dikkate alındığında oranı %1 kadar olmakla birlikte genel insidansı günümüzde giderek artmaktadır. Erken evrede tanı alması ve kanserin genellikle prognozunun iyi seyretmesi nedeniyle cerrahi ve ablatif tedaviler yüz güldürücü sonuçlar sağlamaktadır. Hastaların çoğunluğunu differansiye tiroid kanserleri oluşturmakta iken az bir kısmını da kötü differansiye tiroid kanserleri oluşturmaktadır. Başlangıçta iyi differansiye grupta olan ya da sonradan kötü differansiye gruba dönüşen grup daha agresif prognoza sahip olduğu için genellikle cerrahi tedavi yeterli olmamaktadır. Bu yüzden, biyolojik tedaviler, kemoterapi gibi sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Tiroid kanserli hastaların bir kısmında da yeni tedavilere ihtiyaç olmaktadır.

Bu nedenledir ki günümüzde moleküler biyoloji, genetik dahil tıp ve teknoloji-de hızlı gelişmeler tedavide yeni umutları doğurmaktadır. Onkoloji, bu konuda en çok cesaretlenen alanlardan biri olmuştur. Yeni geliştirilen moleküler ve genetik tanısal testler, tedavi alanında ortaya çıkan biyolojik ajanlar bunun bir göstergesidir. Günümüzde her ne kadar tıp öğrencisi, anadal ve yan dal uzmanlık öğrencilerinin yeni gelişmelerden haberdar olmasında online ortamlar faydalı olsa da, bunun yanında her zaman el altında bulundurmaları gereken pratik, güncel Türkçe tıbbi kaynakların yetersizliği bu konuda bir başvuru kaynağı oluşturma fikrini ortaya çıkarmıştır.

Bu fikrin gerçekleştirilmesinde öncülük eden Akademisyen Yayınevi'ne, kitabın oluşmasında katkı sunan tüm hekim arkadaşlarımıza teşekkürlerimizi sunarız.

Prof. Dr. Cengiz AYDIN
S.B.Ü İzmir Tıp Fak. Genel Cerrahi AD.

Doç. Dr. Mustafa DEĞİRMENCI
S.B.Ü İzmir Tıp Fak Tıbbi Onkoloji BD.

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1	Tiroid Kanserlerinde Epidemiyoloji	1
	Emine Bihter ENİSELER	
BÖLÜM 2	Tiroid Kanserlerinde Patoloji.....	7
	Zübeyde YILDIRIM	
BÖLÜM 3	Tiroid Kanserlerinde Radyolojik Tanı Yöntemleri	19
	Bartu ÇETİN	
BÖLÜM 4	Tiroid Nodüllerine Klinik Yaklaşım.....	27
	Mustafa DEMİRPENÇE	
BÖLÜM 5	Tiroid Kanserlerinde Cerrahi	39
	Seda BAŞTÜRK	
BÖLÜM 6	Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Radyoaktif İyot Tedavisi.....	51
	Selda YILMAZ TATAR	
BÖLÜM 7	Tiroid Kanserlerine Genel Bakış	69
	Mehmet Alper YILMAZ	
BÖLÜM 8	Papiller Tiroid Kanseri	81
	Emir Gökhan KAHRAMAN	
BÖLÜM 9	Foliküler Tiroid Kanseri.....	93
	Emir Gökhan KAHRAMAN	
BÖLÜM 10	Tiroid Onkositik Karsinomu	99
	Gürkan GÜL	
BÖLÜM 11	Medüller Tiroid Kanseri	101
	Gürkan GÜL	

BÖLÜM 12	Anaplastik Tiroid Kanseri.....	113
	Kivan MERCAN	
BÖLÜM 13	Hereditör Non-Medüller Tiroid Kanseri.....	127
	Kivan MERCAN	
BÖLÜM 14	Tiroid Kanselerinde Radyoterapi Endikasyonları	133
	Fatma SERT	
BÖLÜM 15	Tiroid Kanselerinde İzlem	141
	Selda YILMAZ TATAR	

YAZARLAR

Uzm. Dr. Seda BAŞTÜRK

Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Cerrahi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Mustafa DEMİRPENÇE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir
Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Emine Bihter ENİSELER

Bornova Türkan Özlhan Devlet
Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. Gürkan GÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Emir Gökhan KAHRAMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Kıvanç MERCAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi
Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Fatma SERT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD.

Uzm. Dr. Selda YILMAZ TATAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği

Uzm. Dr. Zübeyde YILDIRIM

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Alper YILMAZ

Başasistan, Tepecik Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İç Hastalıklar Bölümü

Uzm. Dr. Bartu ÇETİN

Manisa Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi
Kliniği



TİROİD KANSERLERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

Emine Bihter ENİSELER¹

GİRİŞ

Tiroid kanseri, endokrin maligniteler içinde en yaygın görülen malignitedir (1). Ancak tiroidin diğer patolojileriyle karşılaştırıldığında oldukça az oranda görülmektedir. İnsidansı son otuz yıl içinde Dünya çapında dramatik artmıştır. Bu artışa tiroid bezinin yoğun şekilde incelenmesi ve ultrasonografinin ve diğer modern teşhis tekniklerinin yaygın kullanımı, önceden saptanamayan, sessiz tiroid tümörlerinin tespit edilmesi katkı sağlamıştır (2,3). Bu zamana kadar tiroid kanseri için belirlenmiş iki risk faktörü vardır. Bunlar iyonize radyasyon ve aile öyküsüdür. Bununla birlikte yeni birtakım risk faktörlerine maruz kalmadaki artışın da tiroid kanser epidemisine katkıda bulunup bulunmadığı henüz netlik kazanmamıştır (2).

EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Tiroid kanseri, tüm kanserlerin küresel insidansının %3'ünü temsil etmektedir (4). En sık görülen endokrin kanserdir ve küresel insidansı, sosyodemografik, etnik veya çevresel farklılıklardan bağımsız olarak diğer tüm malignite türlerinden daha hızlı artmaktadır (5).

GLOBOCAN 2020 verilerine göre tiroid kanseri Dünya genelinde 10. Sırada yer almaktadır (4). Saptanan yeni vaka sayısı 2020'de 586202 iken, ölüm sayısı 43646'dır. Tiroid kanseri sıklığı cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. En sık 30-

¹ Dr., Bornova Türkan Özilhan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, drbihtereniseler@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5638-1816

ülkede 2008 ile 2012 yılları arasında 830.000'den fazla kadına aşırı tanı konulduğu düşünülmektedir (18). Aşırı teşhisin kadınlarda erkeklere göre daha yaygın olduğu saptanmıştır (17,18).

KAYNAKLAR

1. Brito JP, Davies L. Is there really an increased incidence of thyroid cancer? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Oct;21(5):405-8. doi: 10.1097/MED.0000000000000094. PMID: 25102407.
2. Li M, Brito JP, Vaccarella S. Long-Term Declines of Thyroid Cancer Mortality: An International Age-Period-Cohort Analysis. *Thyroid.* 2020 Jun;30(6):838-846. doi: 10.1089/thy.2019.0684. Epub 2020 Mar 2. PMID: 31964280.
3. 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 Aug 18;375(7):614-7. doi: 10.1056/NEJMp1604412. PMID: 27532827.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
5. Kim J, Gosnell JE, Roman SA. Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Jan;16(1):17-29. doi: 10.1038/s41574-019-0263-x. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31616074.
6. Simard EP, Ward EM, Siegel R, Jemal A. Cancers with increasing incidence trends in the United States: 1999 through 2008. *CA Cancer J Clin.* 2012 Mar-Apr;62(2):118-28. doi: 10.3322/caac.20141. Epub 2012 Jan 4. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2012 Jul-Aug;62(4):277. PMID: 22281605.
7. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C.Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 2018.
8. Kanser Dairesi Başkanlığı. Tiroid Kanseri, Dünyada ve Türkiye'de Tiroid Kanseri. Rapor No:5, Ankara, 2016.
9. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295(18):2164-7.
10. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015;136:2187-95.
11. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974- 2013. *JAMA.* 2017;317:1338-48.
12. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 May;23(4):244-50. doi: 10.1016/j.clon.2011.01.159. Epub 2011 Feb 5. PMID: 21296564.
13. Memon A, Darif M, Al-Saleh K, Suresh A. Epidemiology of reproductive and hormonal factors in thyroid cancer: evidence from a case-control study in the Middle East. *Int J Cancer.* 2002 Jan 1;97(1):82-9. doi: 10.1002/ijc.1573. PMID: 11774247.
14. Schmid D, Behrens G, Jochem C, Keimling M, Leitzmann M. Physical activity, diabetes, and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013 Dec;28(12):945-58. doi: 10.1007/s10654-013-9865-0. Epub 2013 Nov 17. PMID: 24243033.
15. Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev.* 2007 Feb;28(1):20-47. doi: 10.1210/er.2006-0001. Epub 2006 Aug 24. PMID: 16931767.

16. Gharib, Hossein, et al. "American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations." *Journal of endocrinological investigation* 33 (2010): 287-291.
17. Udelsman, Robert, and Yawei Zhang. "The epidemic of thyroid cancer in the United States: the role of endocrinologists and ultrasounds." *Thyroid* 24.3 (2014): 472-479.
18. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):468-470. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30115-7. PMID: 32445733.



TİROİD KANSERLERİNDE PATOLOJİ

Zübeyde YILDIRIM¹

PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU

Papiller tiroid karsinomu (PTK) en sık görülen tiroid karsinomudur. Kadınlarda 4 kat daha sık görülmektedir. Her yaş grubunda ortaya çıkabilir, ilk tanınandaki ortalama yaş 40-50'dir (1). Papiller tiroid karsinomu çocuklarda tiroid malignitelerin %90 'dan fazlasını oluşturmaktadır. Olguların yaklaşık %5'inde radyasyon maruziyeti öyküsü vardır. Hashimoto tiroiditinde papiller karsinom insidansında artış olduğu bilinmektedir (1,2).

PTK normal yerleşimli tiroid bezinin her iki lobunda veya istmusta olabileceği gibi ektopik tiroid dokusunun mevcut olabileceği herhangi bir yerde ortaya çıkabilir (3). Genellikle ağrısız soliter nodül şeklinde görülür ancak multifokalite de sıktır (%65). Makroskobik olarak infiltratif kötü sınırlı olur ancak kapsüllü, iyi sınırlı da olabilmektedir. Kesit yüzü solid, ya da kistik olabilir. Kalsifikasyon odakları olabilir. Nekroz beklenmez ancak olması; önceki ince iğne aspirasyonlarını ya da agresif formlarını akla getirmelidir. Ortalama 1-3 cm boyutundadır ancak mikroskobik bir odaktan 10 cm' e kadar değişken boyutlarda olabilir (4).

Fibrovasküler kor içeren ve dallanan papiller yapılar ve nükleer değişiklikler klasik PTK 'nin iki ana morfolojik özelliğidir (4).

PTK hücrelerinin sitoplazması genellikle hafif eozinofiktir (5,6). Klasik PTK 'de mitoz nadirdir ancak ince iğne aspirasyonlarından sonra mitoz görülebilir (4-6). Papiller arşitektür dışında PTK solid, trabeküler, makrofoliküler,

¹ Uzm. Dr., İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği,
zubeydeyildirimekin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9429-9394

KAYNAKLAR

1. Di Pasquale M, Rothstein JL, Palazzo JP. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. *Hum Pathol.* 2001;32(1):24-30.
2. Janjua N, Wreesmann VB. Aggressive differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(3):367-
3. Falvo L, D'Ercole C, Sorrenti S, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland: analysis of prognostic factors including histological subtype. *Eur J Surg Suppl.* 2003(588):28-32.
4. Baloch ZW, LiVolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol.* 2006;13(2):69-75.
5. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer.* 1994;73(2):424-431.
6. Thompson LD. Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a name change to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features would help prevent overtreatment. *ModPathol.* 2016;29(7):698-707.
7. Matos PS, Ferreira AP, de Oliveira Facuri F. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology.* 2005;47(4):391-401.
8. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2013;23(3):273-279.
9. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E. Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(6):868-872.
10. Liu J, Singh B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer.* 2006;107(6):1255-1264.
11. Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologists. *Mod Pathol.* 2018;31(1):39-55.
12. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1023-1029.
13. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T. Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid.* 2017;27(4):512-517.
14. Thompson LD, Wieneke JA, Paal E. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the English literature. *Cancer.* 2001;91(3):505-524.
15. LiVolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid.* 1994;4(2):233-236.
16. Baloch ZW, Livolsi VA. Follicular-patterned lesions of the thyroid: the bane of the pathologist. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(1):143-150.
17. Evans HL. Follicular neoplasms of the thyroid. A study of 44 cases followed for a minimum of 10 years, with emphasis on differential diagnosis. *Cancer.* 1984;54(3):535-540.
18. Pal P, Singh B, Kane S. Bone metastases in follicular carcinoma of thyroid. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;70(1):10-14.
19. Clark OH, Fredrickson JM, Harvey HK. Thyroid mass. *Head Neck.* 1993;15(6):574-579.
20. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG. Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;139(4):555-560.
21. Watson RG, Brennan MD, Goellner JR, van Heerden JA, McConahey WM, Taylor WF. Invasive Hurthle cell carcinoma of the thyroid: natural history and management. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(12):851-855.

