



TÜRKİYE  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA  
DERNEĞİ

# TİROİD KANSERİ GÜNCEL YAKLAŞIM

**Editör**

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR



**Editör Yardımcıları**

Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Doç. Dr. Cevdet AYDIN

Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR



AKADEMİSYEN  
KİTABEVİ



TÜRKİYE  
ENDOKRİNOLOJİ VE  
METABOLİZMA  
DERNEĞİ

# TİROİD KANSERİ GÜNCEL YAKLAŞIM

**Editör**

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR



**Editör Yardımcıları**

Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Doç. Dr. Cevdet AYDIN

Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR

ANKARA 2020

© Copyright 2020

“Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım” kitabının telif hakları Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılmaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

Kitapta kullanılan kelebek resimlerinin telif hakkı Konya Selçuklu Belediyesi Başkanlığı Tropikal Kelebek Bahçesi’ne aittir. Kullanım izni için Konya Selçuklu Belediyesi Başkanlığı’na teşekkürlerimizi sunarız.

**Kelebeğin Adı ve Özellikleri:**

Morpho Peleides.

Meksika, Orta Amerika, Paraguay, Trinidad’da gözlemlenir. Kelebeğin kanatları parlak mavidir ve kanatlarındaki pullar milyonlarca küçük ölçeklerde ışık kırımına neden olur. Buda predatörleri hızla korkutmak içindir. Kanat genişliği 7,5-20 cm aralığındadır. Çürük meyvelerin suyu ile beslenirler.

**ISBN**

978-605-258-846-8

**Sayfa ve Kapak Tasarımı**

Akademisyen Dizgi Ünitesi

**Kitap Adı**

Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım

**Yayıncı Sertifika No**

25465

**Editör**

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

**Baskı ve Cilt**

Özyurt Matbaacılık

**Yayın Koordinatörü**

Yasin Dilmen

**Bisac Code**

MED027000

## 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 cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan 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

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

**www.akademisyen.com**

Sevgili meslektaşlarım,

Tiroid kanseri her geçen gün günlük pratiğimizde ve akademik çalışmalarımızda daha fazla yer tutmaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri hekimlerin ve hastaların tiroid hastalıkları ile ilgili farkındalıklarının artmasıdır. Tiroid nodüllerinin ve kanserlerinin önemli bir kısmı da hekimlik sanatının olmazsa olmazı olan fizik muayene sırasında veya farklı nedenlerle yapılan görüntüleme yöntemleri ile tesadüfen saptanmaktadır.

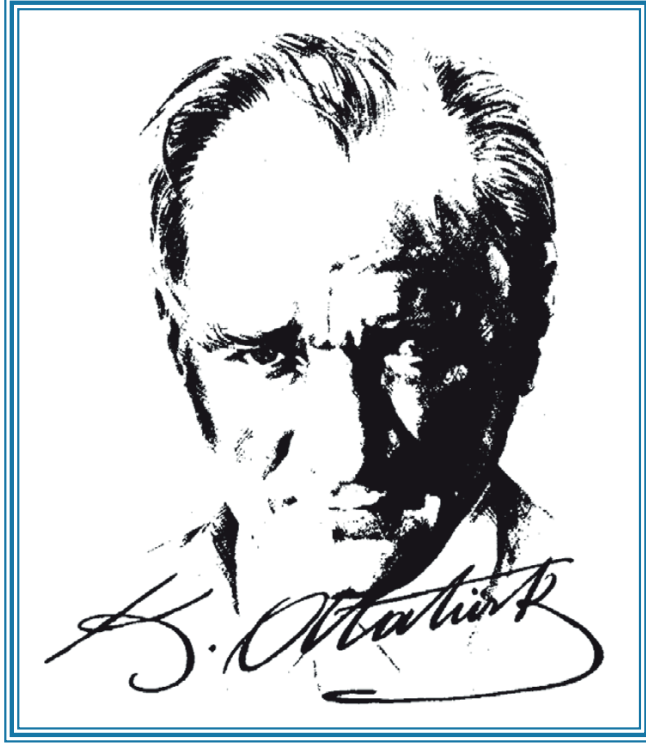
Tiroid kanserinde son yıllardaki gelişmeler oldukça hızlı ilerlemektedir. Genetik çalışmaların yaygın hale gelmesi ile tiroid kanser gelişimine yol açan birçok genetik değişiklik ortaya çıkarılmıştır. Tiroid kanserinde moleküler mekanizmaların açığa çıkması hiç kuşkusuz hem yeni tanısal belirteçlerin hem de hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi için önemlidir. Teknolojideki gelişmelere paralel olarak tiroid nodüllerinin ve kanserlerinin saptanmasında yardımcı olacak, malign ve benign nodüllerin ayırt edilmesinde sensitivite ve spesifiteyi arttıracak yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş ve geliştirilmektedir. Son 10 yılda sitolojik ve patolojik sınıflandırmada değişiklikler olduğunu, yeni tanımlamaların eklendiğini söylemek mümkündür. Örneğin daha önce malign olduğu düşünülen bazı lezyonlar benign kabul edilmiş, farklı klinik seyirleri olması nedeniyle bazı yeni histopatolojik tipler eklenmiştir. Tiroid kanseri evrelemesi de zaman içinde gelişmiştir. En sık kullanılan Amerikan Tiroid Birliği Evreleme sistemi 2015'de, TNM evreleme sistemi ise 2016'da hızla artan preklinik ve klinik çalışmaların ışığında yenilenmiştir. Birçok klinisyen tarafından dinamik evreleme kavramı benimsenmiş ve hastalar tedaviye cevaplarına göre sınıflandırılmaya başlanmıştır. Tiroid kanseri tanı ve sınıflandırmasında olduğu gibi tedavi ve takibinde de her geçen gün yenilikler olmaktadır. Düşük ve orta riskli diferansiye tiroid kanserlerinin çoğunun prognozunun iyi olduğu düşünüldüğünde eskiye göre daha konservatif yaklaşım benimsenmektedir. Hatta 1 cm altındaki düşük riskli olarak diferansiye tümörlerde cerrahi yapılmadan aktif takip yapılmasını destekleyen çalışmalar artmaktadır. Benzer şekilde radyoaktif iyot tedavisi endikasyonları, tirotropin supresyon düzeyi ve süresi gibi konularda da önemli değişiklikler olmuştur. Lokal nüks veya metastazı olan hastalarda da görüntüleme eşliğinde uygulanabilecek lokal tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Son yıllarda progresif metastatik tiroid kanserlerinde kullanabileceğimiz hedefe yönelik ilaçlar geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam etmektedir.

Diferansiye tiroid kanseri dışında medüller ve anaplastik tiroid kanserinin tanı ve tedavi yaklaşımında da kayda değer değişiklikler gündeme gelmiştir. Esas olarak moleküler özellikleri de dikkate alan bireyselleştirilmiş, hedefe yönelik, multidisipliner uygulamalar önem kazanmaktadır.

Görüldüğü gibi tiroid kanseri hem sıklık hem de hızlı değişen yönleri ile özel bir ilgiyi haketmektedir. Bütün bu nedenlerden dolayı güncel bilgiler ışığı altında kitap yazılması ihtiyacı doğmuş ve elinizdeki bu kitap sevgili arkadaşlarımın desteği ve çabalarıyla ortaya çıkmıştır.

Editör yardımcıları Prof. Dr. Reyhan Ersoy, Doç. Dr. Cevdet Aydın ve Doç. Dr. Elif Özdemir başta olmak üzere bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen, yazımında ve basılmasında katkı sağlayan tüm hocalarıma ve arkadaşlarıma özellikle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı ve yönetim kurulu üyelerine teşekkür eder, siz okuyuculara da faydalı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,  
Prof. Dr. Bekir Çakır



***“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,  
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”***

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

Sevgili meslektaşlarıma önemli bir gereksinimi saptayıp bu kitabı yayımladıkları için teşekkür ediyorum.

Tiroid kanseri vakaları son yıllarda çok arttı. Bu artışın nedeni genel olarak tanı yöntemlerine bağlanmakta. Ultrasonografinin ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsinin kullanımı, çok küçük nodüllerin bile değerlendiriliyor olması elbette kanser tanısının artışında etkin olmuştur. Bu tekniklerin kullanılmadığı yıllarda 1,5 cm'den büyük ve tiroid sintigrafisinde hipoaktif nodüllerin %15 oranında malign olduğuna inanır, bunları opere ettirip patolojik tetkiklerini yaptırırdık. Büyük merkezlerin dışında patolojik değerlendirme yapılmadığı, yapılsa da yeterli bilgi ve deneyim bulunmadığı için tanıların kimi zaman yeterli olmadığı zamanların tanığıyız. Günümüzde endokrinolojinin konuları içinde bulunan tiroidolojinin ve sitopatoloji bilimi ile patolojik anatomi uzmanlığının gelişimi, spesifik alanlarda çalışılıyor olmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum özellikle erken tanı ve tedavi şansını çok arttırmıştır. Fakat bir sorunun cevabını da düşünmek gerekiyor. Genel olarak kanser insidansı artarken radyasyona daha duyarlı olduğunu bildiğimiz tiroid glandı kanseri insidansının artışı da beklenmez mi?

Tiroid kanseri ile ilgili olarak, sitopatolojik değerlendirmedeki sorunlar, mikropapiller kanserlere uygulanacak hatta uygulanmayacak tedavi yöntemleri, total tiroidektomi ve boyun diseksiyonu endikasyon ve sınırları, radyoaktif iyot tedavisinin endikasyonları ile dozu, tiroid hormonu replasman-supresyon sorunu, vakaların izlemleri gibi pek çok değerlendirilmesi gereken konu var.

Diğer taraftan konuya tam hakim hekim sayımız maalesef yetersiz. Son yıllarda endokrinologlar ile endokrin cerrahları ve nükleer tıp uzmanlarının müşterek çalışmalarının son derece yararlı olduğunu belirtmeliyim. Ancak ülkemizde halen çok sayıda hekimin bireysel uygulamalarının olduğu gerçeği gözden kaçmamalıdır. Bu arada tiroid glandı ile ilgili tüm hekimlere, özellikle endokrinologlara önerimi bir kez daha vurgulamak istiyorum. **“Tiroid glandı ile ilgili çalışma-uygulama yapıyorsanız, mutlaka ama mutlaka, ultrasonografi cihazını kendiniz öğrenerek kullanınız”.**

Değerli meslektaşlarım bu kitabın yukarıda sıraladığımız sorunlara ve daha fazlasına yanıt sunmak amacı ile konunun yetkin uzmanlarınca, titizlikle hazırlandığı anlaşılıyor. İlk cümlede ifade ettiğim gibi önemli bir gereksinime yanıt sunan bu kitabı hazırlayan, başta editörlüğünü üstlenen Prof. Dr. Bekir Çakır olmak üzere tüm meslektaşlarıma tekrar teşekkür ediyor, onlara ve okuyucuları olan sizlere sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Prof. Dr. Gürbüz Erdoğan



# Yazarlar

Yazarlar soyisime göre alfabetik sıralanmıştır

## **Prof. Dr. Ersin Akarsu**

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Aksoy Altınboğa**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

## **Dr. Öğr. Üyesi Mine Araz**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

## **Dr. Öğr. Üyesi Süheyla Aytaç Arslan**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

## **Prof. Dr. Zehra Aycan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

## **Doç. Dr. Cevdet Aydın**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Uz. Dr. Berna İmge Aydoğan**

Batman Bölge Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

## **Doç. Dr. Hüsnüye Başer**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Prof. Dr. Dilek Berker**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

## **Uz. Dr. Nagehan Beştepe**

Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

## **Uz. Dr. Burak Bilgin**

Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

## **Prof. Dr. Erman Çakal**

TC SB Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Kliniği

## **Prof. Dr. Bekir Çakır**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Prof. Dr. Mehtap Çakır**

Kent Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü, İzmir

## **Doç. Dr. Ahmet Dirikoç**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Prof. Dr. Reyhan Ersoy**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Prof. Dr. Sevim Güllü**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## **Prof. Dr. Alptekin Gürsoy**

Atılım Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara Özel Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü



**Uz. Dr. Mutlu Hızal**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji  
Bilim Dalı

**Doç. Dr. Narin Nasıroğlu İmga**

Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Kliniği

**Uz. Dr. Fatma Dilek Dellal Kahramanca**

Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Kliniği

**Uz. Dr. Zuhâl Kandemir**

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

**Prof. Dr. Mehmet Kılıç**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Hakan Korkmaz**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
KBB Anabilim Dalı, TC SB Ankara Dışkapı Yıldırım  
Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

**Prof. Dr. Özlem Küçük**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi, Nükleer  
Tıp Anabilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Berna Öğmen**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Doç. Dr. Elif Özdemir**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Didem Özdemir**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Doç. Dr. Şefika Burçak Polat**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Doç. Dr. Fatma Neslihan Çuhacı Seyrek**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit Şendur**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji  
Bilim Dalı

**Dr. Öğr. Üyesi Ali Abbas Tam**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Prof. Dr. Yılmaz Tezcan**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Oya Topaloğlu**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

**Prof. Dr. Şeyda Türkölmez**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Bülent Yalçın**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji  
Bilim Dalı

**Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Doç. Dr. Aylin Kılıç Yazgan**

Ankara Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği

**Doç. Dr. Nilüfer Yıldırım**

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

**Uz. Dr. Gökhan Yüce**

Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Girişimsel  
Radyoloji Ünitesi

# İçindekiler

## Bölüm 1

Tiroid Folliküler ve Parafolliküler Hücrelerinin Farklılaşma ve Çoğalma Özellikleri .....1

*Doç. Dr. Cevdet AYDIN*

*Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA*

## Bölüm 2

Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi ..... 9

*Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT*

*Prof. Dr. Erman ÇAKAL*

## Bölüm 3

Tiroid Kanselerinde Sınıflama .....15

*Doç. Dr. Aylin KILIÇ YAZGAN*

*Prof. Dr. Reyhan ERSOY*

## Bölüm 4

Diferansiye Tiroid Kanseri Gelişim Mekanizmaları..... 23

*Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR*

*Prof. Dr. Bekir ÇAKIR*

## Bölüm 5

Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Klinik, Laboratuar ..... 41

*Doç. Dr. Narin NASIROĞLU İMGA*

*Prof. Dr. Dilek BERKER*

## Bölüm 6

Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Ultrasonografi ve Konvansiyonel Görüntüleme .....53

*Prof. Dr. Bekir ÇAKIR*

*Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR*

## Bölüm 7

Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Radyonüklid Görüntüleme ..... 93

*Uzm. Dr. Zuhal KANDEMİR*

*Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR*

## Bölüm 8

Tiroid Sitolojisi: Güncel Durum.....107

*Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA*

*Doç. Dr. Aylin KILIÇ YAZGAN*

*Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT*

## Bölüm 9

Diferansiye Tiroid Kanseri Preoperatif Klinik ve Moleküler Risk Sınıflaması .....127

*Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU*

*Dr. Öğr. Üyesi Berna ÖĞMEN*

*Uz. Dr. Fatma Dilek DELLAL KAHRAMANCA*

## Bölüm 10

Diferansiye Tiroid Kanseri Cerrahi: Güncel Yaklaşım.....137

*Prof. Dr. Mehmet KILIÇ*

## Bölüm 11

Tiroid Kanseri Cerrahisinde Boyun Diseksiyonu..... 153

*Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ*

## Bölüm 12

Diferansiye Tiroid Kanseri: Aktif Takip.....167

*Prof. Dr. Alptekin GÜRSOY*

**Bölüm 13**

Tiroglobulin: Altın Molekül .....175

*Doç. Dr. Cevdet AYDIN**Doç. Dr. Abbas Ali TAM***Bölüm 14**

Diferansiye Tiroid Kanseri

Postoperatif Risk Sınıflaması:

Risk Sınıflamasına Göre Tedavi

Yaklaşımı ..... 183

*Doç. Dr. Cevdet AYDIN**Doç. Dr. F. Neslihan ÇUHACI SEYREK***Bölüm 15**

Diferansiye Tiroid Kanserinde

Tiroid Hormon Süpresyonu ..... 205

*Doç. Dr. Abbas Ali TAM**Prof. Dr. Reyhan ERSOY***Bölüm 16**

Diferansiye Tiroid Kanserinde

Sintigrafik Görüntüleme: Evreleme,

Risk Belirleme ve Tedavi

Yönetimindeki Yeri .....211

*Prof. Dr. Şeyda TÜRKÖLMEZ***Bölüm 17**

İlk Teranostik: Radyoaktif İyot

Radyoaktif İyot Tedavisini Tarihsel

Gelişim, Etki Tarzı ve Riskleri .....227

*Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR***Bölüm 18**

Diferansiye Tiroid Kanseri

Radyoaktif İyot Tedavisinde

Güncel Yaklaşım.....239

*Doç. Dr. Nilüfer YILDIRIM***Bölüm 19**

Diferansiye Tiroid Kanseri

Takibinde Ultrasonografi ve

Konvansiyonel Görüntülemeler .....253

*Doç. Dr. Ahmet DİRİKOÇ**Doç. Dr. Hüsniye BAŞER***Bölüm 20**

Diferansiye Tiroid Kanserinde

Pozitron Emisyon Tomografisi

Görüntüleme .....267

*Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR***Bölüm 21**

Radyoaktif İyot Dirençli Diferansiye

Tiroid Kanseri: Tanı ve Tedavi

Yaklaşımı .....281

*Doç. Dr. Nilüfer YILDIRIM**Doç. Dr. Fatma Neslihan ÇUHACI**Uzm. Dr. Nagihan BEŞTEPE***Bölüm 22**

Diferansiye Tiroid Kanserinde

Lokorejyonel Nüks ..... 295

*Prof. Dr. Reyhan ERSOY**Doç. Dr. Ahmet DİRİKOÇ**Dr. Öğr. Üyesi Berna ÖĞMEN***Bölüm 23**

Lokorejyonel Rekürrens ve

Metastazlarda ve Primer Tiroid

Kanserlerinde Lokal Tedaviler .....313

*Prof. Dr. Bekir ÇAKIR**Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR**Dr. Gökhan YÜCE***Bölüm 24**

Diferansiye Tiroid Kanseri – Uzak

Metastaz .....329

*Prof. Dr. Oya Topaloğlu**Doç. Dr. Ahmet DİRİKOÇ**Uzm. Dr. Nagihan BEŞTEPE***Bölüm 25**

Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarının

Takip Algoritması .....347

*Şefika Burçak POLAT**Hüsniye Başer***Bölüm 26**

Gebelik ve Laktasyonda Tiroid

Kanseri..... 361

*Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ**Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR***Bölüm 27**

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde

Kemoterapi ve Hedef Tedaviler .....371

*Uzm. Dr. Mutlu HIZAL**Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR*

**Bölüm 28**

**Tiroid Kanserlerinde Eksternal  
Radyoterapi.....387**

*Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN*

*Dr. Öğrt. Üyesi Süheyla AYTAÇ ARSLAN*

**Bölüm 29**

**Pediyatrik Yaş Grubunda  
Diferansiye Tiroid Kanserinin  
Genel Özellikleri..... 399**

*Prof. Dr. Zehra AYGAN*

*Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT*

**Bölüm 30**

**Tiroidin Borderline Patolojilerinde  
Yaklaşım ..... 413**

*Doç. Dr. Hüsnüye BAŞER*

*Doç. Dr. Aylin KILIÇ YAZGAN*

**Bölüm 31**

**Tiroid Bezinin Nadir Tümörleri ve  
Tiroidde Metastazlar..... 425**

*Dr. Berna İmge AYDOĞAN*

*Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ*

**Bölüm 32**

**Az Diferansiye ve Anaplastik  
Tiroid Kanseri ..... 453**

*Doç. Dr. F. Neslihan ÇUHACI SEYREK*

*Dr. Öğretim Üyesi Berna ÖĞMEN*

**Bölüm 33**

**Medüller Tiroid Kanseri ..... 493**

*Prof. Dr. Mehtap ÇAKIR*

*Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN*

**Bölüm 34**

**Kalsitonin ..... 511**

*Prof. Dr. Ersin AKARSU*

**Bölüm 35**

**Medüller Tiroid Kanserinde  
Radyonüklid Görüntüleme ve  
Radyonüklid Tedaviler .....521**

*Dr. Öğr. Gör. Mine ARAZ*

*Prof. Dr. Özlem N. KÜÇÜK*

**Bölüm 36**

**Medüller Tiroid Kanserinde  
Hedefe Yönelik Tedaviler ..... 531**

*Prof. Dr. Bülent YALÇIN*

*Uzm. Dr. Burak BİLGİN*



## Tiroid Folliküler ve Parafolliküler Hücrelerinin Farklılaşma ve Çoğalma Özellikleri

- Doç. Dr. Cevdet AYDIN
- Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA

### Özet

Tiroid bezi, follikül hücreleri ve parafolliküler C hücreleri olmak üzere her ikisi de endoderm kaynaklı iki önemli endokrin hücreyi barındırmaktadır. Folliküler hücreler erişkin hayat boyunca 6-8 bölünme geçirir. Bu durum proliferasyon kapasitesinin düşük olduğu anlamına gelir. Bu biyolojik özellik follikül hücrelerinden köken alan iyi diferansiye tiroid kanserlerinin, epitel kökenli diğer birçok kanserden farklı olarak düşük proliferasyon kapasitesine sahip olmasına yol açar. Sonuç olarak oldukça iyi seyirli kanserler olarak karşımıza çıkar.

Kalsitonin sentezleyen parafolliküler hücrelerinin kökeni ile ilgili yaklaşım hayvan deneylerinden elde edilen bulgular ile değişmiştir.

Çoğalma ve farklılaşma davranışları fetal ve erişkin dönemlerinde değişkenlik göstermektedir.

Tiroid morfogenezinde rol oynayan birçok transkripsiyon faktörü tanımlanmıştır. Tiroid kanserlerinde transkripsiyon faktörlerine ait mutasyonlar ile ilgili veriler giderek artış göstermektedir.

Tiroid folliküler ve parafolliküler hücrelerinde kendine özgü farklılaşma-proliferasyon özellikleri ve davranışları nedeniyle tiroid hücrelerinden kaynaklanan tümörler de dokuya özgü davranış biçimleri sergilemektedir.

## Giriş

Erişkinde tiroid bezi 15-20 gr ağırlıkta olup 70 kg bir kişinin %0.2'sini oluşturmaktadır. Trakea önünde, krikoid kıkırdağın hemen altında olacak şekilde yerleşmiş olan tiroid bezinin istmus ile birleşen iki lobu mevcuttur.

Tiroid bezi tek katlı follikül hücreleri/tirositler ile döşeli, ortası kolloid dolu follikül yapılarından oluşmaktadır. Triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) hormonlarını sentezleyen tiroositler tiroglobulin, TTF-1, düşük molekül ağırlıklı sitokeratinler (SK7, SK18, SK8 ve SK19), epitelyal membran antijen (EMA), vimentin gibi birçok antikor ile pozitif reaksiyon vermektedir. Tiroositlerden köken alan iyi diferansiye tiroid kanserlerinde de bu antikorlar ile immün reaktivite saptanır (1).

Folliküler hücrelerin proliferasyon aktivitesi yaşla değişkenlik göstermektedir ve prenatal dönemde en yüksek iken erişkinde en düşüktür. Çok düşük bir dönüşüm hızına sahip tiroositlerin tüm hayat boyunca yaklaşık 6-8 hücre bölünmesi geçirmektedirler (2). Erişkin hayatta tiroid dokusu boyutu ve kompozisyonu aynı kalmaktadır.

Tiroid bezinin diğer önemli hücresi parafolliküler C hücreleridir. Çok sayıda nörosekratuar granül içeren bu hücreler kalsitonin sentezi ve sekresyonunu gerçekleştirir (1).

Tiroid folliküler ve parafolliküler hücrelerin farklılaşma özellikleri ile ilgili insan çalışmaları oldukça sınırlıdır. Veriler temel olarak hayvan deneylerinden toplanmıştır.

Bu bölümde öncelikle hücrelerin bölünme ve çoğalma özelliklerine değindikten sonra özel olarak tiroid hücreleri için konu tartışılacaktır.

## Farklılaşmamış Hücrelerin Bölünme ve Çoğalma Özellikleri Nelerdir?

Gelişim sırasında kök hücreler (farklılaşmamış hücreler) birçok farklılaşmış (diferansiye) hücreyi oluşturur. Kök hücrelerin bölünme, kendini yenileme ve diferansiasyon arasında bir denge vardır. Kök hücrelerin 2 önemli özelliği vardır.

- **Kendini yenileme;** bu özellik sayesinde kök hücre sayısının yeterli olması sağlanır.
- **Asimetik bölünme;** bir kök hücre diferansiye olup matür bir hücreyi oluşturur; diğer kök

hücre ise hala unidiferansiye olarak kalır ve kendini yenileme kapasitesine sahiptir.

İki çeşit kök hücre vardır.

1. **Embriyonik kök hücre:** Blastokistin iç hücre tabakasında bulunan, sınırsız bölünme kapasitesine sahip, her 3 germ yaprağından herhangi bir hücreye dönüşebilecek tutipotent kök hücrelerdir.
2. **Doku kök hücresi:** Buldukları dokunun içindeki diferansiye hücreler ile sıkı ilişkide olan, doku içerisinde çoğalma ve diferansiye olmalarına gerek olmadığı durumda sessiz kalmalarına olanak veren bir mikroçevre içerisinde yerleşmiş insan kök hücreleridir. (3-5).

## Farklılaşmış Hücrelerin Bölünme ve Çoğalma Özellikleri Nelerdir?

Farklılaşmış hücrelerden nöronlar ve kalp kası hücreleri postnatal dönemde bölünme kapasitesine sahip değildir. Minimal proliferasyon kapasitesine sahip, karaciğer, böbrek, pankreas gibi solid organların stabil hücreleri ise hücre siklusunun G0 fazında sessiz olarak beklerler ancak bir hasar veya doku kaybı söz konusu olduğunda bölünürler. Folliküler ve parafolliküler hücreler minimal proliferasyon kapasitesine sahip hücre grubunda yer almakta ve G0 fazında beklemektedir. Labil dokularda ise matür hücrelerin belirgin bölünme kapasitesi mevcuttur (6).

Bölünme yeteneği olan bu farklılaşmış hücreler büyüme faktörleri ve ekstrasellüler matriksten gelen sinyaller ile çoğalabilirler. Epidermal büyüme faktörü (EBF), transforming büyüme faktörü (TBF), hepatosit büyüme faktörü (HBF), vasküler endotelial büyüme faktörü, (VEBF) platlet-deri ve büyüme faktörünü (PDBF), fibroblast büyüme faktörü (FBF), keratinosit büyüme faktörü (KBF) etkileri iyi bilinen büyüme faktörleridir (6).

Büyüme faktörleri, hücrenin hücre siklusu içine girişine, hücre siklus ilerleyişi üzerindeki blokların kaldırılmasına, apoptozun engellenmesine ve hücre bölünmesinde gerekli olan hücresel bileşenlerin sentezine neden olan genlerin ekspresyonu üzerine etkilidirler. Dokuda bir hasar olduğunda stabil hücrelerin çoğalması sırasında

büyüme faktörleri devreye girer. Büyüme faktörleri yollarında kontrolsüzlük olduğunda, bu durum hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile sonuçlanır. Birçok büyüme faktörü proto-onkogen olduğu için, fonksiyon-kazanım mutasyonu bu genleri onkogen haline getirir (6).

Büyüme faktörlerinin bir kısmı birçok hücreye etki ederken, bazıları etki edeceği hücreler için seçicidir. Makrofajlar, epitel hücreleri, stromal hücreler büyüme faktörleri üretebilir. Büyüme faktörleri yanısıra hücreler ekstrasellüler matriks proteinlerine bağlanmak için integrinleri kullanır. İntegrinlerden gelen sinyaller de hücre proliferasyonunu uyarır (6).

## Hücre Bölünme Siklusunu Nasıldır?

### Proliferasyon ve Hücre Siklusunu

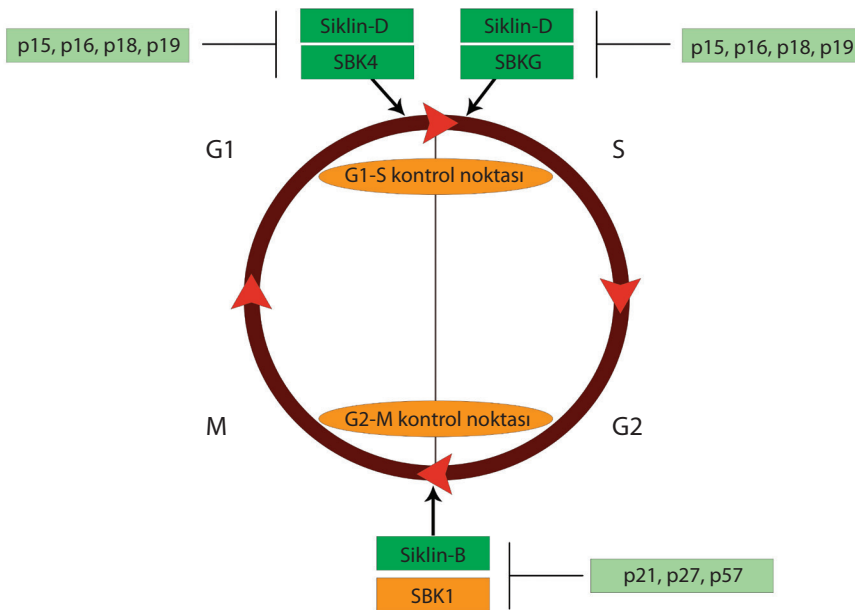
Hücre bölünmesi ile sonuçlanan, aktivatör ve inhibitörler ile kontrol edilen bir dizi olay hücre siklusunu olarak adlandırılır.

Hücre siklusunu G1: presentetik büyüme, S: DNA sentezi, G2: premitotik büyüme ve M: mitotik faz bölümlerinden oluşur. Hücre siklusunu 'siklin' ve 'siklin bağımlı kinazlar (SBK)' diye adlandırılan proteinlerce yürütülür. SBK'lar protein substratları siklinler ile fosforilleme kapasitesine sahiptir. Bugüne kadar 15'ten fazla siklin tanımlanmıştır.

Hücre siklusunu içerisinde DNA ve kromozom hatalarını tespit ederek hücrenin replikasyonuna engel olan, G1-S kontrol noktası monitörü ve G2-M kısıtlayıcı noktası şeklinde mekanizmalar mevcuttur. DNA'da bir düzensizlik saptandığı zaman, kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre siklusunun ilerlemesi durdurulup; DNA onarım mekanizmaları devreye sokulur. Genetik düzensizlik çok büyük boyutta ise hücre apoptoza yönlendirilir. Bu kontrol mekanizmaları SBK inhibitörleri ile gerçekleştirilir. SBK inhibitörleri bu işi siklin-SBK kompleks aktivitesini düzenleyerek başarır. Bu aileden p21, p27 ve p57 birçok SBK'ı inhibe ederken, p15, p16, p18 ve p19 SBK4 ve SBK6'yı seçerek inhibe eder. (Resim 1) Hatalı SBK kontrol noktası proteinleri DNA hasarı içeren bir hücrenin bölünmesine izin vererek potansiyel bir malign tümörün yavru hücrelerinin ortaya çıkmasına izin vermiş olur (3-5).

### Tiroid Bezi Hücreleri

Tiroid bezi her biri 20-40 follikül içeren lobüllerle ayrılır. Tiroid bezinin yapısal birimi olan folliküllerin her biri 50-500 µm boyuttadır. Her bir follikül tek tabakalı follikül epitel hücreleri ile döşelidir. Tirositlerin follikül lümenini sınırlayan bir apikal yüzeyi ve ekstrasellüler boşluk ile temas eden bir bazal/bazolateral yüzeyi mevcuttur (7). Follikül epitel hücrelerinin şekli aktivite



Resim 1: Proliferasyon ve hücre siklusunu



durumlarına göre yassıdan alçak kolumnar şekle değişir. Her bir follikülün ortasında PAS pozitif tiroglobulin mevcuttur.

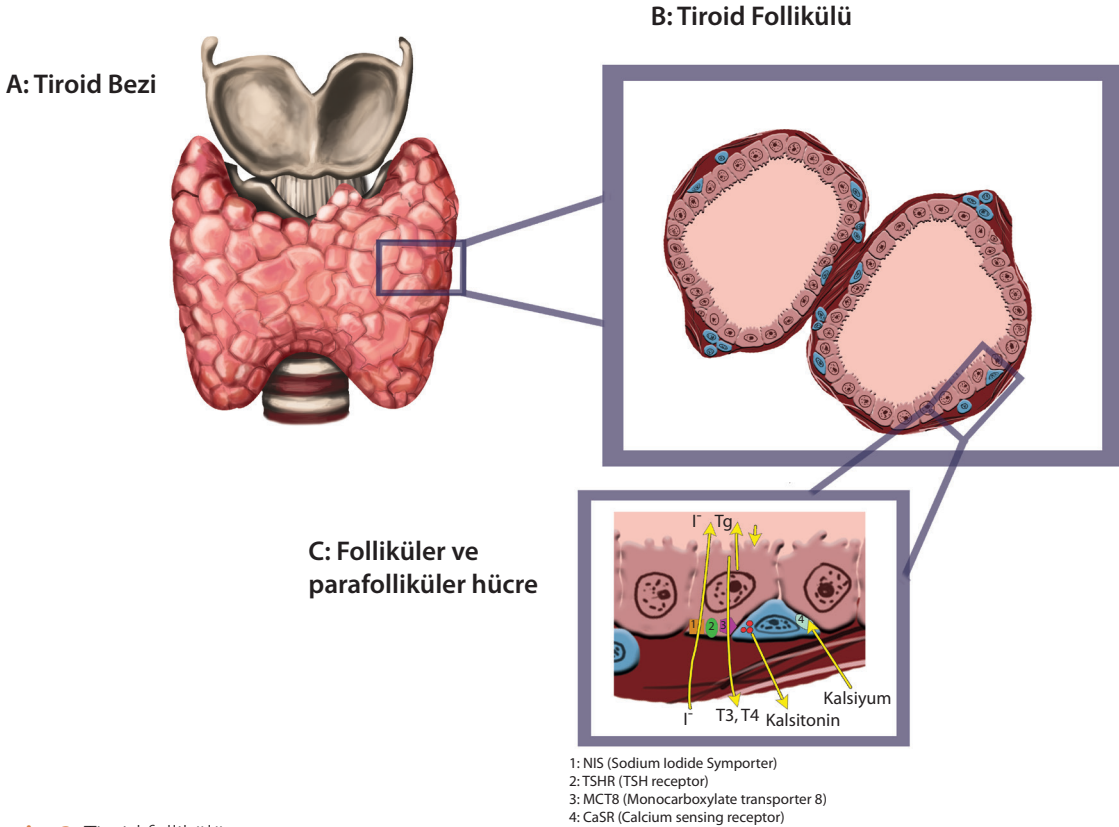
Geç fetal hayattan erişkin döneme kadar tiroid büyümesi ve fonksiyonunun ana kontrolü TSH ile sağlanır (8). TSH tiroid follikül epitel hücresi üzerindeki reseptörüne bağlanarak G proteini aktive eder. G protein aktivasyonu intrasellüler cAMP artışı ile sonuçlanır. Bu artış cAMP bağımlı protein kinazlar aracılığıyla tiroid hormon sentezini ve tiroid büyümesini uyarır (6,7). Sonuçta tiro-sitlerde tiroglobulin iyonize dipeptidler olan tiroksin (T4) ve triiodotironine (T3) dönüştürülür. Sentezlenen bu hormonlar tiro-sitlerde depolanabilir veya sistemik dolaşıma salınır. Tiroid hormon üretimi için tiro-sitlerin tam polarize olması ve iç ve dışta sıkı bariyere sahip olması gerekir (7).

Tiroid bezi folliküllerinde follikül epitel hücreleri yanısıra parafolliküler C hücreleri de mevcuttur. C hücrelerinde kalsitonin sentezlenir ve sekrete edilir. Erişkin tiroid bezinde C hücreleri, follikül epitel hücrelerinin %1'den daha az sayıdadır (9). (Resim 2)

## Foliküler ve Parafoliküler Hücrelerin Kökeni

Memelilerde tiroid bezi iki farklı embriyolojik yarıdan köken alır. Bu da tiroid bezinin çift endokrin fonksiyona sahip olmasını sağlar (9).

Tiroid primordiyumu anterior faringeal endodermin ventral tabanından gelişir (10). The homeodomain transcription factor (Nkx2), paired box transcription factor (Pax8), Hhex ve Foxel gibi transkripsiyon faktörleri, tiroid dokusu gelişimi için gereklidir (11). On yedinci günden itibaren fetal farinkste endodermal bir yapı olarak görülür. Bu endodermal yapı daha sonra tiroid primordiyumu diye bilinen tiroid tomurcuğuna dönüşür. Tiroid primordiyumu daha sonra boyunda tiroglossal duktus boyunca pretrakeal pozisyona gelecek şekilde aşağıya doğru yer değiştirir. Erişkinde tiroglossal doku atrofik görünümde olsa da tiroid doku artıkları bu hat boyunca bulunabilir. Tiroid primordiyumu faringeal endoderm ile temas etmesinin ardından triglossal duktus atrofiye gider. Burada tiroid primordiyumu, tiroid progenitör



**Resim 2:** Tiroid follikülü

hücrelerin yoğun bir şekilde çoğalması ile bilateral genişler (7).

Tiroglossal duktus atrofisi sonrasında, tiroid progenitör hücrelerin yoğun bir şekilde çoğalması ile tiroid primordiyumu bilateral laterale doğru büyümeye ve genişlemeye başlar. 9-12 haftalar arasında follikül oluşumu devam eder ve 12. haftadan itibaren kolloid oluşumu başlar. Ondördüncü hafta itibarı ile iyi oluşmuş kolloid içeren folliküller görülebilir (7,10,12).

Daha önceleri nöral krest orjinli olduğu düşünülen parafolliküler C hücrelerinin ise artık endoderm kaynaklı olduğu farelerde yapılan deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (13). Dördüncü faringeal keseden köken alan ultimobronşiyal cisimcik, tiroid primordiyumu ile temas etmesi sonrası, tiroid parankim hücreleri ile karışır. Follikül hücre kordonları arasında C hücrelerine diferansiye olur ve C hücreleri tiroid parankimi içinde dağılır (14).

Nöroendokrin hücrelerin kökeni olarak bilinen Amine-Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD) seri hücreleri adrenal medulla hücreleri, ince bağırsak, akciğer ve pankreas adacıklarının enterokromafin hücreleri ve tiroid parafolliküler C hücrelerini içeren hücre serisidir. Ortak endokrin ve nöral özellikler nedeniyle geçmişte bu hücrelerin nöral krest orjinli oldukları düşünülüyordu (15). Ancak daha sonra ince bağırsak ve pankreas nöroendokrin hücrelerinin nöral krest değil endoderm kökenli olduğu saptandı (16,17). C hücrelerinin kökeninin incelendiği bir fare çalışmasında, C hücrelerinin de dördüncü faringeal kesenin endoderm hücrelerinde köken aldığı gösterildi (13). Daha sonra başka çalışmalar ile bu bulgu desteklendi. Endodermi işaretleyen Isl'in değerlendirildiği bir çalışmada, Isl'in önce ultimobronşiyal epitelde, ilerleyen embriyonik dönemde C hücre öncülleri ve C hücrelerinde ekspres olduğu gösterildi (18).

## Tiroid Morfogenezinde Rol Alan Transkripsiyon Faktörleri

Tiroid morfogenezinde rol oynayan transkripsiyon faktörleri ile ilgili bulgular esas olarak fare tiroid dokusu gelişimi ile ilgili çalışmalardan elde edilmiştir.

Esas transkripsiyon faktörleri Hhex (hematopoietically expressed homeobox protein), Nkx2-1 (homeobox protein, TTF-1olarak ta bilinir), Pax8 (paired box protein 8), Foxe1 olarak sayılabilir. Transkripsiyon faktorlerinin rol aldığı alanlar organ tomurcuklarının ve hücrelerin hayatta kalması, farklılaşması, dallanması, özelleşmesi, migrasyonu, pozisyon alması ve hormon üretimi alanlarıdır. Bu faktörler endoderm kaynaklı başka organların morfogenezinde de rol alırlar. Örneğin Hhex akciğer ve karaciğer ve pankreas tomurcunun oluşmasında rol aldığı gibi endokrin pankreasın insülin sekresyonunda da etkindir (7).

Pax 8 ekspres eden endoderm kaynaklı tek organ tiroid bezidir. Pax 8 tiroid öncüllerinin yaşamına devam etmesini sağlayan asıl düzenleyicidir. Erişkin hayatta Pax8 tiroid kanseri gelişiminde de rol almaktadır. Folliküler tiroid kanserlerinin üçte birinde Pax8-PPAR $\gamma$  onkojenik füzyonu söz konusudur (19).

## Folliküler Hücrelerin Bölünme ve Çoğalma Özellikleri

### Fetal Dönem

Gelişim sırasında dil tabanında anterior bağırsak endoderminin kalınlaşması ile fark edilen tiroid primordiyumunu endodermin kalan hücrelerinden ayıran Nkx2, foxe1, HHex ve Pax8 ekspres etmesidir.

Tiroid gelişimi için aralarında çapraz etkileşim bulunan bu transkripsiyon faktörlerinin tamamının mevcut olması gereklidir (20). Bu genlerden herhangi birinin eksikliği atireozis veya ciddi tiroid hipoplazisi ile sonuçlanır (21-25). Sınırlı bölünme kapasitesine sahip diferansiye tiroid hücrelerinin aksine tiroid kök hücreleri sınırsız bölünme kapasitesine sahiptir (26).

### Erişkin Dönem

Tiroid follikül epitel hücrelerinin yenileme ve proliferasyon kapasitesi düşük olup, erişkin bir kişinin hayatı boyunca tiroid follikül epitel hücreleri 6-8 kez yenilenir.

Tirositlerin proliferasyonu hücre siklusunun G1 fazında cAMP ve cAMP bağımsız en az iki farklı yol ile kontrol edilir (27). Tirositlerin

diferansiasyonunu inhibe eden ve uyaran faktörler mevcuttur. TSH, TSAb, hidrokortizon tiroisitler üzerinde uyarıcı etkiye sahip iken, TNF, IFN, IL-1, TGF-beta inhibe edici etki gösterir (9). Düşük proliferasyon kapasitesine sahip olan bu doku, subtotal tiroidektomi sonrası hiperplastik tiroid bezi olarak nüks edebilir. Bu durum geride kalan tiroid dokusu içindeki immatür hücrelerin proliferasyonu ile sağlanmaktadır (28). Differansiye olmuş follikül epitel hücreleri tirootropin reseptörü (TSHR), sodyum-iyot simporter (NIS), tiroglobulin (TG) eksprese eder (29,30).

## Parafoliküler Hücrelerin Bölünme Çoğalma Özellikleri

### Fetal Dönem

Dördüncü faringeal keseden tomurcuklanarak oluşan, daha sonra tiroid primordiyumu ile birleşen ultimobronşiyal cisimcik, C hücrelerin tiroid dokusu içinde diferansiye ve proliferasyonu kaynağıdır.

Fare deneylerinde farengal kese yapılanmasında görev alan pax9 ve Tbx1 gibi transkripsiyon faktörlerinin yokluğunda ultimobronşiyal cisimcik oluşmamaktadır. C hücre gelişimi için hem faringeal endoderm hem de mezenkimde transkripsiyon faktörleri ve sinyal moleküllerinin ekspresyonu gereklidir. Hes1/Mash1 sinyal iletim yolu C hücre diferansiyasyonu için önemli role sahiptir (14).

Parafoliküler C hücrelerinin sayısı tiroid dokusu içinde zamanla artar ve diferansiyasyonunu tamamladığı embriyonik 15. Günden itibaren kalsitonin üretebilir (31).

### Erişkin Dönem

Tiroid bezi içinde C hücreleri folliküler hücreler ile yakın ilişki içerisinde olacak şekilde bez içerisinde dağılmıştır. C hücreleri tiroid bezi içerisinde lateral lobların orta ve üst kısmında santralde yerleşmiştir. C hücrelerinin sayısı infant ve yaşlılarda erişkin dönemden daha fazladır (1). Serum kalsiyum homeostazını sağlamak için kalsitonin sentezler ve sekrete eder. Hormon depolanmasında ana rolü olan ve birçok endokrin hücreden hormonlar ile birlikte salınan kromogranin, C

hücrelerinde de mevcuttur ve immünohistokimyasal olarak pozitifliği gösterilebilir (14). C hücreleri kalsitonin ve kromogranin yanısıra, sinaptofizin, nöron spesifik enolaz, karsinomebriyonik antijen için de immün reaktiftir (1).

## Farklılaşma ve Proliferasyon Belirteci Olarak Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter (NIS)

Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS), bileşik bir plazma membran glikoproteinidir. NIS sadece tiroid dokusuna özgü bir protein değildir. Tiroid dışı dokularda da tezahür eder. Bu dokular arasında laktasyon döneminde meme dokusu, mide mukozası, tükrük ve göz yaşı bezi, koroid pleksus, deri, plasenta, ve timüs sayılabilir. Yine de dikkat çekici durum NIS proteininin follikül hücrelerinin diferansiyasyonun bir belirteci olmasıdır.

TSH-TSHR-cAMP-PKA yolu tiroid hücre farklılaşması ve proliferasyonunda hayati bir öneme sahiptir (32). Bu yol NIS tezahürünün düzenlenmesinde de rol almaktadır (33). TSH adenilat siklaz aktivasyonu yolu ile NIS transkripsiyonun ve yeniden sentezlenmesini uyarır. Ek olarak transkripsiyon sonrası regülasyonunda da rol alması muhtemeldir. TSH etkisinin rolünün bir göstergesi için, NIS yarılanma ömrü örnek olarak verilebilir. TSH varlığında NIS proteinini yarı ömrü yaklaşık olarak 5 gün iken; TSH yokluğunda bu yarı ömür 3 güne inmektedir (34).

Farklılaşma belirteci olarak proteinin sayıca tezahürü dışında tezahürün bölgesel dağılımı da önemlidir. Tiroid kanseri örneklerinde normal dokuya göre daha az derecede NIS mRNA saptanmıştır (35). Bazı çalışmalarda tümörlerin bir kısmında belirgin bir intrasellüler NIS tezahürü saptanmıştır (36).

## Malign Folliküler Hücrelerin Bölünme ve Çoğalma Özellikleri

Tiroid kanserleri insanda gelişen diğer kanserlerden farklı klinik ve patolojik özellikler sergilemektedir. Solid organ kanserlerinin çoğunda premalign formlar tanımlanmış iken, en sık tiroid kanseri olan papiller tiroid karsinomunun herhangi bir premalign formu yoktur (37). Meme, akciğer, kolon ve mide gibi diğer organların iyi

diferansiye karsinomlarında olan daha hızlı bir proliferasyon hızının aksine, tiroidin iyi diferansiye karsinomlarının oldukça düşük bir büyüme hızı mevcuttur (38-40).

Hücrelerde bölünme ve çoğalma sürecine ek olarak önemli diğer biyolojik davranış apoptozdur. Apoptoz programlı hücre ölümüdür. Dış sinyaller ve iç yollar ile uyarılabilen apoptoz, normal doku gelişimi ve döngüsünde ana rol oynar. Erişkin hayatta apoptoz birçok patolojik süreç ve DNA hasarında koruyucu bir mekanizma olarak devreye girer. Genomik hasarlı bir hücre apoptoz yolu ile elimine edilir. Böylece neoplazi oluşturabilecek bir hücre ortadan kaldırılmış olur. Apoptozu kontrol eden genlerde, özellikle de iç mitokondri yolağında mutasyon olması neoplastik bir sürecin ortaya çıkması ile sonuçlanabilir (6). Proliferasyon hızı yüksek kanserlerde

apoptoz da sık olarak gözlenir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinde apoptoz gözlenmez veya nadirdir (39,41,42).

Kanser hücrelerinin yaşlanmadan kaçma, mitotik krizden kurtulma ve kendini yenileme kapasitesi ölümsüz olmalarını sağlayan üç kritik özellikleridir. Proliferasyon hızı, mitotik aktivite arttıkça tümörlerin sağ kalım oranı genel olarak azalır ve prognoz kötüleşir. İyi diferansiye tiroid kanserlerinin sağ kalım oranları yüksektir ancak sık metastaz yaparlar (43).

Sonuç olarak tiroid folliküler ve parafolliküler hücrelerinde kendine özgü farklılaşma-proliferasyon özellikleri ve davranışları vardır. Tiroid hücrelerinden kaynaklanan tümörlerde dokuya özgü davranış biçimleri sergilemektedir. Tanı, tedavi ve takip yaklaşımları bu özellikler de dikkate alınarak tümöre özgü olmaktadır.

## Kaynaklar

- Rosai J, Tallini G. Thyroid gland. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10 th ed. China, Mosby Elsevier: 2011, p. 487-564.
- J. E. Dumont, F. Lamy, P. Roger, And C. Maenhaut Physiological and Pathological Regulation of Thyroid Cell Proliferation and Differentiation by Thyrotropin and Other Factors. *Physiol Rev*. 1992;72(3):667-97.
- Alvarado AS, Yamanaka S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity. *Cell*. 2014;157:110
- Fuchs E, Chen T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep*. 2013;14:39
- Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC. Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cell. *Nav Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:524
- Mitchell RN. The cell as a unit of health and disease. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robins and Cotran Pathologic Bases of Disease*. 9 th ed. Philadelphia, elsevier Saunders: 2015, p. 13-41.
- Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development* 2017;144(12):2123-2140.
- Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart, G., Dumont, J., Roger, P. P. and Opitz, R. (2015). Ontogeny, anatomy, metabolism and physiology of the thyroid. In *Endotext* (ed. L. J. De Groot, G. Chrousos, K. Dungan, K. R. Feingold, A. Grossman, J. M. Hershman, C. Koch, M. Korbonits, R. McLachlan, M. New et al.). South Dartmouth, MA, USA: MDText.com. www.endotext.org.
- De Felice M, Di Lauro R. *Anatomy and Development of the Thyroid*. In: Jameson J.L, De Groot L.J, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016 . p.1257-1277
- Kameda Y. Follicular cell lineage in persistent ultimobranchial remnants of mammals. *Cell and Tissue Research* 2019;376(1):1-18.
- De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25(5):722-746.
- Hoyes AD, Kershaw Dr. Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat J* 1985;64(7):318-333.
- Kameda Y, Nishimaki T, Chisaka O, et al. Expression of the epithelial marker E-cadherin by thyroid C cells and their precursors during murine development. *J Histochem Cytochem* 2007;55(10):1075-88.
- Kameda Y. Cellular and molecular events on the development of mammalian C cells. *Development Dynamics* 2016;245(3):323-341.
- Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-313.
- Delcore R, Friesen SR. Embryologic concepts in the APUD system. *Semin Surg Oncol* 1993;9:349-361.
- Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells--the last word? *J Pathol* 1998;186:117-118.
- Westerlund J, Andersson L, Carlsson T, et al. Expression of Islet1 in thyroid development related to budding, migration, and fusion of primordia. *Dev Dyn* 2008;237:3820-3829.
- Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR-gamma fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2014;10(10):616-623

20. Parlato R, Rosica A, Rodriguez-Mallon A, et al. An integrated regulatory network controlling survival and migration in thyroid organogenesis. *Dev. Biol.* 2004;276(2):464-475.
21. Kimura S, Hara Y, Pineau T, et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996;10:60-69.
22. Clifton-Bligh, R. J., Wentworth, J. M., Heinz, P., Crisp, M. S., John, R., Lazarus, J. H., Ludgate, M. and Chatterjee, V. K. (1998). Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nat. Genet.* 19, 399-401.
23. De Felice M, Ovitto C, Biffali E, et al. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat. Genet.* 1998;19(4):395-398.
24. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require Pax8 gene function. *Nat. Genet.* 1998;19:87-90.
25. Martinez Barbera JP, Clements M, Thomas P, et al. The homeobox gene Hex is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation. *Development* 200;127:2433-2445.
26. Salvatore D. Deiodinases and stem cells: an intimate relationship. *J Endocrinol Investig.* 2018;41(1):59-66.
27. Hebrant A, van Staveren WC, Delys L, et al. Long-term EGF/serum-treated human thyrocytes mimic papillary thyroid carcinomas with regard to gene expression. *Exp Cell Res.* 2007;313:3276-3284.
28. Ozaki T, Matsubara T, Seo D, et al. Thyroid regeneration: characterization of clear cells after partial thyroidectomy. *Endocrinology.* 2012;153(5):2514-25.
29. Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991;113:1093-1104.
30. Postiglione MP, Parlato R, Rodriguez-Mallon A, et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(24):15462-15467.
31. Fagman H, Nilsson M. Morphogenesis of the thyroid gland. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;323(1):35-54.
32. Dremier S, Pohl V, Smith CP, Roger PP, et al. Activation of cyclic AMP-dependent kinase is required but may not be sufficient to mimic cyclic AMP-dependent DNA synthesis and thyroglobulin expression in dog thyroid cells. *Mol Cell Biol* 1997;17:6717-6726.
33. Ohno M, Zannini M, Levy O, et al. The paired-domain transcription factor Pax8 binds to the upstream enhancer of the rat sodium/iodide symporter gene and participates in both thyroid-specific and cyclic-AMP-dependent transcription. *Mol Cell Biol* 1999;19:2051-2060.
34. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001;276:21458-63.
35. Ryu KY, Senokozlieff ME, Smanik PA, et al. Development of reverse transcription-competitive polymerase chain reaction method to quantitate the expression levels of human sodium iodide symporter. *Thyroid* 1999;9(4):405-9.
36. Dohan O, Baloch Z, Banreji Z, et al. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2697-700.
37. Riesco-Eizaguirre G, Gutierrez-Martinez P, Garcia-Cabezas MA, et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of NaC/I<sup>-</sup> targeting to the membrane. *Endocrine-Related Cancer* 2006;13:257-269.
38. Soares P, Sobrinho-Simoes M. Proliferative activity of human thyroid tumors evaluated by proliferating cell nuclear antigen/cyclin immunohistochemical studies. *Cancer* 1994;73(11):2879-2881.
39. Sreelekha TT, Pradeep VM, Vijayalakshmi K, et al. In situ apoptosis in the thyroid. *Thyroid* 2000;10:117-122.
40. Katoh R, Bray CE, Suzuki K, et al. Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Human Pathology* 1995;26:139-146.
41. Moore D, Ohene-Fianko D, Garcia B, Chakrabarti S. Apoptosis in thyroid neoplasms: relationship with p53 and bcl-2 expression. *Histopathology* 1998;32:35-42.
42. Yoshida A, Nakamura Y, Imada T, et al. Apoptosis and proliferative activity in thyroid tumors. *Surgery Today* 1999;29:204-208.
43. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11(7):637-45

# Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi

- Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT
- Prof. Dr. Erman ÇAKAL

## Özet

Tiroid kanserinin insidansı son 30 yıl içerisinde üç katına çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen sekizinci kanser, kadınlarda ise en sık görülen beşinci kanserdir. Tiroid kanseri insidansı her çap tümör için artmıştır. Dünya genelinde açıklanamayan insidans artışı tiroid kanseri tedavisi yapan klinisyenler için bir endişe kaynağıdır. Hastaların %90-95'inde tiroid kanseri tanısı tiroid nodülü veya nadiren boyunda palpe edilebilen lenf nodülü şeklinde tanı alır. Bölgedeki iodinizasyon durumuna göre değişmekle birlikte tiroid nodülü prevalansı %20-70'tir ve yaş arttıkça prevalans artmaktadır. Kanselerin çok büyük bir kısmına tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile tanı konulmaktadır. En sık tanı konulan kanser tipi papiller tiroid kanseridir ve tüm tiroid kanserlerinin %85'ni oluşturur. Bu zamana kadar tiroid kanseri için belirlenmiş iki risk faktörü iyonize radyasyon ve aile öyküsüdür. İyi bilinen risk faktörleri dışında diyabet ve obezite gibi birtakım yeni etiyolojik unsurlar da literatürde yer almaktadır. Artmış tiroid kanseri insidansını açıklayan bir diğer teori tanısız tetkiklerin daha yaygın olarak kullanılması ve buna bağlı normalde fark edilmeyecek sessiz hastalığın ortaya çıkarılmasıdır.

## Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Tiroid kanserinin insidansı son 30 yıl içerisinde üç katına çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen sekizinci kanser, kadınlarda ise en sık görülen beşinci kanserdir (1). Tiroid kanseri insidansı her çap tümör için artmıştır. Ancak yeni tanı kanserlerin %89'u 2 cm ve altındadır ve prognozu mükemmeldir (1). A.B.D' de 2015'te diferansiye tiroid kanseri (DTK) tanısı alan hasta sayısı 62450 olmakla birlikte sadece 1950 ölümden sorumludur. Artan insidans göz önünde tutulduğunda 2030'da dünya genelinde en sık görülen 4. malignite olması beklenmektedir (2). İnsidans sadece Kuzey Amerika'da değil tüm dünyada artmaktadır. En belirgin artış Kore'dedir. DTK, Kore'de en sık görülen malignitedir ve insidans 70/100.000 olarak bildirilmiştir (3). Türkiye Halk Sağlığı kurumunun 2015 yılına ait verilerine göre Türkiye'de DTK insidansı 6/100.000'dir. Bu veri tabanına ait bilgiler ICD kodlamasının doğru yapılmasına bağlı olduğu için gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (4). Dünya genelinde açıklanamayan insidans artışı tiroid kanseri tedavisi yapan klinisyenler için bir endişe kaynağıdır. İnsidansda en belirgin artış kadınlardadır ve vakaların %75'i kadındır (5). 1980-1983 yılları ile 2003-2005 yılları karşılaştırıldığında insidansın siyah ve beyaz ırka mensup kadınlarda 3 katına, erkeklerde ise 2 katına çıktığı görülmektedir (5). Kanser vakalarının üçte ikisinin yaşı <55'tir. Ancak insidans artışının en belirgin olduğu yaş grubu > 65 yaşdır (yıllık insidans artışı %8.8) (6,7). İnsidans artışı beyaz ırkta siyah ırktan, Latin Amerikalılardan ve Pasifik adası yerlilerinden daha belirgindir (8). Surveillance Epidemiology and End Results Programme (SEER) veri tabanı verilerine göre yüksek gelirli olanlarda ve eğitim düzeyi yüksek olanlarda daha sık görülmektedir (5).

Hastaların %90-95'inde tiroid kanseri tanısı tiroid nodülü veya nadiren boyunda palpe edilebilen lenf nodülü şeklinde tanı alır. Bölgedeki iodinizasyon durumuna göre değişmekle birlikte tiroid nodülü prevalansı %20-70'tir ve yaş arttıkça prevalans artmaktadır (9,10,11). Kanserlerin çok büyük bir kısmına tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile tanı konulmaktadır. TİİAB yapılan nodüllerin %5-8'i histopatolojide malign

çıkılmaktadır (12). Yine benign sebepler nedeni ile opere edilen hastaların %6-21'inde insidental olarak tiroid kanseri saptanabilmektedir (13,14).

En sık tanı konulan kanser tipi papiller tiroid kanseridir ve tüm tiroid kanserlerinin %85'ni oluşturur. Diğer diferansiye tiroid kanserlerinden Hurthle hücreli kanser ve foliküler kanser ise tüm vakaların sırası ile %3 ve %10'nundan sorumludur (15). Medüller tiroid kanseri parafoliküler C hücrelerinden köken alır ve tiroid kanserlerinin <%5'inden sorumludur. Anaplastik kanser nadir görülür, mortalitesi yüksektir ve tüm tiroid kanseri olgularının <%1'ni teşkil eder.

Bu zamana kadar tiroid kanseri için belirlenmiş iki risk faktörü vardır. İyonize radyasyon ve aile öyküsü. İyonize radyasyonun DNA kırıkları ve somatik mutasyonlara yol açtığı bilinmektedir. Chernobyl gibi katastrofik kazalardan sonra gelişen tiroid kanserlerinde risk yaş ve doza göre değişmektedir. Çocuklar ve 20 yaşın altındaki erişkinler radyasyona en hassas grubu oluşturmaktadır (16,17). Benzer şekilde çocukluk çağında kanser, akne tedavisi veya büyük timüs nedeni ile radyasyon tedavisi almış kişilerde tiroid kanseri riski artar (18). Tiroid kanseri riskini arttıran diğer bir durum aile hikayesidir. Ailede iki veya daha fazla kişi etkilenmişse kalıtsal olma olasılığı artar. Tüm iyi DTK'lerinin %5'i kalıtsaldır (19).

İyi bilinen risk faktörleri dışında birtakım yeni etiyolojik unsurlar da literatürde yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde obezite ve diyabet sık görülmektedir. Tiroid kanseri insidansı artışı obezite ve diyabet epidemisine benzer bir eğri göstermektedir (20,21). Beş çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde obezite tiroid kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak rapor edilmiştir (21). Obezite 1960-2012 yılları arasında 3 kat artmış, en belirgin artış 1980-2010 yılları arasında olmuştur. Çalışmalar özellikle çocukluk ve yetişkin dönemdeki yağ kitlesi ile papiller tiroid kanseri (PTK) arasında korelasyon olduğunu ileri sürmektedir (22). Sigara içip bırakmış olmak risk faktörüyken, sigara içiyor olmak tiroid kanser riskini %30-40 azaltır (23). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sigara içen erkeklerde tiroid kanseri içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Gruplar diğer risk faktörlerine göre eşleştirildiğinde bu anlamlılık değişmemiştir (23). Bu

iki risk faktörü tiroid kanserini insülin direnci yaparak veya tiroid hormonu veya östrojen ilişkili yolları bozarak arttırıyor olabilir (23). Bu faktörlerin Amerikâda 1 yılda tanı alan vakaların %40'ından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Endokrin bozucu kimyasallar örneğin pestisidler, bisfenol A tiroid hormon metabolizmasını etkileyerek kanser insidansını arttırıyor olabilir (7). Ancak bununla ilgili net bir kanıt henüz yoktur. Tiroid kanserinin diyabetle olan ilişkisi çelişkilidir (24). Otoimmun tiroid hastalıklarından Hashimoto ve Graves hastalığı sık görülen benign hastalıklardır ve aynı DTK'da olduğu gibi kadınlarda daha sıktır. Otoimmun tiroititlerin tiroid kanseri ile ilişkisi ile ilgili çok sayıda yayın vardır. Ancak günümüze kadar net bir ilişki ortaya koyulamamıştır (25,26). Cerrahi serilerde ilişki var gibi görünmekte iken otoantikör pozitifliği ve TİİAB örneklerinin baz alındığı çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmamaktadır (27). Ayrıca tiroid kanseri insidansı artmaktayken otoimmun tiroitit insidansı 30 yıl önce ile aynı kalmıştır. İyot eksikliği ya da fazlalığının tiroid kanseri insidansını ve tipini etkilediğine dair yayınlar mevcuttur. Bilindiği üzere iyot eksikliği foliküler kanser olasılığını arttırmaktadır. Şu anda iyot statusu ve küçük çaplı PTK insidansı ilişkisi netlik kazanmamıştır (28).

Artmış tiroid kanseri insidansını açıklayan bir diğer teori tanısal tetkiklerin daha yaygın olarak kullanılması ve buna bağlı normalde farkedilmeyecek sessiz hastalığın ortaya çıkarılmasıdır. Yeni tanı alan PTK'ların %87'si <2 cm'dir (1). Bu hastalarda tümör çapı küçük ve prognoz da mükemmeldir (29). Tiroid kanserinin mortalitesi artan insidansa rağmen stabildir ve 100.000'de 0.5'tir (30). Hastalık spesifik sağ kalım %99.8 ve rejonel nüks olanlarda %97'dir (31). Başka bir sebebe bağlı hayatını kaybetmiş hastalardan yapılan otopsi serilerinde yetişkinlerin %36'sında küçük çaplı tiroid kanseri rapor edilmiştir (32). Hatta bazı ötürler patolojik spesimenlerin daha ince dilimlenmesi halinde bu oranın %100'e çıkacağını iddia etmektedir (33). Bu çalışmalardan yola çıkarak

popülasyonlarda ucu açık çok büyük bir tiroid kanseri rezervi olduğu söylenebilir. İnsidansın artmasının bir diğer sebebi de ultrasonografinin daha yaygın kullanımı olabilir. Nodüllerin %67'si ultrasonografi ile, %16'sı BT ve MRG ile, %9'su karotis doppler, %3'ü PET-BT ile saptanmaktadır (34). Son on beş yıl içinde tiroid kanseri insidansına paralel olarak ultrason kullanımı 1997 ile 2006 karşılaştırıldığında %40 artmıştır (35). Tiroid ultrasonu artık neredeyse ne yazık ki tiroid muayenesinin yerini almıştır. Ultrasonun yanı sıra TİİAB'ın daha fazla yapılıyor olması da tiroid kanser insidansını arttırmıştır. 2006 ve 2011 yılları karşılaştırıldığında yapılan TİİAB sayısının iki katına çıktığı görülmüştür (36). Tüm TİİAB'ların %5-8'nin kanser ve %20'sinin de indetermine olduğu göz önünde tutulduğunda daha fazla TİİAB'ın daha fazla kanser vakası demek olduğu tahmin edilebilir bir unsurdur. Yine artmış cerrahi sayısı tiroid kanser insidansını arttırır. 1996'dan 2006'a gelindiğinde A.B.D'de tiroid cerrahisi sayısı %39 artmıştır ve bunların sadece üçte biri tiroid kanseri ön tanısı ile yapılmıştır (37). Bunlara ek olarak son yıllarda patolojik değerlendirme daha detaylı bir şekilde yapılmaya başlanmıştır. Şu anda patoloğlar tüm tiroid bezini incelemekte ve en az 14 tanımlayıcı bölgeyi baz alarak rapor yazmaktadır (38). Bu durum da eskiden rapor edilmeyen küçük çaplı insidental kanserlerin artmasına sebep olabilir.

## Sonuç Olarak

Tiroid kanseri insidansı artmaktadır. Bu artış etiyojide rol oynayan risk faktörlerindeki artışa bağlı yoksa tanısal yöntemlerin daha yaygın kullanımı ile ilişkili tartışması devam etmektedir. Etiyolojiden bağımsız olarak insidans artışının hasta, doktor ve toplum için sonuçları olacaktır. Hasta sayısı arttıkça hekimlerin de öncelikli tedavi gerektiren rekürens ve ölüm açısından riskli hastaları tedavi gerektirmeyen düşük riskli hastalardan ayırabilme yeteneği önem kazanmaktadır.



## Kaynaklar

- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA*. 2006;295(18):2164–7
- 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;62(2):118–28
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"—screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1765–7
- Türkiye Halk Sağlığı kanser istatistikleri -2015. <https://hsgm.saglik.gov.tr>
- 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.
- The American Cancer Society. Available from: [www.cancer.org](http://www.cancer.org). Cited 2015. 14.
- Davies L, Morris L, Haymart M, Chen A, Goldenberg D, Morris J, et al. AACE Endocrine Surgery Scientific Committee Disease Review Statement: on the Increasing Incidence of Thyroid Cancer. *Endocr Pract*. 2015;21(6):686–96
- Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid*. 2013;23(7):885–91
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):226–31. 17.
- Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease. Evaluation and management. *N Engl J Med*. 1985;313(7):428–36. 18.
- Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a populationbased study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(19):1788–96
- 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.
- . Devenci MS, Devenci 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.
- Haymart MR, Cayo M, Chen H. Papillary thyroid microcarcinomas: big decisions for a small tumor. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3132–9
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer*. 1998;83(12):2638–48
- .Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol*. 2011;23(4):244–50. 36.
- Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, et al. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1222–6
- de Vathaire F, Haddy N, Allodji R, Hawkins M, Guibout C, El-Fayech C, et al. Thyroid radiation dose and other risk factors of thyroid carcinoma following childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4282–90. [jc20151690](http://dx.doi.org/10.1210.20151690)
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, 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. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(5):287–91
- Nikiforova MN, Stringer JR, Blough R, Medvedovic M, Fagin JA, Nikiforov YE. Proximity of chromosomal loci that participate in radiation-induced rearrangements in human cells. *Science*. 2000;290(5489):138–41.
- 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
- Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):464–72.
- 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.
- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015;314(10):1021–9.
- Ye ZQ, Gu DN, Hu HY, Zhou YL, Hu XQ, Zhang XH. Hashimoto's thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer. *World J Surg Oncol*. 2013;11:56. 51
- Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res*. 2008;150(1):49–52
- Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid*. 2010;20(6):601–6
- Lawal O, Agbakwuru A, Olayinka OS, Adelusola K. Thyroid malignancy in endemic nodular goitres: prevalence, pattern and treatment. *Eur J Surg Oncol Journal Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2001;27(2):157–61
- Ho AS, Davies L, Nixon IJ, Palmer FL, Wang LY, Patel SG, et al. Increasing diagnosis of subclinical thyroid cancers leads to spurious improvements in survival rates. *Cancer*. 2015;121(11):1793–9
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health; Common Cancer Types. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/commoncancers>. Cited 2015

31. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(1):10–29
32. Harach HR, Franssila KO, Wassenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A “normal” finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer.* 1985;56(3):531–8
33. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope.* 2010;120(12):2446–51
34. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838–40.
35. Jin J, McHenry CR. Thyroid incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(1):83–96.
36. Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery.* 2013;154(6):1420–6
37. Verkooijen HM, Fioretta G, Pache JC, Franceschi S, Raymond L, Schubert H, et al. Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid cancer incidence in Geneva, Switzerland. *Cancer Causes Control.* 2003;14(1):13–7
38. Sun GH, DeMonner S, Davis MM. Epidemiological and economic trends in inpatient and outpatient thyroidectomy in the United States, 1996–2006. *Thyroid.* 2013;23(6):727–33.



# BÖLÜM 3

## Tiroid Kanserlerinde Sınıflama

- Doç. Dr. Aylin KILIÇ YAZGAN
- Prof. Dr. Reyhan ERSOY

### Özet

Tiroid glandının tümörlerinin en son ve genel kabul gören sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2017 yılında Huan Rosai editörlüğünde yayınlanan morfolojik temelli sınıflamasıdır. Tiroid kanserleri 1953'de ilk kez AFIP(Armed Forces Institute of Pathology) tarafından benign (folliküler adenom, papiller kistadenom) ve malign (folliküler, papiller, anaplastik karsinoma) olarak basit bir şekilde sınıflanmıştır. Tiroid kanseri endokrin maligniteler içinde en sık izlenen malignite olup; diferansiye tiroid kanserleri tiroid kanserlerinin %95'ini oluşturur. Tiroid kanserlerinde karşımıza çıkan ana tümör tipleri papiller tiroid karsinomu, folliküler tiroid karsinomu, hurthle hücreli karsinoma, az diferansiye tiroid karsinomu, anaplastik tiroid karsinomu, skuamöz hücreli karsinoma , medüller tiroid karsinomu, mikst medüller ve folliküler tiroid karsinomu, mukoepidermoid karsinoma, eozinofili gösteren sklerozan tiroid karsinomu, musinöz karsinoma, ektojik timoma, timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör ve intratiroid timik karsinomudur. Papiller ve folliküler karsinomların farklı prognoz gösteren alt tipleri mevcuttur. Bazı subtiplerin daha agresif klinik seyir gidiş gösterdiklerinin bilinmesi önemlidir. Tiroid kanserlerinde moleküler değişiklikler tanısal belirteç olarak ve risk sıralamasını belirlemede yardımcı olması açısından kullanılmaya başlanmış olup, gelecekte değeri daha da artacak olan bir konudur. Ayrıca agresif tiroid kanserlerinde tedavi hedefi olarak potansiyel vaat etmektedir. Bu nedenle bir sonraki sınıflamada moleküler değişikliklerin morfolojik sınıflama ile beraber değerlendirilmesi beklenmektedir.

Tiroid glandının tümörlerinin en son ve genel kabul gören sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2017 yılında Huan Rosai editörlüğünde yayınlanan morfolojik temelli sınıflamasıdır(1). Tiroid kanseri endokrin maligniteler içinde en sık izlenen malignitedir (2). Tiroid kanserlerinin morfolojik sınıflaması da zaman içinde çok sayıda değişiklik göstermiştir.

WHO 2017 Tiroid gland tümörlerinin Sınıflaması

- Folliküler adenoma
- Hyalinize trabeküler tümör
- Diğer kapsüllü folliküler paternli tümörler
  - Malignite potansiyeli belli olmayan folliküler tümör
  - Malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiye tümör
  - Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi
- Papiller tiroid karsinomu
  - Papiller karsinoma
  - Papiller tiroid karsinomu, folliküler varyant
  - Papiller tiroid karsinomu, enkapsüle varyant
  - Papiller mikrokarsinoma
  - Papiller tiroid karsinomu, kolumnar hücreli varyant
  - Papiller tiroid karsinomu, onkositik varyant
- Folliküler tiroid karsinomu, başka türlü sınıflanmayan
  - Folliküler tiroid karsinomu, minimal invaziv
  - Folliküler tiroid karsinomu, kapsüllü anjioinvaziv
  - Folliküler tiroid karsinomu, yaygın invaziv
- Hürthle (Onkositik) hücreli tümörler
  - Hürthle hücreli adenoma
  - Hürthle hücreli karsinoma
- Az diferansiye tiroid karsinomu
- Anaplastik tiroid karsinomu
- Skuamöz hücreli karsinoma

- Medüller tiroid karsinomu
- Mikst medüller ve folliküler tiroid karsinomu
- Mukoepidermoid karsinomu
- Eozinofili gösteren sklerozan tiroid karsinomu
- Musinöz karsinoma
- Ektopik timoma
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör
- İntratiroid timik karsinoma
- Paraganglioma ve mezenkimal /stromal tümörler
  - Paraganglioma
  - Periferik sinir kılıfı tümörleri
    - ◆ Schwannoma
    - ◆ Malign periferik sinir kılıfı tümörü
  - Benign vasküler tümörler
    - ◆ Hemanjioma
    - ◆ Kavernöz hemanjioma
    - ◆ Lenfanjioma
  - Anjiosarkoma
  - Düz kas tümörleri
    - ◆ Leiomyoma
    - ◆ Leiomyosarkoma
  - Soliter fibröz tümör
- Hematolenfoid tümörler
  - Langerhans hücreli histiositoz
  - Rozai-Dorfman hastalığı
  - Folliküler dendritik hücreli sarkom
  - Primer tiroid lenfoması
- Germ hücreli tümörler
  - Benign teratoma
  - İmmatür teratoma
  - Malign teratoma
- Sekonder tümörler

Geçmişteki sınıflamalara göz atıldığında; tiroid kanserleri 1953'de ilk kez AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) tarafından benign (folliküler adenom, papiller kistadenom) ve malign (folliküler, papiller, anaplastik karsinoma) olarak basit bir şekilde sınıflanmıştı (3, 4). Malign ve benign

ayrımı kapsül ve vasküler invazyon temelinde yapılmaktaydı (4). 1960'lara doğru bütün papiller tümörler malign olarak düşünölmeye başlandı (4).

Lindsay, 1960 'da papiller büyüme paterni de gösteren folliküler paternli karsinomları folliküler karsinomun bir alt grubu olarak tanımlamıştır (3,4,5). Papiller tiroid karsinomunun (PTK) spesifik nükleer özellikleri de Lindsay tarafından tanımlanmıştır (5). 2004 yılında WHO belirgin nükleer özellikler gösteren bütün tiroid kanserlerini papiller karsinom varyantı olarak tanımlamıştır (6).1980'ler boyunca papiller karsinom tanısı için nükleer morfoloji en önemli tanısal kriter olarak kabul görmüştür (7). 1980'lerin ortasında enkapsüle folliküler varyant PTK tanımlanmıştır (7). 2000' li yıllarda kapsüler ve vasküler invazyon göstermeyen, iyi diferansiye folliküler hücrelerden meydana gelen, nükleer özellikleri papiller tiroid karsinomu açısından şüpheli tümörler için "Malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiye folliküler tümör"olarak adlandırma yapılmıştır (7). Bu tanımlama Avrupa'da kabul görürken Kuzey Amerika'da kabul görmemiştir(7).

2006 yılında, Liu J. ve arkadaşları folliküler varyant papiller tiroid karsinomlarını kapsüllü ve invaziv olarak iki grupta yeniden değerlendirmiştir. Kapsüllü, folliküler varyant papiller tiroid karsinomlarını kapsüler ve/veya vasküler invazyon gösteren invaziv ve non-invaziv grup olarak ikiye ayırmışlardır. Noninvaziv grup folliküler adenoma benzeyen ancak PTK nükleer özellikleri gösteren tümörlerdir. İnvaziv tümörler ise folliküler karsinoma benzer (8). 2016 yılında uluslararası, multidisipliner bir çalışma grubu noninvaziv grup olguların iyi klinik gidişlerine bakarak daha iyi bir isimlendirme üzerinde görüş birliğine varmışlardır. Önceden noninvaziv folliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak isimlendirilen tümörlerin papiller benzeri nükleer görünüm gösteren noninvaziv folliküler tiroid neoplazisi olarak adlandırılmasına karar verilmiştir (9). 2014 yılında geniş bir seride değerlendirilen papiller karsinom olgularında The Cancer Genome Atlas araştırma ağının yaptığı moleküler çalışmalar invaziv ve non -invaziv folliküler varyant PTK ların RAS- benzeri moleküler imzaya sahipken, klasik papiller karsinomların *BRAFV600E* benzeri moleküler profile sahip oldukları izlenmiştir. (4,10) .

Hürthle hücreli neoplazileri meydana getiren Hürthle hücreleri, ilk olarak 1898 yılında tanımlanmıştır(11). Hürthle hücresi yerine onkosit ve oksifil hücre terimleri de eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (1). Onkositik neoplazilerde mitokondrial DNA'da ve mitokondrial fonksiyonlarla ilişkili non mitokondrial genlerde mutasyonlar bildirilmiştir (12).1950' lerden 1980'lere kadar Hürthle hücreli tümörleri malign kabul etme eğilimi izlenmektedir. Ancak günümüzde bu tümörlerinde malignite değerlendirmesi diğer folliküler paternli tümörlerde olduğu gibi kapsül ve vasküler invazyon temelli olarak yapılmaktadır(7) .

Medüller karsinom, tiroidin C hücre farklılaşması kanıtı gösteren hücrelerinden meydana gelen malign bir tümördür (1). Medüller tiroid karsinomu, ilk defa John Hazard tarafından 1959 'da medüller (solid) karsinom olarak tanımlanmıştır (13). Amiloid stromalı solid karsinoma, C hücreli karsinom, parafolliküler hücreli karsinom eş anlamlı olarak kullanılır (1).

Az diferansiye tiroid karsinomu 1980'lerde tanımlanan, seyrek görölen, kötü prognozlu tiroid karsinomlarıdır (3). Turin uzlaşmasına göre az diferansiye tiroid karsinomu morfolojik olarak solid, trabeküler veya insular büyüme paternlerinden birini gösteren veya bunların kombinasyonundan meydana gelen folliküler kökenli tiroid tümörleridir (14). Az diferansiye folliküler karsinoma, insular karsinoma, solid tip folliküler karsinoma eş anlamlı olarak kullanılır (1).

Anaplastik tiroid karsinomu herhangi bir diferensiyasyon göstermeyen folliküler hücrelerden köken alan, son derece agresif seyirli, ölümcül bir tiroid kanseridir. Andiferansiye tiroid karsinomu, sarkomatoid karsinoma eş anlamlı terminolojilerdir (1).

Günümüzde tiroid kanserlerinde genel kabul gören sınıflama aşağıdaki tabloda yer alan WHO'nun sınıflamasıdır.

## WHO 2017 Tiroid Gland Kanserlerinin Sınıflaması

- Papiller tiroid karsinomu
  - Papiller karsinoma
  - Papiller tiroid karsinomu, folliküler varyant

- Papiller tiroid karsinomu, Enkapsüle varyant
- Papiller mikrokarsinoma
- Papiller tiroid karsinomu, kolumnar hücreli varyant
- Papiller tiroid karsinomu, onkositik varyant
- Folliküler tiroid karsinomu, başka türlü sınıflanmayan
  - Folliküler tiroid karsinomu, minimal invaziv
  - Folliküler tiroid karsinomu, kapsüllü anjioinvaziv
  - Folliküler tiroid karsinomu, yaygın invaziv
- Hürthle (Onkositik) karsinoma
- Az diferansiye tiroid karsinomu
- Anaplastik tiroid karsinomu
- Skuamöz hücreli karsinoma
- Medüller Tiroid karsinomu
- Mikst medüller ve folliküler tiroid karsinomu
- Mukoepidermoid karsinomu
- Eozinofili gösteren sklerozan tiroid karsinomu
- Musinöz karsinoma
- Ektopik timoma
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör
- İntratiroid timik karsinoma

Diferansiye tiroid kanserleri tiroid kanserlerinin %95'ini oluşturur. Tiroid folliküler epitel hücrelerinden köken alırlar. İyi diferansiye grupta papiller tiroid karsinomu, folliküler karsinom, hürthle hücreli karsinom yer alır (2). Papiller tiroid karsinomu en sık subtıp olup, en iyi prognozu gösterir (2). Evreleme yaşa bağlı olup, yaşlılarda daha kötü prognoz gösterir (2).