22. Grani G, Lamartina L, Durante C. Follicular thyroid cancer and Hurthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment, and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):500-514.
23. Tollefson H, Shah J, Huvos A. Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg.* 1975;130:390-394.
24. Heppe H, Armin A, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Hurthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery.* 1985;98(6):1162-1165.
25. Shafique K, Baloch Z. Risk stratification of papillary thyroid carcinoma and its variants; from clinicopathologic features to molecular profiling. *Diagn Histopathol.* 2019;25(5):143-153.
26. Xu B, Fuchs T, Dogan S, et al. Dissecting anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive clinical, histologic, immunophenotypic, and molecular study of 360 cases. *Thyroid.* 2020;30(10):1505-1517.
27. Hvilsum GB, Londero SC, Hahn CH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1996-2012: a national prospective study of 219 patients. *Cancer Epidemiol.* 2018;53:65-71.
28. Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao J. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol.* 2018;82:140-148.
29. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol.* 1985;83(2):135-158.
30. Kobayashi S, Yamadori I, Ohmori M. Anaplastic carcinoma of the thyroid with osteoclast-like giant cells. An ultrastructural and immunohistochemical study. *Acta Pathol Jpn.* 1987;37(5):807-815.
31. Brutsaert EF, Gersten AJ, Tassler AB. Medullary thyroid cancer with undetectable serum calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):337- 341.
32. Kasajima A, Cameselle-Teijeiro J, Loidi L, et al. A calcitonin non-producing neuroendocrine tumor of the thyroid gland. *Endocr Pathol.* 2016;27(4):325- 331.
33. Komminoth P, Roth J, Saremaslani P. Polysialic acid of the neural cell adhesion molecule in the human thyroid: a marker for medullary thyroid carcinoma and primary C-cell hyperplasia. An immunohistochemical study on 79 thyroid lesions. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(4):399-411.
34. 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):2134-2142.
35. Randolph GW, Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Control.* 2000;7(3):253-261.
36. Hale PM, Ali AK, Buse JB, et al. Medullary thyroid carcinoma surveillance study: a case-series registry. *Thyroid.* 2020;30(10):1397-1398.
37. Spanheimer PM, Ganly I, Chou J, et al. Long-term oncologic outcomes after curative resection of familial medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(13):4423-4429.



TİROİD KANSERLERİNDE RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Bartu ÇETİN¹

GİRİŞ

Tiroid kanseri tüm endokrin neoplaziler içerisinde en sık görülendir (1). Günümüzde ise 2000’li yıllara kıyasla tiroid kanserinin görülme sıklığı 2 kat artmıştır (2). Bu aşamada tiroid kanserleriyle; tiroidde gelişen benign nodüllerin ayrımını iyi yapmak gerekir. Çünkü iyi bir ultrasonografide 50 yaşın üstünde erkeklerde %30’a, kadınlarda ise %50’ye varan oranlarda benign nodüller saptanmaktadır (3). Hasta ses kısıklığı, boyunda lenf nodlarında ele gelen kitle veya bilinen bir genetik mutasyon ile geliyorsa bu hastalarda tiroid kanseri ihtimali artmaktadır (4). Tanı için kullanılan radyolojik yöntemler ise; ultrason, SPECT (Single-photon emission computed tomography), BT (bilgisayarlı tomografi), PET/BT (Pozitron emisyon tomografi / bilgisayarlı tomografi) ve MRG (Manyetik rezonans görüntüleme), PET/MRG’ dır.

ULTRASON

Tiroid nodüllerini tetkik etmek ve malign nodüller ile benign nodülleri ayırt etmek için ilk kullanılacak yöntem ultrasondur. Ultrason hastayı radyasyona maruz bırakmaması, kolay ulaşılabilir olması, uygun maliyetli olması ve gerektiğinde biyopsi için yol gösterici olması nedeniyle avantajlı bir yöntemdir. Aynı zamanda ultrason malign tiroid nodülü saptanması yanında boyundaki lenf nodlarını da değerlendirme imkanı sunar (1). Ram ve ark. yaptığı bir çalışmada

¹ Uzm. Dr., Manisa Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, drbartucetin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6491-5395

KAYNAKLAR

1. Bonjoc KJ, Young H, Warner S, Gernon T, Maghami E, Chaudhry A. Thyroid cancer diagnosis in the era of precision imaging. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):5128-5139. doi:10.21037/jtd.2019.08.37
2. Haymart MR, Banerjee M, Reyes-Gastelum D, Caoili E, Norton EC. Thyroid Ultrasound and the Increase in Diagnosis of Low-Risk Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104(3):785-792. doi:10.1210/jc.2018-01933
3. Moon JH, Hyun MK, Lee JY, et al. Prevalence of thyroid nodules and their associated clinical parameters: A large-scale, multicenter-based health checkup study. *Korean J Intern Med.* 2018;33(4):753-762. doi:10.3904/kjim.2015.273
4. Brauckhoff K, Biermann M. Multimodal imaging of thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(5):335-344. doi:10.1097/MED.0000000000000574
5. Ram N, Hafeez S, Qamar S, et al. Diagnostic validity of ultrasonography in thyroid nodules. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(8):875-878.
6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5):587-595. doi:10.1016/j.jacr.2017.01.046
7. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: White paper of the ACR thyroid imaging, reporting and data system (TIRADS) committee. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(12):1272-1279. doi:10.1016/j.jacr.2015.07.011
8. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(9):926-935. doi:10.1001/jama.2015.0956
9. Ghervan C. Thyroid and parathyroid ultrasound. *Med Ultrason.* 2011;13(1):80-84.
10. Chudgar A V., Shah JC. Pictorial review of false-positive results on radioiodine scintigrams of patients with differentiated thyroid cancer. *Radiographics.* 2017;37(1):298-315. doi:10.1148/rg.2017160074
11. Xue YL, Qiu ZL, Perotti G, Salvatori M, Luo QY. 131I SPECT/CT: A one-station imaging modality in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Transl Imaging.* 2013;1(3):163-173. doi:10.1007/s40336-013-0020-4
12. Ahmed S, Horton KM, Jeffrey RB, Sheth S, Fishman EK. Incidental thyroid nodules on chest CT: Review of the literature and management suggestions. *Am J Roentgenol.* 2010;195(5):1066-1071. doi:10.2214/AJR.10.4506
13. Miyakoshi A, Dalley RW, Anzai Y. Magnetic resonance imaging of thyroid cancer. *Top Magn Reson Imaging.* 2007;18(4):293-302. doi:10.1097/RMR.0b013e318572b76
14. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer-indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med.* 2011;41(2):121-138. doi:10.1053/j.semnuclmed.2010.10.006
15. Gavrila A. CLINICAL THYROIDOLOGY FOR THE PUBLIC Thyroid Awareness Monthly Campaigns The ATA will be highlighting a distinct thyroid. 2015;8(3):3-4.
16. King AD, Ahuja AT, To EWH, Tse GMK, Metreweli C. Staging papillary carcinoma of the thyroid: Magnetic resonance imaging vs ultrasound of the neck. *Clin Radiol.* 2000;55(3):222-226. doi:10.1053/crad.1999.0373
17. Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, et al. Imaging with 124I in differentiated thyroid carcinoma: is PET/MRI superior to PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(6):1011-1017. doi:10.1007/s00259-015-3288-y
18. 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):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020



TİROİD NODÜLLERİNE KLİNİK YAKLAŞIM

Mustafa DEMİRPENÇE¹

GİRİŞ

Amerikan Tiroid Birliği (ATA) tiroid nodülünü tiroid bezi içinde ayrı bir lezyon olarak tanımlamaktadır. Radyolojik olarak çevredeki tiroid parankiminden farklıdır (1). Nodüller tek, çoklu, kistik veya katı olabilir (2).

Tiroid bezindeki nodüller sık görülen bir durumdur ve yetişkin popülasyonun yaklaşık %5 ila %7'sinde yalnızca fizik muayene ile tespit edilir. Ancak otopsi verileri, daha önce tiroid hastalığı tanısı konmamış hastalarda bir santimetreden (cm) büyük tiroid nodüllerinin görülme sıklığının %50 olduğunu göstermiştir (3,4). Nodüllerin görülme sıklığı, muhtemelen, özellikle ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi modern görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımına bağlı olarak artmaktadır (2).

Tespit edilen nodüllerin %90'dan fazlası klinik olarak önemsiz benign lezyonlar olmasına rağmen (4), tiroid nodülleri vakaların yaklaşık %4,0 ila %6,5'inde tiroid kanseri saptanabildiğinden klinik olarak önemlidir (5).

ETİYOLOJİ

Tiroid nodülleriyle ilişkili olarak; iyi huylu durumlardan, kötü huylu durumlara kadar, sessiz veya çok agresif klinik seyir gösterebilen geniş bir hastalık yelpazesi

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, dr.mustafa.demirpence@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6813-0253

lidir (3). Birçok nodül, radyolojik prosedürler veya rutin fizik muayeneler sırasında rastlantısal bulgulardır ve bu tür bulguların önemi, her hasta için bireysel risk faktörlerine göre belirlenmelidir(1,4,5).

Sağlık Ekibi Sonuçlarının İyileştirilmesi

Farklı nedenlerle yapılan görüntüleme çalışmalarının yaygınlaşması nedeniyle tiroid nodül insidentalomalar giderek daha sık tespit edilmekte, gereksiz tanısal müdahale ve tedavi riski artmaktadır. Bu durum, bu bulguların klinik öneminin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (1,8).

Bazı ele gelen nodüller radyolojik olarak çevredeki tiroid parankiminden farklı olmayacağından tiroid nodüllerinin kesin tanımına uymayacaktır (1). Bu durumlarda takip bireysel risk faktörlerine göre yapılmalıdır.

Daha önce radyasyona maruz kalanlar gibi yüksek riskli popülasyon gruplarında elle hissedilmeyen nodüller için US taraması, bu uygulamayı destekleyen ikna edici kanıtların bulunmaması nedeniyle hala tartışmalıdır. Sağlık hizmeti sağlayıcıları, malignite taramasının genellikle aşağıdakilerle desteklendiğini dikate almalıdır (1):

- » Hastanın gerçekten de böyle bir malignite açısından risk altında olduğunun açık bir göstergesi:
- » Taramanın hastalığın daha erken bir aşamada tespit edilmesine olanak sağlayacağına gösterilmesi:
- » Erken teşhis sonraki sonuçları etkileyecektir:
- » Daha önce radyasyona maruz kalan bireylerde ele gelmeyen tiroid nodüllerinin US ile taranmasını destekleyen güncel bir kanıt bulunmamaktadır (31).

Bu nedenle sürveyans, radyasyon dozu, maruz kalma yaşı ve her hastanın risk faktörlerinin bireysel değerlendirilmesiyle yönlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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 Jan;26(1):1-133. [PubMed: 26462967]
2. Pemayun TG. Current Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Acta Med Indones*. 2016 Jul;48(3):247-257. [3. 4. 5. PubMed: 27840362]
3. Bomeli SR, LeBeau SO, Ferris RL. Evaluation of a thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):229-38, vii. [PubMed: 20510711]

4. Durante C, Costante G, Lucisano G, The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015 Mar 03;313(9):926-35. [PubMed: 25734734] 7/9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535422/> 21.01.2024 08:04 Thyrod Nodule - StatPearls - NCBI Bookshelf
5. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):329-49.[6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. PubMed: 22443979]
6. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003 Feb 01;67(3):559-66. [PubMed: 12588078]
7. Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist*. 2008 Feb;13(2):105-12. [PubMed: 18305054]
8. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):901-11. [PubMed: 19041821]
9. Cohen A, Rovelli A, Merlo DF. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem-cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 10;25(17):2449-54. [PubMed: 17557958]
10. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68. [PubMed: 7641412]
11. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992 Oct;93(4):363-9. [PubMed: 1415299]
12. Kameyama K, Ito K, Takami H. [Pathology of benign thyroid tumor]. *Nihon Rinsho*. 2007 Nov;65(11):1973-8. [PubMed: 18018557]
13. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med*. 1993 Feb 25;328(8):553-9. [PubMed: 8426623]
14. Saad AG, Kumar S, Ron E, Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2672-7. [PubMed: 16670159]
15. Bounacer A, Wicker R, Caillou B. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene*. 1997 Sep;15(11):1263-73. [PubMed: 9315093]
16. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1341-1346. [PubMed: 29091573]
17. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*. 2008 Jun;36(6):425-37. [PubMed: 18478609]
18. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol*. 2016 Aug 01;2(8):1023-9. [PubMed: 27078145]
19. Walfish PG, Strawbridge HT, Rosen IB. Management implications from routine needle biopsy of hyperfunctioning thyroid nodules. *Surgery*. 1985 Dec;98(6):1179-88. [PubMed: 20. 21. 4071393]
20. Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007 Sep;36(3):707-35. [PubMed: 17673125]
21. Alexander EK, Heering JP, Benson CB. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspirations of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Nov;87(11):4924-7. [22. 23. 24. 25. PubMed: 12414851]
22. Singh RS, Wang HH. Timing of repeat thyroid fine-needle aspiration in the management of thyroid nodules. *Acta Cytol*. 2011;55(6):544-8. [PubMed: 22156464]

23. Alvi A, Johnson JT. The neck mass. A challenging differential diagnosis. *Postgrad Med.* 1995 May;97(5):87-90, 93-4, 97. [PubMed: 7753749]
24. Lin ST, Tseng FY, Hsu CJ. Thyroglossal duct cyst: a comparison between children and adults. *Am J Otolaryngol.* 2008 Mar-Apr;29(2):83-7. [PubMed: 18314017]
25. Gluckman JL, Robbins KT, Fried MP. Cervical metastatic squamous carcinoma of unknown or occult primary source. *Head Neck.* 1990 Sep-Oct;12(5):440-3. [PubMed: 2211107]
26. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2008 Sep;14(6):764-74. [PubMed: 18996800]
27. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):313-9. [PubMed: 16263822]
28. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Oct;90(10):5723-9. [PubMed: 16030160]
29. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Dec;24(4):761-801. [PubMed: 8608779]
30. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997 Feb 01;126(3):226-31. [PubMed: 9027275]
31. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005 Dec;1(2):82-91. [PubMed: 16929376]



TİROİD KANSERLERİNDE CERRAHİ

Seda BAŞTÜRK¹

GİRİŞ

Çok daha eski zamanlardan beri bilinmesine rağmen tiroid bezi ile ilgili tıbbi ve cerrahi bilgilerin hızla artmaya başladığı dönem 1800'lü yıllara uzanır. Emil Theodor Kocher ve Theodor Billroth'un yaptığı başarılı cerrahiler sonrası organa ve organa yönelik cerrahi girişimlere ilgi ve cesaret artmıştır. Fizyoloji, embriyoloji ve anatominin daha net anlaşılması ile tiroid cerrahisi bugün ki halini almıştır.