## Papiller Tiroid Karsinomu (Klasik Tip)

Papiller tiroid karsinomu folliküler hücre diferansiyasyonu ve bir dizi farklı nükleer özellikler gösteren malign epitelyal karakterde bir tümördür. Genellikle invaziv tümörlerdir. Papilla varlığı, invazyon ve papiller tiroid karsinomuna

özel nükleer özellikler tanı için gereklidir(1). Papiller tiroid karsinomları familial adenomatöz polipozis koli (FAP), Cowden sendromu, Hereditör nonpolipozis kolon kanser sendromu, Peutz Jeghers sendromu ve ataksia telanjiektazi sendromlarında görülebilir (15). Papiller karsinom çocuk ve yetişkinlerde en sık görülen tiroid kanseridir(1).

Bu tümörler biyolojik davranış açısından sessiz gidişli olma eğilimindedir. Prognozları çok iyidir (15). Lenfatik invazyon eğilimi nedeniyle multifokal lezyon ve bölgesel lenf nodu metastazı görülür (15). Papiller karsinom en sık 4.-5. dekalarda görülür (1,16).

Papiller tiroid karsinom varyantları:

- Papiller mikrokarsinoma
- Enkapsüle varyant
- Folliküler varyant
- Diffüz sklerozan varyant
- Tall cell varyant
- Kolumnar hücreli varyant
- Kribiform morular varyant
- Hobnail varyant
- Fibromatozis/fasitis benzeri stroma gösteren papiller tiroid karsinomu
- Solid/trabeküler varyant
- Onkositik varyant
- İğsi hücreli varyant
- Şeffaf hücreli varyant
- Warthin benzeri varyant

**Papiller mikrokarsinoma:** Papiller karsinomun mikrokarsinom olarak adlandırılması için tümörün çapı 1 cm' ye eşit veya küçük olmalıdır (1). Papiller mikrokarsinoma insidansı makroskopik olarak dikkatle, ince kesitler atılmış bir tiroid glandında %36'ya kadar çıkar (15). Familial formu mevcuttur (15).

**Enkapsüle varyant:** Yapısal ve sitolojik olarak tipik PTK özelliği gösterir. Fokal infiltrate ya da intakt fibröz kapsül gösterir(1).

**Folliküler varyant:** Bu tümörler sadece veya hemen hemen sadece folliküler büyüme paterni gösterirler. İnfiltratif ve invaziv kapsüllü olarak iki ana alt tipi vardır(1).

**Diffüz sklerozan varyant:** İlk defa Vickery Al. tarafından 1985 yılında tanımlanmıştır (17). Diğer tiplere göre daha kısa hastalısız yaşam süresi gösterir. Genel olarak mortalitesi klasik varyanta benzerdir (1). Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %3 'ünü oluşturur(15). En sık çocuklar ve genç yetişkinleri etkiler (15,18). Tümör intraglandüler lenfatiklerle yayılır. Boyunda rekürrens gösterme eğilimindedir. Çocukluk çağıının diğer papiller tiroid karsinomlarına göre daha ciddi prognoz gösterir (15). Tümör zemininde kronik lenfositik tiroidit izlenir (14). Moleküler analizde RET/PTC1 ve RET/PTC3 rearanjmanı gösterirler. BRAF mutasyonu sıktır (18).

**Tall cell varyant:** Bu tümörde tümör hücrelerinin boyu eninden iki-üç kat fazladır ve stoplazma onkositik özelliktedir(1). Bu varyant tanısını vermek için tümör hücrelerinin % 30'dan fazlasının bu özellikte olması gerekir (1,18). Bu tümörler papiller karsinomdan daha büyük çapta olup , daha sık ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon ve mitotik aktivite gösterirler. Daha yaşlı hastalarda görülme eğilimindedirler (15).Kadın hastaları daha çok etkiler(18). Tall cell varyantın insidansı % 1,3 ile %13 arasında bildirilmektedir(18,19,20,21). Agresif klinik gidişe sahip olan bu varyant tümörlerin bazıları da radyoaktif tedaviye refrakterdir (14,22). Tall cell varyant tümörler anlamlı olarak daha sık BRAF ve TERT mutasyonu gösterirler (23). Moleküler alt sınıflamada bu tümörler BRAF benzeri grupta yer alırlar (18). TERT mutasyonu büyük olasılıkla tümör relapsından sorumludur. TERT ve BRAF mutasyonunu beraber gösterenler tek başına BRAF mutasyonu gösterenlerden daha kötü klinik gidiş gösterirler (18).

**Kolumnar hücreli varyant:** En agresif PTK varyantı olarak düşünülür (14). Bu varyant belirgin pseudostratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerden oluşur. Nükleer olarak klasik PTK hücre özellikleri görülmez (1,18). Son derece kötü prognozlu olup, cerrahi ve medikal olarak da agresif tedaviye ihtiyaç duyar (14). Genellikle 6 cm den büyük, papiller büyüme paterni gösteren tümörlerdir. Nükleer transkripsiyon faktörü olan CDX2 intestinal gelişimde önemlidir ve kolumnar hücreli varyantta %50 olguda eksprese edilir (15). Yaklaşık %33 civarında BRAF mutasyonu

gösterirler (24). Hızlı büyüme, lokal invazyon, yüksek rekürrens oranı, erken lenf nodu ve uzak metastaz gösterirler (18).

**Kribriform morular varyant:** Bu tümör genellikle kapsüllü ve kribriform, folliküler, papiller, trabeküler ve solid büyüme paterni gösteren, morül olarak adlandırılan skuamoid yapılar içeren bir tümördür. Hemen hemen daima kadınlarda görülür (1). FAP sendromlu hastalarda %1-2 oranında görülür. Bütün olgular APC germline mutasyon gösterir. Bazı olgularda RET/PTK aktivasyonu vardır. Hiçbirinde BRAF mutasyonu izlenmez (15).

**Hobnail varyant:** Bu tümörün hücresel olarak % 30 'dan fazla oranda hobnail görünümü gösterdiği görülmektedir(1). Hobnail görünüm yanında mikropapiller formasyonda gösterirler(18). Asioli S.'in serisinde bu varyantın kadınlarda daha çok görüldüğü ve agresif klinik gidiş gösterdikleri izlenmektedir(25). BRAF mutasyonu ve P53 mutasyonları en sık görülen mutasyonlardır (18,25). Belirgin hobnail paterne sahip olan tümörler anlamlı mortaliteye sahip, orta derecede diferansiye tiroid kanserleridir(25). Radyoaktif iyot refrakter tümörlerdir(18).

**Fibromatozis/fasitis benzeri stroma gösteren papiller tiroid karsinomu:** Bu nadir varyantta stroma bol ve myofibroblastik tümörlere benzer özelliktedir(1). Seyrek görülen bir varyanttır. Genellikle kordonlar, tubüller ve papiller yapılardan meydana gelirler. Tümör hücreleri fasiitis benzeri stromaya gömülüdür. Stromal komponent myofibroblastik diferansiyasyon gösterir (15).

**Solid/trabeküler varyant:** %1-3 oranında izlenir (18). Bu varyantda solid ve/veya trabeküler büyüme paterni izlenmektedir. Pediatrik yaş grubunda daha sık görülen bir paterndir (1). Bu varyantın tanısı için tümörün %50 den fazla oranda solid patern göstermesi gerekir (14). Klasik varyanta göre daha sık uzak metastaz gösterir ve uzun süreli yaşam hafif derecede daha kısadır (26). Solid varyantı az diferansiye tiroid karsinomunun insular paterni ile karıştırmamak gerekir (14). RET-PTK rearanjmanı (genlerin yeniden düzenlenmesi) sıklıkla görülür (14,26). Moleküler analizler pediatrik yaş grubu ve radyasyona maruz kalanlarda RET-PTK 3 füzyonu gösterdiklerini ortaya koymaktadır (18).



**Onkositik varyant:** Pür form olarak görülmesi son derece nadirdir. Tall cell varyanttan ayrılmalıdır(1).

**İğsi hücreli varyant:** Seyrek olarak PTK fokal alanlarda iğsi hücreli metaplazi gösterir. Anaplastik karsinomdan mitoz ve nekroz olmayışı ile ayrılır (1).

**Şeffaf hücreli varyant:** Son derece nadir görülür. Şeffaf hücreli medüller karsinoma, intratiroidal proliferasyonlar ve metastatik renal cell karsinomadan ayrılmalıdır (1).

**Warthin benzeri varyant:** Bu varyant genellikle iyi sınırlı ve tükrük bezinin Warthin tümörüne benzer histolojik görünüm gösterir(1). Kronik lenfositik tiroidit zemininde papiller yapı gösterir. BRAFV600E mutasyonu göstermezler (15) .

## Foliküler Tiroid Karsinomu

Foliküler tiroid karsinomu folliküler hücrelerden köken alan bir tiroid kanseridir.PTK 'nın tanınal nükleer özelliklerini göstermez. Bu tümörler genellikle kapsüllü ve invaziv büyüme paterni gösterirler. Yetişkinlerde sık olup çocuklarda seyrek. AFIP 2014 sınıflamasında:

- Minimal invaziv
  - Sadece kapsüler invazyon gösteren
  - Sınırlı vasküler invazyon gösteren (4'den az damar)
  - Yaygın vasküler invazyon gösteren (4'den fazla damar invazyonu gösteren)
- Yaygın invaziv olarak gruplanmıştır.

WHO 2017 sınıflamasında ise tanımlanan üç ayrı subtipi vardır.

**Foliküler tiroid karsinomu, minimal invaziv:** sadece kapsül invazyonu gösterir.

**Foliküler tiroid karsinomu, kapsüllü anjioinvaziv:** Bu tümör, damar boyutu önemli olmaksızın ven invazyonu gösterir. 4'den az damar invazyonu gösteren tümörler daha iyi prognoz gösterir(1).

**Foliküler tiroid karsinomu, yaygın invaziv:** bu tipte tiroide ve tiroid dışı yumuşak dokulara tümör yaygın invazyon gösterir.

## Varyantları

Şeffaf hücreli varyant %50 den fazla şeffaf hücre içermesi gerekir. Metastatik şeffaf hücreli karsinomların ekarte edilmesi gerekir. Diğer varyantlar son derece nadirdir (Ör: Taşlı yüzük hücreli tip). Bu varyant metastatik musinöz karsinomlardan ayrılmalıdır. Diğer çok nadir görülen paternler glomeruloid ve iğsi hücreli paternidir. Sadece kapsüler invazyon gösteren folliküler karsinomların prognozu mükemmeldir. Vasküler invazyon gösteren tümörler hematojen yayılım gösterirler. En sık uzak metastaz kemik, akciğer, beyin ve karaciğere izlenir. Bu tümörlerde *TERT* mutasyonu hastalık rekürrens riski ve kanser ilişkili mortalite açısından bağımsız bir belirteçdir (1).

## Hürthle (Onkositik) Hücreli Tümörler

### Hürthle Hücreli Karsinoma

Hürthle hücreli tümörler genellikle kapsüllü neoplazilerdir. Lezyonların %75'inden fazlası onkositik hücrelerden meydana gelir. Non invaziv olanlar adenom olarak isim alır. Kapsüler ve/veya vasküler invazyon gösterenler Hürthle hücreli karsinom adını alır. Çoğu Hürthle hücreli karsinom serisinde tümörler erkeklerde daha sık görülür. PTK ve folliküler karsinoma göre daha yaşlı hastaları etkiler. Hürthle hücreli karsinomlar daha büyük ve daha yüksek evreli tümörler olup, non-hürthle hücreli karsinom hastalarından daha kısa yaşam süresi gösterirler. Non-hürthle hücreli tümörlere göre daha belirgin mitokondriyal DNA mutasyon sıklığı gösterirler. Radyoyodin rezistan olduklarından tedavi seçenekleri papiller ve non onkositik folliküler tiroid karsinomlarına göre daha sınırlıdır (1).

## Az Diferansiyel Tiroid Karsinomu

Foliküler hücre kökenli bir neoplazidir. Ancak folliküler diferansiyasyonun bulguları sınırlı olarak izlenir. Histopatolojik görünüm ve biyolojik davranış olarak papiller ve folliküler tiroid karsinomaları ile anaplastik karsinom arası davranış gösterirler (3). Bu tümörler klasik papiller tiroid karsinomu nükleer özelliklerini göstermez.

Histopatolojik olarak mitoz, nekroz ve farklı nükleer özellikler gösterirler(14). İyi diferansiye tümörlerle kötü gidişli anaplastik karsinom arasında orta derecede bir prognoza sahip olan bu tümörler hakkında farkında olunması gereken bir özellik de hastada tümör yükünü değerlendiren serum tiroglobulin seviyesinin güvenilir olmayabileceğidir. Çünkü bu tümörler tiroglobulin proteinini yeteri kadar salgılamayabilirler(7).

### Anaplastik Tiroid Karsinomu

Herhangi bir farklılaşma göstermeyen folliküler tiroid hücrelerinden meydana gelen biyolojik davranış olarak son derece kötü seyirli bir tümördür. Andiferansiye tiroid karsinomu olarak da adlandırılır (1) % 1 oranında görülür (2).

### Skumöz Hücreli Karsinoma

Tümüyle skumöz hücre farklılaşması gösteren hücrelerden oluşan malign epitelyal tümördür. Epidermoid karsinom eş anlamlı olarak kullanılır Prognozu anaplastik tiroid karsinomuna benzerdir (1).

### Medüller Tiroid Karsinomu

Medüller tiroid karsinomu tiroid malignitelerinin %2-3'ünü meydana getirir. Olguların % 70'i sporadik formdur. Olguların % 30'u otozomal dominant geçişli olup RET proto onkogeninde germ line mutasyon ile ortaya çıkan kalıtsal tümörlerdir (1).

### Mikst Medüller ve Folliküler Tiroid Karsinomu

Tiroidin primer malign epitelyal tümörüdür. Aynı tümörde morfolojik ve immunhistokimyasal olarak folliküler ve parafolliküler hücre yönünde farklılaşma kanıtları gösteren hücrelerden oluşur. Mikst folliküler ve C hücreli karsinom, mikst medüller ve papiller karsinom bu tümör için eş anlamlı olarak kullanılır(1) .

### Mukoepidermoid Karsinoma

Tükrük bezi tümörlerini taklit eden tümörler grubundandır. Solid adalar halinde, skuamöz hücreler ve musin üreten glandlardan meydana gelir. Yavaş gidişli, düşük dereceli malign bir tümördür (1,14).

### Eozinofli Gösteren Sklerozan Mukoepidermoid Karsinoma

Sklerotik bir stroma içinde eozinofilik ve lenfositik infiltrasyon gösteren epidermoid ve glandüler diferansiyasyondan meydana gelen malign epitelyal bir tümördür (1).Nadir görülen bir varyant olup, zeminde kronik lenfositik tiroidit görülür.

### Musinöz Karsinoma

Malign epitelyal bir tümördür. Neoplastik hücreler yaygın, ekstrasellüler musin birikimi ile çevrilidir. Son derece nadirdir (1).

### Intratiroid Timik Karsinoma

Tiroid glandının timik epitelyal diferansiyasyon gösteren malign epitelyal tümördür. İntratiroidal epitelyal timoma, timüs benzeri diferansiyasyon gösteren karsinoma, Timus benzeri eleman gösteren karsinoma (CASTLE) eş anlamlı olarak kullanılan isimlerdir. Total rezeksiyondan sonra prognozları çok iyidir (1) .

### Tiroid Kanser Morfolojisi İle Moleküler Korelasyon

Folliküler neoplazilerin (folliküler adenom, folliküler karsinom, folliküler varyant PTK) ayırıcı özelliği RAS mutasyonlarıdır. Esas olarak *N-RAS* görülmekle beraber *H-RAS* ve *K-RAS* 'da görülür. Daha seyrek olarak bu tümörler *EIFIAX* mutasyonu, nadir olarak *BRAFV601E* mutasyonu *Emutasyonu*, *RET* rearanjmanı gösterirler. Bütün bu folliküler paternli tümörler RAS-benzeri tümörler olarak adlandırılırlar. Zıt olarak papiller karsinomlarda *BRAFV600E* mutasyonu en sık görülen genetik değişikliktir. Bunu *RET-PTC*, *NTRK* ve *ALK* rearanjmanları (PTK'nın füzyon

onkogenleri) izler (4,27). Bu gen ekspresyon panelinde *BRAF* benzeri tümörler olarak adlandırılır (10).

Moleküler değişiklikler tiroid kanserlerinde tanısasal belirteç olarak ve risk sıralamasını belirlemede yardımcı olması açısından gelecekte değeri

daha da artacak olan bir konudur. Ayrıca agresif tiroid kanserlerinde tedavi hedefi olarak potansiyel vaat etmektedir. Bir sonraki sınıflamada moleküler değişikliklerin morfolojik sınıflama ile beraber değerlendirileceği ön görmek de hayalci olmayacaktır.

## Kaynaklar

- Lloyd RV, Osamura RY, G. Klöppel, Rosai J. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th edn. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017). p. 66–67.
- Cabanillas ME, McFadden D, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016; 388: 2783-95.
- Asa SL. The current classification of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019; 1-22.
- Asa SL. The evaluation of differentiated thyroid cancer . *Pathology* 2017; 49(3): 229-37.
- Tallini G, Tuttle R, Ghossein RA. The history of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(1): 15-22.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology Genetics Tumours of Endocrine Organs. (International Agency for Research on Cancer, Lyon ,2004).p.50.
- Xu B, Ghossein R. Evolution of the histologic classification of thyroid neoplasms and its impact on clinical management. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44(3): 338-47.
- Liu J, Sing B, Tallini G, Carison DL et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma A clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006; 107(6): 1255-64.
- Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2(8): 1023-29.
- The cancer genome atlas research network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014; 159(676-90).
- Montone KT, Baloch ZW, LiVolsi VA. The thyroid Hürthle (oncocytic) cell and its associated pathologic conditions: A surgical pathology and cytopathology review. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1241-50.
- Mete O, Asa SL. Oncocytes, oxyphilic, Hurthle, and Askanazy cells: morphological and molecular features of oncocytic thyroid nodules. *Endocr Pathol* 2010;21:16–24.
- Hazard BJ, Hawk WA, Crile G. Medullary( solid) carcinoma of the thyroid-a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19(1) : 152-61.
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Special types of thyroid carcinoma *Histopathology* 2018; 72: 40-52.
- Mills SE, Greenson JK, Hornick JL et al. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 6th edn. (Wolters Kluwer Health,2015),p.533-94.
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361:501-11.
- Vickery AL, Carciangiu ML, Johannessen SV,Sobrinho S . *Semin Diagn Pathol* 1985 ; 2(2) : 90-100.
- Guo Z, Ge M, Chu Y et al. Recent advances in the classification of low grade papillary like thyroid neoplasms and aggressive papillary thyroid carcinomas: evolution of diagnostic criteria. *Adv Anat Pathol* 2018; 25(4): 263-72.
- Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Aggressive variants of papillary thyroid cancer: incidence ,characteristics and predictors of survival among 43,738 patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1874-80.
- LiVolsi VA. Papillary carcinoma tall cell variant (TCV): A review. *Endocr Pathol* 2010; 21: 12-5.
- Silver CE, Randall PO, Rodrigo JP et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011; 33(7): 1052-9.
- Rivera M, Ghossein RA, Schode H et al.Histopathological characterization of radioactive iodine –refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography positive thyroid carcinoma.*Cancer* 2008; 113(1) : 48-55.
- Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ 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; 34(1): 44-52.
- Chen JH, Faquin WC, Lloyd RV et al. Clinicopathological and molecular characterization of nine cases of columnar cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Modern Pathology* 2011; 24: 739-49.
- Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ 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; 34: 44-52.
- Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN et al. Solid variant of papillary thyroid carcinoma incidence, clinical pathological characteristics, molecular analysis and biological behaviour. *The American Journal of Surgical Pathology* 2011; 12: 1478-84.
- Acquaviva G, Visani M,Repaci A et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology* 2018; 72: 6-11.

## Diferansiye Tiroid Kanseri Gelişim Mekanizmaları

- Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
- Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

### Özet

Diferansiye tiroid kanserlerinin (DTK) gelişimi günümüze kadar üç farklı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilk ortaya atılmış olan çok basamaklı karsinogenez modelinde bazı genetik değişiklikler ve çevresel etkenlerle papiller tiroid kanseri (PTK) veya folliküler tiroid kanseri (FTK) geliştiği, bu tümörlere eklenen farklı genetik değişikliklerle de az diferansiye veya anaplastik tiroid kanserine dönüştükleri kabul edilmektedir. Kanseri kök hücre modelinde küçük bir hücre grubunun tümörün oluşmasına, büyümesine ve yayılmasına neden olduğu öne sürülmektedir. Bu hücreler diğer kök hücrelerin özelliklerini taşırlar ve belirgin bir kendini yenileme, tümör büyümesini devam ettirme kapasiteleri vardır. Üçüncü model tiroid kanserinin olgun folikül hücrelerinden değil fetal hücre kalıntılarından köken aldığı modeldir. Fetal hücre karsinogenez adı verilen bu modelde anaplastik tiroid kanserinin fetal tiroid kök hücrelerden, PTK'nın tiroblastlardan ve FTK'nın protiroisitlerden kaynaklandığı savunulmaktadır. Hücre, hayvan ve insan çalışmalarında her üç modeli de destekleyen veya karşı çıkan bulgular elde edilmiştir. Bütün bu modellerde spontan veya çevresel uyarılarla oluşan genetik ve epigenetik değişikliklerin tiroid kanseri gelişiminde ve ilerlemesinde anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir. Foliküler hücrelerin proliferasyonunu, diferansiyasyonu, migrasyonu ve apoptozunu etkileyen bu genetik değişiklikler en sık mutasyon ve yeniden düzenlenme şeklinde görülmektedir. BRAF ve RAS mutasyonları, RET/PTK yeniden düzenlenmesi ve PAX8/PPAR $\gamma$  gen füzyonu DTK gelişimde rol oynayan en sık genetik değişikliklerdir. Bunların dışında tiroid kanserlerinde gen amplifikasyonları ve kopya sayı kazanımları, anormal gen metilasyonları ve farklı mikroRNA profilleri de bildirilmiştir. Genetik değişiklikler mitogen-activated protein kinases-extracellular regulated kinase (MAPK) ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K-AKT) sinyal yolları başta olmak üzere birçok farklı hücre içi sinyal yolu üzerinden tümör gelişimi ve ilerlemesine neden olabilir.

## Giriş

Diferansiye tiroid kanserlerinin (DTK) patogene- zinde hem çevresel hem de genetik faktörler rol oynar. Çevresel faktörlerin başında iyot eksikliği veya fazlalığı, iyonize radyasyona maruz kalma ve kronik inflamatuvar durumlar sayılabilir. Sinyal yollarında genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren birçok moleküler değişikliğin DTK gelişimine zemin oluşturduğu gösterilmiştir (1). Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserlerinin farklı basamaklarını etkileyen birçok somatik nokta mutasyonları ve kromozomal yeniden düzenlenmeler tanımlanmıştır. Bu moleküler değişiklikler iki temel hücre sinyal yolağı olan mitogen-activated protein kinases-extracellular regulated kinase (MAPK) ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K-AKT) yollarını ilgilendirir. Son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalar papiller tiroid kanserleri (PTK) başta olmak üzere DTK'ların gelişimi ve progresyonunun anlaşılmasında önemli veriler elde edilmesini sağlamıştır. PTK'ların yaklaşık %70'inde RAS veya BRAF protoonkogenlerde nokta mutasyonları veya RET protonkogeninde kromozomal yeniden düzenlenme saptanmaktadır (2). Benzer şekilde RAS mutasyonu ve transkripsiyon faktörü olan paired box protein-Pax-8 ve peroxisome proliferator-activated receptor gamma kodlayan genlerin füzyonuna neden olan translokasyon (PAX8/PPAR $\gamma$ ) da folliküler tiroid kanserinin önemli bir kısmında görülebilir. Mutasyonlar sonucu gelişen genetik olaylar farklı varyantların gelişmesi ile sonuçlanabilir. Tiroid kanserlerinde birçok genetik değişiklik bildirilmiş olsa da DTK'ların yaklaşık %30-35'inde herhangi bir genetik değişiklik saptanmayabilir. Günümüze kadar DTK gelişimi ile ilgili olarak üç farklı hipotez sunulmuştur. Bunlar çok basamaklı karsinogenez, kanser kök hücre ve fetal hücre karsinogenez modelleridir (3). DTK gelişim mekanizmalarının ayrıntılı olarak bilinmesi hem tanının daha doğru konmasını hem de daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayacaktır.

## Tiroid Transkripsiyon Faktörleri

Tiroid hücrelerinin gelişimi ve diferansiyasyonunda rol alan 4 temel tiroid transkripsiyon faktörü vardır. Bunlar NKX2-1 tarafından kodlanan

NKX-2.1 (homeobox protein) (tiroid transkripsiyon faktörü 1-TTF1), FOXE1 tarafından kodlanan FOXE1 (forkhead box protein E1) (tiroid transkripsiyon faktörü 2-TTF2), PAX8 tarafından kodlanan PAX8 (paired box protein Pax8) ve HHEX tarafından kodlanan HHEX'tir (hematopoietically expressed homeobox protein Hhex). Normal gelişimsel sürecin ve kanserlerin hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile ilişkili birçok yolağı ortakır. Bu nedenle organogenezde rol oynayan transkripsiyon faktörleri tümör gelişiminde de rol oynar (4). Altta yatan mekanizmalar net olarak açıklanamasa da transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerdeki değişiklikler veya sekans varyasyonları tiroid ve tiroid dışı tümörlerle ilişkilendirilmiştir (5). Tiroid kanserlerinde dediferansiyasyon arttıkça NKX2-1 ve FOXE1 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (6-9). Ek olarak NKX2-1 gen bölgesine yakın olan 14q13.3 bölgesinde görülen tek nükleotid polimorfizmi PTK ve foliküler tiroid kanseri (FTK) ile ilişkilendirilmiş, NKX2-1 transaktivasyon domainde Ala339Val mutasyonu PTK ve multinodüler guatrda saptanmıştır (10). FOXE1 genini ilgilendiren iki tek nükleotid polimorfizmi - rs95513 ve rs1867277- PTK ve FTK ile açık bir şekilde ilişkilendirilmiş genetik değişikliklerdir (11,12).

PAX8-PPAR $\gamma$  füzyon geninin erken FTK için spesifik bir onkogen olduğu bilinmektedir. PAX8 DNA bağlayıcı domain içeren bir füzyon proteininin ekspresyonunun hücre siklusunu hızlandırdığı, apoptozisi azalttığı ve hücre büyümesini uyardığı düşünülmektedir (4).

HHEX'in anaplastik tiroid kanserlerinde eksprese olduğu saptanmıştır. Normal dokularda ve adenomda HEX protein hem çekirdek hem de sitoplazmada bulunurken, hem diferansiye hem de undiferansiye kanserlerde sadece sitoplazmada görülmüştür. Bu da HHEX'in tirosit çekirdeğine girişinin düzenlenmesinin tiroid tümör gelişiminde önemli bir basamak olduğunu düşündürmüştür (13).

## Tiroid Karsinogenez Modelleri

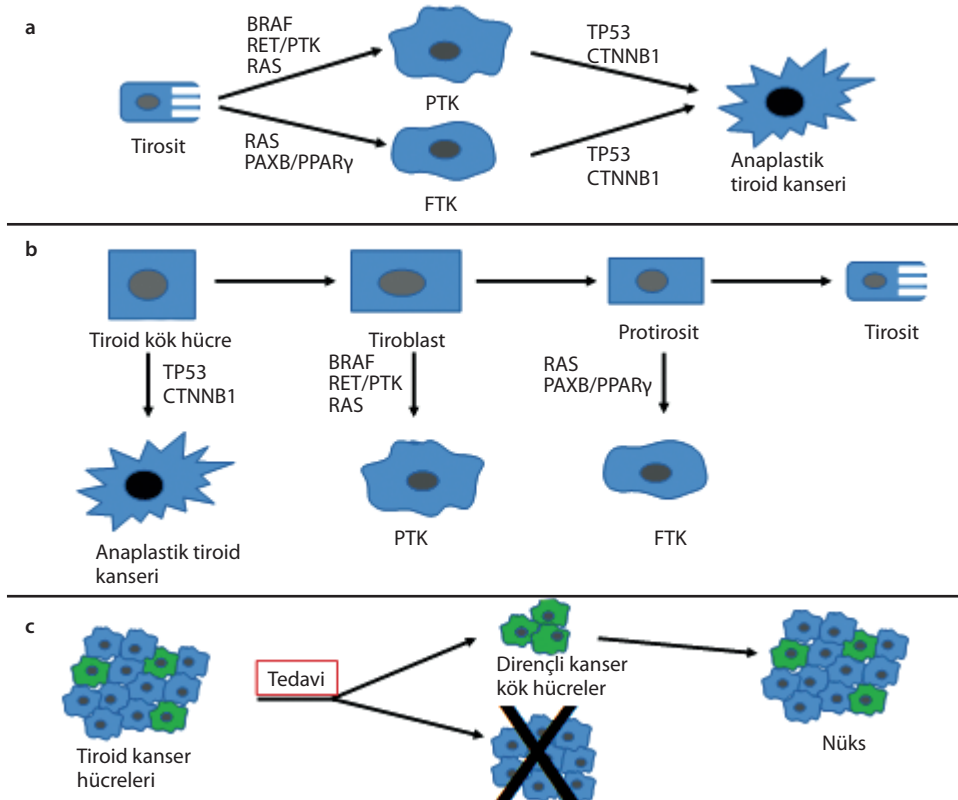
Tiroid kanseri gelişimini açıklayacak üç farklı model öne sürülmüştür (3). Bunlar çok basamaklı karsinogenez, kanser kök hücre karsinogenez

ve fetal hücre karsinogenezdır (Şekil 1). Tümörü başlatan hücrelerin ve mekanizmaların bilinmesi karsinogenezin erken hücrel basamaklarının saptanmasına ve tanıda yeni belirteçlerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu bilgiler tiroid kanser tanı ve önlenmesinde önemli gelişmeler sağlayacaktır. Ayrıca karsinogenezin mekanizmasının ortaya çıkarılması tümör spesifik ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine de katkıda bulunur.

### Çok Basamaklı Karsinogenez

Çok basamaklı karsinogenez modelinde MAPK yolağı başta olmak üzere hücre içi yolları etkileyen genetik mutasyonlar karsinogenez nedeni olarak öne sürülmektedir. Buna göre tiroid kanseri tiroid folikül hücrelerinden yani tiroositlerden genetik mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Bu mutasyonlar sonucu gelişen PTK veya FTK hücrelerine eklenen genetik olaylar sonucunda da dediferansiyasyon oluşmakta ve az diferansiye veya anaplastik tiroid kanserine dönüşmektedir. Tümör dediferansiyasyonuna neden olduğu düşünülen bu ek genetik olaylar genellikle TP53 geninde nokta mutasyonu ve beta katenin

kodlayan gende (CTNNB1) aktive edici mutasyondur. Anaplastik tiroid kanseri örneklerinde iyi diferansiye tiroid kanser alanlarının bulunması ve hem diferansiye, hem undiferansiye kanserlerde BRAF ve TP53 gen mutasyonlarının birlikte bulunması bu modeli desteklemektedir (14,15). Daha sonra ortaya atılan hipotezlerde çok basamaklı karsinogenez hipotezini desteklemeyen bir takım bulgular ortaya konmuştur. Bunlardan ilki erişkin tiroositlerin proliferasyon hızının düşük olması nedeniyle mutasyonların ve diğer genetik ve epigenetik değişikliklerin birikiminin kısıtlı olacağı ve tiroositlerin birkaç bölünme sonrası hızlı bir şekilde kanser özellikleri gösteremeyeceği görüşüdür (16). Bazı DTK ve undiferansiye tiroid kanserlerinde moleküler değişikliklerin tutarsızlığı hatta herhangi bir genetik değişiklik saptanmaması da bu hipoteze karşı sunulan bir savunmadır. Örneğin DTK'larda sık görülen RET-PTK, PAX8/PPAR $\gamma$  yeniden düzenlemeleri anaplastik tiroid kanserlerinde saptanmamaktadır. Ayrıca, tiroid kanserlerinde morfolojik ve fonksiyonel heterojenitenin oldukça fazla olması tek bir hücre kökenli olamayacaklarını düşündürmektedir. Tiroid



**Şekil 1:** Tiroid karsinogenez modelleri. **a:** Çok basamaklı karsinogenez, **b:** Fetal hücre karsinogenez, **c:** Kanser kök hücre karsinogenez

kanserlerinde onkofetal belirteçlerin ve tiroid bezinde fetal hücre kalıntılarının bulunması çok basamaklı karsinogenez modelini desteklemeyen bulgulardandır (17).

### Kanser Kök Hücre Karsinogenez

Kök hücreler kendini yenileme kapasitesi çok yüksek ve birçok özelleşmiş hücreye diferansiyasyon olabilen hücre topluluklarıdır. Doku spesifik erişkin kök hücreler embryonik kök hücrelerle bir çok ortak özelliğe sahiptir. Fakat embryonik kök hücrelerden belirli bir organ içinde sınırlı hücre tiplerine farklılaşmalarıyla ayrılırlar. Kanser kök hücreleri normal kök hücrelerin karakteristik özelliklerine sahiptir ve tümör büyümesinin düzenlenmesi veya devam ettirilmesi konusunda ciddi potansiyelleri vardır. Bununla birlikte kökenlerini normal kök hücrelerden almazlar. Çalışmalar, kanser kök hücrelerin kök hücre benzeri özelliklerini devam ettirebilmelerinin belirli bir mikro-çevreye veya uygun bir ortam bulunmasına bağlı olduğunu göstermiştir (18). Uygun ortama örneklerden biri, bu hücrelerin, tümör içinde serbest radikal oluşumuna maruz kalmaları üzerine proliferasyona devam ettiği kanser hipoksisidir. Kanser kök hücre modelinde sadece küçük bir hücre grubunun tümör gelişimi ve progresyon kapasitesine sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu hücreler normal kök hücrelerde veya prekürsör hücrelerde oluşan genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu ortaya çıkabilir. Bazı yazarlar diferansiyasyon derecesini gösteren spesifik belirteçleri taşımadıkları için, tiroid kanser kök hücrelerin anormal diferansiyasyon yollarından geçtiğini ve olgunlaşma sürecinde duraklamaya uğradığını öne sürmüştür (19). Eğer bu duraklama diferansiyasyon sürecinin geç döneminde görülürse DTK geliştiği, erken dönemde görülürse kötü diferansiyasyon tiroid kanseri geliştiği düşünülmektedir. Sonuç olarak farklı histolojik ve morfolojik tiroid kanser tiplerinde farklı onkolojik yollar sorumlu tutulmaktadır. Bazı çalışmalarda da kök hücrelerin, tümör bölgesine yerleştiği, muhtemelen tümör benzeri özellikler kazandığı ve ebeveyn tümör hücreleri gibi etki yaptığı öne sürülmüştür (20,21).

Kanser kök hücrelerin PTK hücre serilerinde varlığı ile ilgili veri oldukça kısıtlıdır.

Malaguarnera ve ark. tarafından yapılan çalışmada PTK'da kanser kök hücrelerin varlığı gösterilmiştir (22). Tiroid kanser kök hücrelerin tipik olarak kök hücre belirteçlerini gösterdiği fakat oldukça düşük oranda diferansiyasyon belirteçleri gösterdiğini bildirmişlerdir. Buna karşın normal tiroid dokudan köken alan erişkin kök hücrelerin diferansiyasyona uğrama kapasitelerinin devam ettiği görülmüştür. Bir başka çalışmada bir grup fareye sadece mutant BRAFV600E PTK hücre serisi, diğer gruba mutant BRAFV600E PTK hücre serisi ile insan adipoz-kökenli kök hücreler kombine edilerek verilmiş, 6 hafta sonunda kombine hücre verilenlerde daha büyük tümörler geliştiği ve daha yüksek oranda uzak metastaz görüldüğü saptanmıştır (23). Bu durumun kök hücrelerin belirgin tümör büyümesi ve metastaz gelişmesindeki rolünü gösterdiği vurgulanmıştır. Konvansiyonel antikanser tedavilerin diferansiyasyon olan veya olmuş hücrelere etki ettiği bilinmektedir. Eğer kanser kök hücreler sessiz dönemde kalırlarsa bölünen hücrelere etkisi olan tedavilere dirençli olurlar. Kendilerini yenileme potansiyelleri düşünüldüğünde bu durum, tümörün tedavi sonrası proliferasyon olmasına ve nüks etmesine neden olabilir. Ek olarak kanser kök hücreler normal hücrelere kıyasla DNA hasarını daha hızlı tamir ediyor olabilir. Kanser kök hücrelerin tümör nüksü ve metastaz gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Erişkin kök hücrelerin büyüme ve fonksiyonunu kontrol eden mikro-çevre ve ortamların saptanması bir kök hücrenin ne zaman genetik değişiklik biriktirerek tümör büyümesini başlatan çizgiyi geçtiği hakkında bilgi verebilir. Bu kanser kök hücre grubunu eradike etmek için hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesi gereklidir.

### Fetal Hücre Karsinogenez

Bu modelde kanser hücrelerinin tiroisitler yerine fetal tiroid hücre kalıntılarında köken aldığı öne sürülmüştür (24). Bu hipotezde karsinogenezin normal veya benign tiroid follikül hücrelerinin dediferansiyasyonu sonucu değil, fetal tiroid hücrelerinin anormal gelişimi sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu hipotez, tiroid kanser kök hücrelerinin hiyerarşik modelinin bir yansıması olarak ortaya atılmıştır (17). Fetal tiroid hücreleri ile ilgili halen yeterli bilgi olmasa da tiroid gelişiminin

tiroid kök hücreleri olarak adlandırılabilir. TTF-1 gibi transkripsiyon faktörleri eksprese eden bu hücreler fetal hayatın yaklaşık 10. haftasında tiroblastlara dönüşmeye ve tiroglobulin eksprese etmeye başlarlar. Tiroblastlar boyun ön tarafına göç ederek çoğalırlar ve tiroid follikülleri oluşturarak protirositlere dönüşürler. Daha sonra boyun ön kısmında yerleştikten sonra tiroositlere dönüşerek tiroid hormon yapımına başlarlar. Fetal hücre karsinogenez modeline göre tiroid kanser hücreleri; tiroid kök hücreleri, tiroblastlar ve protirositler olmak üzere üç tip fetal tiroid hücrelerinin transformasyonundan kaynaklanmaktadır. Fetal tiroid hücrelerinin diferansiyasyonunu önleyen herhangi bir etken kanser nedeni olabilir. Hücre transformasyonunda yine genetik mutasyonlar rol oynamaktadır. TP53, BRAF gen mutasyonları, RET-PTK ve PAX8-PPAR $\gamma$  yeniden düzenlemeleri gibi genetik değişikliklerin proliferatif avantajlar sağlayarak ve fetal tiroid hücrelerinin farklılaşmasını önleyerek onkojenik rol üstlendiği düşünülmektedir. Bu modelde, anaplastik tiroid kanserinin tiroid kök hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Anaplastik kanser hücrelerinin yoğun bir şekilde onkofetal fibronektin ekspresyonu göstermesine karşın diferansiyasyon belirteçleri göstermemesi bu düşünceyi desteklemiştir. Daha az oranda onkofetal fibronektin eksprese eden ve diferansiyasyonu gösteren bir belirteç olarak tiroglobulin eksprese eden PTK'nın ise tiroblastlardan köken aldığı öne sürülmüştür. FTK'nın ise protirositlerden geliştiği düşünülmüştür. Bunun nedeni de FTK hücrelerinin daha diferansiye tipte olması ve onkofetal fibronektin eksprese etmesidir. Bu hipotezin FTK'ların PTK'lardan neden daha az görüldüğünü açıkladığı belirtilmiştir (16). Ayrıca tiroid kök hücre kalıntıları çok nadiren erişkinde bulunduğundan anaplastik tiroid kanserinin de nadir olduğu sonucuna varılmıştır. Çernobil nükleer kazasının erişkinlerden ziyade bebek ve çocuklarda PTK sıklığını arttırmış olması bu hipotezi destekleyen bir bulgu olarak sunulmaktadır (25). Ayrıca kaza hafif iyot eksikliği bölgesinde olmasına rağmen neredeyse tüm radyasyon ilişkili tiroid kanserler PTK'dır. Bununla birlikte fetal hücre karsinogenez hipotezi ile açıklanamayan bazı noktalar vardır. Tiroid kök hücre ve tiroblastlar adolesan

dönemden önce kaybolduğuna göre neden anaplastik kanserler yaşlı hastalarda görülmektedir? Genomik instabilite, apoptozun önlenmesi ve checkpointlerden kaçma gibi biyolojik özellikler sadece kanser hücrelerinde gözlenmekte, fetal hücrelerde görülmemektedir. Kanser hücrelerinin bu özellikleri progresyon döneminde kazandığı düşünülmektedir. Fakat günümüzdeki verilerle fetal hücre karsinogenezindeki kesin mekanizmanın tanımlanması zordur. Bu hipoteze göre tiroid kanseri fetusun tiroidindeki fetal hücrelerden köken almasına karşın anne karnında maruz kalma sonrası tiroid kanserinde artış bildirilmemiştir. Onkogenler fetüsün tiroidini etkiliyorsa doğumda karsinom varolması gerektiği düşünüldüğünde, radyoaktif iyot gibi diğer bazı bilinmeyen faktörlerin kanser gelişmesine katkıda bulunuyor olması muhtemeldir.

### İyot Eksikliği/Fazlalığı ve Tiroid Kanseri Gelişimi

İyot eksikliği kronik TSH uyarısına sekonder olarak tiroid foliküler hücre proliferasyonuna ve kanser gelişimine neden olabilir. Ek olarak kronik tiroid hücre uyarısının mutagenezi destekleyerek kansere neden olduğu bilinen mutasyonların gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir. Hızlı proliferasyon olan tiroositler radyasyon, kimyasal karsinojen ve oksidatif stres gibi mutajenlere daha duyarlıdır ve daha yüksek sayıda genetik değişiklik biriktirebilirler. İyot eksikliği guatr ve nodüler tiroid hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Nodül varlığı da tiroid kanseri için bilinen bir risk faktörüdür (26). Bütün bu nedenlerden dolayı iyot eksikliği tiroid kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.

İyot eksikliğinin FTK ve anaplastik tiroid kanseri için zemin hazırladığına dair kanıt varken, iyot fazlalığı BRAF-V600 ve BRAF-T1799A mutasyonu ile giden PTK ile ilişkili bulunmuştur (27,28). Daha önce iyot eksikliği olan popülasyonlarda iyot profilaksisi yapılmasının FTK sıklığını azalttığı fakat PTK oranını arttırdığı bildirilmiştir (29,30). Bu bulgu iyot eksikliğinin FTK ile ilişkili olduğu, kronik yüksek iyot alımının ise PTK riskini arttırabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bununla birlikte Amerika ve Danimarka gibi bazı ülkelerde son yıllarda beslenme alışkanlıklarında



değişiklikler nedeniyle iyot alımının kısıtlanmasına rağmen PTK insidansının artıyor olması, PTK artışının daha çok tanınal yöntemlerin kullanılmasıyla artışa bağlı olduğunu düşündürmektedir (31). Nitekim sistematik bir derlemede beslenmedeki iyot alımı ile tiroid kanseri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (32).

Hayvan çalışmaları, iyot eksikliğinin, tiroid karsinogenezinde bir başlatıcı olarak değil, bir destekleyici olarak etki ettiğini düşündürmektedir. İyot fazlalığının ise bir başlatıcı olarak görünmediği, fakat zayıf bir destekleyici olabileceği belirtilmiştir (30).

### İyonize Radyasyon ve Tiroid Kanseri Gelişimi

Farklı hastalıkların tedavisi için özellikle çocukluk çağında baş boyun bölgesine eksternal radyoterapi alan hastalarda ve atom bombası veya nükleer kazalar sonrası radyasyona maruz kalan hastalarda PTK sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (33,34). 1986'da meydana gelen Çernobil nükleer kazasından Ukrayna, Belarus ve Rusya başta olmak üzere birçok ülke etkilenmiştir. Bu kaza sonrası yapılan birçok çalışmada özellikle çocukluk döneminde maruz kalan hastalarda tiroid kanserinde artış olduğu gösterilmiştir (35-37). Dünya Sağlık Örgütü, 2016 yılı itibari ile bahsedilen 3 ülkede çocukluk çağında kazaya maruz kalmış kişiler arasında 11.000'den fazla tiroid kanseri vakası saptandığını bildirmiştir (38).  $I^{131}$  dolayısı ile radyasyona maruz kalma ile tiroid kanser riski arasında ilişkinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (39).

İyonize radyasyonun yol açtığı hücresel DNA hasarı mutagenik ve karsinogenik etki yaparak gen translokasyonları ve yeniden düzenlemelere neden olmaktadır. Bu kişilerde RET-PTK gen füzyon proteinleri başta olmak üzere ETV6-NTRK3, STRN-ALK gibi diğer füzyon onkogenlerin sıklığı %80'lere varan oranlarda bildirilmiştir (40-42). Teorik olarak genetik yeniden düzenlemeler en az iki DNA çift-sarmal kırılımı olmasını gerektirir. DNA çift sarmal kırılımlarını indüklediği bilinen radyasyonun kırık DNA uçlarının hatalı bir

şekilde yeniden birleştirilmesi yoluyla bu yeniden düzenlemelere neden olduğu varsayılmaktadır. Radyasyona maruz kalma ile primer tiroid hücrelerinde kromozomal yeniden düzenlemelerin indüklendiği in vitro olarak da gösterilmiştir (43).

### Kronik İnflamasyon ve Tiroid Kanseri Gelişimi

Hem innate hem de adaptif immün cevabın tiroid karsinogenezinde rol oynadığına dair veriler bulunmaktadır. Birçok çalışma, tümörün ilerlemesinde bağışıklık sisteminden kaçmanın rolünü bildirmiş ve doğuştan gelen bağışıklık cevabının zayıf olmasının ileri evre tiroid kanser yayılımında etkisi olduğunu göstermiştir (44). Kötü diferansiye tiroid kanserinde tümör ilişkili makrofaj yoğunluğundaki artış tanıda agresif patern ve azalmış kanser ilişkili yaşam süresi ile ilişkilidir (45). Buna karşın DTK'larda makro-fajdan zengin mikro-çevre daha uzun yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu farklı sonuçların nedeni farklı mikro-çevrelerin varlığı olabilir. Lenfosit infiltrasyonu olmayan tümörlerde rekürens oranının yüksek bulunması, tümör mikro-çevresinde lenfosit bulunmasının daha iyi prognozla ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Ek olarak sitokin ve kemokinlerin moleküler paterni tümör ilerlemesinde immün sistemin rolünü açıklayabilir (44).

### Ailesel Non-Medüller Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinin %5-10'unda genetik kalıtımın rol oynadığı düşünülmektedir (46,47). Ailesel nonmedüller tiroid kanseri iki veya daha fazla birinci derece akrabalarda DTK bulunması olarak tanımlanmıştır. Bu durum çoğunlukla tiroid patolojinin esas kliniği oluşturduğu ailesel durumlar olsa da (nonsendromik) az bir kısmı tipik olarak ekstratiroidal tutulumla seyreden bazı kanser sendromları (sendromik) ile birliktedir. Bu kanser sendromları ailesel adenomatöz polipozis ve Gardner sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu ve DICER1 sendromu olarak sayılabilir.

## Tiroid Tümörlerinin Gelişiminde Rol Oynayan Yolaklar

Tiroid kanserlerinin %90'ından fazlasında en az bir patogenetik lezyon olduğu gösterilmiştir (48). Bu genlerin çoğu özellikle iki sinyal yolağında fonksiyonu olan proteinleri kodlar. Bunlar MAPK-ERK ve PI3K-AKT yolaklarıdır. Bazı spesifik tiroid kanser tiplerinde bu iki yolak dışında farklı yolakları hedef alan genetik lezyonlar mevcuttur. Bunların başlıcaları PAX8-PPAR $\gamma$  füzyonu, THADA gen füzyonu, TP53, EIF1AX, TERT promoter mutasyonları veya mismatch repair, histone metiltransferaz ve SWI/SNF kromatin yeniden modelleme sistem komponentlerinde gelişen mutasyonlardır (özellikle kötü diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanserinde) (40).

### MAPK-ERK Yolağı

Tiroid kanserinin farklı formlarında anahtar rol oynayan MAPK-ERK yolağı hücre yüzeyindeki bir reseptörden çekirdeğe sinyal taşınmasını sağlar. Mitojenler, büyüme faktörleri ve proinflamatuar sitokinler gibi birçok farklı uyarı sonucu aktive olabilen MAPK-ERK yolağı hücre proliferasyonu ve devamlılığında ve tümör gelişiminde önemli role sahiptir. Erken tiroid kanserinde MAPK yolağı BRAF ve RAS mutasyonları veya RET/PTK yeniden düzenlenmeleri başta olmak üzere birçok farklı mutasyon ile uyarılır. Bu yolağın uyarılması ile hücre içinde proliferasyon, diferansiyasyon, adezyon, migrasyon ve apoptoz ile ilişkili birçok farklı protein aktivasyonları olur ve sonunda hücrel transkripsiyon etkilenir.

### PI3K-AKT Yolağı

PI3K-AKT yolağı hücre siklusunun ilerlemesini sağlar ve hücrel stres sırasında hücre yaşamının devam etmesinde anahtar düzenleyicidir. Tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu tirozin rezidülerinin otfosforilasyon, PI3K'nın hücre zarına toplanmasına ve katalitik subunitin aktivasyonuna neden olur. Bu da fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfat oluşumuna neden olarak protein kinaz AKT gibi birtakım sinyal proteinlerinin hücre zarına göçüne yol açar. AKT bazı proapoptotik faktörlerin inaktivasyonuna neden olurken mTOR ve siklin D1 aktivitesini uyararak hücre döngüsünün

ilerlemesini uyarır. FTK'da AKT ekspresyonu ve aktivasyonunda artış saptanabilir. Ayrıca PI3K-AKT yolağı agresif tiroid kanserlerinde uyarılan bir sinyal yolağıdır (1,48). Bir tümör baskılayıcı gen olan PTEN geninde mutasyon veya delesyonlar, PI3K-AKT yolağını aktive eder ve Cowden sendromundaki folliküler tiroid hücre tümör gelişimindeki genetik temeli oluşturur (49).

MAPK yolağındaki genetik değişiklik tümör gelişimini PTK'ya doğru kaydırırken, PI3K-AKT yolağındaki değişiklikler folliküler adenom ve FTK'ya doğru kaydırmaktadır. Tiroid tümör derecesi arttıkça her iki yolağın da eş zamanlı aktivasyonu daha sık gözlenmektedir (50,51). Folliküler adenom varlığında PI3K-AKT yolağında ek değişiklikler olduğunda FTK gelişebilir. Benzer şekilde genetik değişiklikler eklendikçe ve her iki yolak da aktive olursa tümör az diferansiye veya anaplastik tiroid kanserine dönüşmektedir.

### NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) Sinyal Yolağı

Bu yolak tümör gelişimi ile bağlantılı inflamatuvar cevapların düzenlenmesinde önemli rol oynar. Tiroid kanser hücrelerinde proliferatif ve antiapoptotik sinyal yolaklarını kontrol ettiği gösterilmiştir (52,53). Tiroid kanserlerinde, temelde MAPK yolağının üyeleri olan RET/PTK, BRAFV600E ve RAS bu yolağı aktive edebilir.

### WNT- $\beta$ -catenin Sinyal Yolağı

Bu yolağın hücre büyümesi ve proliferasyonu ve kök hücre diferansiyasyonunda önemli görevi vardır. Bu yolağın aktivasyonu birçok tümör-promoter genin oluşmasına neden olur. Tiroid kanserinde WNT- $\beta$ -catenin sinyal yolağında aktivasyon genellikle  $\beta$ -catenin kodlayan CTNNB1 geninde aktive edici mutasyonlar sonucu görülür. Bu durum daha çok az diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde saptanmıştır (54).

### HIF1 $\alpha$ Yolağı

HIF1 $\alpha$  yolağı, hipoksiye cevabın düzenlenmesinde rol oynar ve hücre metabolizması ve tümör anjiogenezi ile ilişkili birçok genin ekspresyonunu uyarır (1). HIF1 $\alpha$ , normal tiroid dokusunda

bulunmazken özellikle agresif tiroid kanser tiplerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (55).

### TSH Reseptör Sinyal Yolağı

TSH reseptörlerinin tiroid bezi gelişimi yanında hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rolü vardır. TSH reseptörü Gsα-mediated adenyl cyclase-cyclic AMP (cAMP) sinyal yolağı ve G11-mediated phospholipase Cβ-inositol 1,4,5-trisphosphate-intracellular Ca<sup>2+</sup> sinyal yolağı olmak üzere iki hücre içi sinyal yolağını aktive eder (1). Tiroid kanser hücrelerinde TSH ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan moleküler mekanizmalarla ilgili veri oldukça kısıtlıdır. TSH reseptör veya Gsα gibi aktive edici mutasyonlar sonucu TSH reseptör sinyal yolağının aktivasyonunun benign hiperfonksiyone folliküler adenoma yol açtığı bilinmektedir. Hiperaktif TSH reseptör yolağı nadiren DTK'da bildirilmiş fakat undiferansiyasyonlu tiroid kanserinde saptanmamıştır (56,57). Hayvan modellerinde TSH reseptör knockout farelerde tiroid kanseri gelişmediğinin gösterilmesi TSH sinyalinin tiroid karsinogenezinde gerekli olduğunu düşündürmüştür (58). TSH reseptör sinyal yolağının tiroid kanserinin başlaması için mi gerekli olduğu yoksa fizyolojik olarak beklediği gibi tiroid hücrelerinin TSH reseptör bağımlı üretimini mi sağladığı net değildir.

Tiroid kanser hücre serisinde TSH reseptör ekspresyonunun kaybının gösterildiği çalışmalar da vardır (59). İnsan tiroid kanser hücre serilerinde TSH reseptör ekspresyonunun azlığı veya yokluğu promoterde anormal metilasyon veya mutasyonlar sonucu olabilir. TSH reseptör fonksiyonu NIS ekspresyonu ve iyot alımı için gereklidir. TSH reseptör ekspresyonunda azalmaya bağlı NIS ekspresyonunda azalma/kaybolma radyoaktif tedaviye dirençli kötü prognostik tiroid kanserleri ile ilişkilidir. Ayrıca FTK hücre serisinde fonksiyonel TSH reseptörlerinin ekspresyonunun tekrar sağlanması ile anjiyogenez ve tümör boyutunun azaldığının gösterilmesi TSH reseptör sinyalinin tiroid kanserinin başlangıcı/evrimi için önemini desteklemiştir (60).

TSH reseptör sinyal yolağının tiroid kanser gelişiminde iki yönlü rolü varmış gibi görünmektedir. Tiroid kanser hücrelerinin malign

transformasyonunu baskılayabildiği gibi onkojenik değişikliklere bağlı tiroid kanseri geliştiğinde büyümesini ve ilerlemesini destekliyor olabilir.

### Tiroid Kanserinde Genetik Değişiklikler

#### BRAF Onkogen Mutasyonu

BRAF, serin treonin kinazların RAF ailesinin bir üyesidir ve RAS'ın hücre zarına bağlanması ile aktive olması sağlanır. Bu kinazlar, MAPK sinyal kaskadının hücre içi etkileyicileridir ve sinyalleri ileterek hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozunu düzenleyen birçok genin ekspresyonunu sağlarlar. Tiroid kanserinde, nokta mutasyonları, kromozomal yeniden düzenlemeler ve küçük çerçeve insersiyonları veya delesyonları BRAF aktivasyonuna neden olabilir. BRAF'ın mutasyonları, genelde diğer genetik değişikliklerle birlikte değildir ve bağımsız bir onkogenik rolü vardır. BRAF-V600E mutasyonu, mutant protein ekspresyonuna neden olan bir nokta mutasyondur ve PTK'da bildirilen en sık mutasyondur (1). Bu mutasyon BRAF'da 600. pozisyonda valin yerine glutamik asit gelmesi sonucu oluşur ve serin-treonin kinazların aktivasyonuna yol açar. Diferansiyasyon kaybını uyarma, invazyon ve progresyonu ilerletme etkisi vardır. PTK'ların yaklaşık %45'inde BRAF-V600E mutasyonu saptanmaktadır ve klasik PTK için güçlü bir tanısal belirteçdir (61,62). Ek olarak özellikle tall cell varyant PTK'da daha sık (>%90) görülmektedir. Bazı çalışmalarda BRAF mutasyonu açısından intratümör heterojenite olduğu, hücrelerin bazılarında mutasyon varken bazılarında olmadığı bildirilmiştir (61). Birçok çalışmada BRAFV600E mutasyonu mortalite, lenf nodu metastazı, uzak metastaz gibi kötü klinikopatolojik sonuçlarla ilişkili bulunsa da (63,64), herhangi bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (65,66). Bunun dışında PTK'da, genelde kodon 600 çevresindeki nükleotidleri etkileyen daha nadir BRAF mutasyon tipleri de tanımlanmıştır (67). BRAF-K601E mutasyonu foliküler varyant PTK ve benign tiroid adenomlarda bildirilmiştir (68).

#### RAS Onkogen Mutasyonu

RAS mutasyonları, BRAF mutasyonlarından sonra tiroid kanser patogeneğinde rol alan en önemli

mutasyonlardır (69). Sinyal yolağında BRAF'dan önce olan RAS, guanozin difosfata (GDP) bağlanan, G protein ailesinin bir üyesidir. RAS, GTP'ye bağlandığında aktif hale gelir. RAS'ın intrinsik GTPaz aktivitesi, GTP'yi hidrolize eder, RAS'ı inaktif GDP-bağlı hale dönüştürür ve RAS sinyali son bulur. Mutasyonlar, RAS GTPaz aktivitesinin kaybını uyararak RAS'ın devamlı aktif GTP-bağlı halde kalmasına neden olur. RAS geninin 3 izoformu vardır. Bunlar HRAS, KRAS ve NRAS'dır ve tümöral tiroid gelişiminde rol oynayan mutasyonlar genelde NRAS'ı ilgilendirir. RAS, MAPK ve PI3K-AKT sinyal yollarının her ikisini de aktive etse de, mutasyonlar daha çok PI3K-AKT yolağı üzerinden tiroid tümör gelişimine katkıda bulunurlar (50). PTK, folliküler adenom, FTK, kötü diferansiye karsinom, undiferansiye karsinom gibi birçok farklı tiroid tümöründe RAS mutasyonları gösterilmiştir. Bununla birlikte RAS mutasyonları folliküler paterndeki tiroid lezyonları için karakteristiktir. Özellikle iyot eksikliği bölgelerinde daha sık rastlanmaktadır. Premalign bir lezyon olarak kabul edilen folliküler adenomda RAS mutasyonunun saptanması aktive RAS'ın erken folliküler tiroid hücresi tümör gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmüştür (70). Bununla birlikte folliküler adenomların tiroid kanserine dönüşmesi için RAS dışında başka genetik değişikliklerin de gerektiği açıktır (1). Bazı çalışmalarda RAS mutasyonu ile agresif tümör davranışı arasında ilişki gösterilmiştir (71,72). Buna karşın RAS mutasyonlarının folliküler varyant PTK, nükleer özellikler olan non invaziv folliküler tiroid tümörü (NIFTP) veya folliküler adenom gibi lezyonlarda da sık bulunması RAS ile kötü prognostik özellikler arasındaki ilişkinin sorgulanması gerektiğini göstermektedir. Bir tiroid nodülünde RAS mutasyonu saptanması neoplazi açısından kuvvetli bir kanıt olsa da malignite tanısı koymada yeterli değildir.

### RET Yeniden Düzenlenmesi

Tiroid kanserinde rol oynayan bir diğer genetik değişiklik RET protoonkogeni ilgilendiren değişikliklerdir. RET 10. kromozomda yer alan 21 ekzonlu bir gendir ve bir hücrel tirozin kinaz transmembran reseptörü kodlar. Bu reseptör de MAPK-ERK ve PI3K-AKT yolları üzerinden

sinyal taşır. RET proteini nöroendokrin C hücrelerinde eksprese olurken normal tiroid folikül hücrelerinde eksprese edilmez. Bu nedenle bu gendeki aktive edici nokta mutasyonları medüller tiroid kanseri ile ilişkili iken folliküler kaynaklı tiroid kanserlerinde rol oynamaz. Fakat RET genini ilgilendiren kromozomal yeniden düzenlemeler folliküler kaynaklı tiroid kanserlerinde görülebilir. DNA yeniden düzenlemeleri homolog rekombinasyon, gen dönüşümü ve hatalı rekombinasyon sonucu olabilir. Bu yeniden düzenlemeler tipik olarak bir RET geni 3' tirozin kinaz reseptör bölgesinin bir partner geni 5'terminal bölgesi ile füzyonuna neden olur. RET protoonkogeninde oluşan yeniden düzenlemeler genel olarak RET/PTK'lar olarak adlandırılır. En sık RET/PTK1 (yaklaşık %60) ve RET/PTK3 (yaklaşık %30) olmak üzere partner gen tipine göre tanımlanmış 10'dan fazla RET/PTK yeniden düzenlenme tipi tanımlanmıştır (73-75). RET/PTK yeniden düzenlenmesi, ligand bağımsız dimerizasyona ve tiroid epitel hücresi içerisinde devamlı tirozin kinaz aktivitesine neden olur. Sonuçta MAPK yolağı kontrolsüz kalır ve kronik aktif hale gelir. RET/PTK, hem MAPK hem de PI3K-AKT yollarını aktive eden bir onkoproteindir. Mikrokanserlerde RET/PTK yeniden düzenlenmelerin bulunması bu onkogenin PTK karsinogenezinde ve tümör transformasyonunda erken dönemde rolü olduğu hipotezini desteklemektedir (2,76,77). Tiroid tümörlerinde RET/PTK sıklığı %5-25 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (62,74) Oranlardaki bu farklılıklar tümör heterojenitesi, etnik ve coğrafi farklılıklar ve çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ile ilgili olabilir. Benign folliküler adenom ve folliküler varyant PTK'da görülebileceği gibi daha sıklıkla klasik PTK'da görülür (78). 45 yaşın altındaki hastalarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (79). RET/PTK yeniden düzenlenmelerin özellikle radyasyona maruz kalma ile ilişkili tiroid kanserlerinde yüksek oranda saptandığı (%50-80) bildirilmiştir (80-82).

### PAX8-PPAR $\gamma$ Füzyon Geni

PAX8-PPAR $\gamma$  füzyon geni, tiroid kanserinde görülen bir diğer onkogendir ve 2q13 ve 3p25 kromozom bölgeleri arasında karşılıklı translokasyon sonucu gelişir. Bu translokasyon tiroisitlerde

oldukça aktif olan PAX8 transkripsiyonel promoter ve PAX8 kodlama sekansını, PPAR $\gamma$  kodlama sekansının yanına taşır. PAX8-PPAR $\gamma$  yeniden düzenlenmesi şimerik transkripsiyon faktörünün aşırı ekspresyonuna neden olur. Bu şimerik protein de onkogenik aktivite gösterir. FTK'da ikinci en sık genetik değişikliktir ve FTK'da %30-60, foliküler varyant PTK'da %38 oranlarında bildirilmiştir (1,62,83,84). Bunların dışında foliküler adenomların %11'inde ve Hurthle hücreli kanserlerin %2'sinde gözlenebilir (85-87).

### NTRK1 Yeniden Düzenlenmesi

NTRK tarafından kodlanan TRK da RET'e benzer şekilde bir reseptör tirozin kinazdır ve MAPK-ERK ve PI3K-AKT yolları üzerinde sinyal taşır. Normal tiroid follikül hücrelerinde bulunmadığından nokta mutasyonları folliküler kaynaklı tiroid kanserleri ile ilişkili değildir. Buna karşın yeniden düzenlemeler sonucu oluşan TRK onkogenleri PTK gelişiminde rol oynayabilir ve PTK'ların %5'inden azında saptanmıştır (88).

### TERT Promoter Mutasyonları

TERT promoter mutasyonlarının tiroid kanserinde önemli bir prognostik belirteç olduğu düşünülmektedir. TERT aktivasyonu telomerazı aktive ederek insan kanser hücrelerinde telomerlerin uzunluğunu sağlarlar. PTK ve FTK'da TERT promoter mutasyonu görülme oranları sırasıyla %12 ve %18 olarak bildirilmiştir (89). Bununla birlikte bu mutasyonlara kötü diferansiye kanserlerde %40, anaplastik tiroid kanserlerinde %45-73 gibi çok daha yüksek oranlarda rastlanmaktadır (90). Birçok çalışmada TERT promoter mutasyonları ile PTK agresif klinikopatolojik özellikler arasında ilişki gösterilmiştir (91). Ek olarak bu mutasyon ile BRAF-V600E mutasyonu birlikteliği sinerjistik etki ile daha agresif PTK gelişimine ve progresyonuna neden olmaktadır (92).

### Gen Amplifikasyonları ve Kopya-Sayı Kazanımları

Onkogenik gen amplifikasyonları veya kopya sayı kazanımları tiroid tümör oluşumuna neden olabilecek ek genetik mekanizmalardır. Özellikle reseptör tirozin kinazları kodlayan protoonkogenlerde görülmekle birlikte PIK3CA, PIK3B,

PDPK1, AKT1, AKT 2 gibi PI3K-AKT yolak üyelerini kodlayan genlerde de görülür (50). Kopya sayı kazanımları sinyal yollarında aktivasyona neden olur. Genel olarak genlerdeki kopya sayı kazanımlarının DTK'lerden ziyade anaplastik tiroid kanserlerinde görülmesi bu genetik değişikliklerin kanserin ilerlemesi ve agresifliği için önemli olduğunu düşündürmektedir (1). DTK'larda PIK3CA mutasyonu ve PIK3CA kopya sayı kazanımının birlikte olması söz konusu değildir. Bu nedenle bu genetik değişikliklerden birinin tiroid kanserogenezinde yeterli olduğu düşünülmüştür. Buna karşın undiferansiye kanserlerde PIK3CA mutasyon ve amplifikasyonları aynı tümörde birlikte bulunabilir. Tiroid kanserinde rolü olan bir diğer gen amplifikasyonu veya kopya sayı kazanımı IQ-motif-containing GTPase activating protein 1 (IQGAP1) genindedir (93). Bu gendeki amplifikasyonun tiroid kanser invazivliğinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### Anormal Gen Metilasyonu

DNA metilasyonu bir DNA sekansında sitozin rezidüye bir metil grubun eklenmesi veya çıkarılması olarak tanımlanır. DNA metilasyonunda azalma (hipometilasyon) özellikle genlerin transkripsiyonel bölgelerinde olduğunda mRNA seviyelerinde veya tiplerinde değişikliğe yol açarak fonksiyonları etkiler. Hipometilasyonun, translokasyonlar, delesyonlar ve kromozomal yeniden düzenlemeler ile mitotik rekombinasyonu uyarak karsinogenezde rol oynadığı düşünülmektedir. Metil grup eklenmesi (hipermetilasyon) birçok geni etkileyebilir. Promoter bölgede meydana geldiğinde genellikle genin susturulmasına ve protein ekspresyonunda kayba neden olur.

Anormal gen metilasyonu birçok kanser türünde olduğu gibi tiroid kanserinde de bildirilmiş epigenetik bir özelliktir. Tiroide DAPK, PTEN, RAP $\beta$ 2, RAPGAP, RASSF1A, SLC5A8 ve TIMP3 belirli spesifik tümör baskılayıcı genlerdir (94). PTEN geninde promoter metilasyonu FTK ve anaplastik tiroid kanserlerde sık görülür. PTEN metilasyonu PI3K-AKT yolağını etkileyen genetik değişiklikler ile birliktedir (95,96). TIMP3 metalloproteinaz enzim baskılayıcısıdır ve birçok tümörde hücre bölünmesi, infiltrasyonu, anjiogenezi ve metastazı inhibe eder. Tiroid kanserinde

bu genin hipermetile olduğu ve lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). BRAF-V600E mutasyonu TIMP3, SLC5A8, DAPK1, RARB gibi birçok tümör baskılayıcı genin hipermetilasyonu ile birlikte bulunmuştur (97). Tiroid hücrelerinde onkojenik ve mitojenik yolların düzenlenmesinde rolü olan RAP1GAP geninin PTK'da azalması/kaybı kanser hücrelerinin proliferasyonu ve invazyonu ile ilişkili bulunmuştur (98). Bunların dışında muhtemelen birçok diğer onkoprotein ile birlikte olan gen metilasyon değişiklikleri (hipo veya hipermetilasyon şeklinde) tiroid tümörü gelişiminde önemli bir epigenetik mekanizmadır.

### Farklı Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Genetik Değişiklikler

PTK'ların %45-80'inde RAS veya BRAF protoonkogenlerde nokta mutasyonları veya RET protoonkogeninde kromozomal yeniden düzenlenme saptanabilir (84,99). PTK moleküler patogenezinde dominant rol oynayan MAPK yolağındaki genetik lezyonlardır. Bunların yaklaşık %60'ı BRAF (çoğunlukla V600E nokta mutasyonu), %15'i RAS (çoğunlukla NRAS ve HRAS nokta mutasyonları) genini hedef alır (73,100,101). BRAF ve RAS negatif vakaların çoğunluğunda ise yine MAPK yolağı etkileyen RET, ALK, NTRK1, NTRK3, EIF1AX, PAX8-PPARG gibi genetik değişiklikler görülür (48,73). PTK'ların %5-15'inde TERT promoter mutasyonları tespit edilebilir ve uzak metastaz ve hastalık spesifik mortalite oranlarında artış nedeniyle kötü prognostik belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmada BRAF-V600E mutasyonu ile birlikte olduğunda daha da agresif davranışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (75). PTK'ların %7'sinde gen amplifikasyonlarının karsinogenezde rolü olabileceği gösterilmiştir (73). Karyotip değişiklikleri ve anöploidi genellikle yüksek gradeli ve kötü diferansiye PTK'larda veya tall-cell varyant PTK'da görülmektedir ve agresif hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Foliküler varyant PTK'da, FTK'lara benzer şekilde RAS mutasyonları BRAF mutasyonlarına göre daha siktir. Bu lezyonlarda RAS mutasyonları %29-48, BRAF mutasyonları %15-25 oranında bildirilmiştir (73,102). Bildirilen diğer mutasyonlar

ise PAX8-PPAR $\gamma$ , BRAF füzyon, RET füzyon, THADA füzyon, EIF1AX, ETV6-NTRK3, MET, FGFR2 mutasyonları iken, %10-35 oranında mutasyon saptanmayabilir. MAPK yolağının etkilenme oranı BRAF-V600E ve BRAF füzyonlarında daha fazla iken diğer BRAF lezyonlarında ve RAS mutasyonlarında daha düşüktür. Bu etkilenmenin yoğunluğu da farklı tümör tipleri ile ilişkilendirilir. Folliküler varyant PTK'larda BRAF lezyonları varsa genelde K601E mutasyonudur veya V600E dışındaki mutasyonlarıdır (103).

Enkapsüle folliküler varyant PTK mutasyonel profili foliküler adenom/minimal invaziv FTK ile benzerken, infiltratif folliküler varyant PTK mutasyonel profili klasik PTK ile benzerdir (104,105). Yakın zamanda enkapsüle folliküler varyant PTK'nın bir grubu için, noninaviz olması ve prognozunun çok iyi olması nedeniyle yeni bir isimlendirme kabul edilmiş ve bu lezyonlara NIFTP adı verilmiştir (106). Enkapsüle foliküler varyant PTK, NIFTP ve invaziv enkapsüle foliküler varyant PTK olarak ayrıldığında, NIFTP'lerde majör mutasyonun (%64.7) RAS mutasyonu olduğu görülmüş, BRAF-V600E mutasyonu saptanmamıştır (105). Buna karşın invaziv enkapsüle folliküler varyant PTK'da %38.5 oranında BRAF-V600E mutasyonu, yine %38.5 oranında RAS mutasyonu olduğu bildirilmiştir. Bu yönleriyle invaziv enkapsüle folliküler varyant PTK moleküler profili infiltratif folliküler varyant PTK ile benzerken, NIFTP lezyonların moleküler profilinin bu lezyonlara benzer olduğu söylenemez.

Foliküler adenomların maligniteye dönüşme potansiyeli olup olmadığı halen net değildir. Bu lezyonların yaklaşık yarısında RAS mutasyonları varken, %5'den azında PAX8-PPAR $\gamma$  füzyonu görülür (107). RAS onkogenleri arasında da KRAS kodon 12/kodon 13 mutasyonu, HRAS kodon 61 ve NRAS kodon 61 mutasyonlarına göre daha düşük kanser riskine sahiptir (108). Folliküler adenomlarda görülen genetik değişiklikler FTK'da görülenlerle çoğu zaman örtüşmektedir. Ekson 2,5 ve 6'da EIF1AX mutasyonları folliküler adenomların %7.4'ünde saptanmış ve ince iğne aspirasyon biyopsi ile EIF1AX mutasyonu saptandığında kanser riskinin %20 olduğu gösterilmiştir (109). Bu risk eşlik eden RAS mutasyonları olduğunda daha da artmaktadır.

FTK'larda karakteristik genetik değişiklik RAS nokta mutasyonları ve PPAR $\gamma$  yeniden düzenlenmeleridir. Yaklaşık %50'sinde PAX8-PPARG, %35'inde diğer PPAR $\gamma$  varyant füzyonları görülür (48,107). PAX8-PPAR $\gamma$  pozitif FTK'lar, RAS mutasyonu olanlara göre daha erken yaşta saptanır, daha küçüktür ve neredeyse her zaman invaziftir (107). PI3K-AKT yolağındaki farklı moleküler değişiklik formları folliküler adenom ve enkapsüle folliküler varyant PTK'da nadir olsa da FTK'larda daha sık görülebilir. Germline PTEN inaktivasyonu sonucu gelişen Cowden sendromunda hiperplastik/adenomatöz foliküler paternde nodüller ve FTK gelişir. Bu da foliküler adenomların FTK'lara ilerlediği düşüncesini desteklemektedir. TERT promoter mutasyonları FTK'ların %10-35'inde bildirilmiştir ve bunların bir kısmında RAS mutasyonları ile birlikte bulunmuştur (75). PTK'da olduğu gibi TERT mutasyonları FTK'da kötü prognoz ile ilişkilendirilir.

Hurthle hücreli kanserler, FTK varyantları olarak düşünülse de genetik açıdan FTK'ya benzemezler. FTK'lara göre RAS mutasyonları ve PAX8-PPAR $\gamma$  yeniden düzenlenmelerine daha nadir rastlanır. Bu lezyonlarda Complex I mitokondrial zincir komponentlerinden GRIM-19 ve diğer gen mutasyonları tanımlanmıştır (88,110). Agresif özelliklere sahip ve vasküler invazyon yapan Hurthle hücreli tümörlerde WNT- $\beta$ -katenin ve PI3K-AKT yolaklarını aktive eden moleküler bulgular olduğuna dair veriler vardır (111).

Klasik çok basamaklı karsinogenez modelinde DTK'ya eklenen genomik değişikliklerle az diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinin geliştiği varsayılmaktadır. DTK'larda tarif edilen genetik değişikliklerin çoğu (RET, RAS, BRAF, vb) farklı oranlarda da olsa bu undiferansiye tümörlerde de görülebilir. TERT promoter mutasyonları DTK'lerinden az diferansiye ve anaplastik kanser gelişimi sırasında eklendiği düşünülen en önemli mutasyonlardan biridir. Hücre siklus düzenleyicileri kodlayan genlerden biri olan TP53 mutasyonları da anaplastik tiroid kanserlerinde %70'e varan oranlarda saptanmıştır (112,113). Az diferansiye ve anaplastik tiroid kanseri ile ilişkili olan diğer mutasyonlar ise PI3K yolak komponentlerini ilgilendiren mutasyonlar, isocitrate dehidrogenase 1 (IDH1) ve epidermal growth factor receptor

(EGFR) genlerini ilgilendiren mutasyonlar, EIF1AX mutasyonu, anaplastic lymphoma kinase (ALK) yeniden düzenlenmesi olarak sayılabilir (114,115).

2014 yılında yayımlanan "The Cancer Genome Atlas (TCGA)" çalışması, tümör histopatolojisine göre sınıflandırılan tiroid kanserlerinde yeni bir moleküler sınıflama önermiştir (73). Buna göre PTK'lar iki moleküler sub tipe ayrılmıştır. Bunlardan biri BRAF-V600E-benzeri (BVL), diğeri RAS-benzeri (RL) PTK'dır. BVL sub tipi, BRAF-V600E başta olmak üzere diğer BRAF füzyonları, RET, NTRK1/3 mutasyonlarını kapsamaktadır ve genellikle klasik PTK ile ilişkilidir. Buna karşın, RL sub tipi, RAS, EIF1AX mutasyonları ve PAX8-PPAR $\gamma$ , FGFR2 ve THADA füzyon genlerini içermektedir. Folliküler varyant PTK genellikle RL moleküler sub tip ile ilişkilidir. İki genetik tip arasında özellikle tümör gelişimini uyarıcı ve dediferansiyasyon açısından önemli farklar olduğu belirtilmiştir. BVL tümörler temel olarak MAPK sinyal yolağını kullanırlar, klasik ve tall cell PTK ile ilişkilidir ve daha az diferansiye tümörlerdir. RVL tümörler ise MAPK yolağını daha az kullanırlar, PI3K yolağı baskındır, folliküler varyant PTK ile ilişkilidir ve daha diferansiye tümörlerdir. İki genetik tipe dayanan bu moleküler klasifikasyonun ötesinde BRAF ilişkili tümörlerde düşünülen çok daha geniş bir genetik kompleksite var gibi görünmektedir (90). RAS ilişkili tümörlerin aksine BRAF ilişkili tümörler gen ekspresyonu, mikroRNA profilleri ve epigenetik değişiklikler açısından oldukça heterojendir. Araştırmacılar, iki PTK tipinde gen ekspresyonunu yansıtmak için 71 gen imzasına dayanarak BRAF-RAS skoru adı verilen bir skorlama sistemi geliştirmiştir. Bu sistemle, tümörün karakterize edilmesi ve bir tümörün sinyal için kullandığı yolun ve diferansiyasyonun belirlenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak diferansiyasyonun sonuçlarını değerlendirmek için iyot metabolizması ve tiroid fonksiyonları ile ilişkili 16 genin ekspresyonuna dayalı bir tiroid diferansiyasyon skoru da geliştirilmiştir (73). Sonuç olarak tümörün yer aldığı skalanın tedavi yaklaşımında önemli etkisi olabilir çünkü farklı tümör sinyal özellikleri kanserin farklı tedavilere farklı cevap vereceği anlamına gelebilir. Yoo ve ark. tarafından yapılan çalışmada

BVL ve RL subtiplerine ek olarak özellikle foliküler patern tiroid tümörleri ile ilişkili üçüncü bir subtip non-BRAF-non-RAS PTK tanımlanmıştır (102). DICER1, EIF1AX, EZH1, IDH1, SPOP, PAX8-PPAR $\gamma$  ve THADA füzyonları non-BRAF-non-RAS grupta değerlendirilmiştir. Bu gruptaki tiroid tümörlerinin BVL ve RL gruplarından oranla daha düşük düzeyde MAPK sinyal aktivasyonu gösterdiği bildirilmiştir. Buna paralel olarak da bu gruptaki tümörlerde lenf nodu metastazı ve ektranodüler yayılımın çok daha az olduğu, genelde benign veya yavaş ilerleyen bir yapıda oldukları gösterilmiştir (116).