ANATOMİK YERLEŞİM VE GLAND YAPISI

Sağlıklı yetişkin bir bireyde tiroid bezi kabaca 3x4x5 cm, yaklaşık 7-10 ml hacminde ve ağırlığı da 7-10 gr kadardır(1-2). Aslında bu veriler ultrasonografi ile yapılan ölçümlerdir. Tiroid, vaskülarizasyonu en iyi olan organların başında gelir bu sebeple özellikle hipertiroidi gibi bir patoloji için uygulanan tiroidektomi sonrası boyut ve hacim beklenenden daha düşük olabilir.

Tiroid bezinin normal yerleşim yeri larenksin hemen kaudalinde 2. ve 3. trakeal halkaların anterolateralindedir. Lateralde karotis kılıfı ile sınırlandırılmıştır. Sternokleidomastoid ve strep kaslar (sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid) glandı önden ve yanlardan örter. Patolojik durumlarda bezin lokalizasyonu, şekli ve sınırları değişebilir.

Tiroidin sağ ve sol lobu ince şerit şeklinde olan isthmus ile birleşir. Piramidal lob isthmustan yukarı uzanır ve hyoid kemiğe kadar ulaşabilir. Tam kapanma-

¹ Uzm. Dr., Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, sedabasturk84@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0945-010X

Hipokalsemi-Hipoparatiroidektomi

Tiroidektominin en sık komplikasyonlarından biridir. Semptomlar dudak, el, ağız çevresinde parastezi, kas seyirmeleri gibi hafiften hayatı tehdit eden kas spazmları tetani ve kardiyak arreste varan şiddette geniş bir yelpazede olabilir. Postoperatif tüm hipokalsemiler uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Hipokalsemi geçici ve ya kalıcı olabilir. Hipokalsemi hastaların % 0,3 ile 49'unda geçici olarak rapor edilirken %13'nde kalıcı olabilmektedir (11). Boyun diseksiyonu yapılan hastalarda bu oran biraz daha fazla olabilir. cerrahi olarak en önemli tedavi intraoperatif paratiroid dokusunun tanınarak korunmasıdır. Eğer paratiroid bezinin hasar gördüğü, beslenmesinin bozulduğu farkedilirse doku küçük parçalara bölünerek kaslar arasına ekim yapılabilir.

Ses Kısıklığı-Vokal Kord Hasarı

En istenmeyen ve korkulan komplikasyondur. En önemli önleyici yaklaşım sinirlerin görünerek korunmasıdır.

Çoğunluğu endotrakeal tüp basısı ve ödeme bağlı olan çoğunlukla ilk 24-48 saatte geçen geçici ses kısıklığıdır. Kalıcı hasar ise daha nadir olmakla beraber en önemli faktör cerrahi tecrübedir.

Trakeal yaralanma

Özellikle koter kullanımının kontrolsüzce ve aşırı olmasına bağlı, bazen intraoperatif saptanması da zor olabilen nadir bir komplikasyondur. Amfizem ilk bulgu olabilir. Tekrar eksplorasyon ve onarım gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Maravall FJ, Gómez-Arnáiz N, Gumá A, et al. Reference values of thyroid volume in a healthy, non-iodine-deficient Spanish population. *Horm Metab Res.* 2004 Sep;36(9):645-9. doi: 10.1055/s-2004-825901. PMID: 15486817.
2. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987 Mar;26(3):273-80. doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00784.x. PMID: 3308184.
3. Henry JF, Audiffret J, Denizot A, Plan M. The nonrecurrent inferior laryngeal nerve: review of 33 cases, including two on the left side. *Surgery.* 1988 Dec;104(6):977-84. PMID: 3057672.
4. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020 Mar;271(3):e21-e93. doi: 10.1097/SLA.0000000000003580. PMID: 32079830.
5. Brunaud L, Zarnegar R, Wada N, et al. Incision length for standard thyroidectomy and pa-

- rathyroidectomy: when is it minimally invasive? *Arch Surg.* 2003 Oct;138(10):1140-3. doi: 10.1001/archsurg.138.10.1140. PMID: 14557134.
6. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2002 Mar;131(3):249-56. doi: 10.1067/msy.2002.120657. PMID: 11894028.
 7. Musacchio MJ, Kim AW, Vijungco JD, Prinz RA. Greater local recurrence occurs with “berry picking” than neck dissection in thyroid cancer. *Am Surg.* 2003 Mar;69(3):191-6; discussion 196-7. PMID: 12678473.
 8. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1316-24. doi: 10.1210/jc.2014-3825. Epub 2015 Jan 15. PMID: 25590215.
 9. Wada N, Suganuma N, Nakayama H, et al. Microscopic regional lymph node status in papillary thyroid carcinoma with and without lymphadenopathy and its relation to outcomes. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 Jul;392(4):417-22. doi: 10.1007/s00423-007-0159-4. Epub 2007 Feb 16. PMID: 17562092.
 10. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012 Mar;22(3):237-44. doi: 10.1089/thy.2011.0317. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22313454.
 11. Lee YS, Nam KH, Chung WY, et al. Postoperative complications of thyroid cancer in a single center experience. *J Korean Med Sci.* 2010 Apr;25(4):541-5. doi: 10.3346/jkms.2010.25.4.541. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20357995; PMCID: PMC2844597.



DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLARINDA RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Selda YILMAZ TATAR ¹

GİRİŞ

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) yavaş büyüyen ve lokorejyonel hastalıkta hastalığa bağlı ölüm oranlarının düşük olduğu bir kanser grubudur (5 yıllık sağ kalım oranları lokal hastalıkta: %99.9, rejyonel metastatik hastalıkta % 98.3) ancak uzak metastazı olan DTK grubu kötü prognozludur (5 yıllık sağ kalım: %54.9) (1). DTK'de standart tedavi risk durumuna göre seçilmiş cerrahi, postoperatif Radyoaktif I-131 (RAİ) tedavisini ve tiroid hormon replasmanını içerir. RAİ tedavisine refrakter tümörlerde çok yaygın olmasa da ek tedaviye ihtiyaç duyulabilir; reoperasyon, eksternal radyoterapi, lokorejyonel metastazlarda girişimsel radyolojik işlemler ve uzak metastazlı hastalarda ise multikinaz ya da tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi gibi (2).

Cerrahi Sonrası RAİ Tedavisi

Tiroid cerrahisi sonrasında tiroid malignitesi saptanan hastalarda ilk yapılması gereken evrelemedir ancak American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM evreleme sistemi (3) sadece mortalite riskini gösterdiğinden beraberinde nüks ve rekürrens riskini belirlemek amacı ile 2015 Amerikan Tiroid Derneği (ATA) tarafından önerilen düşük, orta ve yüksek riskli hasta sınıflandırmasının (Tablo 1) ve evrelemesinin (Tablo 2) yapılması da önerilmektedir (2).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, drseldayilmaz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0321-1706

- » Beyin ödemi, spinal kord basısı

Geç yan etkiler

- » Pulmoner fibrozis
- » İkinci primer malignensi (lösemi ve solid organ tümörleri)
- » Kalıcı kemik iliği baskılanması
- » Kalıcı hipospermi veya azospermi
- » Erken menopoz gelişimi
- » Kronik kserozostomi, tat ve koku bozukluğu
- » Kronik kseroftalmi, epifora, nazolakrimal kanal tıkanıklığı olarak özetlenebilir.

SONUÇ

DTK'de RAİ tedavisi kararı klinik tecrübe gerektiren, en eski radyonüklid tedavi olup yararı tartışmasızken kılavuzlarda ortak karara bağlanamamış tartışmalı bazı alanlar mevcuttur. DTK'li hastalar heterojen bir hasta grubu olup RAİ tedavisi kararının nükleer tıp uzmanları başta olmak üzere genel cerrahi, patoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi gibi pek çok branştan hekimle multidisipliner bir yaklaşımla ele alınan konseylere verilmesi gerekir. Hasta tedavi edilirken daima tüm tedavilerde olduğu gibi maksimum etkinlikte ve güvenli sınırdaki RAİ verilmelidir. Ancak RAİ tedavisi hangi hasta grubunda, hangi dozda verilir, bunların sınırlarını net çizmemiz güncel veriler ve kılavuzlarla mümkün değildir. Güncel kılavuzların net olarak orta-yüksek risk grubunda ve metastatik hastalığı olanlarda RAİ tedavisini kesinlikle önerdiği ancak düşük risk grubunda ise açık alanlar bıraktığı görülmektedir. Bu alanların da daha önce belirtildiği gibi klinik tecrübe ve randomize prospektif çalışmalarla doldurulması mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: Thyroid Cancer. Bethesda, MD:National Cancer Institute;2021. Accessed on March 7, 2022.
2. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version Journal of Nuclear Medicine June 2022, 63 (6) 15N-35N
3. Seethala, R.R.; Asa, S.L.; Carty, S.E.; Hodak, S.P.; McHugh, J.B.; Richardson, M.S.; Shah, J.; Thompson, L.D.R.; Nikiforov, Y.E. For the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinomas of the Thyroid Gland, Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Version: Thyroid 3.2.0.0.

4. Rossi E, Fadda G. Pathology and immunohistochemistry in thyroid tumors. In: Atlas of Thyroid and Neuroendocrine Tumor Markers. Giovanella L, ed. New York; NY: Springer International Publishing; 2018:3–12
5. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1381–1391
6. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of 131I therapy in differentiated thyroid cancer: A joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019;29(4):461–470
7. Current Guidelines for Postoperative Treatment and Follow-Up of Well Differentiated Thyroid Cancer *Surg Oncol Clin N Am* 25 (2016) 41–59
8. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2022;20(8):925–951
9. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-008-0883-1
10. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer *THYROID* Volume 26, Number 1, 2016 American Thyroid Association Mary Ann Liebert, Inc.
11. Sunghwan Suh, Tae Sik Goh, Yun Hak Kim, Sae-Ock Oh, Kyoungjune Pak, Ju Won Seok, In Joo Kim, Development and Validation of a Risk Scoring System Derived from Meta-Analyses of Papillary Thyroid Cancer, *Endocrinol Metab* 2020;35:435-442
12. Benedikt Schmidbauer, Karin Menhart, Dirk Hellwig and Jirka Grosse, Differentiated Thyroid Cancer Treatment: State of the Art, *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1292;
13. Salvatori M, Perotti G, Villani MF, et al. Determining the appropriate time of execution of an I-131 post-therapy whole-body scan: comparison between early and late imaging, *Nucl Med Commun.* 2013;34(9):900–908.
14. Alzahrani et al, Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer, *Surgery* 2002;131:443-9
15. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L. The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol.* 1997;23(3): 208–210
16. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447–1463
17. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3615–3627
18. Sebastiano Filetti, M.D., PTC Study Group Clinical aggressiveness and long-term outcome in patients with papillary thyroid cancer and circulating anti-thyroglobulin autoantibodies
19. Garcilaso Riesco-Eizaguirre^{1,2} and Pilar Santisteban¹, A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications, *European Journal of Endocrinology* (2006) 155 495–512
20. Morari EC, Marcello MA, Guilhen AC, Cunha LL, Latuff P, Soares FA, Vassallo J, Ward LS. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Aug;75(2):247-54
21. Kim S, Chung JK, Min HS, Kang JH, Park DJ, Jeong JM, Lee DS, Park SH, Cho BY, Lee S, Lee MC. Expression Patterns of Glucose Transporter-1 Gene and Thyroid Specific Genes in Human Papillary Thyroid Carcinoma, *Nucl Med Mol Imaging* (2014) 48:91–97
22. Choudhury PS, Gupta M, Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond, *The British journal of radiology* 91(1091):20180136

23. Sungeun Kim, June-Key Chung, Hae-Sook Min, Joo-Hyun Kang, Do Joon Park, Jae Min Jeong, Dong Soo Lee, Sung-Hwa Park, Bo Youn Cho, Sinae Lee, Myung Chul Lee, Expression Patterns of Glucose Transporter-1 Gene and Thyroid Specific Genes in Human Papillary Thyroid Carcinoma, *Nucl Med Mol Imaging* (2014) 48:91–97
24. Seyfettin Ilgan. Risk Sınıflarına Göre I-131 Kullanımı *Nucl Med Semin* 2021;7:1-32
25. Juan Xiao, Canhua Yun, Jingjia Cao, Shouluan Ding, Chunchun Shao, Lina Wang, Fengyan Huang, Hongying Jia, A preablative thyroidstimulating hormone with 30–70 mIU/L achieves better response to initial radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma patients, *Scientific Reports* (2021) 11:1348
26. Lawal IO, Nyakale NE, Harry LM, et al. Higher preablative serum thyroid-stimulating hormone level predicts radioiodine ablation effectiveness in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2017;38(3):222–227
27. World Health Organization. Urinary Iodine Concentrations for Determining Iodine Status in Populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Technical Report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
28. Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2013;23(6):741–747
29. Bartel Chair TB, Magerefteh S, Avram AM, et al. SNMMI Procedure Standard for Scintigraphy for Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med Technol.* 2020; 48(3):202–209
30. ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association. Low-Iodine Cookbook. 9th ed. Olney, MD: ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association; 2020. Available from: <https://www.thyca.org/download/document/231/Cookbook>. Accessed on March 11, 2022
31. Giovanella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: Pros and cons. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):R133–R145.
32. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:440–447.
33. Prabhu M, Samson S, Reddy A, et al. Role of Preablative Stimulated Thyroglobulin in Prediction of Nodal and Distant Metastasis on Iodine Whole-Body Scan. *Indian J Nucl Med* 2018;33:93–98.
34. Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer– clinical considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57:518–526
35. Burak et al. Tiroid Kanseri ve Tiroglobulin *Nucl Med Semin* 2021;7:47-54 DOI:10.4274/nts.galenos.2021.0003
36. Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:47–52.
37. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: implication for radioiodine indication. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:957–961.
38. Spencer CA, Feingold KR, Anawalt B, et al. Assay of thyroid hormones and related substances. *J Clin Endocrinol Metabol* 2017
39. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease: Thyroglobulin. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines (NACB) 2002;55-65
40. Kim SJ, Lee SW, Pak K, Shim SR. Diagnostic performance of PET in thyroid cancer with elevated anti-Tg Ab. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:643–652.

41. Çınar ve Arslan. Diferensiyel Tiroid Kanseri ve Antitiroglobulin Yüksekliği Nucl Med Semin 2021;7:63-69
42. Demir et al. Pre-ablative Thyroglobulin for Prediction of Metastasis, Mol Imaging Radionucl Ther 2019;28:21-26
43. Donohoe KJ, Aloff J, Avram AM, et al. Appropriate use criteria for nuclear medicine in the evaluation and treatment of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med. 2020;61(3):375-396
44. Süreç Budak E, Aydın F. Diferansiyel tiroid kanserlerinde RAI-131 tedavisi. Çelen YZ, editör. Tiroid ve Paratiroid Bezi Hastalıklarının Tanı ve Tedavisinde Nükleer Tıp Uygulamaları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.19-30
45. Mehmet Reyhan. I-131 Tedavisinde Yan Etkiler ve Hasta Yönetimi. Nucl Med Semin 2021;7:101-112
46. Michael Lassmann & Heribert Hänscheid & Carlo Chiesa & Cecilia Hindorf & Glenn Flux & Markus Luster, EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:1405-1412
47. H R Maxon d, E E Englaro, S R Thomas, V S Hertzberg, J D Hinnefeld, L S Chen, H Smith, D Cummings, M D Aden, Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients, The Journal of Nuclear Medicine Vol.33 No. 6 June 1992
48. Mallika Bhat, Matty Mozzor, Savneek Chugh, Vamsi Buddharaju, Monica Schwarcz and Guy Valiquette, Dosing of radioactive iodine in end-stage renal disease patient with thyroid cancer, endocrinology,diabetes and metabolism case reports, ID: 17-0111; November 2017
49. F.A. Verburg et al. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 31 (2017) 279-290



TİROİD KANSERLERİNE GENEL BAKIŞ

Mehmet Alper YILMAZ¹

TİROİD KANSERLERİNDE SINIFLAMA

Kişiyeye özel tedavinin planlanmaya başlandığı bu tıp çağında, her bir tümörün gelişiminin altında yatan genetik ve moleküler değişikliklerin tanımlanmasının; tümörün patolojik özelliklerine, sınıflamasına, prognozuna ve tedavisine yol gösterebileceğine inanılmaktadır. Neredeyse tüm tiroid tümörleri histomorfolojik özellikler kullanılarak teşhis edilmektedir. Özellikle geleneksel tedavi protokollerine zayıf yanıt veren vakalar için bu lezyonların moleküler incelenmesi; klinik sınıflama ve prognoz tayini gibi birçok alana yeni bir bakış açısı ortaya koyabileceği düşünülmekte, bu nedenle de sınıflamalarda moleküler özellikler ön plana çıkmaya başlamaktadır.

Tiroid glandı tümörlerinin en son ve genel kabul gören sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü'nün 2022 yılında beşincisini yayınladığı teşhis ve moleküler patoloji konusunda yılların deneyimi ile oluşturulan endokrin ve nöroendokrin tümör sınıflamasıdır.

Bu sınıflama ile patolojik özelliklere ve moleküler profile dayalı olarak tiroid proliferasyonlarının adlandırılması, derecelendirilmesi ve prognoz belirlenmesini amaçlanmıştır. Bu nedenle, endokrinologların ve tiroid nodüllerini takip ve tedavi eden doktorların yeni sınıflandırma şeması hakkında bilgi sahibi olmaları önemlidir (Tablo 1) (10). Bu sınıflamada tümör histolojisi, moleküler profili ile uyumlu olacak şekilde bazı tümörler yeniden adlandırılmıştır. Temelde

¹ Uzm. Dr. Başasistan, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Bölümü, mehmetalperyilmaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3927-866X

Mixt medüller-foliküler tiroid karsinomu, mukoepidermoid karsinom, sklerozan mukoepidermoid karsinom- eozinofili, müsinöz karsinom, ektojik timoma, intratiroidal timik karsinom, paragangliom, mezenkimal/ stromal tümörler, timüs benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör (SETTLE), periferik sinir kılıfı tümörleri, hemanjiom, lenfanjiom, anjiosarkom, leiomyom, soliter fibröz tümör, langerhans hücreli histiyositoz, primer tiroid lenfoması, folliküler dendritik hücreli sarkom, primer tiroid plazmasitomu, primer tiroid teratomları tiroid bezinin diğer nadir tümörleridir (10, 43).

Tiroid Bezine Metastazlar

Tüm tiroid bezi maligniteleri içinde sekonder tümörler % 2-3 oranında görülmektedir (57).Tiroid bezine metastazlar hematojen yolla veya komşu organlardan direkt/lenfatik yayılımla gelişebilir. Tiroid bezine metastazlar, klinikte yaygın metastatik tümörlerin % 0,3-0,5'inde bildirilse de, otopsi serilerinde sıklığı % 24'e kadar yükselmektedir (58, 59). Sırasıyla en sık renal hücreli, akciğer ve kolorektal karsinom metastazları görülmektedir (60).

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.
3. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog.* 1993;4(1):25-52.
4. Siegel, RL, Miller, KD, Fuchs, HE, Jemal, A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022.
5. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006 May 10;295(18):2164-7.
6. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):784-91.
7. Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, Cao B, Franceschi S, Vaccarella S, Dal Maso L. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Apr;9(4):225-234.
8. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope.* 2010 Dec;120(12):2446-51.
9. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, Howlader N, Lewis DR, Petkov VI, Penberthy L. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Apr;26(4):632-641.
10. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer.* 2022 Dec 22;30(2):e220293

11. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Aug 30;7(10):569-80.
12. Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer*. 1997;75(3):451-6.
13. Robbins J, Schneider AB. Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000 Apr;1(3):197-203.
14. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 1998;22(1):39–47.
15. Cho A, Chang Y, Ahn J, Shin H, Ryu S. Cigarette smoking and thyroid cancer risk: a cohort study. *Br J Cancer*. 2018 Aug;119(5):638–645.
16. LeClair K, Bell KJL, Furuya-Kanamori L, Doi SA, Francis DO, Davies L. Evaluation of Gender Inequity in Thyroid Cancer Diagnosis: Differences by Sex in US Thyroid Cancer Incidence Compared With a Meta-analysis of Subclinical Thyroid Cancer Rates at Autopsy. *JAMA Intern Med*. 2021 Oct 01;181(10):1351-1358.
17. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol*. 2004 Nov;183(2):249-56.
18. Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med*. 2014;65:125-37.
19. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014 Oct 23;159(3):676-90.
20. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR- γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Oct;10(10):616-23.
21. Nikiforova MN, Wald AI, Roy S, Durso MB, Nikiforov YE. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1852-60.
22. Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ, Myers JN, Sherman SI. Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):278-84.
23. Hou P, Liu D, Shan Y, Hu S, Studeman K, Condouris S, Wang Y, Trink A, El-Naggar AK, Tallini G, Vasko V, Xing M. Genetic alterations and their relationship in the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2007 Feb 15;13(4):1161-70.
24. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N, Matsuse M, Ibrahimspasic T, Ghossein RA, Fagin JA. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):E1562-6.
25. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705.
26. Glikson M, Feigin RD, Libson E, Rubinow A. Anaplastic thyroid carcinoma in a retrosternal goiter presenting as fever of unknown origin. *Am J Med*. 1990 Jan;88(1):81-2.
27. Chang TC, Liaw KY, Kuo SH, Chang CC, Chen FW. Anaplastic thyroid carcinoma: review of 24 cases, with emphasis on cytodiagnosis and leukocytosis. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi*. 1989 Jun;88(6):551-6.
28. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med*. 2012;367(8):705–15.
29. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. Concordance between thyroid nodule sizes measured by ultrasound and gross pathology examination: effect on patient management. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(9):579–83.

30. Haymart MR, Cayo M, Chen H. Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3132-9
31. Silverberg SG, Vidone RA. Adenoma and carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 1966;19:1053-1062.
32. Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, et al. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer*. 1989;64:1888-1893.
33. Mete O & Asa SL 2012 Pitfalls in the diagnosis of follicular epithelial proliferations of the thyroid. *Advances in Anatomic Pathology* 19 363-373.
34. Asa SL, Erickson LA & Mete O 2022 The next steps for endocrine pathology. *Endocrine Pathology* 33 228-230.
35. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, Dumont J & Vassart G 1993 Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 365 649-651.
36. Gozu HI, Lublinghoff J, Bircan R & Paschke R 2010 Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 322 125-134.
37. Kamilaris CDC, Fauz FR, Voutetakis A & Stratakis CA 2019 Carney complex. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 127 156-164.
38. Nosé V, Gill A, Teijeiro JMC, Perren A & Erickson L 2022 Overview of the 2022 WHO classification of familial endocrine tumor syndromes. *Endocrine Pathology* 33 197-227.
39. Juhlin CC, Stenman A & Zedenius J 2021 Macrofollicular variant follicular thyroid tumors are DICER1 mutated and exhibit distinct histological features. *Histopathology* 79 661-666.
40. Hodak S, Tuttle RM, Maytal G, Nikiforov YE & Randolph G 2016 Changing the cancer diagnosis: the case of follicular variant of papillary thyroid cancer-primum non nocere and NIFTP. *Thyroid* 26 869-871.
41. Thompson LD 2016 Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a name change to Noninvasive Follicular thyroid neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment. *Modern Pathology* 29 698-707.
42. Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, Kaya C, Yip L, Williams M, Chiosea SI, Seethala RR, Roy S, Condello V, et al. 2019 GLIS rearrangement is a genomic hallmark of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland. *Thyroid* 29 161-173.
43. Çakır B. 2020, Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara,
44. Kebebew E, Weng J, Bauer J, Ranvier G, Clark OH, Duh QY, Shibr D, Bastian B & Griffin A 2007 The prevalence and prognostic value of BRAF mutation in thyroid cancer. *Annals of Surgery* 246 466-471.
45. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Saha A, Shah JP, Singh B & Ghossein RA 2006 Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 106 1286-1295.
46. Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, Copin MC, Carnaille B, Leteurte E, Pattou F, et al. 2014 Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology* 64 263-273.
47. Asa SL. The current classification of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019; 1-22.
48. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, et al. 2007 Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *American Journal of Surgical Pathology* 31 1256-1264.

49. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567.
50. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63:319.
51. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 1996; 77:1556.
52. 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.
53. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22:475.
54. Chintamani, Kulshreshtha P, Singh J, et al. Is an aggressive approach justified in the management of an aggressive cancer--the squamous cell carcinoma of thyroid? *International seminars in surgical oncology : ISSO.* 2007;4:8.
55. Cho JK, Woo SH, Park J, Kim MJ, Jeong HS. Primary squamous cell carcinomas in the thyroid gland: an individual participant data meta-analysis. *Cancer medicine.* 2014;3:1396-1403.
56. Syed MI, Stewart M, Syed S, et al. Squamous cell carcinoma of the thyroid gland: primary or secondary disease? *The Journal of laryngology and otology.* 2011;125:3-9.
57. Barczynski M, Jamski J, Cichon S, Barczynski M, Sulowicz W. [Diagnosis, treatment and prognosis in cases of renal clear cell carcinoma metastases into the thyroid gland]. *Przegląd lekarski.* 2000;57:157- 159.
58. Lam KY, Lo CY. Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. *Archives of pathology & laboratory medicine.* 1998;122:37-41.
59. Zhang L, Liu Y, Li X, Gao W, Zheng C. Metastases to the thyroid gland: A report of 32 cases in PUMCH. *Medicine.* 2017;96:e7927.
60. Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.* 2012;22:258-268.