### Mikro RNA

MikroRNA'lar bir grup endojen non-coding RNA molekülleridir. Olgun miRNA'lar kısa, tek zincirli, 19-25 nükleotid uzunluğunda RNA molekülleridir (117). Hedef mRNA'lara bağlanarak, translasyonel bastırma veya susturma etkilerinin uyarılması yoluyla gen ekspresyonu düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ek olarak tümör baskılayıcı genler ve onkogenler olarak da hareket edebilirler (118). Tek bir mikroRNA yüzlerce farklı transkriptin ekspresyonunu değiştirebilir. MikroRNA'lar doz-spesifik olarak eksprese edilmekle birlikte dokuların dışında kan komponentlerinde, mononükleer hücrelerde ve diğer vücut sıvılarında da bulunabilirler. RNAaz aktivitesine ve aşırı asidik ve alkali pH ve ısıya dayanıklıdırlar. MikroRNA'lar neredeyse tüm biyolojik süreçlerde – hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz, hematopoez, strese cevap, metabolizma gibi

– rol alırlar. Hem gen ekspresyonunun posttranskripsiyonel düzenleyicileri hem de hücre içi sinyal habercileri olarak etki ederler. Son yıllarda birçok mikroRNA'nın PTK gelişimi, progresyonu ve agresifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119,120). Yu ve ark tarafından yapılan bir çalışmada PTK'lı hastalarda serum miRNA precursor Let-7e, miR-151-5p ve miR-222'nin, sağlıklı kontrol ve benign nodülü olan hastalara oranla daha yüksek olduğu ve serum seviyelerinin tiroidektomi sonrası düştüğü bildirilmiştir (121). Ayrıca, bu mikroRNA düzeyleri multifokalite, tümör çapı ve ileri TNM evresi ile ilişkili bulunmuştur. Daha sonraki çalışmalarda da birçok mikroRNA'nın serum ve doku düzeylerinin PTK'da yüksek veya düşük olduğu, tümörün klinikopatolojik özellikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94,117). miR-146b, miR-221, miR-222 ve miR181b PTK'da yüksek düzeyde bulunan mikroRNA'lardır (73,84,122). Mir146b, PTK'da en yaygın olarak çalışılmış mikroRNA'lardan biridir ve agresif klinikopatolojik özellikler ve kötü sonlanım ile ilişkili olduğu, prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (123). Klasik PTK'ya kıyasla enkapsüle folliküler varyant PTK yüksek miR-125a-3p, miR-153 ve miR1271, düşük miR-623 ile ilişkilidir (124). miRNA ekspresyonunda değişiklik FTK'larda da bildirilmiştir. Bu hastalarda miR-181 ve miR200 ailelerinde artış varken miR-199 ailesinde azalma saptanmıştır (125). En az bir mikroRNA'da iki kat artış olmasının malignite tanısında %100 sensitivite, %94 spesifite ve %95 doğruluk oranı sağladığı gösterilmiştir (126).



## Kaynaklar

- King M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):184-99.
- Greco A, Borrello M, Miranda C, et al. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009;53(5):440-53.
- Zane M, Scavo E, Catalano V, et al. Normal vs cancer thyroid stem cells: the road to transformation. *Oncogene* 2016;35(7):805-15.
- Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(1):29-42.
- Kimura S. Thyroid-specific transcription factors and their roles in thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2011, 710213.
- Zhang P, Zuo H, Nakamura Y, et al. Immunohistochemical analysis of thyroid-specific transcription factors in thyroid tumors. *Pathol Int* 2006;56:240-245.
- Ordóñez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127.
- Nonaka D, Tang Y, Chiriboga L, et al. Diagnostic utility of thyroid transcription factors Pax8 and TTF-2 (FoxE1) in thyroid epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 2008;21:192-200.
- Sequeira MJ, Morgan JM, Fuhrer D, et al. Thyroid transcription factor-2 gene expression in benign and malignant thyroid lesions. *Thyroid* 2001;11:995-1001.
- Ngan ES, Lang BH, Liu T, et al. A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:162-175.
- Landa I, Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C, et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors. *PLoS Genet* 2009;5(9):e1000637.
- Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 2009;41(4):460-4.
- D'Elia AV, Tell G, Russo D, et al. Expression and localization of the homeodomain-containing protein HEX in human thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1376-83.
- Quiros RM, Ding HG, Gattuso P, et al. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer* 2005; 103:2261-8.
- Hardin H, Montemayor-García C, Lloyd RV. Thyroid cancer stem-like cells and epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancers. *Hum Pathol* 2013;44:1707-13.
- Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a modified theory based on recent evidence. *Endocr J* 2014;61(4):311-20.
- Derwahl M. Linking stem cells to thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):610-3.
- Bhatia P, Tsumagari K, Abd Elmageed ZY, et al. Stem cell biology in thyroid cancer: Insights for novel therapies. *World J Stem Cells* 2014;6(5):614-9.
- Zhang P, Zuo H, Ozaki T, et al. Cancer stem cell hypothesis in thyroid cancer. *Pathol Int* 2006; 56:485-9.
- Abd Elmageed ZY, Yang Y, Thomas R, et al. Neoplastic reprogramming of patient derived adipose stem cells by prostate cancer cell-associated exosomes. *Stem Cells* 2014;32:983-97.
- Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012;18:883-91.
- Malaguarnera R, Frasca F, Garozzo A, et al. Insulin receptor isoforms and insulin-like growth factor receptor in human follicular cell precursors from papillary thyroid cancer and normal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:766-74.
- Kandil E, Hauch A, Friedlander P, et al. A novel mouse model of metastatic thyroid carcinoma using human adipose tissue-derived stromal/stem cells. *Anticancer Res* 2013;33:4213-7.
- Takano T, Amino N. Cancer-specific mRNAs in thyroid carcinoma: detection, use, and their implication in thyroid carcinogenesis. *Endocr J* 2002;49(2):97-107.
- Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: a hypothesis for better understanding of gene expression profile and genomic alternation in thyroid carcinoma. *Endocr J* 2004;51(6):509-15.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(4):286-95.
- Guan H, Ji M, Bao R et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1612-7.
- Kowalska A, Walczyk A, Kowalik A, et al. Increase in Papillary Thyroid Cancer Incidence Is Accompanied by Changes in the Frequency of the BRAFV600E Mutation: A Single-Institution Study. *Thyroid* 2016;26:543-51.
- Vuong HG, Kondo T, Oishi N, et al. Genetic alterations of differentiated thyroid carcinoma in iodine-rich and iodine-deficient countries. *Cancer Med* 2016;5:1883-9.
- Zimmerman MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Research* 2015; 8:1-21.
- Gharib H. Does iodine cause thyroid cancer. *Acta Endocrinol (Bucharest)* 2018;14(4):525-6.
- Peterson E, De P, Nuttall R. BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PLoS One* 2012;7:e29177.
- Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: A review. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:180-7.
- Ron E, Modan B, Preston D, et al. Thyroid neoplasia following radiation in childhood. *Radiat Res* 1989;120:516-31.
- Cherenko SM, Larin OS, Gorbeyko MB, et al. Clinical analysis of thyroid cancer in adult patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl nuclear accident: 5-year comparative investigations based on the results of

- surgical treatment. *World J Surg* 2004;28(11):1071-4.
36. Heidenreich WF, Kenigsberg J, Jacob P, et al. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Res* 1999;151(5):617-25.
  37. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2017;141:1585-8.
  38. 1986–2016: Chernobyl at 30, WHO. 2016. Available online: [https://www.who.int/ionizing\\_radiation/chernobyl/Chernobyl-update.pdf](https://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/Chernobyl-update.pdf)
  39. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to <sup>131</sup>I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:724-32.
  40. Santoro M, Carlomagno F. Pathogenesis of Thyroid Carcinoma. P. Vitti, L. Hegedus (eds.), *Thyroid Diseases, Endocrinology 3* Springer International Publishing AG 2016
  41. Ricarte-Filho JC, Li S, Garcia-Rendueles ME, et al. Identification of kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest* 2013;123(11):4935–44.
  42. Suzuki K, Saenko V, Yamashita S, et al. Radiation-Induced Thyroid Cancers: Overview of Molecular Signatures. *Cancers (Basel)* 2019 Sep 2;11(9). pii: E1290.
  43. Caudill CM, Zhu Z, Ciampi R, et al. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: A model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2364-9.
  44. Cunha LL, Marcello MA, Ward LS. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):R85-R103.
  45. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2008;15:1069-74.
  46. Bonora E, Tallini G, Romeo G. Genetic predisposition to familial nonmedullary thyroid cancer: an update of molecular findings and state-of-the-art studies. *J Oncol* 2010;2010;385206.
  47. Moraitis A, Stratakis CA. (2016) The Role of Genetics in the Development of Familial Nonmedullary Thyroid Cancer. In: Wartofsky L., Van Nostrand D. (eds) *Thyroid Cancer*. Springer, New York, NY
  48. Hsiao SJ, Nikiforov YE. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T301–13.
  49. Gustafson S, Zbuk KM, Scacheri C, et al. Cowden syndrome. *Semin Oncol* 2007;34:428-34.
  50. Liu Z, Hou P, Ji M, et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3106-16.
  51. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69:4885-93.
  52. Pacifico F, Leonardi A. Role of NF- $\kappa$ B in thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:29-35.
  53. Li X, Abdel-Mageed AB, Mondal D, et al. The nuclear factor  $\kappa$ -B signaling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers. *Thyroid* 2013;23(2):209-18.
  54. Garcia-Rostan G, Camp RL, Herrero A, et al.  $\beta$ -catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CTNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol* 2001;158:987-96.
  55. Burrows N, Resch J, Cowen R, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  in thyroid carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:61-72.
  56. Niepomniszcz H, Suarez H, Pittoia F et al. Follicular carcinoma presenting as autonomous functioning thyroid nodule and containing an activating mutation of the TSH receptor (T620I) and a mutation of the KI-RAS (G12C) genes. *Thyroid* 2006; 16; 497-503.
  57. Garcia-Jiménez C, Santisteban P. TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(5):654-71.
  58. Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:1615-20.
  59. Pilli T, Prasad KV, Jayarama S, et al. Potential utility and limitations of thyroid cancer cell lines as models for studying thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1333-42.
  60. Hoffmann S, Maschuw K, Hassan I, et al. Functional thyrotropin receptor attenuates malignant phenotype of follicular thyroid cancer cells. *Endocrine* 2006;30:129-38.
  61. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):245-62.
  62. Pozdeyev N, Lund G, McDermott MT. (2016) Molecular Pathogenesis of Thyroid Cancer and Oncogenes in Thyroid Cancer. In: Wartofsky L., Van Nostrand D. (eds) *Thyroid Cancer*. Springer, New York, NY
  63. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013;309:1493-1501.
  64. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Shong YK, Kim TY, Viola D, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 42-50.
  65. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease free survival of patients. *Endocr J* 2009;56:89-97.
  66. Sancisi V, Nicoli D, Ragazzi M, et al. BRAFV600E mutation does not mean distant metastasis in thyroid papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1745-9.
  67. Trovisco V, Soares P, Preto A, et al. Type and prevalence of BRAF mutations are closely associated with

- papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness. *Virchows Arch* 2005;446:589-95.
68. Trovisco V, Vieira de Castro I, Soares P, et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *J Pathol* 2004;202:247-51.
  69. Howell GM, Hodak SP, Yip L. RAS mutations in thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18(8):926-32.
  70. Vasko V, Ferrand M, Di Cristofaro J, et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2745-52.
  71. Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, et al. N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid* 2000;10(1):19-23.
  72. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, et al. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3226-35.
  73. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
  74. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer-from mass screening to a personalized biosignature. *Cancers (Basel)*. 2010;2:885-912.
  75. Acquaviva G, Visani M, Repaci A, et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology* 2018;72(1):6-31.
  76. Ciampi R, Giordano TJ, Wikenheiser-Brokamp K, et al. HOK3-RET: a novel type of RET/PTC rearrangement in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):445-52.
  77. Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ, et al. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene*. 1995;11(6):1207-10.
  78. Marotta V, Guerra A, Sapio MR, et al. RET/PTC rearrangement in benign and malignant thyroid diseases: a clinical standpoint. *Eur J Endocrinol* 2011;165:499-507.
  79. Ming J, Liu Z, Zeng W, et al. Association between BRAF and RAS mutations, and RET rearrangements and the clinical features of papillary thyroid cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:15155-62.
  80. Hieber L, Huber R, Bauer V, et al. Chromosomal rearrangements in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: evaluation by spectral karyotyping and automated interphase FISH. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:693691.
  81. Hamatani K, Eguchi H, Ito R, et al. RET/PTC rearrangements preferentially occurred in papillary thyroid cancer among atomic bomb survivors exposed to high radiation dose. *Cancer Res* 2008;68(17):7176-82.
  82. Di Cristofaro J, Vasko V, Savchenko V, et al. ret/PTC1 and ret/PTC3 in thyroid tumors from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumors from Ukrainian and French patients. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(1):173-83.
  83. Eberhardt NL, Grebe SK, McIver B, et al. The role of the PAX8/PPAR $\gamma$  fusion oncogene in the pathogenesis of follicular thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:50-6.
  84. D'Cruz AK, Vaish R, Vaidya A, et al. Molecular markers in well-differentiated thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(6):1375-84.
  85. Placzkowski KA, Reddi HV, Grebe SK, et al. The role of the PAX8/PPAR $\gamma$  fusion oncogene in thyroid cancer. *PPAR Res* 2008;6:72829.
  86. Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, et al. Expression of PAX8-PPAR $\gamma$ 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3947-52.
  87. Cheung L, Messina M, Gill A, et al. Detection of the PAX8-PPAR $\gamma$  fusion oncogene in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:354-7.
  88. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):569-80.
  89. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:R143-55.
  90. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R203-217.
  91. Yin DT, Yu K, Lu RQ, et al. Clinicopathological significance of TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:299-305.
  92. Moon S, Song YS, Kim YA, et al. Effects of coexistent BRAF(-V600E) and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017;27:651-60.
  93. Liu Z, Liu D, Bojdani E, et al. IQGAP1 plays an important role in the invasiveness of thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:6009-18.
  94. Ahmed AA, Essa MEA. Potential of epigenetic events in human thyroid cancer. *Cancer Genet*. 2019;239:13-21.
  95. Hou P, Ji M, Xing M. Association of PTEN gene methylation with genetic alterations in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in thyroid tumors. *Cancer* 2008;113:2440-7.
  96. Alvarez-Nunez F, Bussaglia E, Mauricio D, et al. PTEN promoter methylation in sporadic thyroid carcinomas. *Thyroid* 2006;16:17-23.
  97. Hu S, Liu D, Tufano RP, et al. Association of aberrant methylation of tumor suppressor genes with tumor aggressiveness and BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Int J Cancer* 2006;119:2322-9.
  98. Nellore A, Paziana K, Ma C, et al. Loss of Rap1GAP in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1026-32.
  99. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: Biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1600-8.
  100. Pan W, Zhou L, Ge M, et al. Whole exome sequencing identifies lncRNA GAS8-AS1 and LPAR4 as novel papillary thyroid carcinoma driver alternations. *Hum Mol Genet* 2016;25:1875-84.

101. Lu Z, Zhang Y, Feng D, et al. Targeted next generation sequencing identifies somatic mutations and gene fusions in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:45784-92.
102. Yoo SK, Lee S, Kim SJ, et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers. *PLoS Genet* 2016;12:e1006239.
103. Afkhami M, Karunamurthy A, Chiosea S, et al. Histopathologic and clinical characterization of thyroid tumors carrying the BRAF(K601E) mutation. *Thyroid* 2016;26(2):242-7.
104. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S, et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a Song YS, et al. 10 www.e-nm.org Copyright © 2019 Korean Endocrine Society clinicopathologic and molecular study. *Hum Pathol* 2010;41:172-80.
105. Song YS, Won JK, Yoo SK, et al. Comprehensive transcriptomic and genomic profiling of subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2018;28:1468-78.
106. 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;2:1023-9.
107. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-26.
108. Radkay LA, Chiosea SI, Seethala RR, et al. Thyroid nodules with KRAS mutations are different from nodules with NRAS and HRAS mutations with regard to cytopathologic and histopathologic outcome characteristics. *Cancer Cytopathol* 2014;122(12):873-82.
109. Karunamurthy A, Panebianco F, Hsiao SJ, et al. Prevalence and phenotypic correlations of EIF1AX mutations in thyroid nodules. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:295-301.
110. Máximo V, Botelho T, Capela J, et al. Somatic and germline mutation in GRIM-19, a dual function gene involved in mitochondrial metabolism and cell death, is linked to mitochondrion-rich (Hurthle cell) tumours of the thyroid. *Br J Cancer* 2005;92(10):1892-8.
111. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):E962-72.
112. Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016;126(3):1052-66.
113. Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993;91(1):179-84.
114. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11):4885-93.
115. Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):E1562-6.
116. Song YS, Park YJ. Genomic Characterization of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(1):1-10.
117. Ramírez-Moya J, Santisteban P. miRNA-Directed Regulation of the Main Signaling Pathways in Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:430.
118. Zembska A, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Wojtczak B, et al. MicroRNA expression in the progression and aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Anticancer Res* 2019;39(1):33-40.
119. Pishkari S, Paryan M, Hashemi M, Baldini E and Mohammadi-Yeganeh S: The role of microRNAs in different types of thyroid carcinoma: a comprehensive analysis to find new miRNA supplementary therapies. *J Endocrinol Invest* 2018;41:269-83.
120. Chruścik A, Lam AK. Clinical pathological impacts of microRNAs in papillary thyroid carcinoma: A crucial review. *Exp Mol Pathol* 2015;99:393-8.
121. Yu S, Liu Y, Wang J, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2084-92.
122. He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:19075-80.
123. Chou CK, Yang KD, Chou FF, et al. Prognostic implications of miR-146b expression and its functional role in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E196-205.
124. Dettmer M, Perren A, Moch H, et al. Comprehensive microRNA expression profiling identifies novel markers in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23:1383-9.
125. Wojcicka A, Kolanowska M, Jazdzewski K. Mechanisms in endocrinology: microRNA in diagnostics and therapy of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2016;174:R89-R98.
126. Nikiforova MN, Tseng GC, Steward D, et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1600-8.



# BÖLÜM 5

## Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Klinik, Laboratuvar

- Doç. Dr. Narin NASIROĞLU İMGA
- Prof. Dr. Dilek BERKER

### Özet

Tiroid nodülü, tiroid bezi içinde yapısal değişiklik sonucu oluşan ve çevresinden kıvam olarak farklı yapıda olan yuvarlak veya oval oluşumlardır. Çoğunlukla benign karakterde olup asemptomatiktir. Ancak semptomların olmaması maligniteyi ekarte ettirmemektedir. Anamnez alınırken hastanın kendisinde ve ailesinde tiroid hastalığı veya kanser öyküsü, baş veya boyuna radyoterapi öyküsü, boyun ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, nefes darlığı, iyot içeren ilaç veya madde alımı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede tiroid bezi ve boyun lenf nodlarının iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Nodülün büyüklüğü, kıvamı ve sayısı kaydedilmelidir. Nodül saptanması durumunda tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü yapılması gerekmektedir. Eğer TSH değeri düşük saptanırsa serbest T3 ve T4 ölçülmelidir. Graves hastalığından şüphelenildiğinde veya tanı koymada zorluk yaşandığında TSH reseptör antikoru ölçümü yapılması önerilmektedir. TSH değeri yüksekse serbest T4 ölçülüp santral hipotiroidi (sekonder, tersiyer) ekarte edildikten sonra kronik tiroidit tanısı açısından antitroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) ölçülmelidir. Anti-tiroglobulin antikoru ise anti-TPO normal olanlarda ölçülmelidir. Tiroid nodülü saptananlarda tiroglobulin ölçmenin yararı yoktur. Serum kalsitonin düzeyinin rutin olarak ölçülmesi halen tartışmalı bir konudur. Bethesda kategorisine göre indetermine nodüllerde, tekrarlayan yetersiz biyopsilerde, ayrıca ailesel medüller tiroid karsinomu veya multipl endokrin neoplazi tip 2 gibi klinik şüphesi olan hastalar için serum kalsitonin bakılabilir. Hastada nodüle eşlik eden paratiroid adenomu varsa serum kalsiyum ve parathormon değeri ölçülmelidir. Tiroid nodülü şüphesinde veya başka görüntüleme tetkikinde (BT, MR, PET) tesadüfen saptanan nodüllere tanısal amaçlı tiroid ultrasonu yapılmalıdır. Ultrasonografik olarak değerlendirilip kriterleri uygun olan nodüllere ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılması gerekmektedir. Moleküler belirteçler benign ve malign ayırımı için son yıllarda kullanılmaya başlanan yöntemlerdir. Ancak maliyet etkin olmaması, yapılan çalışmaların kanıt düzeyinin düşüklüğü ve takip sürelerinin kısa olması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir.

Tiroid nodülü, tiroid bezi içinde bir veya birkaç alanda yapısal değişiklik sonucu aşırı büyüme ile karakterize, çevresinden kıvam olarak farklı olan yuvarlak veya oval oluşumlar olarak nitelendirilir. Genellikle elipsoid yapıdadırlar. Tiroid bezi içerisinde tek (soliter) veya birden fazla sayıda (multiple) olabilir. Çoğunlukla tesadüfen saptanıp herhangi bir semptom oluşturmamaktadır. Prevalansının iyot eksikliği derecesi ile göreceli olarak arttığı bilinmektedir. Nodüller günümüzde çoğunlukla hekimin rutin fizik muayenesinde, hastanın boynundaki şişliği fark edip hekime başvurmasıyla veya hastanın kendi isteği üzerine nodül olup olmadığını öğrenmek için yapılan tiroid ultrasonografisi (USG) ile saptanmaktadır. Ayrıca boyun için başka bir nedenle yapılan USG, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) veya pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemi sırasında da rastlantısal olarak görülebilmektedir. Palpasyon ile daha çok 1 cm üzerindeki nodüller tespit edilebilmektedir. Klinik olarak tespit edilemeyen ve sadece görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen tiroid nodülleri sağlıklı kişilerde %68 oranında bulunmuştur (1). Genel popülasyonda palpasyonla ve ultrasonografi ile tespit edilen nodül prevalansı cinsiyete ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada palpasyonla tek nodül saptanan kişilerin %50 sinde USG ile multiple nodüller olduğu tespit edilmiştir (2). Bu nedenle palpasyonla tek nodül tespit edilirse bile USG ile birden fazla sayıda nodül tespit edilebileceğinden nodül taramalarında ultrasonografik yöntem kullanılması tercih edilmelidir. Toplumda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda nodül sıklığının palpasyon, ultrasonografi ve otopsi serileri verilerine göre değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. İyot yeterli bölgelerde palpasyonla kadınlarda %6, erkeklerde ise %1.5 civarında tiroid nodülü saptanmıştır (3). Diğer taraftan randomize olarak seçilen kişilerde bakılan tiroid USG verilerinde kişilerin %19-67' sinde tiroid nodülü olduğu belirlenmiştir. Otopsi serilerinde vakalarda %37-57 oranında tiroid nodülü olduğu ve bu nodüllerin yaklaşık olarak %50' sinin 2 mm' den daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Türkiye' de, iyot eksikliği olduğu bilinen bir bölgede yapılan çalışmada 20 yaş üzeri erişkinlerde nodül prevalansı %26.5 olarak

saptanmıştır. Çalışmanın yaş grubu analizinde, en düşük oran 20-29 yaş grubunda (%12.5) olup, yaşla birlikte nodüllerin görülme sıklığı artmış ve 70 yaş üzeri grubunda en yüksek seviyeye (%38.4) ulaştığı tespit edilmiştir (4). Boyun BT ve MR incelemelerinin analiz edildiği bir çalışmada insidental tiroid nodüllerinin prevalansı %16 olarak bildirmiştir (5).

Nodüller zaman içerisinde spontan olarak küçüldüğü gibi boyutu aynı kalabilmekte veya büyüyebilmektedir. Nodül boyutu ile malignite oranı ilişkili bulunmuştur. Nodül büyümesi genellikle çok hızlı olmayıp yıllık büyümenin 1-3 mm civarında olması beklenmektedir. Bu nedenle hızlı büyüyen nodüller malignite yönünden dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Nodül boyutu arttıkça malignite ihtimali artmasına rağmen küçük nodüller de önemsiz kabul edilip takipten çıkartılmamalıdır. Küçük nodüller eğer ultrasonografik olarak malignite kriterlerine sahip ise biyopsi açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Cerrahi olmayan serilerde tüm tiroid nodüllerinin % 4-6.5 kadarını tiroid kanserinin oluşturduğu tespit edilmiştir (6,7). Bu nedenlerden dolayı tiroid nodülü tespit edildikten sonra tanıdaki başlıca amaç malignite olasılığını ekarte etmektir.

## Patogenez

Nodüler guatr oluşumundaki etiyolojik faktörler henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. İyot eksikliği endemik guatr için bilinen en önemli etiyolojik nedendir. Tiroid nodüllerinin sıklığı iyot alımı yeterli olan bölgelerde %1-2 oranında iken alımın yetersiz olduğu bölgelerde %15-22 oranındadır. Doğal guatrojen olan bazı besinler nodül oluşumuna katkı sağlamaktadırlar. Bu besinlerden olan turpgillerden en çok bilinenleri kara lahana, şalgam, mısır ve soya fasulyesi olup aşırı tüketilmeleri guatr ve nodül oluşumuna neden olmaktadır. Tütün kullanımı ve özellikle hafif iyot yetersizliği olan bölgelerde sigara içmek etiyolojide suçlanmaktadır. Obezite ve metabolik sendrom varlığı tiroid nodülü sayısında ve boyutunda risk artışı ile doğru orantılıdır. Oral kontraseptif gibi bazı ilaçlar, alkol tüketimi, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) düzeylerinin

artmış olması, gebelik sayısı, doğum yapma sayısı, stres, eser element eksikliği, enfeksiyonlar (özellikle gram negatif bakteriler), nitrit, tiyosiyanat ve radyasyona maruz kalma gibi çevresel etkenler tiroid nodülleri için iyi bilinen risk faktörleridir. Tiroid nodülleri için malignite potansiyelini arttıran bazı risk faktörleri mevcuttur (Tablo 1). Nodül görülme sıklığı yaşla beraber arttığından çocuklarda tiroid nodülü görülmesi daha azdır. Bu nedenle çocuklarda görülen nodüllerin malignite ihtimali erişkinlerinkinden iki kat daha fazla olmaktadır. Nodülü olan hastalarda tiroid kanseri oranı cinsiyet dağılımına göre bakıldığında kanser oranı erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla saptanmıştır (%8'e karşın %4). Ayrıca, 30 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük erişkinlerde 30-60 yaş aralığındaki erişkinlere oranla tiroid kanseri görülme sıklığı daha fazla görülmüştür (8). Baş ve boyuna radyoterapi öyküsü olanlarda ve kemik iliği veya solid organ nakli yapılmış olanlarda kanser insidansı artmıştır. Ailede tiroid kanseri öyküsü olanlarda da kanser riskinin arttığı tespit edilmiştir.

Genetik faktörlerden tiroglobulin, TPO ve Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> simporter (NIS) genlerinde moleküler defektler hipotiroid guatlarda saptanmıştır. Ayrıca 14q kromozomunda MNG-1 ve Tiroid stimulan hormon (TSH) reseptör gen gibi endojen faktörlerde etiolojide kompleks olarak rol oynarlar (9). Bu faktörlerden hangisinin nodül oluşumunda daha etkili olduğu henüz aydınlatılamamıştır.

Tablo 1	Tiroid Nodülünde Malignite Potansiyeli Riskini Arttıran Özellikler
	Çocuklar
	30 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük erişkinler
	Erkek cinsiyet
	Baş ve boyun bölgesine radyoterapi öyküsü
	Ailede medüller tiroid karsinomu, multipl endokrin neoplazi tip 2 veya papiller tiroid karsinomu öyküsü
	Nodülün hızlı büyümesi
	Palpasyonla sert ve fikse nodül varlığı
	Boyunda lenfadenopati varlığı
	Kalıcı disfoni, disfaji veya dispne

Ancak iyot yetersizliği en önemli neden gibi görünmektedir. Tiroid nodülü saptanan bireylerin çocuklarında klasik genetik geçiş saptanmamıştır. Monozigotik ve dizigotik ikizler ile ilgili yapılan çalışmalarda basit guatr görülme yaygınlığı her iki grupta benzer bulunmuştur. Genetik faktörler, kadınlarda basit guatr etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır; ancak çevresel faktörler de önemlidir (10).

Diferansiye (papiller ve folliküler) tiroid kanserine sahip bireylerde %5-10 oranında aile hikayesi mevcuttur. Ailesel formlar daha agresif seyretmektedir. Tiroid nodülünden sorumlu olan bazı genler Tablo 2 de verilmiştir. Hastanın geçmişi sorgulanırken çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyoterapi veya iyonize radyasyona maruz kalma, kemik iliği nakli için yapılan tüm vücut ışınlanması, birinci derece akrabalarda tiroid kanseri veya tiroid kanseri ile beraber görülebilen sendromların mevcudiyeti (Cowden sendromu, familiyal adenomatöz polipozis, Carney kompleksi, Multipl Endokrin Neoplazi tip 2 vb.) olup olmadığına dikkat edilmelidir.

**Tablo 2** Tiroid Nodülünden Sorumlu Genler

Tg geni 8. kromozomunda nokta mutasyonu
Kromozom 14 de multinodüler guatr-1 geni (MNG-1)
TSH reseptör geni
Sodyum iyot transporter (NIS) geni

## Klinik

Genellikle nodüller insidental olarak saptanmaktadır ve hastaların büyük çoğunluğunda semptom vermezler. Hastadan anamnez alınırken şu veriler kaydedilmelidir;

- Yaş, cinsiyet
- Vücut kitle indeksi
- Metabolik sendrom varlığı
- Kendisinde veya ailesinde tiroid hastalığı veya kanser öyküsü
- Akromegali öyküsü
- Baş veya boyuna radyoterapi öyküsü gibi radyasyona maruz kalma



- Boyun kitlesinin büyüme hızı
- Ön boyun ağrısı
- Disfoni, disfaji veya dispne
- Hipertiroidi veya hipotiroidi belirtileri
- İyot içeren ilaçların veya takviyelerin kullanımı
- Tütün kullanımı
- Stres

Tiroid nodülleri genellikle ağrısız olup çoğu hastada sessiz bir klinik seyir olmaktadır. Ancak nodül içi kanama oluşması durumunda veya nodülün ani büyümesine bağlı tiroid kapsülünün ve cildin gerilmesine bağlı ağrı ve hassasiyet oluşabilir. Subakut granümatöz tiroiditte ağrı genellikle tiroid bezinde olmasına rağmen nadiren tiroid nodülünde de ağrı başlayabilir ve klinik tablo çok ağrılı seyredebilmektedir. Büyük toksik adenomlarda radyoaktif iyot tedavisinden sonraki ilk 10 gün içerisinde radyasyonun yol açtığı tiroidite bağlı olarak hafif ve geçici bir ağrı oluşabilmektedir. İnceleme için yeterli ışık varlığında hasta başı hafif derecede ekstansiyonda iken değerlendirilmelidir. Boyun ön tarafında tiroid lojunda şişlik, renk değişikliği ve asimetri olup olmadığı tespit edilmelidir. Daha sonra hastaya yutkunması söylenerek kas hareketleriyle görünür hale gelebilecek nodül olup olmadığı saptanmaya çalışılmaktadır. Dev nodüller uzak mesafeden bakmakla bile gözle görülebilir ve boyunun büyük bir kısmını kaplayabilir (**Resim 1**). Boyun hiperekstansiyonda iken çok sayıda nodül olduğu tespit edilebilir (**Resim 2**). Bazı durumlarda boyun ön ve yan bölgelerine doğru hızlı büyüyen dev tiroid nodülleri tespit edilebilmektedir. Palpasyonla tiroid nodülünü tespit etmek ultrasonografik yöntemle göre daha az hassastır. Palpe edilen nodüllerin kıvamları da farklılık gösterebilmektedir. Yumuşak, elastik sert, sert ve çok sert gibi farklı kıvamda nodüller olabilmektedir. Palpasyonla genellikle malign tiroid nodülleri daha az elastik veya sert olmasına karşın kolloid yapıdaki nodüller daha yumuşaktır. Ancak malign bir nodül nadiren yumuşak kıvamda da olabilmektedir. Palpe edilemeyen nodüller aynı boyuttaki palpabl nodüller ile aynı oranda malignite riski taşıyabilmektedir. Bununla birlikte nodülün büyüklüğü, yeri, hastanın boyun yapısı palpasyonla nodülün belirlenebilmesinde önem taşımaktadır. Örneğin nodül tiroid bezinin ön



**Resim 1:** Boyun ön bölgesini kaplayan tiroid nodüllerinin dıştan görünüşü



**Resim 2:** Boyun hiperekstansiyonda iken daha belirgin olarak görülen çok sayıda tiroid nodülleri

kısımında veya istmusta ise ve intratorasik bölgede yer almıyorsa, tiroid bezinin arka kısmındaki veya intratorasik yerleşimli nodüllere göre daha kolay palpe edilebilir. Ayrıca boyun yapısı kısa, yağ dokusu fazla ve sternokleidomastoid (SCM) kası kalın olan kişilerde palpasyon ile tiroid nodülünü saptamak daha zordur. Günümüzde ultrasonografik olarak malignite kriterlerinin daha fazla önem kazanması sebebi ile fizik muayenede tespit edilen nodül kıvamı tanı bakımından çok önemli ve güvenilir bir kriter taşımamaktadır. Tiroid bezi palpasyon muayenesinde birkaç farklı teknik olmakla birlikte genel olarak tercih edilen yöntem ön taraftan muayene şeklindedir. Arka taraftan muayene yöntemine kıyasla ön taraftan muayene edildiğinde tiroid bezi muayene esnasında

hekim tarafından görülüp anormal durumlar varsa kaydedilebilmektedir. Genel prensip olarak hasta oturur pozisyonda iken önünde durularak sağ ve sol el 2., 3., 4. ve 5. parmaklar SCM kasının başlangıç noktasına denk gelecek şekilde tutulup her iki el 1. parmakları (başparmak) tiroid bezi lujunda tutularak muayeneye başlanır. Sağ başparmak ile hastanın sol tiroid lobu sabitlenerek sol başparmak ile sağ tiroid lobu büyüklüğü ve kıvamı belirlenip sonrasında önce hafif basınçla sonra basınç artırılarak küçük dairesel hareketlerle nodül var olup olmadığı açısından değerlendirilir. Aynı şey sağ lob palpasyonu için sol başparmakla yapılır. Nodül varlığında boyutu, kıvamı, yeri ve ağırlı olup olmadığı da kaydedilmelidir. Tiroid nodülü saptanan kişilerde santral bölge, sağ ve sol servikal bölgelerdeki lenf nodularının muayenesi de dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Boynu kısa ve obez olan bireylerde palpasyon ile nodül saptanması zorlaşabilmektedir.

Palpasyona göre tiroid muayenesi için genellikle **Pan American Health Organization (PAHO)** guatr derecelendirilmesi en sık kullanılan ve daha uygun olan yöntemdir.

**Derece 0:** Görülen veya palpasyonla tespit edilen guatr yok

**Derece 1a:** Görülen guatr yok ancak sadece palpasyonla tespit edilen guatr

**Derece 1b:** Boyun hafif ekstansiyonda iken görülen ve palpasyonla tespit edilen guatr

**Derece 2:** Boyun normal pozisyondayken görülebilen guatr

**Derece 3:** Uzaktan bile görülüp tespit edilebilen guatr

Diğer bir sınıflamada **WHO (Dünya Sağlık Örgütü)** sınıflamasıdır. Bu sınıflama pratik olmasına karşın klinik olarak yetersiz kalmaktadır.

**Derece 0:** Görülebilen veya palpable bir guatr yok

**Derece 1:** Görülebilen bir guatr yok ancak palpasyonla tespit edilen bir guatr var

**Derece 2:** Boyun normal pozisyondayken tespit edilen guatr var

Günümüzde her ne kadar ultrasonografik yöntem nodül saptamada daha duyarlı olmasına karşın var olan nodülün tiroid bezi ve nodülün

kıvamı, hareketli olup olmadığı gibi özellikleri ancak palpasyonla belirlenebileceğinden fizik muayene ihmal edilmemelidir. Tiroid bezi sıklıkla yumuşak veya lastik kıvamındadır ancak nadiren de sert olabilmektedir. Anaplastik tiroid kanseri ve Riedel tiroiditinde tiroid bezi sert olarak karışımıza çıkabilmektedir. Dev nodüller dışarıdan palpe edilebilir ve substernal bölgeye uzanabilir. Kolların başın yukarısına kaldırılmasıyla beraber yaklaşık bir dakika sonra yüzde kızarma, fenalaşma ve boyun damarlarında genişleme görülebilir. Bu bulgu juguler venöz akım obstrüksiyonu nedeni ile oluşmakta olup 'Pemberton işareti' olarak adlandırılır. Bazı nodüllerin nadiren yol açtığı rekürren laringial sinir tutulumuna bağlı vokal kord paralizi gelişmesi ve seste kabalaşma olabilir. Retrosternal bölgeye uzanım gösteren tiroid bezi veya bazı dev nodüllerde juguler çentikte dolgunluk görülebilmektedir. Dev nodüller buldukları tarafta büyük bir alan kapladıklarından direk grafide trakeayı karşı tarafa ittikleri gözlemlenebilir (**Resim 3**). Fizik muayenede sert ve hareket etmeyen sabit nodül olması, boyunda obstrüksiyon bulguları, lenfadenopati varlığı ve vokal kord paralizi hızlı büyümesi ve ses kısıklığı nodülün malignite olasılığını arttırmaktadır.

Sadece inspeksiyon ve palpasyonla tespit edilen nodül prevalansı %3-7 iken ultrasonografik tetkiklerde bu oranın %70 civarında olduğu unutulmamalıdır. Palpasyonla tespit edilen nodül için ultrasonografik inceleme yapılması gerekmektedir. Tiroid nodülü varlığında nodül sitolojik inceleme açısından değerlendirilmeli ve eğer kriterler karşılanıyorsa malignite ekarte edilmesi için mutlaka tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) yapılması gerekmektedir.

## Laboratuvar

Fizik muayene ile tiroid fonksiyon bozukluğunun belirlenmesi zor olabileceği için nodül saptanması durumunda tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak yapılması gerekmektedir. Laboratuvar tetkiki yapılırken klinik beklentinin esas alınması gerektiğinden ön tanıya yönelik olarak hastalık tanısına ulaşabilmek için gereksiz tetkiklerden kaçınılmalıdır. Gerekli olan tetkikleri öncelikli olarak istemek akılcı olan yaklaşımdır. Buna yönelik olarak

birtakım algoritmalar geliştirilmiştir. Klinisyenler tiroid nodülü olan hastaları değerlendirirken bu algoritmayı göz önünde bulundurmalıdır (Şekil 1)

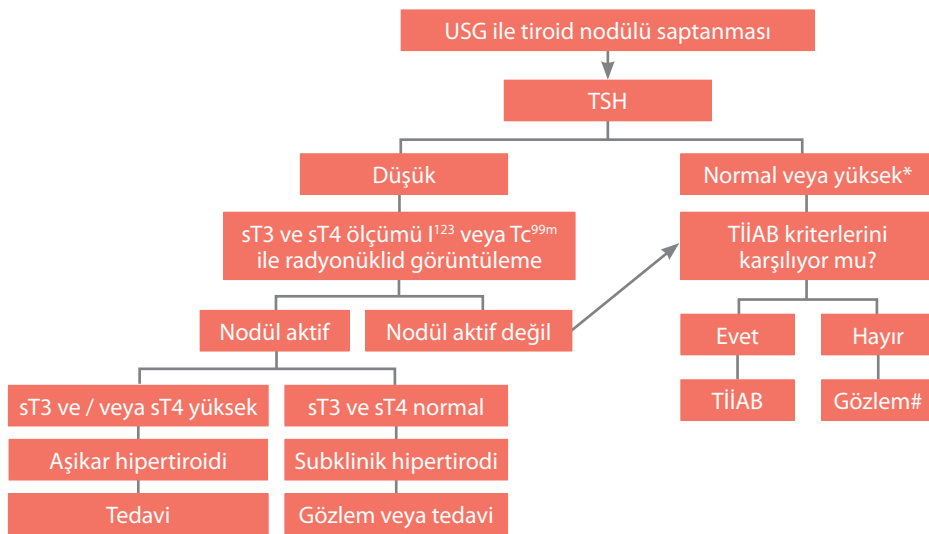


**Resim 3:** Boyundan intratorasik bölgeye doğru büyümiş olan tiroid nodülü sonucu boyun grafisinde trakea sağa doğru itilmiş olarak görünmektedir

## Serum TSH

Başlangıçta mutlaka tüm hastalarda bakılmalıdır (11). Eğer TSH değeri normalin altında ise hipertiroidizm değerlendirilmesi için serbest T3 (tiroksin) ve serbest T4 (triyoditironin) bakılması gerekmektedir. Ancak günümüz yoğun poliklinik şartlarında ve hasta ve hekim için zaman kaybı gibi faktörler göz önüne alındığında serbest T3 ve serbest T4 özellikle tirotoksikoz düşünülen hastalarda TSH ile beraber istenmektedir. Nodülün hiperaktif (tutulmuş nodülü çevreleyen normal tiroid dokusundan fazla), izoaktif (tutulmuş nodülü çevreleyen tiroid dokusu ile aynı) veya hipoaktif (tutulmuş nodülü çevreleyen tiroid dokusundan daha az) özelliğini saptamak için tiroid sintigrafisi yapmak gerekmektedir. Soliter tiroid nodülü olanlarda yaklaşık olarak %10 oranında TSH değerinin baskılı olduğu saptanmıştır (12). Ayrıca Graves hastalığından şüphelenilmesi durumunda TSH reseptör antikoru bakılmalıdır.