PAPİLLER TİROİD KANSERİ

Emir Gökhan KAHRAMAN ¹

GİRİŞ

Tiroidin foliküler hücrelerinden köken alan, TSH ile uyarılabilen, iyot tutabilen tiroid kanser türlerine diferansiye tiroid kanseri denir. Tiroid kanserlerinin %90'ından fazlası diferansiye tiroid kanseri şeklindedir(1). Diferansiye tiroid kanserleri temel olarak papiller, foliküler ve hürthle hücreli tiroid kanseri olarak 3 grupta incelenir.

İNSİDANS

Amerikan bazlı epidemiyolojik çalışmalarda,1975'ten 2018'e Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veritabanına dayanan bir rapora göre papiller tiroid kanseri insidansı 100.000'de 4,8'den 14,9'a yükseldi ve ardından 2018'de yaklaşık 100.000'de 13,5'e düştüğü görüldü(2). Artan insidansa rağmen ölüm oranları (yılda 100.000 erkek ve kadında 0,5) önemli ölçüde değişmemiştir. 5 yıllık göreceli sağkalım, yüzde 98,3 ile oldukça yüksek olmaya devam etmektedir(2). İnsidans artışının sebebi tiroid ultrasonunun ve ince iğne aspirasyon biyopsisinin daha sık yapılması olarak düşünülmektedir. Papiller tiroid kanseri çoğunlukla kadınlarda görülmektedir ve kadın/erkek oranı 2.5:1 olarak ölçülmüştür. Kadınlarda sıklıkla 4. ve 5. dekatta görülür(2).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, emirgokhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5303-6590

Tirozin kinaz inhibitör tedavilerini tolere edemeyen veya çoklu tedaviler sonrası progresyon gözlenen durumlarda kemoterapi olarak doksorubisin veya taksanlar düşünülebilir(31,32).

KAYNAKLAR

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. CLINICAL REVIEW 128 Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer [Internet]. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/4/1447/2848158>
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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 Jan;26(1):1–133.
3. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 Dec;1(2):82–91.
4. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5747–53.
5. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, Tsang R, Brierley J, Renard H, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5307–12.
6. Boice JD, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):309–22.
7. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, et al. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid*. 2007 May;17(5):447–51.
8. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr 15;151(8):765–72.
9. Kitahara CM, Pfeiffer RM, Sosa JA, Shiels MS. Impact of Overweight and Obesity on US Papillary Thyroid Cancer Incidence Trends (1995-2015). *J Natl Cancer Inst*. 2020 Aug 1;112(8):810–7.
10. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2006 Apr;6(4):292–306.
11. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol*. 2004 Nov;183(2):249–56.
12. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1054–67.
13. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2005 Dec;1(2):82–91.
14. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017 Jun;27(6):751–6.
15. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Jun;43(2):401–21.
16. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Migliacci JC, Aniss A, et al. Survival from Differentiated Thyroid Cancer: What Has Age Got to Do with It? *Thyroid*. 2015 Oct;25(10):1106–14.
17. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1050–7; discussion 1057–8.

18. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med.* 1993 Oct;34(10):1626–31.
19. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Nov;82(11):3637–42.
20. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, Zhang J, Jin L, Thompson GB, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of eight cases. *Am J Surg Pathol.* 2010 Jan;34(1):44–52.
21. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6373–9.
22. Kim TH, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, Lee YJ, et al. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer.* 2012 Apr 1;118(7):1764–73.
23. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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 Jan;26(1):1–133.
24. Weitzman SP, Sherman SI. Novel Drug Treatments of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):253–68.
25. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):705–14.
26. 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):825–35.
27. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1272–82.
28. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, Martins RG, Pacini F, Robinson B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer.* 2015 Aug 15;121(16):2749–56.
29. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004 Oct 1;64(19):7099–109.
30. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, Wirth LJ, Menefee ME, Liu S V, et al. Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3315–21.
31. Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M, Fossati-Bellani F, Beretta G. Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC 123127). *Cancer Res.* 1970 Oct;30(10):2572–82.
32. Gottlieb JA, Hill CS. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med.* 1974 Jan 24;290(4):193–7.



FOLİKÜLER TİROİD KANSERİ

Emir Gökhan KAHRAMAN ¹

GİRİŞ

Tiroid foliküler epitelyal kaynaklı kanserler arasında papiller, foliküler ve anaplastik kanser bulunur. Papiller ve foliküler kanserler farklılaşmış(diferansiye) kanserler olarak kabul edilir. Foliküler tiroid kanseri papiller tiroid kanserinden daha az sıklıkta görülür.

Tedavi yönetimi genellikle papiller tiroid kanseri ile benzerdir.

İNSİDANS

Foliküler tiroid kanseri diğer diferansiye tiroid kanserleri ile karşılaştırıldığında daha çok ileri yaşta görülür. Papiller tiroid kanseri daha çok 30-50 yaş arası görülür iken foliküler tiroid kanseri daha çok 40 ila 60 yaş arasında görülür. Ayrıca foliküler tiroid kanseri kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür(1).

İyotun foliküler tiroid kanseri ile yakın ilişkisi vardır. İyot eksikliği olan bölgelerde, iyot eksikliği olmayan bölgelere nazaran foliküler tiroid kanseri daha sık görülür. Bazı çalışmalarda iyot replasmanı sonrası foliküler tiroid kanseri sıklığının azaldığı, papiller tiroid kanseri sıklığının ise arttığı gösterilmiştir(2).

RİSK FAKTÖRLERİ

Foliküler tiroid kanserinin risk faktörleri diğer diferansiye tiroid kanserleri ile benzerdir. Bkz: Papilleri Tiroid Kanseri: Risk faktörleri

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, emirgokhan@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5303-6590

Foliküler tiroid kanserinde daha az tercih edilen bir tedavi yöntemi de External beam radyoterapi (EBRT) ve kemoterapidir. Genellikle TSH baskılamasına, radyoaktif iyot tedavisine cevap vermeyen hastalarda, ağrı palyasyon amaçlı kemik metastazlarına ve kord basısı olan seçilmiş vakalarda tercih edilebilir.

Bunun dışında tedavi modaliteleri papiller tiroid kanseri ile benzerdir. Operasyon sonrası TSH baskılamaya dirençli, radyoaktif iyot tedavisine dirençli vakalarda tedavinin temelini papiller tiroid kanserinde olduğu gibi tirozin kinaz inhibitörleri sağlar. Bkz: Papiller tiroid kanseri: Nüks/metastatik hastalık yönetimi

KAYNAKLAR

1. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Lederer Outes J, Saravia Day E, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985 Jan;108(1):55–60.
2. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958–1981, by histopathologic type. *Int J Cancer*. 1991 Apr 22;48(1):28–33.
3. Medema RH, Bos JL. The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling. *Crit Rev Oncog*. 1993;4(6):615–61.
4. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Farr CJ, Hughes D, Padua RA, et al. Activated ras oncogenes in human thyroid cancers. *Cancer Res*. 1988 Aug 15;48(16):4459–63.
5. Zhu Z, Gandhi M, Nikiforova MN, Fischer AH, Nikiforov YE. Molecular profile and clinical-pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of ras mutations. *Am J Clin Pathol*. 2003 Jul;120(1):71–7.
6. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M, Herrero A, Pardo J, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3226–35.
7. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG, et al. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Aug;87(8):3947–52.
8. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Jun;12(2):245–62.
9. Cerilli LA, Mills SE, Rumpel CA, Dudley TH, Moskaluk CA. Interpretation of RET immunostaining in follicular lesions of the thyroid. *Am J Clin Pathol*. 2002 Aug;118(2):186–93.
10. Recommended Reporting Format for Thyroid Carcinoma Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. 2000.
11. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Dec;24(4):761–801.
12. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2269–73.
13. Kasagi K, Takeuchi R, Miyamoto S, Misaki T, Inoue D, Shimazu A, et al. Metastatic thyroid cancer presenting as thyrotoxicosis: report of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Mar;40(3):429–34.
14. Bowden WD, Jones RE. Thyrotoxicosis associated with distant metastatic follicular carcinoma of the thyroid. *South Med J*. 1986 Apr;79(4):483–6.

15. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):418–28.
16. Mazzaferri EL, Kloos RT. CLINICAL REVIEW 128 Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer [Internet]. 2001. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/86/4/1447/2848158>
17. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch.* 2003 Jan;442(1):71–6.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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 Jan;26(1):1–133.



TİROİD ONKOSİTİK KARSİNOMU

Gürkan GÜL¹

GİRİŞ

Tarihsel olarak tiroidin onkositik karsinomu (daha önce hürthle hücreli karsinom olarak adlandırılıyordu) foliküler tiroid kanserinin bir varyantı olarak kabul ediliyordu. Ancak son klinik ve moleküler çalışmalar ayrı bir tümör tipi olduğunu açıkça göstermektedir(1). Tiroid onkositik karsinomu sıklıkla foliküler kansere benzer bir klinik görünümüne (genellikle yaşlı hastalarda asemptomatik tiroid nodülü) ve benzer uzak metastaz lokalizasyonuna (akciğer, kemik, beyin) neden olur. Histolojik olarak; bol sitoplazmalı eozonofilik oksifilik hücrelerden, sıkışık mitokondrilerden, ve belirgin nükleoluslu yuvarlak oval çekirdeklerden (onkositlerden) oluşan bir hücre popülasyonunun varlığı ile tanınır(2). Foliküler tiroid kanserinden farklı olarak servikal lenf düğümlerine yayılma eğilimi daha fazladır(3). Foliküler tiroid kanserindeki metastatik lezyonlar sıklıkla radyoaktif iyod sensitif iken, onkositik karsinomda sıklıkla radyoaktif iyoda dirençlidir. Ayrıca, tiroidin onkositik karsinomunun moleküler profili, foliküler tiroid kanserinden çok farklıdır. Bu nedenle, tiroidin onkositik karsinomu artık foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserinin farklı bir formu olarak kabul edilmektedir. Tiroidin onkositik karsinomu, foliküler kansere göre daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülmektedir. Belki de bu durum tümörün radyoaktif iyod alımına yönelik zayıf afinitesi ile ilişkilidir. Bir çalışmada, 10 yıllık hastalısız sağkalım, foliküler kanser için %75 ve tiroidin onkositik karsinomu için %41 saptanmıştır(4). Lokal lokal lenf nodlarında artmış nüks riski olduğu gösterilmiştir (5). Tedavisi ve takibi tiroid foliküler kanserine benzer şekilde yapılmaktadır.

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, gurkan6290@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8474-6763

KAYNAKLAR

1. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159.
3. Bishop JA, Wu G, Tufano RP, Westra WH. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22:690.
4. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, et al. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 2008; 195:457.
5. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:761.



MEDÜLLER TİROİD KANSERİ

Gürkan GÜL¹

GİRİŞ

Medüller tiroid kanseri(MTK); parafoliküler veya C hücrelerinden köken alan tiroid bezinin nöroendokrin tümörüdür. ABD’nde tiroid kanserlerinin %1-2’sini oluşturur(1). Kalsitonin üretimi bu tümörün karakteristik özelliğidir. Çoğu sporadiktir. Multipl endokrin neoplazi tip 2(MEN 2) sendromunun bir bileşeni olarak %25’i aileseldir.

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Sporadik MTK tüm vakaların %75’ini oluşturur. Tipik olarak yaşamın 4. ve 6. dekatları arasında tanı alır(1). MTK %75-95 arasında soliter tiroid nodülü şeklinde ortaya çıkar(2-5). MTK’li hastaların çoğu tanı anında metastatiktir. Hastaların yaklaşık %70’inde tanı anında klinik olarak tespit edilebilir servikal lenf nodu metastazı mevcuttur, %15 civarında solunum ve sindirim sistemi bası veya invazyonuna bağlı olarak disfaji ve ses kısıklığı mevcuttur. %5-10 hastada tanı anında uzak metastaz mevcuttur(1-6). Karaciğer, akciğer, kemik ve daha az sıklıkta olmak üzere beyin ve deri uzak metastaz yerleridir. Multifokal tümörü olan hastalarda nodal metastazlar daha yaygındır(2). Ancak başvuru anında kalsitonin taraması yapılmasından dolayı hastaların birçoğu erken aşamada tanı almaktadır(8-10). Tiroid nodülü olan hastalarda MTK tanısı için kalsitonin taraması tartışmalı bir konudur. Tümörün hormon salgılamasına bağlı sistemik

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, gurkangl6290@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8474-6763

KAYNAKLAR

1. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, vd. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* [Internet]. Haziran 2015;25(6):567–610. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0335>
2. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC, vd. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. Kasım 1984;63(6):319–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6503683>
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* [Internet]. 15 Nisan 1996;77(8):1556–65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608543>
4. 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.
5. 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* [Internet]. 01 Mart 2000;88(5):1139–48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699905>
6. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. Ağustos 2010;22(6):475–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20627492>
7. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* [Internet]. Ekim 2007;31(10):1960–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665245>
8. Scheuba C, Kaserer K, Bieglmayer C, Asari R, Riss P, Drosten R, vd. Medullary thyroid microcarcinoma recommendations for treatment - a single-center experience. *Surgery* [Internet]. Aralık 2007;142(6):1003–10; discussion 1010.e1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18063088>
9. Machens A, Dralle H. Surgical cure rates of sporadic medullary thyroid cancer in the era of calcitonin screening. *Eur J Endocrinol* 2016; 175:219.
10. Kwon H, Kim WG, Sung T-Y, Jeon MJ, Song DE, Lee Y-M, vd. Changing trends in the clinicopathological features and clinical outcomes of medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* [Internet]. Şubat 2016;113(2):152–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799259>
11. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007; 142:289.
12. Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, et al. Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1984; 53:278.
13. Trimboli P, Nasrollah N, Amendola S, et al. Should we use ultrasound features associated with papillary thyroid cancer in diagnosing medullary thyroid cancer? *Endocr J* 2012; 59:503.
14. Choi N, Moon WJ, Lee JH, et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid cancer: differences according to tumor size and correlation with fine needle aspiration results. *Acta Radiol* 2011; 52:312.
15. Lee S, Shin JH, Han BK, Ko EY. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:1090.