Serum TSH değeri yüksek ise santral hipotiroidiyi ekarte etmek amacıyla serbest T4 istenmelidir. Serbest T4 değeri normal ise Hashimoto tiroiditi tanısını doğrulamak için serum anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoru bakılması gerekmektedir. Anti-TPO normal aralıkta ise ve ultrasonografik özellikler kronik tiroiditi



**Şekil 1:** Tiroid nodülü saptanması durumunda yaklaşım

USG: Ultrasonografi TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sT3: serbest triiyodotironin sT4: serbest tiroksin

\* TSH değeri referans aralığından yüksek olan hastalar hipotiroidizm açısından değerlendirilmelidir.

# TİİAB kriterlerini karşılamayan hasta periyodik USG açısından takip edilmelidir. Değerlendirme nodülün USG özelliklerine göre 6-24 ay aralıklarla yapılmalıdır.

desteklemiyorsa anti-tiroglobulin (anti-Tg) bakılması gerekmektedir.

Öte yandan serum TSH konsantrasyonunun, tiroid nodülü için maligniteyi öngörmede bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda tiroid kanseri tespit edilen hastalarda daha yüksek bir TSH değeri ile daha ileri bir kanser evresi arasında ilişki bulunmuştur (13,14).

### Serum Tiroglobulin (Tg) Ölçümü

Nodüllerin değerlendirilmesi yapılırken rutin serum Tg ölçümünün yararı yoktur. Serum Tg düzeyleri, nodülü olan veya olmayan sağlıklı bireylerde ve birçok tiroid hastalıklarında yüksek saptanabilir. Tiroid kanseri taraması için duyarlı olmayan ve özgül olmayan bir testtir. Ancak nodül varlığında boyun USG ile tespit edilen şüpheli lenfadenopati varlığında lenf bezinden alınan İİAB yıkama sıvısında Tg washout değerinin yüksek olması diferansiye tiroid kanserlerinin lenf metastazını saptamada yararlıdır. Ayrıca ATA kılavuzunda tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirilmesinde rutin serum Tg ölçümü yapılması önerilmez. Ancak tiroid kanseri nedeniyle cerrahiye gidecek hastalarda preoperatif Tg ölçümü yapılması düşünülebilir (15). Anti-Tg antikoru pozitif olanlarda Tg değerinin düşük yada normal çıkabileceği unutulmamalıdır.

### Kalsitonin

Serum kalsitonin ölçümünün tiroid nodülleri olanlarda rutin olarak ölçülmesi hala tartışmalı bir konudur. Maliyet-etkin olmadığını değerlendiren görüşler olmasına rağmen son yıllarda bazı merkezlerde rutin istenmesi ağırlık kazanmıştır. Serum kalsitonin değerinin yüksek saptanması C hücre hiperplazisi olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle medüller tiroid kanseri (MTK) varlığında veya olası gelişebilecek MTK saptanmasına yardımcı olabileceğinden ve buna yönelik tetkik ve tedavi yapılmasına olanak sağlaması açısından

faydalıdır. Örneğin tiroid nodülü nedeniyle operasyona gidecek hastalarda operasyon öncesi saptanan kalsitonin yüksekliği mevcutsa metastaz yapmadan yakalanma ihtimali daha yüksektir. Diğer taraftan TİİAB sonucu MTK saptamada yeterince hassas bir yöntem değildir ve bu hastalarda serum kalsitonin ölçümü yüksekliğinin medüller tiroid kanserini erken evrede yakalamada daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Medüller tiroid kanserinin metastaz ihtimalinin yüksek olması göz önünde bulundurulduğunda operasyon patoloji sonucunun MTK olması halinde ikinci operasyon gerektiği durumlarda morbidite ihtimalinin arttığı ve maliyet etkin olmadığı bilinen bir gerçektir. Bu nedenle operasyon öncesi kalsitonin ölçümü yapılmayan hastalarda operasyon sonrası patolojinin MTK ile uyumlu olması durumunda operasyon öncesi yapılması yararlı bir tetkik olarak gözükmektedir.

Serum kalsitonin ölçümü bir dizi prospektif, randomize olmayan çalışmada değerlendirilmiştir. Tarama amaçlı serum kalsitonin kullanımının C-hücre hiperplazisi ve erken evre MTK saptanmasında ve böylece toplam yaşam süresinin uzamasında faydalı olabileceği saptanmıştır. Ancak serum kalsitonin ölçümü değerlendirilirken kalsitonin ölçümünü yükseltebilecek bazı hastalıklar ve ilaçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Yanlış yüksek kalsitonin değerlerine hiperkalsemi, hipergastrinemi, nöroendokrin tümörler, böbrek yetmezliği, papiller ve foliküler tiroid karsinomları ve kronik otoimmün tiroiditli hastalarda rastlanabilir (16). Serum kalsitonin ölçümünün 10-100 pg/ml arasında olduğu değerlerde pentagastrin stimülasyon testi yapılması önerilmektedir (böbrek yetmezliği ve proton pompa inhibitörü kullanımı dışlandıktan sonra). Yapılan çalışmaların çoğu, pentagastrin stimülasyon testinin özgüllüğü artırdığını göstermektedir. Ancak pentagastrinin birçok ülkede temin edilmesi çok zor olduğundan duyarlılık, özgüllük, ölçüm performansı ve maliyet-etkinlik açısından incelenmesine henüz çözüm bulunamamıştır. Bu nedenle bazı merkezlerde uzun veya kısa kalsiyum uyarı testleri kullanılmaktadır.

Serum kalsitonin değerleri stimülasyon olmaksızın 100 pg/ml' den fazla ise, medüller tiroid

kanseri ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Hastalarda ailesel MTK, MEN-2 öyküsü varsa kalsitonin yüksekliği saptanması MTK olabilme ihtimalini akla getirir. Tiroid cerrahisi yapılmadan önce primer hiperparatiroidizm ve feokromostioma açısından araştırma yapmak gerekmektedir. Bazı görüşler ise serum kalsitoninin, MTK aile öyküsü olmayan hastalarda rutin olarak ölçülmesini önermemektedir. Çünkü medüller tiroid karsinomuna tiroid nodülü olan her 250 hastanın sadece 1 tanesinde rastlanmaktadır (17). Bununla birlikte serum kalsitonin ölçümünün yüksek yanlış pozitiflik oranı (%59 ve daha fazla) bulunmaktadır. Buna karşın bazı çalışmalarda nodüler tiroid hastalığı olanlarda daha erken bir aşamada MTK teşhisi koymak ve sağ kalımı iyileştirmek için rutin olarak kalsitonin ölçülmesi gerektiği önerilmiştir (18,19). Tüm bunlara ilaveten literatürde kalsitonin salgılamayan MTK olguları bildirilmiş olup ve böyle vakalarda yanlış negatif sonuçlar ile karşılaşılabilme olasılığı mevcuttur (20).

## Moleküler Belirteçler

Tiroid nodülü İİAB sonucunun indetermine olması önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon (Bethesda III), folliküler neoplazi şüphesi (Bethesda IV) ve malignite şüphesi (Bethesda V) kategorilerini içerir. İndetermine olan nodüllerde malignite riskinin %5-75 arasında değiştiği bilinmektedir (21,22). İndetermine nodüllerde gereksiz cerrahi yapılması ve malign saptanan nodüllerde cerrahinin tipini belirlemek gibi zorluklar yaşanabilmektedir. Yeni yöntemler olan moleküler belirteçler klinisyenlere yardımcı olması amacıyla geliştirilmiştir. Bu amaçla MAPK ve PI3KCA/AKT yollarında görev alan moleküler belirteçlerin kullanılmaya başlanmasıyla nodülün prognozu hakkında fikir edinilmesine başlanmıştır. Özellikle BRAFV600E, PAX8-PPAR $\gamma$ , RET-PTC ve RAS gibi somatik mutasyon analizlerinin saptanması nodülün malign olup olmadığı hakkında fikir verebilmektedir. Ancak folliküler neoplazmlarda yanlış negatiflik oranları yüksektir. Bu testin daha sonraki bir versiyonu olan, ThyroSeq v2 kullanılmış ancak istenilen performans elde edilememiştir. Üçüncü versiyon olan ThyroSeq v3

bazı ülkelerde ticari olarak temin edilebilmekte olup gen ekspresyonuna ilaveten 112 adet tiroid ile ilişkili genin mutasyon, insersiyon ve delesyon, füzyon ve varyasyonlarının kopya sayısını test eder. Çok merkezli bir çalışmada TİİAB sonucu Bethesda III ve Bethesda IV olan nodüller için sırasıyla duyarlılığı %91 ve %97 iken özgüllüğü %64 ve %68 olarak bulunmuştur (23). Ayrıca TİİAB örneklerinden elde edilen hücrelerdeki mRNA aracılığıyla Gene ekspresyon classifier (GEC) genlerin ekspresyonu ölçülmektedir. Duyarlılığı %92, özgüllüğü %52 olup yanlış negatiflik oranı %1.4 olarak saptanmıştır. Çalışmalardaki kanıtların yeterli olmaması ve sınırlı takip süresi nedeniyle kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu nedenle GEC ile benign olduğu belirlenen nodüllerin yakın takip edilmesinde yarar vardır. Karbonhidratlara bağlı bir lektin olan Galectin-3 molekülünün hücre büyümesi, apoptozis ve tümör oluşumunda rolünün olduğu bilinmektedir. Bu nedenle malign ve benign nodül ayırımında kullanılmaya başlanmıştır. Duyarlılığı %93, özgüllüğü %82 olmasına rağmen daha düşük maliyetli olması nedeniyle bazı klinisyenler tarafından tercih edilmektedir.

Son yıllarda klinisyenler yeni yapılan çalışmaların veri sonuçlarını gözlemleyerek moleküler belirteçleri giderek daha yaygın kullanmaya başlamışlardır. Ancak yeterli veri olmadığından ve güvenilirlikleri çok yüksek olmadığından halen rutin kullanımda yer almamaktadırlar. Moleküler belirteçler gelişme aşamasında olup kılavuzlarda henüz yerini almamışlardır. Yapılan bir çalışmada TİİAB sonucu Bethesda III ve Bethesda IV gibi şüpheli olan nodüllerde kullanımı ile ilgili bir algoritma geliştirilmiştir. Başlangıçta daha yüksek duyarlılığa sahip testlerin kullanılması (GEC gibi) negatif saptanırsa nodülün izlenmesi pozitif saptanırsa yüksek özgüllüğe sahip testlerin kullanılması (BRAF, RAS gibi) ve buna göre cerrahi tipine karar verilmesini önermişlerdir (24). Sonuç olarak bu testlerin benign ve malign sitolojik özellikleri olan nodüllerde bakılması önerilmemekle beraber indetermine nodüllerde bakılması daha uygun görünmektedir. Sitopatoloğun deneyimi, hastanın özellikleri ve o popülasyondaki malignite prevalansı moleküler testler için negatif prediktif değerleri ve pozitif prediktif değerleri etkiler. Bu durumda BRAF ve RET / PTC ve temin

edilebiliyorsa PAX8 / PPAR $\gamma$  ve RAS mutasyonlarının tespitini saptayan yöntemler nodüler tiroid hastalığı ve tiroid kanseri olan hastaların teşhis ve tedavisinde umut verici olduğundan tercih edilmelidir. Günümüzde bu moleküler yöntemlerle ilgili deneyimler sınırlı kalmaktadır ve hiçbir testin mükemmel duyarlılığı ve özgüllüğü yoktur. Testleri kullanmak isteyen klinisyenlerin bu genetik tanı yöntemlerini uygun bir şekilde kullanması ve kullanımlarını destekleyen verilerin sınırlamaları konusunda bilinçli olmaları önerilmektedir. Kanıta dayalı öneriler oluşuncaya kadar, bu yöntemlerin kullanımının belirlenmesi klinik duruma göre değerlendirilmelidir. Cerrahinin tipi açısından bu testlerin tercih edilip edilemeyeceğini önermek için henüz yeterli deneyim ve kanıt mevcut değildir (25).

## İİAB Tekniği

Tiroid USG için yüzeysel dokuda daha yüksek çözünürlük sağladığından yüksek frekanslı (8-18 mHz) problar tercih edilmektedir. Tiroid nodüllerinden sitolojik veya histolojik inceleme için örnekleme kalın veya ince iğne aspirasyonu, tru-cut biyopsi iğnesi, ince iğne kılcal damar örnekleme gibi birkaç farklı teknikte yapılabilir. En yaygın kullanılan yöntem İİAB olup sitolojik inceleme için doku numunelerinin alındığı basit, ucuz ve güvenilir bir işlemdir. İşlem öncesi bilgilendirilmiş hasta onam formu okutularak imzalı onam alınması gerekmektedir. Genellikle hasta standart bir muayene masasında yatar pozisyonunda iken boyun ekstansiyonunu arttırmak için omuzlarının altına bir yastık yerleştirilir. İşlem sırasında yutkunmaması ve konuşmaması için hasta önceden tembihlenir. Lokal anestezi kullanılarak (lidokainli krem veya jet enjektör) veya kullanılmadan genellikle 25 gauge (23-27 gauge) iğne ile yapılmaktadır. Biyopsi yapılacak nodülün cilt bölgesi alkol ile temizlenir. Ultrason eşliğinde biyopsi yapılacak nodül belirlenip USG probuna paralel veya hafif açılı şekilde iğne ucu cilde batırılıp iğne shaftının görüntüsü ekrandan tespit edildikten sonra nodül içine girilir. İğne ucu USG ekranında parlak bir şekilde görülür ve ilerletilerek takip edilir. Nodülün içinde 4-5 kez geçiş yapılarak hareket ettirilerek gerekirse 10 ml' lik bir

şırınga ile aspirasyon işlemi yapılır. Aspirasyonun nodülün solid kısmından yapılması aspirat sıvısından daha fazla hücre elde edilmesini sağlamaktadır. Nodül içerisinden aspire edilen aspirat sıvısı hızlı el hareketleri ile yavaşça doğrudan mikroskop lamalarında yayılır. TİİAB yapılacak her nodüle nodül büyüklüğüne göre bir veya birkaç defa bu şekilde giriş yapıp işlemler tekrarlanır. Deneyimli hekimler tarafından yapılırsa solid nodüllerden %90-97 oranında yeterli örnekleme elde edilebilmektedir.

Antikoagülan veya antiagregan kullanımı durumunda nodül içine daha kolay kanama riskinden dolayı elde edilen hücre aspirat sıvısının kanlı olma ihtimali artmaktadır. Buna bağlı olarak incelemede yeterli hücre bulunamayacağından nodülün nondiagnostik olarak raporlanma olasılığı artmaktadır. Bu nedenle antiagregan kullanan hastalarda ilaç kesilebiliyorsa güvenli aralıkta olmak için ideal olarak 5-7 gün öncesinden ilaç kesilmesini öneren görüşler mevcut olmakla beraber ilacın kesilmesine gerek olmadan işlem yapılabileceğini belirten görüşler de mevcuttur (26,27). Bazı klinisyenler INR<2 olduğu zaman yada INR normal aralıkta ise hastalara biyopsi yapılmasını önermektedir. İşlem yapıldıktan sonra 5-10 dakika süreyle nodül üzerine basınç uygulanmasını ayrıca işlemden 15-30 dakika sonra USG ile kanama kontrolü yapılması önerilmektedir. Yeni nesil antikoagülanlar olan rivaroxaban, apixaban ve dabigatran kullanan hastalarda işlem öncesinde ilaç kesilmesi önerilmemektedir.

Ayrıca tiroid lojunda bazı lezyonlar tiroid nodülü ile karışabilmektedir. Hastaların ayırıcı tanısı yapılırken bunlar göz önünde bulundurulmalıdır.

1. **Tiroglossal kanal kistleri:** Tiroid bezinin fetustaki oluşumu sırasında farenks tabanını tiroid bezine bağlayan tiroglossal kanal oluşmaktadır. Genel popülasyonda erişkinlerde %7 oranında kalıcı olabilmektedir (28). Tiroglossal kanal normalde zamanla kaybolmaktadır. Ancak kanal kapanmaz ve kalıcı olursa kistik bir kitlenin oluşumuna neden olabilmektedir. Bu kistlerin çoğunluğu çocukluk ve ergenlik döneminde klinik olarak dikkat çekmektedir. Ancak bir kısmı yetişkinlerde de görülebilmektedir. Tiroglossal kistlerin %90' ından fazlası orta hatta olup çoğu hyoid kemiğin altındadır

ancak tiroglossal kanal boyunca herhangi bir yerde bulunabilmektedir. Tiroglossal kanal kistleri farinksin içine boşalabilmektedirler. Nadiren zamanla enfekte olabilirler veya üzerindeki ciltte sinüsler oluşturabilir ve nadiren malign olabilirler (genellikle papiller tiroid kanseri) Bu nedenlerden dolayı tiroglossal kanal kistleri semptomatik seyir gösteriyorsa ekzizyon yapılması önerilmektedir.

2. **Paratiroid kistleri:** Nadir görülen ve genellikle tiroid lojunun çevresinde oluşan kistlerdir. Bu kistik oluşumun berrak ve akışkan olan aspirasyon sıvısındaki yüksek konsantrasyondaki paratiroid hormon seviyelerinin bulunmasıyla tanısı doğrulanmaktadır (29).
3. **Kistik higromlar:** Juguler lenf kesesi torasik kanalla birleşmediğinde gelişmektedir. Genellikle erken çocukluk döneminde görülmekte olup yutkunmakla hareket etmemektedir.
4. **Brankial yarı kistleri:** Konjenital boyun kitlilerinden olup sıklıkla birinci ve ikinci dekatta

bulguları ortaya çıkmaktadır. Genellikle üst lateral boyunda bulunur ve yutkunmakla hareket etmemektedir.

Sonuç olarak tiroid nodülüne yaklaşımda dikkatli öykü, fizik muayene, USG ile görüntüleme ve laboratuvar testleri önem taşımaktadır. Tiroid nodüllerinin çoğu benign karakterde olmasına rağmen, nodül saptanan bireylerde temel amaç tiroid malignitesi ihtimalini dışlamaktır. Bu nedenle uygun kriterleri taşıyan nodüllere İİAB yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Guth S, Theune U, Aberle J et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009; 39(8):699-706.
2. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule: comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1995;155(22):2418-23.
3. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med.* 1968;69(3):537-40.
4. Kocak M, Erem C, Deger O et al. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine.* 2014; 47(1):290-8.
5. Youserm DM, Huang T, Loevner LA et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. *American journal of neuroradiology.* 1997;18(8):1423-8.
6. Lin JD, Chao TC, Huang BY et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid.* 2005;15(7):708-17.
7. Kwong N, Medici M, Angell TE et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4434-40.
8. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med.* 1992;93(4):363-9.
9. Neumann S, Willgerodt H, Ackermann F et al. Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter-1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase, and Na+/I- symporter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3750-6.
10. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(9):3071-5.
11. Hegedüs L. The thyroid nodule. *N Engl J Med.* 2004; 351(17):1764-71.
12. Wong CKM, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. *World J Surg* 2000; 24:934-41
13. Haymart MR, Replinger DJ, Leverson GE et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809-14.
14. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW et al. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid.* 2014; 24(1):35-42.
15. Lee EK, Chung KW, Min HS et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci.* 2012; 27(9):1014-8.
16. Toledo S, Lourenço Jr DM, Santos MA et al. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(7):699-706.

17. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and the outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:163-8
18. Hahm JR, Lee MS, Min YK et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid.* 2001;11(1):73-80.
19. Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;92(2):450-5.
20. Dora JM, da Silva Canalli MH, Capp C et al. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid.* 2008;18(8):895-9.
21. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11):1341-6.
22. 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):1-33.
23. Steward D, Carty S, Sippel R et al. Clinical validation of ThyroSeq V3® performance in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multi-institutional validation study. *Thyroid.* 2017;27:A167.
24. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *The Lancet.* 2013;381(9871):1058-69.
25. Hodak SP, Rosenthal DS. Information for clinicians: commercially available molecular diagnosis testing in the evaluation of thyroid nodule fine-needle aspiration specimens. *Thyroid.* 2013;23(2):131-4
26. Abu-Yousef MM, Larson JH, Kuehn DM et al. Safety of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of neck lesions in patients taking antithrombotic/anticoagulant medications. *Ultrasound quarterly.* 2011;27(3):157-9.
27. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Systematic Review of Cases Reporting Blood Extravasation-Related Complications after Thyroid Fine-Needle Biopsy. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2010;39(5):532.
28. Kurt A, Ortug C, Aydar Y et al. An incidence study on thyroglossal duct cysts in adults. *Saudi Med J.* 2007;28(4):593-7.
29. Arduc A, Tutuncu YA, Dogan BA et al. Parathyroid cysts. *Am Surg.* 2015; 81(4):E163.





## Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Ultrasonografi ve Konvansiyonel Görüntüleme

- Prof. Dr. Bekir ÇAKIR
- Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR

### Özet

Ultrasonografi (US), tiroid bezinin ve nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir. Nodüllerin saptanmasını ve özelliklerinin belirlenmesini sağlar ve hangi nodüllerin ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile değerlendirilmesi gerektiğine karar vermede rol oynar. Ayrıca İİAB ve lokal tedaviler US eşliğinde yapılmalıdır. US ile nodüllerin boyutu, ekojenitesi, yapısı, mikro ve makrokalsifikasyon varlığı, kenar düzeni, periferik halo varlığı, biçimi ve kanlanması belirlenebilir. Bu özelliklerden hipoekojenite, mikrokalsifikasyon varlığı ve kenar düzensizliği malignite ile en çok ilişkilendirilmiş özelliklerdir. Tiroid US sırasında sadece tiroid bezinin değil, boyundaki diğer yapıların da görüntülenmesi nodüllerin ayırıcı tanısında önemlidir. Ultrasonografik olarak şüpheli bir nodül varlığında boyunda patolojik görünümlü lenf nodu saptanması veya boyundaki diğer dokularda invazyon lehine görünüm olması nodülün malign olduğunu düşündürür. US bulgularının hiçbiri tek başına malign tiroid nodülünü saptamada yeterli değildir. Bu nedenle günümüze kadar birçok yazar ve kuruluş tarafından US bulgularının kullanıldığı farklı risk sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. Bu risk sınıflamaları ile bir nodülün malign olma riskinin ve hangi nodüllerin İİAB ile değerlendirilmesi gerektiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Son yıllarda geliştirilen elastosonografi (ESG), dokuların sertliğinin kalitatif ve kantitatif değerlendirilmesini sağlayan ultrasonografik bir yöntemdir. Malign lezyonların benign lezyonlara göre palpasyonla daha sert olması esasının ultrasonografik olarak yansıtılmasını sağlar. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında son 15 yıldır kullanılan bu yöntem diğer gri-skala US bulguları ile birleştirildiğinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemenin tiroid nodüllerin rutin tanı ve takibinde yeri yoktur. Bununla birlikte preoperatif dönemde tiroid kanserine bağlı lenf nodu metastazlarının belirlenmesi, cerrahi öncesi invaziv hastalık değerlendirilmesi ve postoperatif dönemde boyunda rekürrenslerin saptanmasında US'ye yardımcı olarak kullanılabilirler.

## Giriş

Tiroid bezi, boyun orta hatta, tiroid kıkırdağın hemen altında ve trakea önünde yerleşmiş kelebek şeklinde bir organdır. Kenarlarda iki konik şekilli lobdan ve ortada bu lobları birbirine bağlayan kısa bir bant şeklinde yerleşmiş olan istmusdan oluşur. Tiroid bezi içerisinde görüntüleme ile saptanan parankimden radyografik olarak ayrı fokal anormallikler nodül olarak isimlendirilir. Tiroid nodüllerinin sıklığı yaş, cinsiyet ve bölgesel özelliklere göre değişebilir. Genel popülasyonda palpasyonla %1-5 oranında görülürken, ultrasonografi (US) kullanıldığında %19-68 oranında nodül saptandığı bildirilmiştir (1-3). Nodül sıklığı yaşla birlikte artar ve genel olarak kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir. Nodüller %7-15 oranında malign olabileceklerinden, bir kişide nodül saptandığında ilk yapılması gereken malignite riskinin değerlendirilmesidir (4). Hastanın yaşı, cinsiyeti, iyot düzeyi, aile hikayesi, radyasyona maruz kalma öyküsü ve nodülün saptanma şekli malignite riski üzerinde etkilidir.

Tiroid bezinin cilt yüzeyine yakın olması hem tiroid parankiminin hem de tiroid nodüllerinin US ile yüksek çözünürlükte değerlendirilebilmesi imkanı sağlamaktadır. Tiroid US, nodüllerin saptanmasında, takibinde, malignite riskinin ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekliliğinin belirlenmesinde ilk ve en sık tercih edilen yöntemdir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre uzaysal çözünürlüğü fazladır, iyonize radyasyona neden olmaz, rahat ulaşılabilir ve ucuzdur. Tiroid US ile nodüllerin boyutu, yapısı, ekojenitesi, mikro ve makrokalsifikasyon varlığı, kenar düzeni, periferik halo varlığı, kanlanması gibi birçok özellikleri değerlendirilebilir. Benign ve malign tiroid nodüllerinin preoperatif ayrımında altın standart olan İİAB ve metastatik tiroid kanseri veya bazen primer tiroid kanserinde kullanılan lokal tedavi yöntemleri (perkütan etanol enjeksiyonu ve termal ablasyon) de yine US yardımı ile yapılabilir. Tiroid US'nin kullanıldığı bir diğer durum tiroid kanseri tanısı veya şüphesi olan hastalarda tiroid nodülleri veya lenf nodlarından tiroglobulin ve kalsitonin yıkama işlemleridir. Tiroid kanserli hastalarda son yıllarda kullanıma giren elastosonografi (ESG), nodüllerin sertliğinin belirlenmesi ve sertliğin diğer dokularla karşılaştırılmasını

sağlamış ve tiroid kanser tanısında yerini almıştır. Tiroid US ayrıca boyundaki diğer yapıların yerleşimi ve özelliklerinin değerlendirilmesinde, tiroid kanserlerinde önemli olan metastatik lenf bezlerinin saptanmasında ve gerektiğinde örneklenmesinde önemli rol oynar.

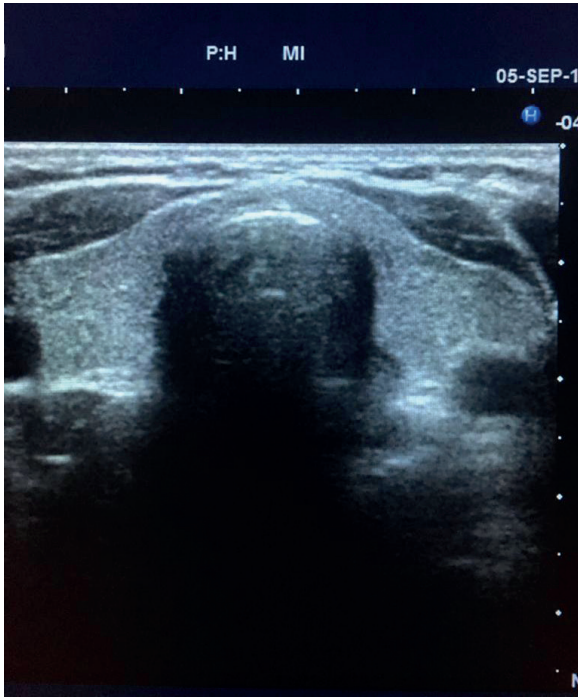
## Ultrasonografi

Tiroid US'de optimal çözünürlük için yüksek frekanslı (10 MHz veya üstü) lineer prob tercih edilmelidir (5). Bu frekanslarda 2-3 mm'lik nodüller saptanabilir. Boyun yapısı uzun hastalarda görüntüleme daha kolay yapılabilir iken kısa boyunlu hastalarda optimal görüntü kalitesini sağlamak zor olabilir. Boynu kalın ve kısa hastalarda veya çok büyük boyutlu veya intratorasik uzanım gösteren tiroid bezi varlığında daha düşük Mhz'li proplar kullanılabilir. Görüntüleme hasta sırtüstü yatar pozisyonda ve boyun hiperekstansiyonda iken yapılır. Bunu sağlamak için hastanın çenesi yukarı kaldırılarak sırtının üst kısmına yastık konulabilir (Resim 1). Sağ ve sol loblar ve istmus hem transvers hem de longitudinal aksda görüntülenmelidir. Transvers aksda tiroid loblarının üst, orta ve alt bölgeleri, longitudinal aksda medial, orta ve lateral bölgeleri ayrı ayrı değerlendirilir. Her bir tiroid lobunun anteroposterior, transvers ve longitudinal boyutları ve istmusun transvers görüntülemeye kalınlığı belirlenmelidir (5) (Resim 2). Nodül saptandığında yine boyutları (anteroposterior, transvers ve longitudinal) yerleşimi ve özellikleri not edilmelidir. Tariflenen nodüllerin basit bir çizimle şematik olarak gösterilmesi daha sonraki US takipleri için yol gösterici olacaktır. Normalde görülemeyen fakat bazı durumlarda hipertrofiye uğradığı için görülebilen, istmusdan köken alıp hyoid kemiğe doğru uzanan piramidal lobun değerlendirilebilmesi için istmusun üst kısmı da görüntülenmelidir. Tiroid bezi komşuluğunda yer alan yumuşak dokularda patoloji (lenfadenopati, paratiroid bezi, tromboze ven, karotid intima media kalınlığında artış, vb.) saptanırsa bunlar da ayrıca belirtilmelidir. Önceleri tiroid bezinde tek nodül varlığı artmış malignite riski ile ilişkilendirilmiş olsa da daha sonraki çalışmalarda soliter ve birden çok nodülü olan hastalarda malignite riskinin benzer olduğu görülmüştür (6,7).

Ayrıca görüntüleme yöntemlerinin de gelişmesi ile birçok tiroid kanserli hastada birden fazla tiroid nodülü olabileceği ortaya çıkmıştır. Birden çok nodülü olan hastalarda bazen en büyük nodül (dominant nodül) benign iken daha küçük bir nodülde malignite saptanabilir. Bu nedenle her bir nodülün malignite riskinin ayrı ayrı belirlenmesi gerekmektedir.



**Resim 1:** Tiroid ultrasonografisi sırasında hasta pozisyonu



**Resim 2:** Ultrasonografik olarak transvers kesitte normal tiroid görünümü

Tiroid nodüllerinde bazı US özelliklerinin malignite ile ilişkili olduğu, bazı özelliklerin de benign nodülü telkin ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte hiçbir US bulgusunun tek başına tanısal olmadığı, hastanın klinik bulgularının, farklı US özelliklerinin, ve uygun hastalarda genetik

çalışmaların birlikte değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Nodüllerin ultrasonografik özellikleri ve klinik karar vermede faydaları aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

### Boyut

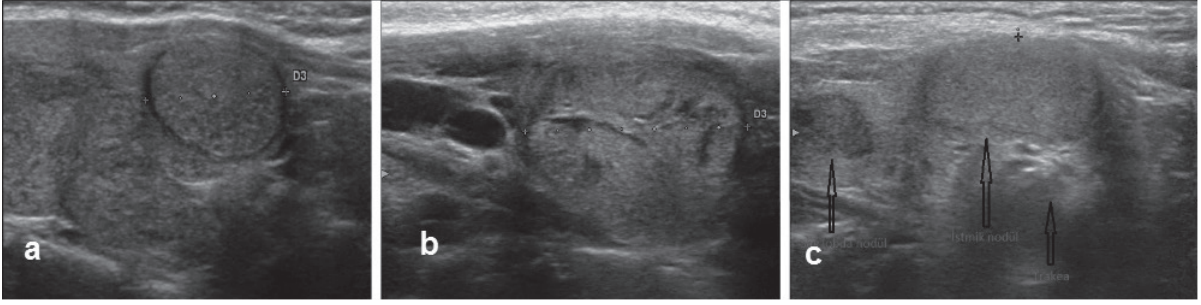
Bir tiroid nodülü saptandığında ilk belirlenmesi gereken özellik nodülün ön-arka, transvers ve longitudinal çapı ile hacmidir. Çalışmalarda >3-4 cm üzerindeki nodüllerde malignite oranı %7.2-24 arasında değişmektedir. Bazı çalışmalarda malignite oranı daha küçük nodüllerle benzer bulunmuşken bazılarında yüksek olduğu bildirilmiştir (8-10). 7000'den fazla hastanın alındığı bir çalışmada tiroid kanser oranları 1-1.9 cm arası nodüllerde %10.5, 2-2.9 cm arasında %14, 3-3.9 cm arasında %16 ve 4 cm üzerinde %15 bulunmuş, yazarlar tiroid nodül boyutunun kanser riskini doğrusal olmayan bir şekilde etkilediğini saptamıştır (11). Ancak, 2 cm üzerindeki boyutlarda kanser riskinin değişmediği sonucuna varmışlardır. Bu oranları değerlendirirken çalışmaların daha çok cerrahi serileri içerdiği ve hasta seçimine bağlı yanlılıklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Büyük nodüllerde, bası semptomları veya kozmetik nedenlerle cerrahi kararı daha yüksek oranda verilmektedir. Genel olarak nodül boyutunda artış ile malignite riski arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bir nodülün boyutundan çok, takibinde anlamlı boyut artış olması klinisyen için daha değerli olabilir. Anlamlı boyut artışı, nodülün en az iki boyutunda %20'den fazla (en az 2 mm olacak şekilde) veya hacimde %50'den fazla artış olarak tanımlanmaktadır (4,12). Yine de birçok benign nodülün de zamanla büyüebileceği akılda tutulmalıdır (13,14). Solid bir nodülde hızlı büyüme, sitolojik olarak indetermine bir nodülde büyüme, nodüldeki büyüme ile birlikte patolojik lenf nodu saptanması malignite açısından daha önemli ipuçlarıdır.

### Ekojenite

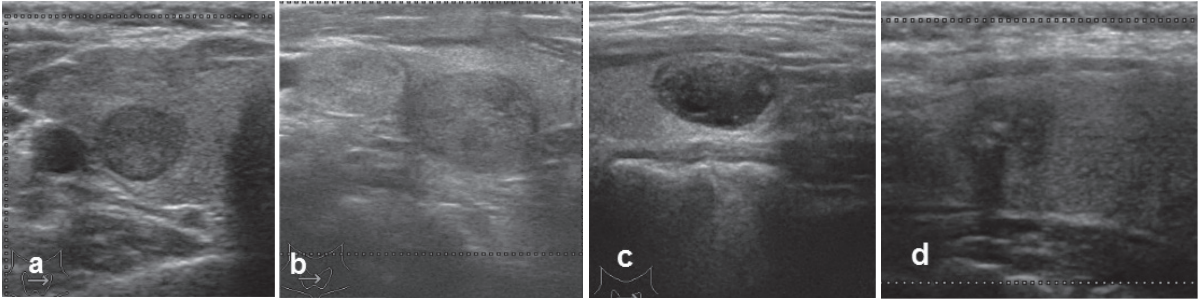
Nodül ekojenitesi, nodülün normal tiroid parankimine kıyasla parlaklığını ifade eder. Ekojenitelere göre nodüller hipoekoik (daha az parlak, daha koyu), hiperekoik (daha parlak, daha açık tonlar) ve izoekoik (benzer parlaklıkta) olarak sınıflandırılır. Boyun önü kaslarından daha

siyah görünen nodüller belirgin hipoekoik, ekoyansız olmayan yapılar anekoik (ekolusen) olarak adlandırılır (15) (Resim 3-6). Tamamen kistik nodüller anekoik görünümündedir. Bazen aynı nodül içerisinde farklı ekojenite alanları birlikte olabilir. Bu durumda tarif ederken baskın olan ekojenite ifade edilir veya heterojen olduğu belirtilir. Hipoekojenitenin malignite ile ilişkili

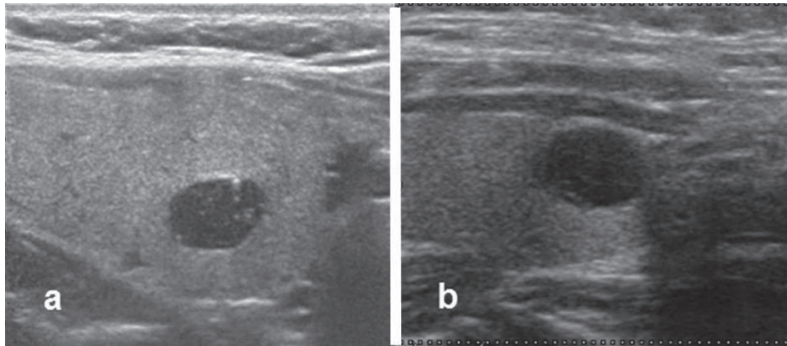
olduğu bilinmektedir (16-19). Bununla birlikte malign olmayan hücreli proliferasyon alanları nedeniyle bazı benign nodüller de parankime göre hipoekoik görünebilir. Hipoekoik görünümün maligniteyi öngörmede sensitivitesi %26,5-87,1, spesifitesi %43,9-94,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (20-23).