16. Kim SH, Kim BS, Jung SL, et al. Ultrasonographic findings of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Radiol* 2009; 10:101.
17. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005; 91:56.
18. 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; 35:285.
19. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124:1682.
20. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Thyroid* 2007; 17:635.
21. Costante G, Filetti S. Early diagnosis of medullary thyroid carcinoma: is systematic calcitonin screening appropriate in patients with nodular thyroid disease? *Oncologist* 2011; 16:49.
22. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64:699.
23. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142:926.
24. Erdogan MF, Gursoy A, Kulaksizoglu M. Long-term effects of elevated gastrin levels on calcitonin secretion. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:771.
25. Preissner CM, Dodge LA, O’Kane DJ, et al. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem* 2005; 51:208.
26. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on August 20, 2012).
27. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastatin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2234.
28. Cohen R, Campos JM, Salaün C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d’Études des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:
29. 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; 90:2029.
30. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6077.
31. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupérin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008; 158:239.
32. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2655.
33. Mirallié E, Vuillez JP, Bardet S, et al. High frequency of bone/bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:779.
34. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic anti.
35. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4185.

36. Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 2007; 48:501.
37. Asa S, Sonmezoglu K, Uslu-Besli L, et al. Evaluation of F-18 DOPA PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: comparison with GA-68 DOTA-TATE PET/CT. *Ann Nucl Med* 2021; 35:900.
38. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med* 2011; 13:755.
39. Eng C, Mulligan LM, Smith DP, et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:123.
40. Zedenius J, Wallin G, Hamberger B, et al. Somatic and MEN 2A de novo mutations identified in the RET proto-oncogene by screening of sporadic MTC:s. *Hum Mol Genet* 1994; 3:1259.
41. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3740.
42. Decker RA, Peacock ML, Borst MJ, et al. Progress in genetic screening of multiple endocrine neoplasia type 2A: is calcitonin testing obsolete? *Surgery* 1995; 118:257.
43. Elisei R, Romei C, Cosci B, 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; 92:4725.
44. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:249.
45. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, et al. Correlation of RET somatic mutations with clinicopathological features in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 2009; 100:1777.
46. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E863.
47. Romei C, Elisei R, Pinchera A, et al. Somatic mutations of the ret protooncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1619.
48. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:682.
49. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging. *Oral Oncol* 2013; 49:695.
50. 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 (Oxf)* 2015; 83:938.
51. Selpercatinib capsules. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s000lbl.pdf (Accessed on May 11, 2020).
52. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 2020; 383:825.
53. Genetech provides update on Gavreto U.S. indication for advanced or metastatic medullary thyroid cancer. Genetech. June 29, 2023. Available at: https://www.gene.com/media/statements/ps_062923 (Accessed on July 12, 2023).
54. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:823.



ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ

Kıvanç MERCAN¹

GİRİŞ

Çok yüksek mortalite oranları ve hızlı progresyon göstermesi ile anaplastik tiroid kanseri, diferansiye tiroid kanserlerinden belirgin şekilde ayrılan tiroid kanseri tipi olarak dikkat çekmektedir. Tiroid foliküler epitelinden gelişmekte ve klinik seyrinin kötü olması dolayısıyla tanı anından itibaren beklenen yaşam süresinin sonuna doğru yapılacak olan bakım hizmetlerinin planlanması tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Anaplastik tiroid kanserlerinde tanı anında ortalama yaş 65 civarındadır ve diferansiye tiroid kanserlerine göre daha yaşlı hasta grubunda saptanmaktadır. Hastaların % 60'ını kadınlar oluşturmaktadır. Buna karşılık anaplastik tiroid kanserleri insidansı toplumda oldukça düşük olup milyonda bir veya iki olarak saptanmıştır (2,3). Tüm tiroid kanserlerinin ise % 0,9 ile 9,8'ini oluşturur (4).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Anaplastik tiroid kanseri saptanan hastaların yaklaşık olarak % 20-30'da eş zamanlı diferansiye tiroid kanseri saptanabilmektedir. Geçmişte diferansiye tiroid kanseri tanısı mevcut hastaların % 20'ye yakınında anaplastik tiroid kanseri geliştiği gözlemlenmiştir (5-9). Biyopsi ile takip edilen diferansiye tiroid kanserli

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, mddrkivancmercan@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-9039-9259

PROGNOZ

Vaka serilerinde 1949 yılı ile 2007 arasında takip edilen 1771 olgunun ortalama sağkalım 5 ay ve bir yıllık sağkalım % 20 olarak saptanmıştır (4). Bu verilerinde gösterdiği gibi anaplastik tiroid kanseri son derecede agresif ve mortalite oranı yüksek bir kanser tipi olarak karşımıza çıkmaktadır. Tiroide sınırlı hastalık ve bölgesel ve lokal metastazı olanlara vakalara göre uzak organ metastazı olan daha uzun süre hayatta kalmaktadır (7,9,60,61). Tümör boyutunun 6 cm üstünde olması sağkalımda azalmaya neden olmaktadır (6,9). Daha önce diferansiye tiroid kanseri için tedavi görmüş ve daha sonra anaplastik kanser tanısı alan hastaların, daha önce kanser geçirmemiş olanlarla hastalarla sonuçları arasında fark yoktur (7,8). Kısmen iyi prognostik faktörler arasında tek taraflı tümör, çapın 5 cm'den küçük olması ve ekstratiroidal invazyonun veya servikal lenf nodu tutulumunun olmaması yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Jun;37(2):525–38, xi.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA.* 2006 May 10;295(18):2164–7.
3. Creton D. [Stripping and surgical exeresis of varicose veins]. *Soins Chir.* 1992 Mar;(133):11–6.
4. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010 Aug;22(6):486–97.
5. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery.* 2001 Dec;130(6):1028–34.
6. Tan RK, Finley RK, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck.* 1995;17(1):41–7; discussion 47–8.
7. Venkatesh YS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer.* 1990 Jul 15;66(2):321–30.
8. Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol.* 1985 Feb;83(2):135–58.
9. Nel CJ, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, McConahey WM, Taylor WF, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985 Jan;60(1):51–8.
10. Moore JH, Bacharach B, Choi HY. Anaplastic transformation of metastatic follicular carcinoma of the thyroid. *J Surg Oncol.* 1985 Aug;29(4):216–21.
11. Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N, Hayashi Y, Dohi K, et al. Genetic alterations in thyroid tumor progression: association with p53 gene mutations. *Jpn J Cancer Res.* 1993 May;84(5):526–31.
12. Ito T, Seyama T, Mizuno T, Tsuyama N, Hayashi T, Hayashi Y, et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res.* 1992 Mar 1;52(5):1369–71.

13. Nakamura T, Yana I, Kobayashi T, Shin E, Karakawa K, Fujita S, et al. p53 gene mutations associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 1992 Dec;83(12):1293–8.
14. Komoike Y, Tamaki Y, Sakita I, Tomita N, Ohue M, Sekimoto M, et al. Comparative genomic hybridization defines frequent loss on 16p in human anaplastic thyroid carcinoma. *Int J Oncol.* 1999 Jun;14(6):1157–62.
15. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Mar;16(1):17–44.
16. Quiros RM, Ding HG, Gattuso P, Prinz RA, Xu X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer.* 2005 Jun 1;103(11):2261–8.
17. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer.* 2002 Jun 17;86(12):1848–53.
18. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, Hill CS. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer.* 1978 Jun;41(6):2267–75.
19. Hussey HH. Editorial: Evils of excessive application of technology in medicine. *JAMA.* 1975 Oct 6;234(1):81–2.
20. Chang TC, Liaw KY, Kuo SH, Chang CC, Chen FW. Anaplastic thyroid carcinoma: review of 24 cases, with emphasis on cytodagnosis and leukocytosis. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi.* 1989 Jun;88(6):551–6.
21. Hanslik T, Gepner P, Franc B, Baglin AC, Blétry O, Baglin A. [Anaplastic cancer of the thyroid gland disclosed by prolonged fever or hyperleukocytosis. Two cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1996;147(2):122–4.
22. Glikson M, Feigin RD, Libson E, Rubinow A. Anaplastic thyroid carcinoma in a retrosternal goiter presenting as fever of unknown origin. *Am J Med.* 1990 Jan;88(1):81–2.
23. Lip GY, Jaap AJ, McCrudden DC. A presentation of anaplastic carcinoma of the thyroid with symptomatic intra-abdominal metastases. *Br J Clin Pract.* 1992;46(2):143–4.
24. Oppenheim A, Miller M, Anderson GH, Davis B, Slagle T. Anaplastic thyroid cancer presenting with hyperthyroidism. *Am J Med.* 1983 Oct;75(4):702–4.
25. Murakami T, Noguchi S, Murakami N, Tajiri J, Ohta Y. Destructive thyrotoxicosis in a patient with anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Jpn.* 1989 Dec;36(6):905–7.
26. Nishiyama RH, Dunn EL, Thompson NW. Anaplastic spindle-cell and giant-cell tumors of the thyroid gland. *Cancer.* 1972 Jul;30(1):113–27.
27. Kang K, Park JH, Ryu JY, Lee SY, Ko GJ, Kwon YJ. Acute pyelonephritis with anaplastic thyroid carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor. *Blood Res.* 2013;48(1):63–66.
28. Sato T, Omura M, Saito J, Hirasawa A, Kakuta Y, Wakabayashi Y, Nishikawa T. Neutrophilia associated with anaplastic carcinoma of the thyroid: production of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and interleukin-6. *Thyroid.* 2000;10(12):1113–1118.
29. Janczak D, Pawlowski W, Dorobisz T, Janczak D, Dorobisz K, Leśniak M, et al. An evaluation of the diagnostic efficacy of fine needle aspiration biopsy in patients operated for a thyroid nodular goiter. *OncoTargets Ther.* 2016;9:5819–5823.
30. Jin M, Jakowski J, Wakely PE Jr. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma and its mimics: a report of 59 cases. *J Am Soc Cytopathol.* 2016;5(2):107–115.
31. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Kasperbauer JL, et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2008;18(7):713–719.
32. Poisson T, Deandreis D, Lebouleux S, Bidault F, Bonniaud G, Baillot S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in anaplastic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2277–2285.

33. Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K. Review of fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the follow-up of medullary and anaplastic thyroid carcinomas. *Cancer Control*. 2005;12(4):254-260.
34. Nguyen BD, Ram PC. PET/CT staging and posttherapeutic monitoring of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2007;32(2):145-149.
35. Smith AL, Williams MD, Stewart J, Wang WL, Krishnamurthy S, Cabanillas ME, Roy-Chowdhuri S. Utility of the BRAF p.V600E immunoperoxidase stain in FNA direct smears and cell block preparations from patients with thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):406-413.
36. Hu S, Helman SN, Hanly E, Likhterov I. The role of surgery in anaplastic thyroid cancer: A systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(3):337-350.
37. Troch M, Koperek O, Scheuba C, Dieckmann K, Hoffmann M, Niederle B, Raderer M. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E54-E57.
38. Beckham TH, Romesser PB, Groen AH, Sabol C, Shaha AR, Sabra M, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy in nonanaplastic thyroid cancer with unresectable or gross residual disease. *Thyroid*. 2018;28(9):1180-1189.
39. Haddad R, Mahadevan A, Posner MR, Sullivan C. Long term survival with adjuvant carboplatin, paclitaxel, and radiation therapy in anaplastic thyroid cancer. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(1):104.
40. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, Ghossein RA, Fury MG, Shaha AR, et al. Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. *Radiother Oncol*. 2011;101(3):425-430.
41. 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(1):125-128.
42. Prasongsook N, Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JC, Garces YI, Ma D, et al. Impact of aggressive combined-modality primary therapy in anaplastic thyroid carcinoma (ATC): An updated single-institution experience.
43. Chintakuntlawar AV, Yin J, Foote RL, Kasperbauer JL, Rivera M, Asmus E, et al. A phase 2 study of pembrolizumab combined with chemoradiotherapy as initial treatment for anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2019;29(11):1615-1622.
44. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1137-1143.
45. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer*. 1987;60(10):2372-2375.
46. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, Lloyd RV, McIver B, Morris JC, et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid*. 2011;21(1):25-30.
47. Sherman EJ, Harris J, Bible KC, Xia P, Ghossein RA, Chung CH, et al. Radiotherapy and paclitaxel plus pazopanib or placebo in anaplastic thyroid cancer (NRG/RTOG 0912): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(2):175-186.
48. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Lu C, et al. Complete surgical resection following neoadjuvant dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2019;29(8):1036-1043.
49. Cabanillas ME, Ferrarotto R, Garden AS, Ahmed S, Busaidy NL, Dadu R, et al. Neoadjuvant BRAF-and immune-directed therapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(7):945-95

50. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33(4):406-415.
51. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(6):631-643.
52. Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, Brose MS, McDermott R, Sohal D, et al. Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer. *Ann Oncol.* 2020;31:S1086.
53. 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;383(9):825-835.
54. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, Amin-Mansour A, Taylor-Weiner A, Rosenberg M, et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1426-1433.
55. Godbert Y, de Figueiredo BH, Bonichon F, Chibon F, Hostein I, Pérot G, et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(20):e84-e87.
56. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-739.
57. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282.
58. Dierks C, Ruf J, Seufert J, Kreissl M, Klein C, Spitzweg C, et al. Phase II ATLEP trial: Final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Ann Oncol.* 2022;33:S1295.
59. Tallroth, E., Wallin, G., Lundell, G., Löwhagen, T., & Einhorn, J. (1987). Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer*, 60(7), 1428-1431
60. Kebebew, E., Greenspan, F. S., Clark, O. H., Woeber, K. A., & McMillan, A. (2005). Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*, 103(7), 1330-1335.
61. Akslen, L. A., Haldorsen, T., Thoresen, S. Ø., & Glatre, E. (1991). Survival and causes of death in thyroid cancer: a population-based study of 2479 cases from Norway. *Cancer research*, 51(4), 1234-1241.



HEREDİTER NON-MEDÜLLER TİROİD KANSERLERİ

Kıvanç MERCAN¹

GİRİŞ

Tiroid kanserleri içinde önemli bir kısmını oluşturan foliküler hücreden köken alan kanserlerin büyük kısmı sporadik olarak izlenmekteyken % 5 'i kalıtsal kanserler olarak izlenmektedir.

AİLESEL KANSER SENDROMLARI İLE BERABER GÖRÜLEN HEREDİTER NON-MEDÜLLER TİROİD KANSERLERİ

Bu grup kanserler ailesel kanser sendromlarının bir parçasıdır. Bunlar Cowden Sendromu ,Gardner Sendromu, Carney Kompleksi Tip 1,Werner Sendromu, Pendred Sendromu sıkça ilikli sendromlar olmakla beraber Peutz-Jeghers Sendromu, McCune-Albright Sendromu, Ataksi-telenjektazi Sendromu'nda da herediter tiroid kanserleri saptanabilmektedir(1).

Ailesel Adenomatiz Polipozis (Gardner Sendromu)

Genç yaşlarda saptanan yüzden fazla sayıda kolon polipi ile beraber, kemik tümörleri, desmoid tümörler ,üst gastrointestinal sistemde polip ve hamartomlar , konjenital retinal pigment epitelinde artış ve tiroid kanserleri ile beraber görülür. 5q21 kromozomu üzerindeki APC geninde saptanan mutasyon sonucu gelişmekte ve otozomal dominant aktarılmaktadır. .Kadınlarda risk daha yüksek olarak saptanmaktadır.Papiller tiroid kanseri kolon dışı bulgulardan biri olarak FAB

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, mddrkivancmercan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9039-9259

KAYNAKLAR

1. Nosé V. Thyroid cancer of follicular cell origin in inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pat-hol.* 2010;17(6):428-436.
2. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology.* 1994;25(6):549-561.
3. Cameselle-Teijeiro J, Chan JK. Cribriform-morular variant of papillary carcinoma: a distinctive variant representing the sporadic counterpart of familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma? *Mod Pathol.* 1999;12(4):400-411.
4. Cetta F, Montalto G, Gori M, Curia MC, Cama A, Olschwang S. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):286-292.
5. Ishikawa Y, Sugano H, Matsumoto T, Furuichi Y, Miller RW, Goto M. Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese patients with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relations to cell type and race. *Cancer.* 1999;85(6):1345-1352.
6. Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, et al. Pendred syndrome--100 years of underascertainment?. *QJM.* 1997;90(7):443-447.
7. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15(4):1075-1081.
8. Bakhsh A, Kirov G, Gregory JW, Williams ED, Ludgate M. A new form of familial multi-nodular goitre with progression to differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(2):475-483.
9. McKay JD, Lesueur F, Jonard L, Pastore A, Williamson J, Hoffman L, et al. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. *Am J Hum Genet.* 2001;69(2):440-446.
10. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, Forouhar F, Whalen G, Joshi V, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1758-1764.
11. Canzian F, Amati P, Harach HR, Kraimps JL, Lesueur F, Barbier J, et al. A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am J Hum Genet.* 1998;63(6):1743-1748.
12. Musholt TJ, Musholt PB, Petrich T, Oetting G, Knapp WH, Klemptner J. Familial papillary thyroid carcinoma: genetics, criteria for diagnosis, clinical features, and surgical treatment. *World J Surg.* 2000;24:1409-1417.
13. Sippel RS, Caron NR, Clark OH. An evidence-based approach to familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical management, and follow-up. *World J Surg.* 2007;31:924-933.
14. Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5747-5753.
15. Kebebew E. Hereditary non-medullary thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32:678-682.
16. Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, Yamashita H, Watanabe S, Yamashita H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg.* 2002;26:897-902.
17. Alsanea O, Wada N, Ain K, Wong M, Taylor K, Ituarte PH, et al. Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter series. *Surgery.* 2000;128(6):1043-1051.
18. Grossman RF, Tu SH, Duh QY, Siperstein AE, Novosolov F, Clark OH. Familial nonmedullary thyroid cancer: an emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg.* 1995;130(8):892-899.

19. Vriens MR, Sabanci Ü, Epstein HD, Ngai S, Duh QY, Siperstein AE, et al. Reliability of fine-needle aspiration in patients with familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 1999;9(10):1011-1016.
20. Triponez, F., Wong, M., Sturgeon, C., Caron, N., Ginzinger, D. G., Segal, M. R., ... & Clark, O. H. (2006). Does familial non-medullary thyroid cancer adversely affect survival?. *World journal of surgery*, 30, 787-793.
21. Ito, Y., Kakudo, K., Hirokawa, M., Fukushima, M., Yabuta, T., Tomoda, C., ... & Miyauchi, A. (2009). Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, 145(1), 100-105.



TİROİD KANSERLERİNDE RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI

Fatma SERT¹

GİRİŞ

Ekstrenal radyoterapinin (RT), tiroid kanserindeki rolü ve kanıtlanmış etkinliği net değildir ve farklı histolojik alt tiplere bağlıdır. Diferansiye tiroid kanserleri (DTK), foliküler tiroid hücrelerinden kaynaklanır ve papiller tiroid kanseri (PTK) ve foliküler tiroid kanserini (FTK) içermektedir. Çok sayıda biyolojik farklılığa rağmen, bu alt tiplerin her ikisi de genellikle benzer şekilde tedavi edilmektedir. Hurthle hücreli kanser, özel moleküler profili ve klinik özellikleri nedeniyle artık ayrı bir DTK alt tipi olarak tanınmaktadır. PTK, tiroid kanserinin %85-90'ını oluşturan en yaygın tip olmaya devam etmektedir ve bunu %12'lik bir oranla FTK'leri takip etmektedir. Medüller tiroid kanseri (MTK), kalsitonin salgılayan C hücrelerinden köken alan ve olguların yaklaşık %5-10'unu oluşturan nöro-endokrin bir neoplazmdir. Kötü diferansiye tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid kanserleri (ATK), tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'inden daha azını oluşturur ve diferansiye kanserlerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Tiroid lenfoması ve tiroid bezine metastaz nadir karşılaşılan durumlardır (1-3).

Tiroid kanseri için evreleme sistemi özeldir ve anatomik boyuta dayalı baş ve boyun evreleme sisteminden farklıdır. Aslında, tiroid kanseri AJCC/TNM evrelemesi sadece tümörün boyutuna değil, aynı zamanda histolojik alt tipe ve hastanın tanı anındaki yaşına da bağlıdır. AJCC/TNM evrelemesinin sekizinci baskısının yakın zamanda yayınlanması, DTK'lerinde önemli sayıda hastanın evresinin düşürülmesine yol açan bir dizi değişikliği gündeme getirmiştir.

¹ Doç. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi AD., fatma.sert@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6052-8614

RADYOTERAPİ PLANLAMASI

Yukarıda tartışılan çalışma kohortlarında farklı radyasyon yaklaşımları uygulanmıştır ve tiroid kanseri için tedavi hacimleri ve dozları konusunda henüz fikir birliği ile oluşturulmuş kılavuzları mevcut değildir.

Fraksiyon başına 1,8-2Gy'lik dozlarla toplam 60-66 Gy, tiroid operasyon yatağına 4-6-MV foton ışınları kullanılarak 6-7 hafta boyunca uygulanacak RT mikroskobik hastalığı yok etmek için genel olarak kabul edilen yaklaşımdır. Gros rezidüel hastalık durumunda, etkili LK için 70 Gy'ye kadar olan dozlar kullanılmalıdır.

Elektif nodal RT için 1.6–2 Gy'de toplam 50-56 Gy dozda eksternal RT önerilmektedir. Dahil edilecek lenf düğümü istasyonları VI, VII seviyeleri (üst mediasten) ve ipsilateral ve kontralateral servikal seviyeler II-V'dir.

ATK için Wang ve ark'ları konvansiyonel fraksiyonasyona kıyasla hiperfraksiyonasyon uygulanan hastalarda daha iyi bir sağkalım eğilimi bulmuşlardır (38). Farklı hiperfraksiyone akselere edilmiş RT programları, daha yüksek LBK ancak daha yüksek yan etki oranları ile sunulmuştur (39, 40).

Yapılan dozimetrik çalışmalar, tiroid yatağına daha yüksek dozlar uygulayabilmek için konvansiyonel tekniklerden ziyade YART kullanılması gerektiğini ve dozu risk altındaki organlarla sınırlandırdığını ortaya konmuştur (41).

SONUÇ

Tiroid kanseri için ana tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon olmaya devam etmektedir. DTK'nin iyi prognozuna rağmen, bazı hastalar lokal ileri hastalık nedeniyle LBY için yüksek risk taşımaktadır. Eksternal RT'nin tiroid kanserindeki rolü, prospektif çalışmaların olmaması nedeniyle belirsizliğini korumaktadır, ancak geriye dönük veriler, DTK ve MTK'deki yüksek riskli özellikler için eksternal RT uygulandığında onkolojik sonuçların iyileştiğini göstermektedir. ATK için eksternal RT, sağkalım oranlarında ılımlı iyileşme sağladığı için multimodalite tedavinin bir parçası olarak eksternal RT yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fagin JA, Wells SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1054–1067.
2. Iniguez-Ariza NM, Brito JP. *Thyroid Cancer in Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology*, 5th edition, Elsevier, 2021. pp 742–759.

3. Sherma SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361:501–511.
4. Amin MB, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, editors. *AJCC cancer staging manual*. Eighth edition /editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS [and 16 others]; Donna M. Gress, RHIT, CTR-Technical editor; Laura R. Meyer, CAPM-Managing editor. Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017. 1024 p
5. 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: external-beam RT for differentiated thyroid cancer. *Head Neck* 2016; 38:493–498.
6. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Gerrard BA G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81:1–122.
7. 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.
8. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO 'Radioterapia Metabolica' Group. *Tumori J* 2017; 103:114–123.
9. Biermann M, Pixberg MK, 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.
10. Lee EK, Lee YJ, Jung Y-S, 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1009–1017.
11. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82:375–388.
12. Kim T-H, Yang D-S, Jung K-Y, et al. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol* 2003; 55:1006–1012.
13. 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* 2006; 65:474–480.
14. 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; 63:418–427.
15. Chen PV, Osborne R, Ahn E, et al. Adjuvant external-beam radiotherapy in patients with high-risk well differentiated thyroid cancer. *Ear Nose Throat J* 2009; 88:E01.
16. Chow S-M, Yau S, Kwan C-K, et al. 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; 13:1159–1172.
17. Lee NK, Kim CY, Baek S-K, Jung K-Y. The role of adjuvant radiation therapy for locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma. *Oncology* 2016; 90:209–214.
18. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2017; 143:1244– L 1251.
19. Kim YS, Choi JH, Kim KS, et al. The role of adjuvant external beam radiation therapy for papillary thyroid carcinoma invading the trachea. *Radiat Oncol J* 2017; 35:112–120.
20. Dicuozzo S, Pedretti S, Mangoni M, et al. Adjuvant radiotherapy and radioiodine treatment for locally advanced differentiated thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *Tumori J* 2021; 107:489–497.