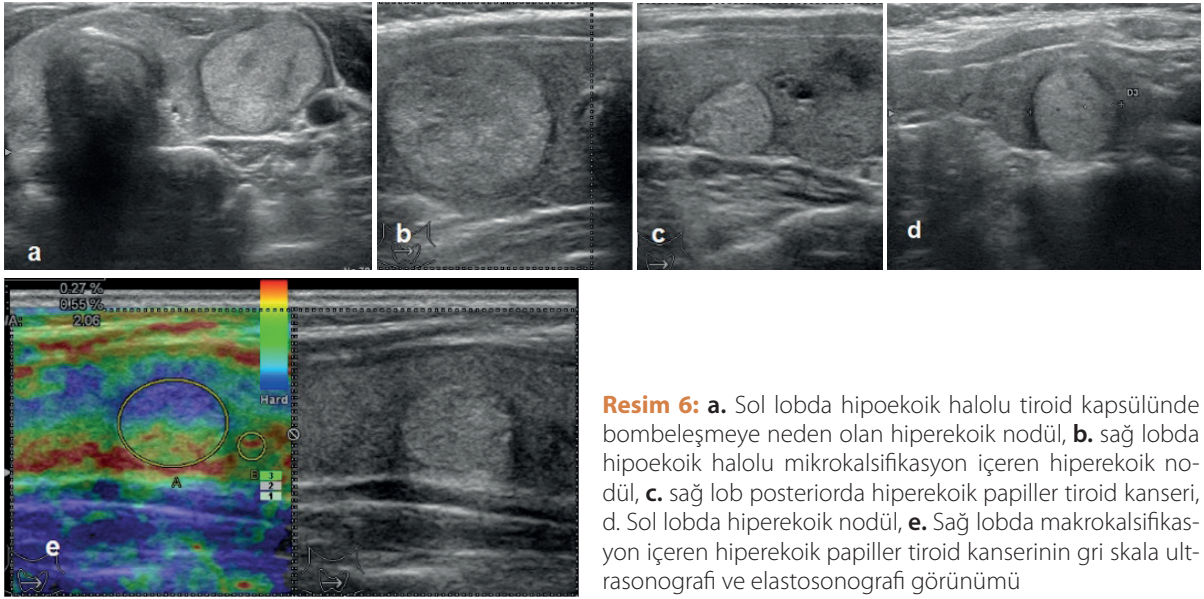
**Resim 3:** a. Sol lob anteriorında izoekoik nodül, b. Sağ lobu dolduran izoekoik nodül, c. Sağ lobda hipoekoik, istmusda izoekoik nodül



**Resim 4:** a. Sağ lobda düzgün sınırlı hipoekoik nodül, b. Sağ lobda yanyana hipo ve izoekoik iki adet nodül, c. Sağ lobda hipoekoik nodül, d. Sağ lobda sınırları düzensiz mikro ve makrokalsifikasyon içeren hipoekoik nodül



**Resim 5:** a. Sağ lobda düzgün sınırlı belirgin hipoekoik nodül, b. Sağ lob anteriorında belirgin hipoekoik nodül



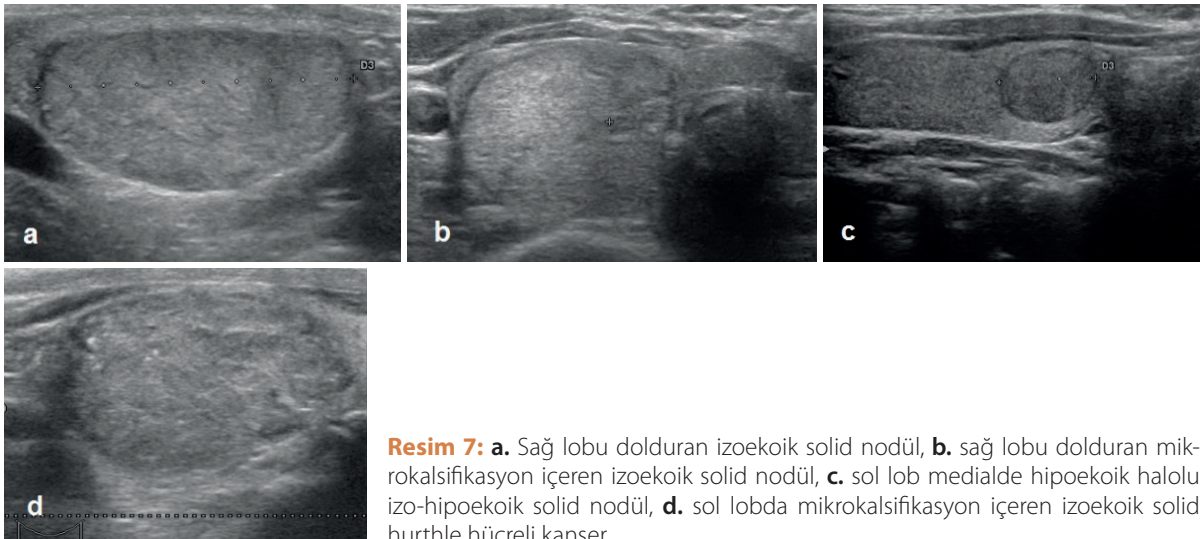
**Resim 6:** a. Sol lobda hipoeoik halolu tiroid kapsülünde bombeleşmeye neden olan hiperekoik nodül, b. sağ lobda hipoeoik halolu mikrokalsifikasyon içeren hiperekoik nodül, c. sağ lob posteriorda hiperekoik papiller tiroid kanseri, d. Sol lobda hiperekoik nodül, e. Sağ lobda makrokalsifikasyon içeren hiperekoik papiller tiroid kanserinin gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü

### Yapı (içerik)

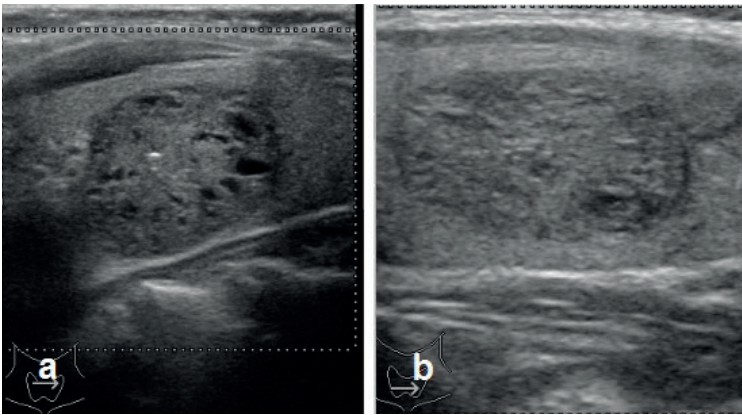
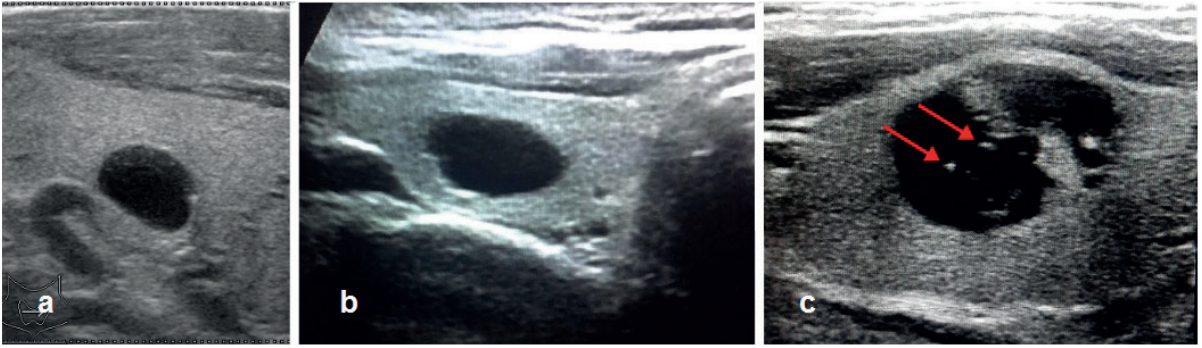
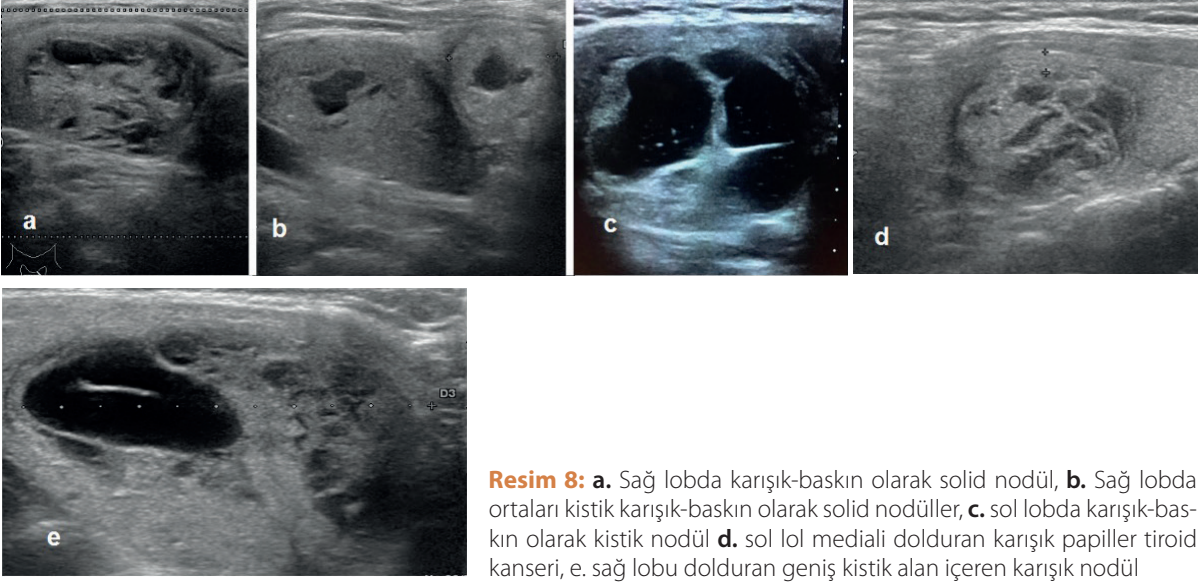
Nodüller yapı olarak solid, karışık solid-kistik ve tümüyle kistik olabilir. Tamama yakını yumuşak dokudan oluşuyor, sıvı kısmı %10'dan az ise solid, sıvı miktarı %10'dan fazla %50'den az ise karışık-baskın olarak solid, sıvı miktarı %50'den fazla %90'dan az ise karışık-baskın olarak kistik, tamamen sıvı ise kistik olarak adlandırılır (Resim 7-9). Solid yapı malignite düşündüren US bulguları arasında iken, tamamen kistik nodüllerde malignite riski oldukça düşüktür. Solid nodüllerde malignite riski %24.1-34.7 arasında, parsiyel kistik nodüllerde ise %3.3-7.1 arasında değişmektedir (17,18,24). Solid özelliğin maligniteyi öngörmede sensitivitesi birçok özelliğe göre yüksek (%69-86)

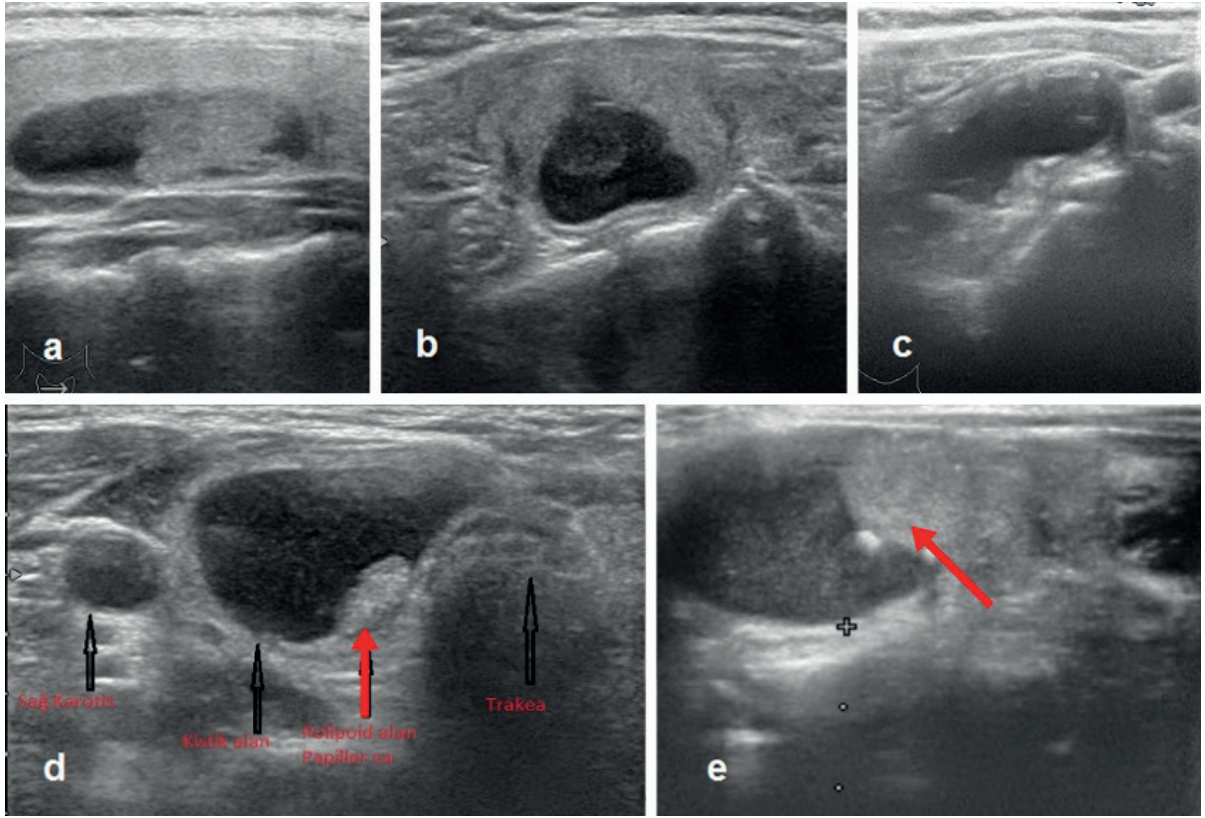
olsa da pozitif prediktif değeri düşüktür (25). Malign tümörlerin çoğu (>%80-85) solid lezyonlardır (17,18,26-29).

Nodül hacminin %50'den fazlasının multiple mikrokistik alanlardan oluştuğu nodüller süngerimsi olarak ifade edilirler (Resim 10). Bu nodüllerde kistik alanlar daha çok kolloid adacıklarını temsil eder ve benign düşündürülen bir bulgudur (30-32). Nodül yapısı da diğer özelliklerde olduğu gibi benign ve malign nodüllerin ayırımında tek başına yeterli değildir. Özellikle adenomlar benign olmalarına rağmen tamamen solid görünebileceği gibi, kanserlerde dejenerasyon ve nekroza bağlı olarak kistik alanlar görülebilir (16,26,33,34).



**Resim 7:** a. Sağ lobu dolduran izoeoik solid nodül, b. sağ lobu dolduran mikrokalsifikasyon içeren izoeoik solid nodül, c. sol lob medialde hipoeoik halolu izo-hipoeoik solid nodül, d. sol lobda mikrokalsifikasyon içeren izoeoik solid hurthle hücreli kanser





**Resim 11:** a. Kist içerisine uzanan solid komponenti olan kistik nodül, b. periferinde solid komponenti olan kistik nodül-solid kısmın sınırları düzenli ve izoekoik, c. periferinde solid komponent içeren dev kistik nodül, d. sağ tiroid lobunda kistik nodül içerisine uzanan solid polipoid alanda papiller tiroid kanseri (kırmızı ok), e. solid-kistik karışık nodülde solid alanda papiller tiroid kanseri (kırmızı ok)

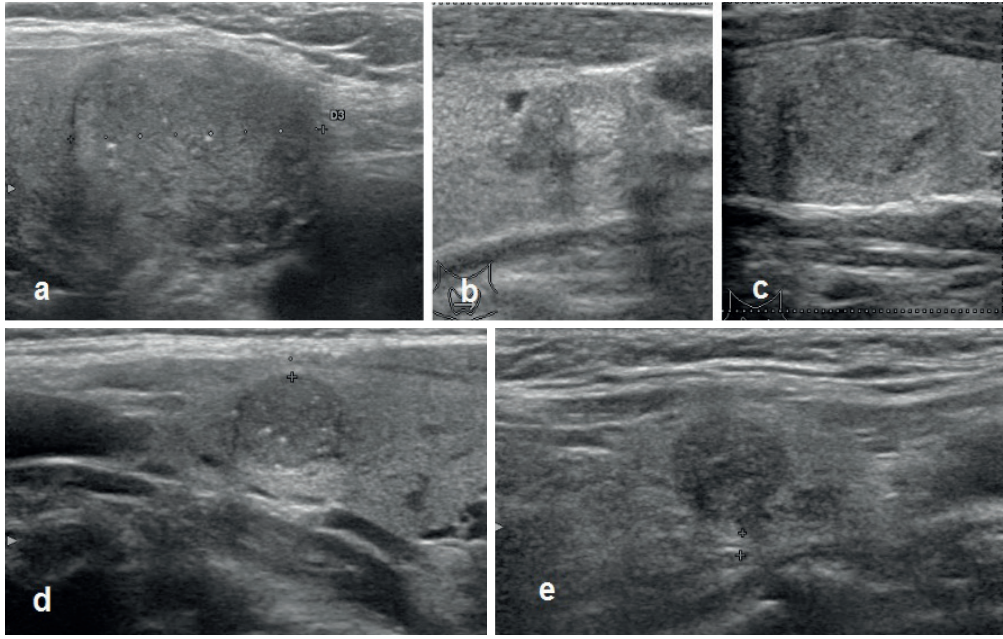
Kısmen kistik kısmen solid yapıdan oluşan nodüllerde solid komponentin sınırları düzensiz, mikrokalsifikasyonlar içeriyor ve nodül içine doğru yayılma eğiliminde ise malignite riski yüksektir. Bununla birlikte solid komponentin sınırları düzenli ve belirgin, izoekoik ise benign olma ihtimali daha yüksektir (Resim 11).

### Mikrokalsifikasyon

Ultrasonografik incelemede 1 mm'den küçük ve akustik gölge vermeyen kalsifikasyonlar mikrokalsifikasyon olarak adlandırılır (Resim 12). Bu görünüm patolojik olarak 10-200 µm, yumuşak parlak kalsifik agregasyonlar içeren psammoma cisimciklerini temsil eder. Mikrokalsifikasyon varlığı, malignite ile ilişkisi en kuvvetli şekilde gösterilmiş US bulgularından birisidir (35,36). Nitekim, psammoma cisimcikleri papiller

tiroid kanserlerinin (PTK) yaklaşık %30-50'sinde saptanmaktadır (37,38). Buna paralel olarak PTK'ların yarıya yakınında preoperatif US değerlendirme ile mikrokalsifikasyon saptanabilmektedir (39,40). Mikrokalsifikasyonların, tiroid nodüllerinde maligniteyi öngörme sensitivitesi %26-59, spesifitesi %69-95 olarak bildirilmiştir (20-23). Mikrokalsifikasyonların, nodüllerin içerisindeki kistik alanlarda bulunabilecek kolloide veya kist duvarlarından oluşabilecek yansıma bağlı ekojenitelerden ayırt edilmesi önemlidir (41). Kolloid içeren kistik nodüllerde sesin solid dokuda ve sıvı içerisinde farklı iletim hızlarında ilerlemesi nedeniyle yankılanma artefaktlarına bağlı olarak kuyruklu yıldız görünümü veren ekojenik odaklar görülebilir ve çoğunlukla benignidir (15) (Resim 9c).





**Resim 12:** a. Mikrokalzifikasyon içeren izoekoik nodül, b. Sınırları tiroid parankiminden tam ayrılamayan mikrokalzifikasyon içeren izoekoik nodül, c. Sınırları tiroid parankiminden tam ayrılamayan mikrokalzifikasyon içeren izoekoik papiller tiroid kanseri, d. Düzensiz sınırlı mikrokalzifikasyon içeren izo-hipoekoik nodül, e. Mikrokalzifikasyon içeren hipoekoik nodül

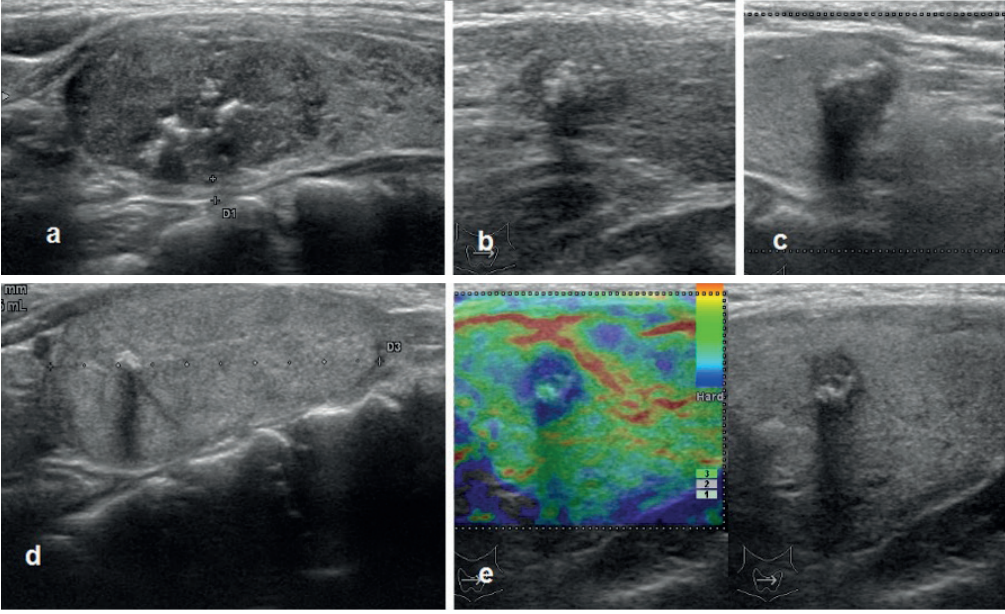
## Makrokalsifikasyon

Makrokalsifikasyonlar,  $\geq 1$  mm ve US'de derin akustik gölge veren kaba kalsifikasyonlardır (Resim 13) (15) ve muhtemelen tiroid dokuda fibrosiz veya dejenerasyonu temsil eder. Büyük ve düzensiz makrokalsifikasyonlar tümör nekrozuna bağlı gelişebilir ve hem benign hem de malign nodüllerde görülebilir. Santral, kaba, amorf makrokalsifikasyonlar daha önce yapılmış İİAB ile de ilişkili olabilir. Makrokalsifikasyonların malignite ile ilişkili bir özellik olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Bazı nodüllerde nodül çevresi tamamıyla veya aralıklı olarak kalsifiye olabilir, buna yumurta kabuğu (eggshell) kalsifikasyon adı verilir ve benign bir sürecin göstergesi kabul edilmektedir (Resim 14). Bu tür nodüllerde İİAB'nin, kalsifik çeperi delip geçme gerekliliği nedeniyle daha zor olabileceği akılda tutulmalıdır. Kronik dejeneratif değişikliklere bağlı olduğu düşünülen bu tür kalsifikasyonlar ince ve düzenli ise benign lehine iken kalın ve aralıklı-düzensiz ise malignite düşündürmelidir (42,43). Daha önceleri makrokalsifikasyon varlığının genel olarak benign lehine olduğu düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalar bunu desteklememiştir (44-48). Makrokalsifikasyon, mikrokalzifikasyon ile

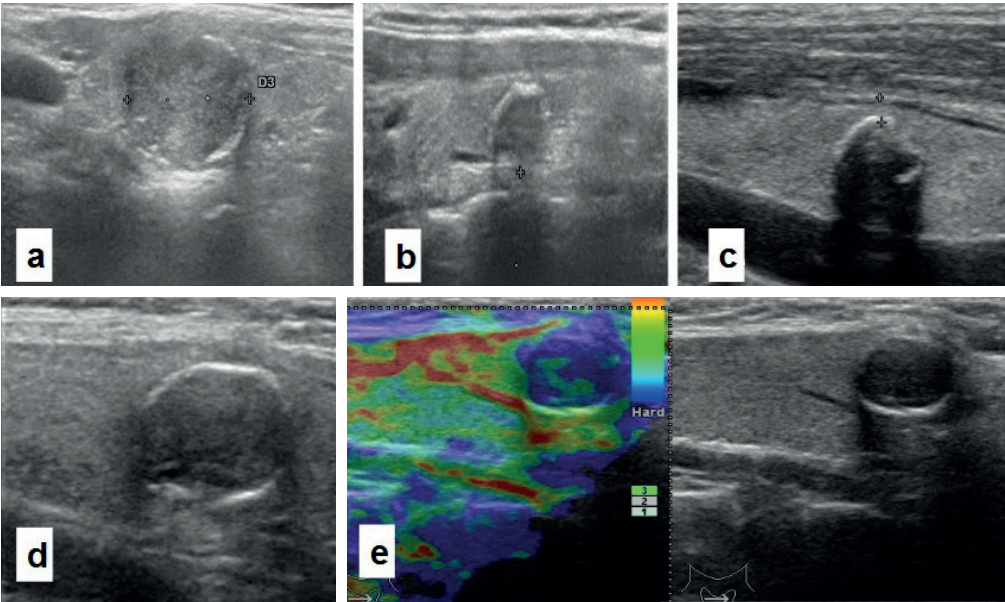
birlikte ise malignite riski daha da artmaktadır (49). Ayrıca, medüller tiroid kanserinde amiloid birikimlerine bağlı olarak özellikle nodül santralinde makrokalsifikasyon görünümü olabileceği bilinmelidir. Her iki tiroid lobu üst pollerde yerleşmiş ve makrokalsifikasyon içeren nodüllerin varlığı medüller karsinom akla getirmelidir.

## Kenar Düzeni

Tiroid dokusundan keskin olarak ayrılabilen nodüller iyi sınırlanmış, tam olarak ayrılamayan nodüller belirsiz sınırlı olarak tanımlanabilir. Kenar düzenine göre de düzgün sınırlı ve düzensiz sınırlı olarak ifade edilirler. Düzensiz sınırlı nodüller tiroid dokusundan ayrılabilen fakat kenar girinti çıkıntıları olan nodüllerdir (15). İyi sınırlanmış ve düzgün sınırlı nodüller genelde benign nodül düşündürür (Resim 15). Düzensiz sınırlı veya sınırları tiroid parankiminden tam ayrılamayan nodüller ise artmış malignite riski ile ilişkilidir (Resim 16,17). Lobüle ve infiltratif kenarlar agresif büyüme paterni düşündürür ve tiroid kanseri için spesifitesi yüksek (%90.8-98.4) (27), sensitivitesi düşüktür. Malign nodüllerin %56.1-80,3 oranında düzensiz sınırlara sahip olduğu gösterilmiştir (19,40,50).



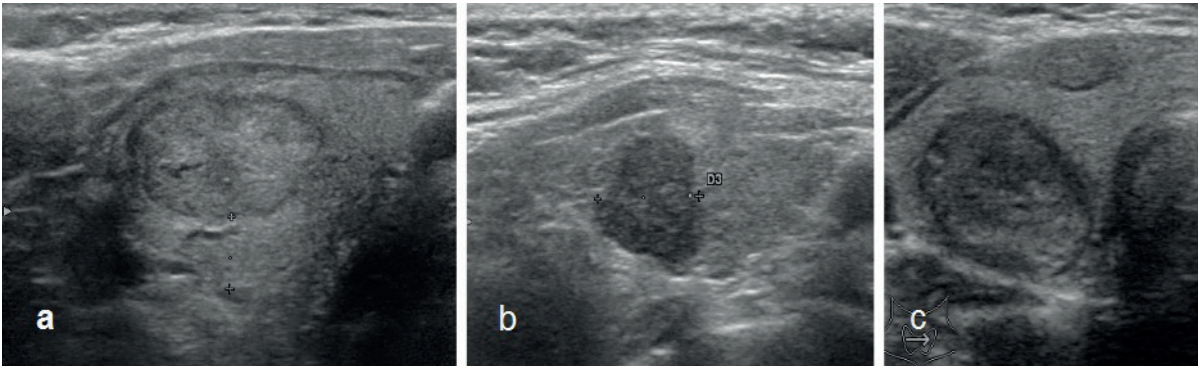
**Resim 13:** **a.** Sağ lobda mikro ve makrokalsifikasyon içeren düzensiz sınırlı hipoeoik nodül, **b.** sağ lobda sınırları tiroid parankiminden tam ayrılamayan makrokalsifikasyon içeren izoeoik nodül, **c.** sol lob medialde makrokalsifikasyon içeren düzensiz sınırlı hipoeoik nodül **d.** Tüm lobu kaplayan dev izoeoik nodül içerisinde makrokalsifikasyon, **e.** Makrokalsifikasyon içeren düzensiz sınırlı hipoeoik papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü



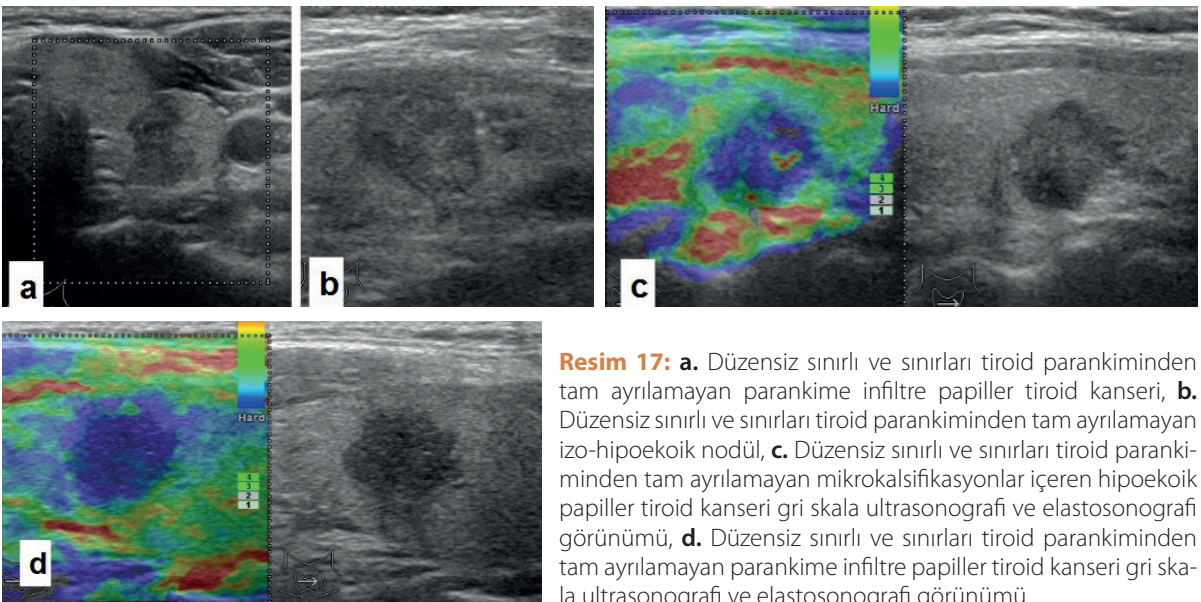
**Resim 14:** **a,b.** Cidar kalsifikasyonu olan izoeoik papiller tiroid kanserleri, **c.** Cidar kalsifikasyonu olan hipoeoik papiller tiroid kanseri **d.** Cidar kalsifikasyonu olan benign nodül, **e.** Cidar kalsifikasyonu olan hipoeoik nodül gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü



**Resim 15:** a,b. Düzgün sınırlı ve iyi sınırlanmış izoekoik nodüller, c,d. Düzgün sınırlı ve iyi sınırlanmış hipoekoik nodüller



**Resim 16:** a. Düzensiz sınırlı ve iyi sınırlanmış izoekoik papiller tiroid kanseri, b. Düzensiz sınırlı ve iyi sınırlanmış papiller tiroid kanseri, c. Düzensiz sınırlı ve iyi sınırlanmış hurthle hücreli kanser



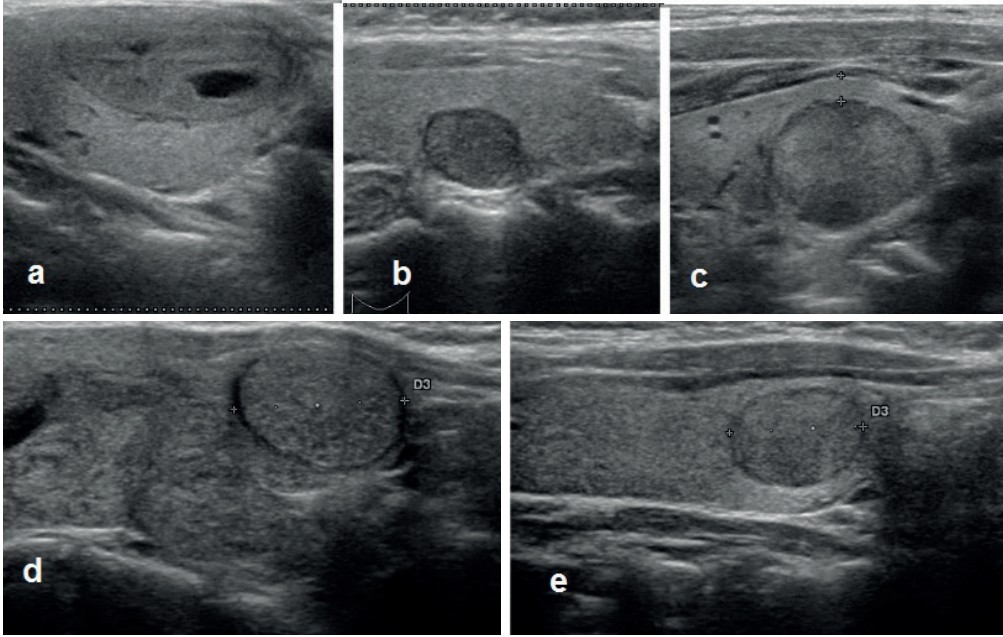
**Resim 17:** a. Düzensiz sınırlı ve sınırları tiroid parankiminden tam ayıramayan parankime infiltre papiller tiroid kanseri, b. Düzensiz sınırlı ve sınırları tiroid parankiminden tam ayıramayan izo-hipoekoik nodül, c. Düzensiz sınırlı ve sınırları tiroid parankiminden tam ayıramayan mikrokalsifikasyonlar içeren hipoekoik papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü, d. Düzensiz sınırlı ve sınırları tiroid parankiminden tam ayıramayan parankime infiltre papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü

## Periferik Halo

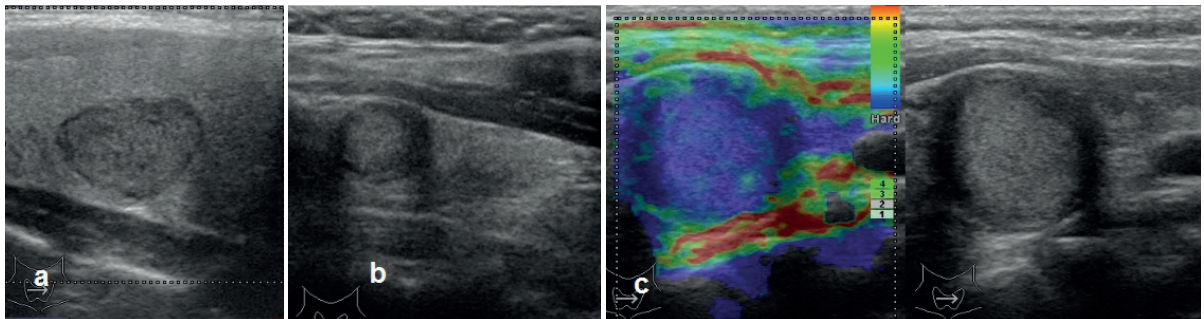
Bazı nodüllerde, nodül çevresinde hipoeoik/aneikoik bir hat şeklinde çizgilenme olabilir. Periferik halo olarak adlandırılan bu görünümün fibröz doku, kronik inflamatuvar infiltratlar, sıkışmış parankim dokusu veya damar yapıları tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Benign nodüllerde daha sık saptanmakla birlikte, PTK'da da %10-26 oranında görülür ve sensitivite ve spesifitesi düşüktür (36,39,40,51,52). İnce ve düzenli bir halo benign nodül düşündürürken, kalın ve düzensiz halo varlığı malignite ihtimalini akla getirmelidir (15,53) (Resim 18,19). Tanımlanması ve ayırt etmesi zor olduğundan ve tanısal değeri düşük olduğundan son yıllarda US risk sınıflandırmalarında yer almamaktadır (4,12).

## Biçim

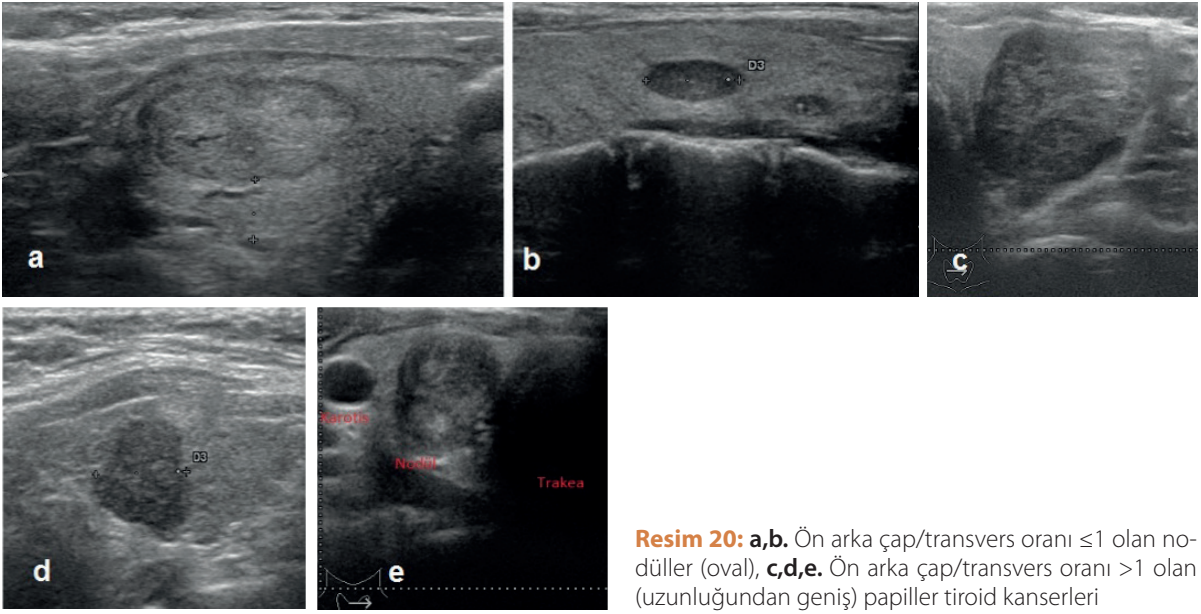
Transvers aksda ölçülen ön-arka çapı, transvers çapından küçük olan nodüller oval, eşit olan nodüller yuvarlak olarak isimlendirilir. Ön arka çapın transvers çapa oranı 1'den büyük olan nodüllere genişliğinden uzun nodüller denir ve malignite ile ilişkili özelliklerden biri olduğu gösterilmiştir (Resim 20) (15,35,54,55). Bu durum yumuşak yapıdaki benign nodüllerin daha çok bez konturlarına paralel büyüme eğilimlerine karşın malign lezyonların daha agresif seyrederek kendi büyüme paternlerini izleme eğilimlerine bağlanmaktadır. Bu özelliğin maligniteyi predikte etmedeki sensitivitesi %26-84, spesifitesi %82-96 arasında bildirilmiştir (22,23,54,56).



**Resim 18:** a. İnce periferik hipoeoik halolu kistik alanlar içeren izoeoik nodül, b,c,d,e. İnce periferik hipoeoik halolu izo ve hipoeoik nodüller



**Resim 19:** a. İnce periferik düzensiz halolu izoeoik nodül, b. Kalın periferik halolu izoeoik papiller tiroid kanseri, c. Kalın periferik düzensiz halolu papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü (elastosonografi skoru 5)



**Resim 20:** a,b. Ön arka çap/transvers oranı  $\leq 1$  olan nodüller (oval), c,d,e. Ön arka çap/transvers oranı  $>1$  olan (uzunluğundan geniş) papiller tiroid kanserleri

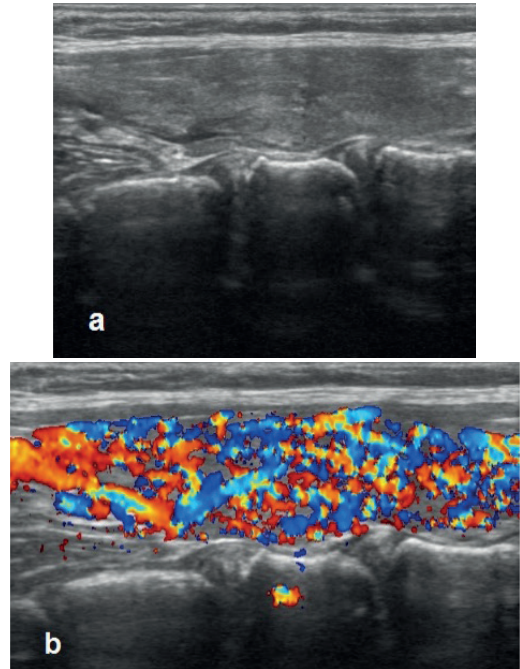
### Vaskülarite

Tiroid nodüllerinin kanlanması renkli doppler ya da “power” Doppler US ile değerlendirilir. Bu yöntem ile standart US’nin gri skala görüntüsü kan akımının renkli görüntüsü ile birleştirilir. Tiroid parankimindeki kanlanma paterni tirotoksikoz ayırıcı tanısında, nodüllerin kanlanma paterni ise benign ve malign lezyonların ayırımında faydalı olabilir. Graves hastalığında kanlanma tüm tiroid bezinde diffüz artmıştır ve bu görünüme “thyroid inferno” adı verilir (Resim 21).