21. Salehian B, Liem SY, Mojazi Amiri H, et al. Clinical trials in management of anaplastic thyroid carcinoma; progressions and set backs: a systematic review. *Int J Endocrinol Metab* 2019; 17:e67759.
22. Kwon J, Kim BH, Jung H-W, et al. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 59:34–45.
23. Park JW, Choi SH, Yoon HI, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol J* 2018; 36:103–113.
24. Saeed NA, Kelly JR, Deshpande HA, et al. Adjuvant external beam radiotherapy for surgically resected, nonmetastatic anaplastic thyroid cancer. *Head Neck* 2020; 42:1031–1044.
25. Wa"chter S, Vorla"nder C, Schabram J, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: changing trends of treatment strategies and associated overall survival. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:1507–1514.
26. Sun C, Li Q, Hu Z, et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: experience from a single institution in China. *PLoS ONE* 2013;8:e80011.
27. Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, et al. Anaplastic thyroid cancer: prognostic factors, patterns of care, and overall survival: anaplastic thyroid cancer. *Head Neck* 2016; 38:E2083–E2090.
28. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999; 229:880– L 887.
29. Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 2003; 253:616–626.
30. Yen TWF, Shapiro SE, Gagel RF, et al. Medullary thyroid carcinoma: results of a standardized surgical approach in a contemporary series of 80 consecutive patients. *Surgery* 2003; 134:890–899.
31. Modigliani E, Cohen R, Campos J-M, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients: prognostic factors in medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48:265–273.
32. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, et al. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma: prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 1996; 77:1556–1565.
33. Fife KM, Bower M, Harmer CL. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol EJSO* 1996; 22:588–591.
34. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; 6:305–310.
35. Martinez SR, Beal SH, Chen A, et al. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102:175–178.
36. 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; 30:883–888.
37. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567–610.
38. Wang Y, Tsang R, Asa S, et al. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 2006; 107:1786–1792.
39. Dandekar P, Harmer C, Barbachano Y, et al. Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy (HART) for anaplastic thyroid carcinoma: toxicity and survival analysis. *Int J Radiat Oncol* 2009; 74:518–521.
40. Jacobsen A-B, Grøholt KK, Lortzsen B, et al. Anaplastic thyroid cancer and hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) with and without surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274:4203–4209.
41. 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;60:173–180.



TİROİD KANSERLERİNDE İZLEM

Selda YILMAZ TATAR ¹

GİRİŞ

Tiroid kanserlerinde izlem konusunu: diferansiye tiroid kanserleri (DTK) (papiller, folliküler ve hürthle hücreli) ve diğer tiroid kanserlerinde izlem olmak üzere 2 grupta ele alacağız çünkü; bu 2 grup arasında sıklık (papiller tiroid kanseri (PTK) %89.8, folliküler tiroid kanseri (FTK) %4.5, hürthle hücreli karsinom %1.8, medüller tiroid kanseri (MTK) %1.6, anaplastik karsinom %0.8) (1), prognoz, takip ve tedavi modaliteleri açısından belirgin farklılık bulunmaktadır. Ayrıca DTK ve anaplastik tiroid kanseri (ATK) arasında kalan kötü diferansiye/dediferansiye tiroid kanserleri bulunur. Burada bahsetmeyeceğimiz primer tiroid lenfoması ve sarkoması daha nadir görülürken, meme kanseri, kolon kanseri, renal kanserler ve melanoma da tiroide metastaz yapan kanserlerdir (2).

1-DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE İZLEM

DTK'de ilk tedavi tamamlandıktan sonra [Tiroid cerrahisini takiben Radyoaktif I-131 (RAİ) tedavisi alsın veya almasın], Amerikan Tiroid Derneği (ATA) risk sınıflandırması için gerekli bilgiler; ameliyat öncesi elde edilen bilgiler ile intra-operatif ve postoperatif bulgular titizlikle toplanmalıdır (3). Bu nedenle operasyon patoloji raporu; tümör çapı ve histolojik alt tiplendirme, vasküler invazyon varlığı ve sayısı, incelenen ve metastatik çıkan lenf nodu sayısı ve büyüklüğü, lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı, metastatik tümörün ektranodal

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, drseldayilmaz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0321-1706

si yapılması önerilir. Sitoloji, lenfoma, medüller veya kötü diferansiye tiroid kanserlerinden ayırıcı tanıları dışlamak için yeterli değildir. ATK, TERT promotörü (BRAF veya RAS mutasyonları ilişkili) ve TP53 mutasyonlarını içerir (70,71). Ayrıca hedeflenebilir anormallikler bulunabilir (örn. NTRK ve ALK yeniden düzenlemeleri gibi). Rezeksiyon ile tedavi edilen vakalar, diğer tiroid kanseri histotipleri gibi tümörün boyutuna ve uzantısına göre UICC TNM 8 evreleme sisteme göre evrelendirilir (72). M1 hastalığı için acilen tam kesitsel görüntüleme sağlayan F-18 FDG PET/BT yapılmalıdır. Hava yolu ve kord vokal fonksiyonunun fiberoptik analizi ve/veya özofagus invazyonunun endoskopik incelemesi önerilir. Palyatif bakımı da içeren multidisipliner bir tümör kurulunda tartışma gerektirir. Minimum morbidite ile rezektabl (R0/R1) tümörler opere edilmelidir ancak larenjektomi önerilmez ayrıca elektif trakeostomiden kaçınılmalıdır (18). Semptomların giderilmesi ve hava yolu yönetimindeki amacımız yaşam kalitesini iyileştirmektir bu nedenle ATK'lu hastalarda klinik olarak ortaya çıkana kadar gereksiz trakeostomi morbiditesinden kaçınmak gerekir (73).

SONUÇ

DTK'nin prognozu oldukça iyi olmakla birlikte, rekürrens oranı nispeten yüksek olup bu hastalarda ömür boyu takip büyük önem arz etmektedir. Takipte öncelikle biyokimyasal testler kullanılırken nadiren nüks şüphesi durumunda tanısal testlere ihtiyaç duyulur. MTK'de prognoz diferansiye tiroid kanserleri kadar iyi, anaplastik kanser kadar da kötü değildir. Ancak biyokimyasal testler dışında özellikle MEN2 birlikteliği olan formlarında ailesel genetik tarama önemlidir. ATK ise çok kötü bir prognoz ile seyreden çok nadir görülen tümörlerdir. Bu tümörler pek çok branştan hekimle multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması ve takip edilmesi gereken heterojen bir tümör grubudur.

KAYNAKLAR

1. Noone AM, Howlader N, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National cancer Institute; 2018
2. Kilic M, Keskek M, Albayrak L, et al., Liposarcoma of the Thyroid Gland: a Case Report, Acta Chir. Belg., 107, 73-74 (2007)
3. Vaisman F, Tuttle RM. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2019;8(1):99-108
4. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer THYROID Volume 26, Number 1, 2016 American Thyroid Association Mary Ann Liebert, Inc.

5. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418– 28
6. Giovanella L, Cosma C, Plebani M. Letter to the editor: what is the role of serum thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine? *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):2113–2114
7. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: A clinical position paper. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):R33–R46
8. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under TSH suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21(7):707–16
9. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4):1433–1441
10. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, et al. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1499–1501
11. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(2):105–112
12. Taylor H, Hyer S, Vini L, et al. Diagnostic I whole body scannin after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5):649–653
13. Shapiro B, Rufini V, Jarwan A, et al. Artifacts, anatomical and physiological variants, and unrelated diseases that might cause false-positive whole-body 131-I scans in patients with thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 2000; 30(2):115– 132
14. A. Aliyev ve M. Halaç Tiroid Kanserlerinde SPECT/BT Görüntüleme *Nucl Med Semin* 2016;1:21-30
15. Chen L, Luo Q, Shen Y, et al. Incremental value of 131I SPECT/ CT in the management of patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2008; 49:1952–7
16. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, et al. Posttherapeutic 131I SPECT/CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:886–893
17. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version *Journal of Nuclear Medicine* June 2022, 63 (6) 15N-35N
18. S. Filetti, C. Durante, D. Hartl, S. Leboulleux, L. D. Locati, K. Newbold, M. G. Papotti & A. Bertuti, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 30: 1856–1883, 2019
19. Miyauchi A, Kudo T, Miya A et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011; 21(7): 707–716
20. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623–632
21. Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, et al. Targeted therapy in advanced thyroid cancer to resensitize tumors to radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3698–3705
22. Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: A correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid.* 2008;18(7):697–704

23. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):1028–1035
24. Diessl S, Holzberger B, Mader U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):586–592
25. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892–2899
26. Giovannella L, Van Nostrand D. Advanced differentiated thyroid cancer: When to stop radioiodine? *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;63(3):267–70
27. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet.* 2016; 388(10061):2783–2795
28. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(3): 501–508
29. Mazziotti G, Formenti AM, Panarotto MB et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. *Endocrine* 2018;59(1):90–101
30. Iniguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol.* 2020;21:100282
31. Sabra MM, Sherman EJ, Tuttle RM. Tumor volume doubling time of pulmonary metastases predicts overall survival and can guide the initiation of multikinase inhibitor therapy in patients with metastatic, follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer.* 2017;123(15):2955–2964
32. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228–247
33. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, W€ohrle H, M€uller-Schauenburg W. 18FDG whole-body PET in differentiated thyroid carcinoma. Flipflop in uptake patterns of 18FDG and 131I. [In German]. *Nuklearmedizin.* 1995;34(4):127–134
34. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, W€ohrle H, M€uller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1996;37(9):1468–1472
35. Giovannella L, Treglia G, Ceriani L, Verburg F. Detectable thyroglobulin with negative imaging in differentiated thyroid cancer patients. What to do with negative anatomical imaging and radioiodine scan? *Nuklearmedizin.* 2014;53(1):1–10
36. Van Nostrand D. Radioiodine imaging for differentiated thyroid cancer: Not all radioiodine images are performed equally. *Thyroid.* 2019;29(7):901–909
37. Donohoe KJ, Aloff J, Avram AM, et al. Appropriate use criteria for nuclear medicine in the evaluation and treatment of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2020;61(3):375–396
38. Wu D, Ylli D, Gomes Lima CJ, et al. Use of 99mTc-sestamibi SPECT/CT when conventional imaging studies are negative for localizing suspected recurrence in differentiated thyroid cancer: A method and a lesson for clinical management. *Endocrine.* 2018;62(1):57–63
39. Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT in patients with iodine- and 18F-FDG-negative differentiated thyroid carcinoma and elevated serum thyroglobulin. *J Nucl Med.* 2016;57(10):1512–1517
40. Vrachimis A, Stegger L, Wenning C, et al. 68Ga-DOTATATE PET/MRI and 18F-FDG PET/CT are complementary and superior to diffusion-weighted MR imaging for radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(10):1765–1772

41. Czepczynski R, Matysiak-Grzes M, Gryczynska M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of differentiated thyroid cancer: efficacy and toxicity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63(2):147–154
42. Versari A, Sollini M, Frasoldati A, et al. Differentiated thyroid cancer: A new perspective with radiolabeled somatostatin analogues for imaging and treatment of patients. *Thyroid*. 2014;24(4):715–726
43. Roll W, Riemann B, Schafers M, Stegger L, Vrachimis A. 177Lu-DOTATATE therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: A single center experience. *Clin Nucl Med*. 2018;43(10):346–51
44. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–2899
45. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):356–358
46. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498–505
47. Grebe SK, Hay ID. Prognostic factors and management in thyroid cancer- Consensus or controversy? *West J Med*. 1996;165(3):156–157
48. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(4):711–760
49. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet*. 2013;381(9871):1058–1069
50. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1107–1113
51. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):498–505
52. Robbins RJ, Larson SM. The value of positron emission tomography (PET) in the management of patients with thyroid cancer. Best practice and research. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):1047–1059
53. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: Adding value to clinical staging. *J Nucl Med*. 2012;53(5):709–15
54. Manohar PM, Beesley LJ, Bellile EL, Worden FP, Avram AM. Prognostic value of FDG-PET/CT metabolic parameters in metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2018;43(9):641–647
55. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, Glushko T, Pacak K, Teytelboym OM. Medullary thyroid carcinoma: an update on imaging. *J Thyroid Res*. 2019;2019: 1–17
56. Wells et al Revised American thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *THYROID* Volume 25, Number 6, 2015 American Thyroid Association
57. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):682–7
58. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363(6428):458–60

59. Şefik HOŞAL, Medüller Tiroid Kanseri, *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics*. 2014;7(3):54-8
60. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol*. 2005;6(4):347-354
61. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imag*. 2012;39(4):569-580
62. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: thyroid carcinoma [Internet]. Plymouth Meeting: NCCN; c2021 [cited 2021 Jun 4]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
63. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:242-9
64. Laure Giraudet A, Al Ghulzan A, Aupe'rin A et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(2): 239-246
65. Yeh T, Yeung M, Sherman EJ, Tuttle RM, Sabra MM. Structural doubling time predicts overall survival in patients with medullary thyroid cancer in patients with rapidly progressive metastatic medullary thyroid cancer treated with molecular targeted therapies. *Thyroid* 2020;30:1112-9
66. Ashok R. Shaha, Anaplastic Thyroid Cancer: Large Database, Cautious Interpretations, *Ann Surg Oncol*. 2015 December;22(13): 4113-4114
67. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103:1330-5
68. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, Nagahama M, Kameyama K, Shimizu K, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21:1183-9
69. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006;13:453-64
70. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016; 126(3):1052-1066
71. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES et al. Genetic analysis of 779 advanced differentiated and anaplastic thyroid cancers. *Clin Cancer Res* 2018; 24(13):3059-3068
72. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons Inc. 2016
73. Kelly F. Moyer, Andrea R. Marcadis, Ashok R. Shaha, Airway management, symptom relief, and best supportive care in anaplastic thyroid cancer, *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 April ; 28(2):74-78