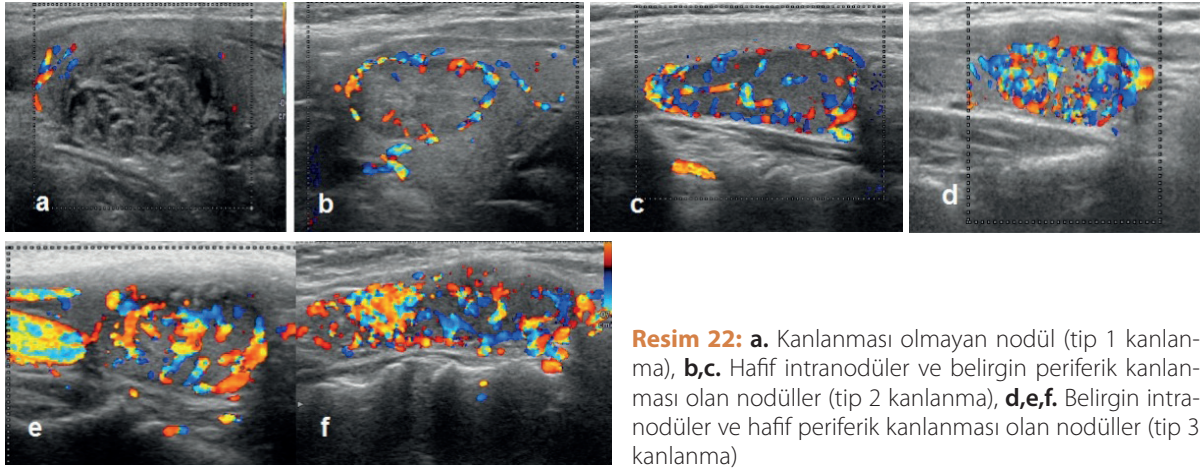
Buna karşın subakut tiroiditte renkli doppler ile tiroid bezinde kanlanma yok denecek kadar azdır. Nodüllerde ise intranodüler veya periferik kanlanma yoksa tip 1, hafif intranodüler ve belirgin periferik kanlanma varsa tip 2, belirgin intranodüler ve hafif periferik kanlanma varsa tip 3 kanlanma olarak sınıflandırılır (Resim 22) (15).

Bazı çalışmalarda intranodüler kanlanmanın tiroid kanseri tanısında sensitivitesinin %80-86, spesifitesinin %85-89 arasında değiştiği gösterilmiş ve malignite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (57). Buna karşın, son yıllarda kanlanma paterninin tanısal değerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar ön plana çıkmıştır (58). Bir çalışmada 1083 tiroid nodülü değerlendirilmiş ve herhangi bir kanlanma paterninin malign nodüllerde benign nodüllere göre daha sık olmadığı bildirilmiştir (59). Bir başka çalışmada da malign nodüllerin %63’ünün intranodüler kanlanması olmadığı

gösterilmiştir (60). Periferik kanlanma genellikle benign nodüllerde gözlenirse de malign nodüllerin de önemli bir kısmında (%22’sinde) periferik kanlanma görülebilir (51,52). İntranodüler kanlanma varlığının yanı sıra damarlanmanın düzeni de önemli olabilir. Belli bir düzenden yoksun kaotik bir intranodüler kanlanma malign bir lezyon düşündürmelidir.



**Resim 21:** a. Graves hastalığında sol tiroid lob gri skala ultrasonografi görünümü (Longitudinal aksda), b. Graves hastalığında sol tiroid lob renkli doppler görünümü (Longitudinal aksda) (thyroid inferno görünümü)



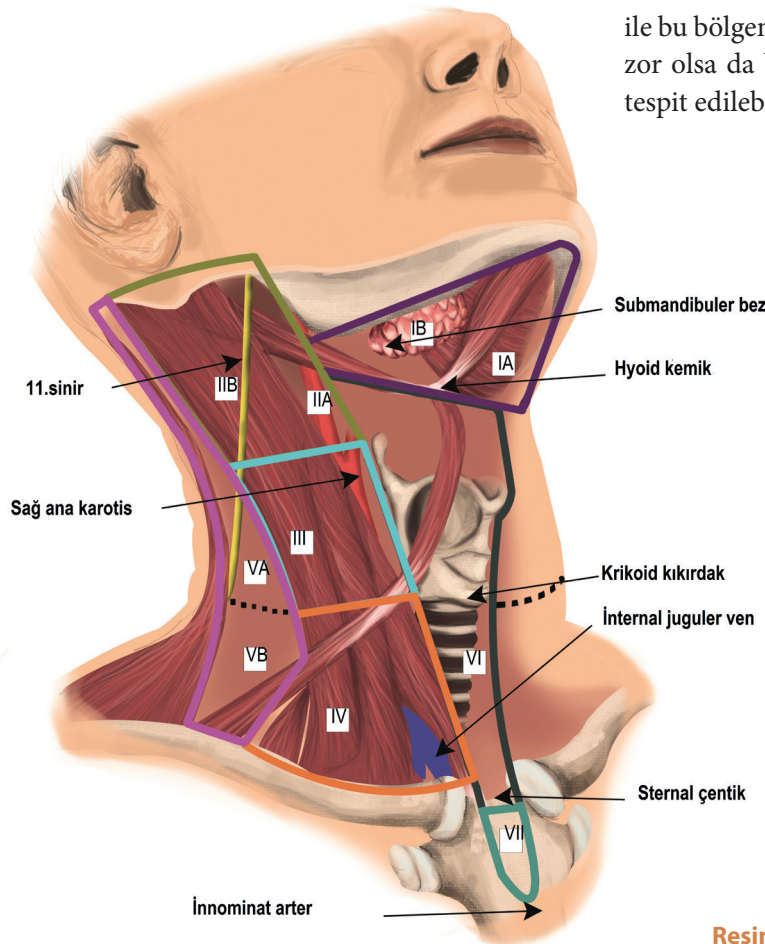
**Resim 22:** a. Kanlanması olmayan nodül (tip 1 kanlanma), b,c. Hafif intranodüler ve belirgin periferik kanlanması olan nodüller (tip 2 kanlanma), d,e,f. Belirgin intranodüler ve hafif periferik kanlanması olan nodüller (tip 3 kanlanma)

### Patolojik Lenf Bezleri

Tiroid nodülü saptanan bir hastada inceleme sadece tiroid bezi ile sınırlı kalmamalı, boynadaki diğer yapılar, özellikle lenf bezleri de gözden geçirilmelidir. Sadece santral kompartman değil boynun lateral kısımları da incelemeye dahil edilmelidir. Boynun santral ve lateral boyun kompartmanları

resim 23'de gösterilmiştir. Santral kompartman (level VI) paratrakeal lenf nodlarını içerir ve hyoid kemikten sternal çentiğe kadar devam eder. Lateral boyun kompartmanları (level I-V) sistematik bir şekilde her iki tarafta incelenmelidir.

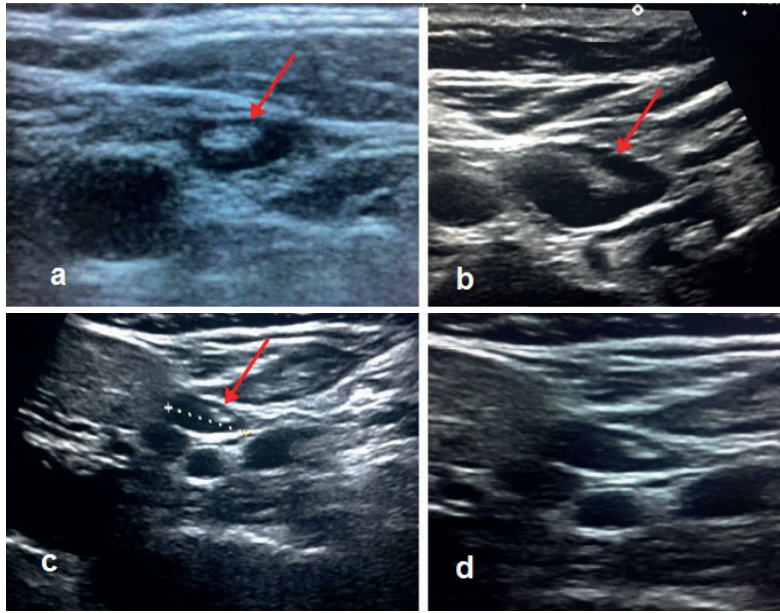
Suprasternal çentik ile innominat arter (brakiosefalik arter) arasında kalan ve üst mediasten olarak tarif edilebilecek bölge bazı kaynaklarda level VII olarak tarif edilmektedir. Ultrasonografi ile bu bölgenin değerlendirilmesi anatomik olarak zor olsa da bazı hastalarda patolojik lenf nodları tespit edilebilir.



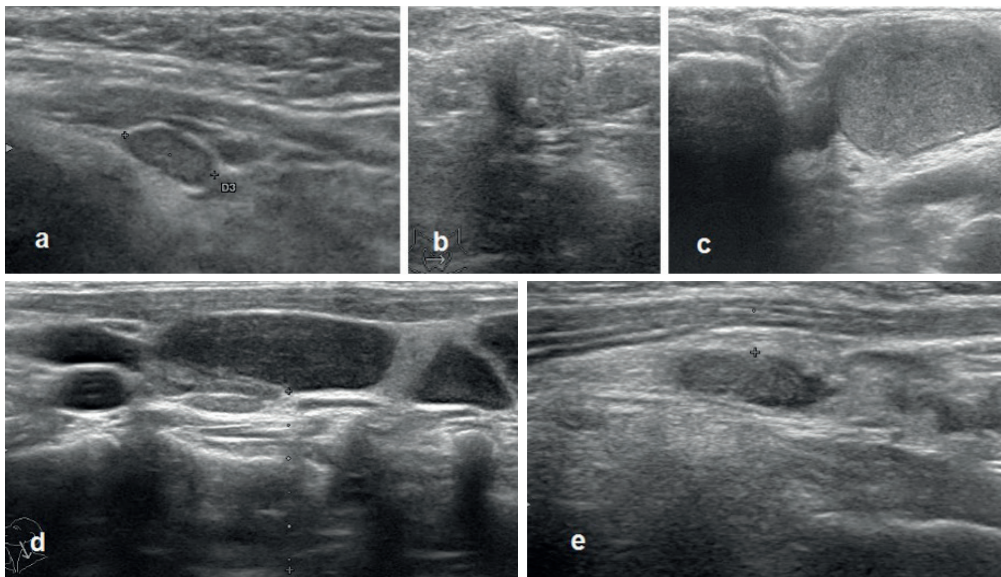
**Resim 23:** Boyun kompartmanları

Tiroid kanserleri genellikle lenfatik yayılım gösterir. US özellikleri açısından kuşku bir nodül varlığında patolojik lenf bezleri görülmesi maligniteyi destekleyen önemli bir bulgudur. Ek olarak metastatik lenf bezleri bazen tiroid kanserinin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Küçük, fuziform veya oval şekilli, hiperekojen hiluslu lenf bezleri çoğunlukla benignidir ve enfeksiyöz durumlarda ve inflamatuvar tiroid hastalıklarında sık görülür (Resim 24). Boyunda saptanan bir lenf bezinin patolojik olduğunu düşündüren

bulgular; 8-10 mm'den büyük olması, hiperekojen hilusunda kaybolma, yuvarlak veya yuvarlağa yakın şekil, heterojen görünüm, çevre kaslara göre artmış lenf bezi içi hiperekojenite, kalsifikasyonlar ve kistik komponent bulunmasıdır (Resim 25). Özellikle lenf nodunun küçük kistik alanlar içermesi veya tamamen kistik sıvı ile dolu olması ve kalsifikasyonlar olması metastaz açısından kuvvetli bulgulardır (Resim 25d). Nod içerisindeki vasküler kanlanma da benign ve malign süreçleri ayırt etmede faydalı olabilir (58). Benign veya



**Resim 24:** Boyunda benign karakterde lenf nodları



**Resim 25:** a. Sol level 2'de izo-hipoekoik solid papiller tiroid kanseri lenf nodu metastazı, b. sağ servikal mikrokalsifikasyon içeren solid papiller tiroid kanseri lenf nodu metastazı, c. Sol level 2'de solid papiller tiroid kanseri lenf nodu metastazı, d. Sağ servikal kistik papiller tiroid kanseri lenf nodu metastazı, e. Sağ servikal hipoekoik Hurthle hücreli tiroid kanseri lenf nodu metastazı

reaktif bir lenf nodu tipik olarak hiler kanlanma gösterirken veya kanlanmaz iken, metastatik bir lenf nodunda düzensiz veya periferik kanlanma vardır. Ultrasonografik olarak şüpheli bir lenf nodu varlığında tiroid nodülü ile birlikte lenf nodunun da İİAB ile örneklenmesi gereklidir (4). Örneklemesi sırasında tiroglobulin veya medüller tiroid kanseri şüphesi varsa kalsitonin yıkama yapılması tanıda yardımcı olabilir (61).

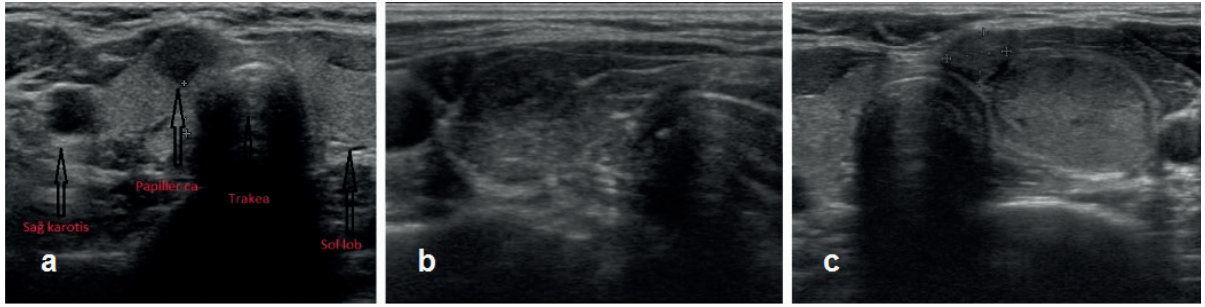
### Ekstratiroidal Yayılım

Tiroid nodüllerinde ekstratiroidal yayılım kavramı son yıllarda ortaya çıkmış ve bazı risk sınıflamalarına dahil edilmiş bir US bulgusudur. Histopatolojik olarak diferansiye tiroid kanserlerinin (DTK'ların) %11,5-30'unda görülen ekstratiroidal yayılım hem rekürens hem de mortalite riskini arttıran bir bulgudur (62,63). Preoperatif dönemde US'de tiroid bezinin etrafındaki kas ve diğer organların invazyonu şeklinde görülür.

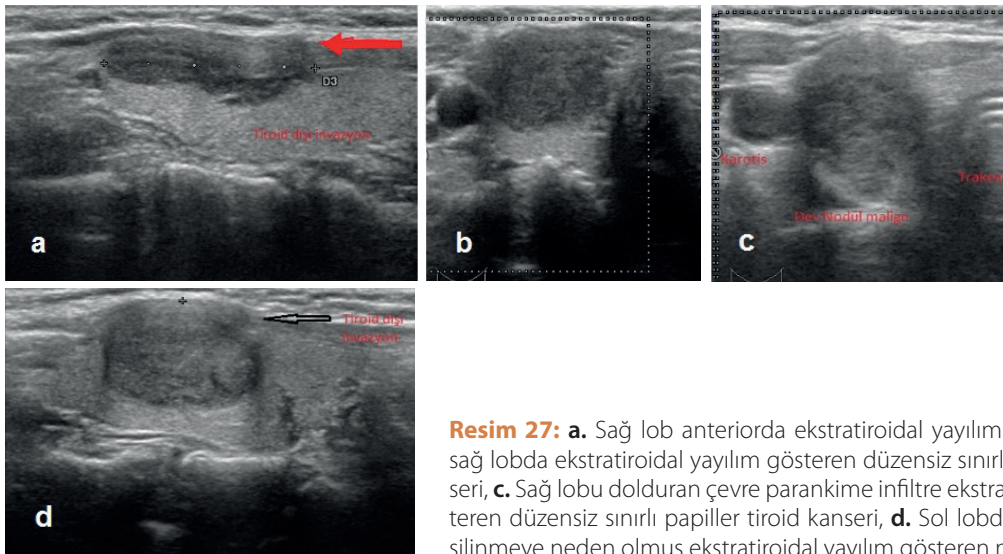
Diğer US bulgularına kıyasla daha subjektif ve daha az tanımlanmış bir bulgu olan ekstratiroidal yayılımın tanısal sensitivitesi %15-88,9, spesifitesi %27,2-97,6 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (27,64-66). Arada normal doku olmadan tiroid kapsülünden dışa doğru bombeleşme, kapsülün ekojenik hattında silinme veya kapsüle dayanma şeklinde olabilir (Resim 26,27).

### Kontrastlı Ultrasonografi

Son yıllarda US'nin tanısal değerini arttırmak için kullanılan yöntemlerden birisi kontrastlı US'dir. Gaz ile doldurulmuş mikrokabarcıkların intravenöz verilmesi ardından kitlesel ve vasküler lezyonların görünür hale gelmesi ve kanlanma, yıkanma gibi özellikleri ile ayırt edilmesi esasına dayanır. Kontrast madde olarak 3-6 µ çapında, eritrositlerden küçük, kapsüllü hava kabarcıkları kullanılır. Kapsülleri insan albümininden yapılmıştır ve gazın istenilen süre kapalı kalmasını sağlar. Kontrast



**Resim 26:** a. Sağ lob istmik bileşkede tiroid kapsülünde bombeleşmeye neden olmuş hipoeoik papiller tiroid kanseri, b. Sağ lob lateralde tiroid kapsülünü invaze etmiş hipoeoik papiller tiroid kanseri, c. Sol lob istmik bileşkede tiroid kapsülünde bombeleşmeye neden olmuş hipoeoik nodül ve sol lobu kaplayan tiroid kapsülüne dayanmış izoeoik nodül



**Resim 27:** a. Sağ lob anteriorda ekstratiroidal yayılım gösteren nodül, b. sağ lobda ekstratiroidal yayılım gösteren düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri, c. Sağ lobu dolduran çevre parankime infiltre ekstratiroidal yayılım gösteren düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri, d. Sol lobda tiroid kapsülünde silinmeye neden olmuş ekstratiroidal yayılım gösteren nodül



verildikten sonra dört tutulum paterni görülebilir; homojen, heterojen, halka şeklinde tutulum ve tutulum olmaması. Malign lezyonlardaki tutulum konstantrik ve nonhomojendir, benign lezyonlarda ise diffüz ve halka şeklinde tutulum görülür. Malign lezyonlar erken fazda kontrast tutulumu fazla, geç fazda kontrast tutmayan lezyonlar olarak görülür iken, benign lezyonlar geç fazda kontrast tutmaya devam eder ya da izoekoik olurlar. Kontrastlı US, tiroid nodüllerinin dinamik olarak görüntülenmesini, perfüzyon ve kanlanmanın sıralamasının ve derecesinin belirlenmesini sağlar (67). Karaciğer, uterus ve prostat kitlelerinde sık kullanılan bir yöntem olmakla birlikte tiroid nodüllerinde kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. İlk defa Bartolatta ve ark tarafından 2006 yılında 18 tiroid nodülünün alındığı bir çalışmada kullanılmıştır (68). Daha sonraki çalışmalarda düşük kontrast tutulumunun maligniteyi %80 üzerinde sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı ile predikte eden bir özellik olduğu bildirilmiştir (67-71). Konvansiyonel US bulguları ile birlikte kullanıldığında tanısal değeri artabilir (72). Yakın zamanda yayımlanan bir metaanalizde bu yöntemin kullanıldığı 33 çalışma değerlendirilmiş ve malign ve benign nodüllerin ayırımında sensitivitesi %88 ve spesifitesi %88 bulunmuştur (67). Bununla birlikte çalışmalarda bu metod ile elde edilen görüntülerin yorumlanması ve sonuçların değerlendirilmesi ile ilgili önemli derecede heterojenite olduğu gösterilmiştir (67,71). Tiroid nodüllerinde güvenilir ve umut vaad eden bir yöntem gibi görünmekle birlikte, klinik deneyimin az olduğu bu yöntemin tanısal değerinin belirlenmesi ve standardizasyon sağlanması için daha fazla bilgi ve deneyime ihtiyaç vardır.

### Risk Sınıflaması

Son yıllardaki metaanalizler gri skala US özelliklerinden mikrokalsifikasyon, spiküle/lobüle kenar, genişliğinden uzun biçim, ekstrasnodüler yayılım ve lenfadenopati varlığının %80 üzerinde spesifite ile malignite için kuvvetli belirteçler olduğunu göstermiştir (22,73,74). Daha az olmakla birlikte solid yapı ve hipoekojenitenin de maligniteyi öngörmede orta derecede rolü olduğu söylenebilir. Remonti ve ark tarafında yapılan ve 52 çalışma ve 13.000'e yakın nodülün alındığı metaanalizde

mikrokalsifikasyon, santral kanlanma, düzensiz sınır ve genişliğinden uzun biçimin maligniteyi öngörmede spesifiteleri sırasıyla %87,8, %78, %83,1 ve %96,6 bulunmuştur (22). Fakat, US özelliklerinin sensitivitelere bakıldığında solid yapının %72.7 ile ve hipoekojenitenin %62.7 ile en yüksek sensitiviteye sahip olduğu, diğer özelliklerin sensitivitelerinin %26.7 ile %56.4 arasında kaldığı görülmüştür. Brito ve ark tarafından yayımlanan bir başka metaanalizde ise 31 çalışma ve 18000'den fazla nodül değerlendirilmiş, maligniteyi öngörmede tanısal odds oranı en yüksek olan özelliklerin genişliğinden uzun biçim (OR=11.1) ve kalsifikasyon varlığı (OR=6.8) olduğu, benign patolojiyi öngörmede ise en yüksek tanısal odds oranının süngerimsi yapı (OR=12) ve kistik görünüm (OR=6.8) olduğu bildirilmiştir (73).

Yüksek ve düşük tiroid kanser riski ile ilişkili ultrasonografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Bununla birlikte hiçbir US bulgusu maligniteyi öngörmede tek başına yeterli olmadığından yola çıkılarak bu US özelliklerinin birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. Günümüze kadar farklı kuruluşlar ve otoriteler tarafından tiroid nodüllerinde malignite riskinin belirlenmesinde kullanılacak farklı sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 2). Bu sistemlerin amacı nodüllerin yönetiminde ortak bir dil oluşturmak ve mümkün olan tüm tiroid kanser hastalarını saptarken benign nodülleri olan hastaları da gereksiz invazif ve maliyetli işlemlerden korumaktır.

Tablo 1 Yüksek ve Düşük Tiroid Kanseri Riski ile İlişkili Olan Ultrasonografi Özellikleri	
Tiroid kanser riski yüksek	Tiroid kanser riski düşük
Mikrokalsifikasyon	Süngerimsi görünüm
Düzensiz sınırlar	Hiperekoik görünüm
Genişliğinden uzun nodül	Saf kistik
Santral vaskülarite	Kuyruklu yıldız görünümü
Ekstrasnodüler yayılım	Tip 1-2 kanlanma
Patolojik görünümlü lenfadenopati	Multiple iç içe geçmiş nodüller
Hipoekoik görünüm	
Solid yapı	

Tablo 2 Tiroid Nodülleri İçin Farklı Kuruluşlar Tarafından Geliştirilmiş Risk Sınıflama Sistemleri		
Kategori (Kaynak)	Ultrasonografi görünümü	iiAB için eşik boyut
<b>TIRADS -2009 (75)</b>		
2: benign	Hiperekoik noktalar içeren anekoik kanlanmayan lezyon - Süngerimsi nodül - Enkapsüle olmayan, solid yapı ile karışık, izoekoik, ekspanzil, hiperekoik noktalar içeren vazkülerize nodül	%0
3: muhtemelen benign	HT zemininde hiper-izo veya hipoeoik, periferik kanlanma olan parsiyel enkapsüle nodül	<%5
4A: indetermine	İnce kapsüllü, solid veya mikst hiper, izo veya hipoeoik - Kalsifikasyon içermeyen belirsiz sınırlı hipoeoik - Kalsifikasyon içeren kalın kapsüllü hiper, izo veya hipoeoik, kanlanması artmış enkapsüle	%5-10
4B: şüpheli	Kalsifikasyon var veya yok, düzensiz şekilli, düzensiz sınırlı, hipoeoik enkapsüle olmayan, penetre damarlar	%10-80
5: malignite ile uyumlu	Multiple periferik mikrokalsifikasyon olan, enkapsüle olmayan, kanlanması artmış izo veya hipoeoik	>%80
6: malign	Kalsifikasyon var veya yok, hiperekoik spotlar yok, enkapsüle değil, izoekoik mikst kanlanması artmış	%100
<b>Kwak - TIRADS 2011 (79)</b> (Şüpheli ultrasonografi bulguları: Mikrokalsifikasyon, solid yapı, hipoeoik görünüm, düzensiz sınır, genişliğinden uzun biçim)		
3: muhtemelen benign	Şüpheli ultrasonografi bulgusu yok	%1,7
4a: düşük şüpheli	1 şüpheli ultrasonografi bulgusu	%3,3
4b: orta şüpheli	2 şüpheli ultrasonografi bulgusu	%9,2
4c: şüpheli fakat malignite için klasik değil	3-4 şüpheli ultrasonografi bulgusu	%44,4-72,4
5: yüksek şüpheli	5 şüpheli ultrasonografi bulgusu	%87,5
<b>K-TIRADS 2016 (27)</b>		
1: nodül yok	nodül yok	-
2: benign	Süngerimsi - kuyruklu yıldız manzarası ile birlikte parsiyel kistik- saf kistik	%1-3
3: düşük şüpheli	Parsiyel kistik veya izohiperekoik nodül (mikrokalsifikasyon, genişliğinden uzun biçim, spiküle/ mikrolobüle kenar olmadan)	%3-15

≥2 cm veya  
gerek yok

≥1,5 cm

**Tablo 2** Tiroid Nodülleri İçin Farklı Kuruluşlar Tarafından Geliştirilmiş Risk Sınıflama Sistemleri (devamı)

Kategori (kaynak)	Ultrasonografi görünümü	Malignite riski	iiAB için eşik boyut
4:orta şüphe	Solid hipoeoik nodül (mikrokalsifikasyon, genişliğinden uzun biçim, spiküle/mikrobülle kenar olmadan) - Parsiyel kistik veya izohiperekoik nodül (mikrokalsifikasyon, genişliğinden uzun biçim veya spiküle/mikrobülle kenar varlığında)	%15-50	≥1 cm
5: yüksek şüphe	Solid hipoeoik nodül (mikrokalsifikasyon, genişliğinden uzun biçim, veya spiküle/mikrobülle kenar varlığında)	%>60	≥1 cm (özel durumlarda >0.5 cm)
<b>ACR-TIRADS 2017 (12)</b>			
1: benign (0 puan)	YAPI: Kistik=0 puan, Süngerimsi= 0 puan, Solid-kistik mikst= 1 puan, Solid = 2 puan EKOJENITE: Anekoik=0 puan, Hiper veya izoeoik=1 puan, Hipoeoik=2 puan, Belirgin hipoeoik=3 puan	% 2	Gerek yok
2: şüpheli değil (2 puan)	Biçim: Uzunuğundan geniş= 0 puan, Genişliğinden uzun=3 puan KENAR: Yumuşak=0 puan, Belirsiz=0 puan, Lobule/düzensiz= 2 puan, Ekstratiroidal yayılım= 3 puan	% 2	Gerek yok
3: hafif şüphe (3 puan)	EKOJENİK ODAK: Yok veya kuyruklu yıldız=0 puan, Makrokalsifikasyon= 1 puan, Cidar kalsifikasyonu=2 puan, noktasal ekojenik odak= 3 puan	%5	≥2,5 cm
4: orta şüphe (4-6 puan)		%5-20	≥1,5 cm
5: yüksek şüphe (≥7 puan)		≥%20	≥1 cm
<b>EU-TIRADS 2017 (53)</b>			
1:normal	Nodül yok	Yok	
2:benign	Saf kistik – tamamen süngerimsi	~=%0	gerek yok
3: düşük riskli	Oval, düzgün sınırlı, izoeoik/hiperekoik – Yüksek şüphe özellikleri yok	%2-4	>2 cm
4: orta riskli	Oval, düzgün sınırlı, hafif hipoeoik – Yüksek şüphe özellikleri yok	%6-17	>1,5 cm
5: yüksek riskli	Düzensiz şekil veya düzensiz sınır veya mikrokalsifikasyon veya belirgin hipoeoikojenite (aynı zamanda solid)	%26-87	>1 cm
<b>ATA 2015 (4)</b>			
Benign	Tamamen kistik	<% 1	Gerek yok
Çok düşük şüphe	Süngerimsi veya parsiyel kistik- diğer şüpheli bulgular olmayacak	<%3	≥2 cm veya takip

(devam ediyor)

<b>Tablo 2</b> Tiroid Nodülleri için Farklı Kuruluşlar Tarafından Geliştirilmiş Risk Sınıflama Sistemleri (devamı)		
Kategori (Kaynak)	Ultrasonografi görünümü	iiAB için eşik boyut
Düşük şüpheli	izoekoik veya hiperekoik solid nodül - eksantrik solid alalar içeren parsiyel kistik nodül (Mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır veya ekstrasitroidal yayılım, genişliğinden uzun olmadan)	≥1,5 cm
Orta şüpheli	Hipoekoik solid sınırları belirli nodül (mikrokalsifikasyon, ekstrasitroidal yayılım, genişliğinden uzun olmadan)	≥1 cm
Yüksek şüpheli	Solid hipoeoik nodüde veya parsiyel kistik nodülün solid hipoeoik komponentinde düzensiz sınır veya mikrokalsifikasyonlar veya genişliğinden uzun biçim veya aralıklı cidar kalsifikasyonu veya ekstrasitroidal yayılım	≥1 cm
<b>AACE/ACE-AME 2016 (87)</b>		
Düşük risk	Kistik (>%80 sıvı) - Çoğunlukla kistik ve şüpheli US bulguları yok - Izoekoik süngerimsi düzenli halo	≥2 cm
Orta risk	Hafif hipoeoik veya izoekoik, oval veya yuvarlak biçim, düzgün veya belirsiz sınırlı (intranodüler kanlanma, ESG ile sert, makro veya devamlı cidar kalsifikasyonu, indetermine hiperekoik spotlar olabilir)	≥2 cm
Yüksek risk	Belirgin hipoeoikojenite - Spiküle/lobule kenar - Mikrokalsifikasyon - Genişliğinden uzun biçim - Ekstrasitroidal yayılım - Patolojik lenfadenopati	≥1 cm (özel durumlarda >0.5 cm)
<b>BTA 2014 (88)</b>		
U1: normal tiroid		
U2: benign	Periferik halo, izoekoik/hafif hiperekoik - Kistik değişiklik - Mikrokistik/süngerimsi - Yumurta kabuğu kalsifikasyon - periferik kanlanma	
U3: indetermine/belirsiz	Homojen, hiperekoik, solid, periferik halo - Hipoeoik, belirsiz ekojenik odak, kistik değişiklik - Karışık/santral kanlanma	
U4: şüpheli	Solid hipoeoik - Solid belirgin hipoeoik - Aralıklı periferik kalsifikasyon, hipoeoik - Lobule kenar	
U5: malign	Solid hipoeoik, lobule/düzensiz kenar, mikrokalsifikasyon - Solid hipoeoik, lobule/düzensiz kenar, makrokalsifikasyon - Intranodüler kanlanma - genişliğinden uzun biçim - karakteristik lenfadenopati	

iiAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi, ESG: elastosonografi, HT: Hashimoto Tiroiditi

Tiroid nodüllerinde US ile kantitatif malignite risk sınıflandırma sistemi ilk olarak 2009 yılında Horvath ve ark tarafından geliştirilmiştir (75). Bu sınıflama, mamografik ve meme US ile saptanan lezyonların standart bir şekilde tanımlanması ve meme kanseri riskinin belirlenmesi için kullanılan Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)'den ilham alınarak oluşturulmuştur (76). Histopatolojik verileri olan 2000'e yakın tiroid nodülünün özellikleri değerlendirilerek oluşturulan bu sınıflamaya Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) ismi verilmiştir. TIRADS sınıflandırmasında 10 farklı US paternine karşılık gelen 6 kategori belirlenmiş ve kategorilere göre İİAB ile değerlendirme önerileri sunulmuştur (75). TIRADS 1, nodül saptanmayan normal tiroid bezini ifade etmek için kullanılmıştır. TIRADS-2, 3, 4A, 4B, 5 ve 6 olarak ayrılan diğer kategorilerde tahmini malignite oranları sırasıyla %0, <%5, %5-10, %10-80, >%80 ve %100 olarak belirlenmiştir. Bu sistemin sitolojik bulgular ile korele olduğu ve malignite saptamada %88 sensitiviteye, %49 spesifiteye ve %94 doğruluk oranına sahip olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 500 nodül ile bu sistemin tanısal değeri test edilmiş ve maligniteyi öngörmedeki sensitivitesi %99,6 spesifitesi %74,4 bulunmuştur (77). Baser ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da TIRADS'ın önemi belirsiz atipi gibi sitolojik olarak indetermine nodüllerde de maligniteyi öngörmede yardımcı olabileceği gösterilmiştir (78). Fakat TIRADS sınıflandırması tüm nodülleri kapsamamakta ve oldukça karmaşıktır.

2011 yılında Kwak ve ark tarafından biraz daha basitleştirilmiş ve Kwak-TIRADS adı verilen yeni bir sınıflama önerilmiştir (79). Bu sistemde 5 malign özellik temel alınmıştır. Fakat risk faktörü olarak alınan mikrokalsifikasyon, solid yapı, hipoekoik görünüm, düzensiz sınır ve genişliğinden uzun biçimin sınıflamayı eşit derecede etkiliyor olması bu sınıflamaya getirilen eleştirilerden birisidir. Ayrıca, önemli bir risk faktörü olan ekstratiroidal yayılım bu sınıflamaya alınmamıştır.

2016 yılında Korean Society of Thyroid Radiology tarafından önerilen sınıflandırma ise K-TIRADS olarak adlandırılmış ve temel olarak nodüllerin ekojenite ve yapısına dayandırılmıştır (27). Bu sınıflandırma daha çok Na ve ark

tarafından yapılan ve 1 cm ve üzerinde 2000 nodülün alındığı bir çalışmanın verileri kullanılarak geliştirilmiştir (17). K-TIRADS kategorilerine göre İİAB için nodül boyutu eşik değerleri 1, 1,5 ve 2 cm olarak belirlense de klinik risk varlığına göre (bası-invazyon belirtileri, çocuklukta radyoterapi öyküsü, ailesel tiroid kanseri, yüksek kalsitonin seviyesi, FDG-PET ile tutulum vb) belirtilen eşik boyutların daha düşük olabileceği de not edilmiştir. Bu sınıflandırmanın tanısal değerinin test edildiği yakın zamanlı bir metaanalizde 6 çalışma ve 11000'e yakın nodül incelenmiş, maligniteyi öngörmede sensitivitesi %98,3, spesifitesi %55,2 ve tanısal odds oranı 51 bulunmuştur (80). Yazarlar K-TIRADS'ın benign vakaları ayırmada ve biyopsi sayılarını azaltmada oldukça faydalı olduğu sonucuna varmıştır.

American Collage of Radiology (ACR) tarafından 2017 yılında önerilen ACR-TIRADS risk sınıflandırmasında ise nodül yapısı, ekojenitesi, biçimi, kenar düzeni ve kalsifikasyon varlığından oluşan beş US parametresi kullanılması önerilmiştir (12). Bu parametrelere göre elde edilen puan 0 ise nodül TR1-benign, 2 ise TR2-şüpheli değil olarak kabul edilmekte ve İİAB önerilmemektedir. 3 puan alan nodüller TR3-hafif şüpheli kabul edilip  $\geq 2,5$  cm ise İİAB,  $\geq 1,5$  cm ise takip önerilmekte, 4-6 puan alan nodüller TR4-orta şüpheli kabul edilip  $\geq 1,5$  cm ise İİAB,  $\geq 1$  cm ise takip önerilmektedir. Toplam puan 7 veya üstü ise nodül TR5-yüksek şüpheli sınıfına alınmakta ve  $\geq 1$  cm ise İİAB ile değerlendirilmesi,  $\geq 0,5$  cm ise takip edilmesi önerilmektedir. ACR-TIRADS diğer bazı sınıflamalardan farklı olarak orta şüpheli nodüllerde daha büyük çaplarda İİAB önermekte ve benign olma ihtimali yüksek nodüllerde boyuttan bağımsız olarak İİAB önermemektedir. Bu sınıflamanın pozitif yanları tüm US özelliklerini içerdiği için tüm nodülleri kapsamaması, objektif olması ve tedaviye yol göstermesidir. Ayrıca, benign nodüllere gereksiz biyopsi yapılma oranını da azaltmaktadır. Grani ve ark tarafından yapılan çalışmada ACR-TIRADS sisteminin diğer birçok sınıflamaya göre biyopsi sayısını %53 oranında azalttığı ve yanlış negatiflik oranının %2,2 olduğu gösterilmiştir (81). Bununla birlikte diğer bazı sınıflamalara göre daha karmaşık olduğu söylenebilir. Ayrıca karışık ekojenitedeki malign nodüllerin

daha düşük skorlandığı saptanmıştır (82). Yakın zamanda yapılan çok merkezli ve 3500'e yakın nodülün alındığı bir çalışmada ACR-TIRADS puanları arttıkça malignite oranlarının arttığı, ayrıca ACR-TIRADS kategorileri 1, 2, 3, 4 ve 5'de malignite oranlarının sırasıyla %0.3, %1,5, %48, %9,1 ve %35 olduğu gösterilmiştir (83). Avrupa Tiroid Birliği (ETA) tarafından geliştirilmiş EU-TIRADS, ACR-TIRADS'a benzese de biraz daha basittir. Standart bir US tanımlama terminolojisi ve standarize edilmiş bir risk sınıflama sistemi geliştirmek, yapısal US raporlama şablonu oluşturmak, İİAB yapılması gereken nodülleri belirlemek ve klinik kullanım için pratik bir rehber geliştirmek için oluşturulmuştur. Bu sınıflamada EU-TIRADS 1 nodül içermeyen normal tiroid bezini ifade eder. Saf kistik ve süngerimsi nodüller benign patern olarak belirlenmiştir ve İİAB önerilmemektedir. Düzensiz sınırlar, genişliğinden uzun biçim, mikrokalsifikasyonlar ve belirgin hipoekojenite en yüksek risk paternidir ve boyut >10 mm ise İİAB ile değerlendirilmelidir (53). Buna karşın solid yapı bu sınıflamada bağımsız risk faktörü olarak yer almaz. Tahmini malignite oranları ise EU-TIRADS 2 için %0, 3 için %2-4, 4 için %6-17, 5 için %26-87 olarak belirlenmiştir.

ATA tarafından 2009'da yayımlanıp, 2015'de revize edilen rehberde farklı US özelliklerinin kombinasyonuna göre nodüller yüksek, orta, düşük ve çok düşük şüpheli ve benign olarak sınıflandırılmış ve İİAB kararının bu sınıflandırmaya göre alınması önerilmiştir (Tablo 2). Buna göre yüksek ve orta şüpheli bulgular varsa  $\geq 1$  cm, düşük şüpheli bulgular varsa  $\geq 1,5$ cm ve çok düşük şüpheli bulgular varsa  $\geq 2$  cm nodüllerde İİAB yapılması, tamamen kistik nodüllerde ise boyut ne olursa olsun sitolojik değerlendirme gerekmediği önerilmiştir (4). ATA temel olarak 3 US bulgusunun malignite için belirleyici değeri olduğunu kabul etmektedir. Bunlar mikrokalsifikasyon, düzensiz sınır ve genişliğinden uzun biçimdir. Tahmini malignite oranları benign grup için <%1, çok düşük şüpheli grup için <%3, düşük şüpheli grup için %5-10, orta şüpheli grup için %10-20 ve yüksek şüpheli grup için %70-90 olarak belirlenmiştir (84). 206 nodülün alındığı bir çalışmada bu sistemin değeri valide edilmiş olsa da bazı çalışmalarda ATA risk sınıflamasına göre yüksek riskli nodüllerde malignite oranı %55'i

geçmemiştir (85,86). K-TIRADS'da olduğu gibi burada da klinik risk faktörleri gözetilerek nodül boyutları için önerilen eşik değerlerin daha düşük olabileceği belirtilmiştir. ATA sistemine yapılan eleştirilerden birisi mikrokalsifikasyon gibi şüpheli US özelliği olup hipoekoik olmayan nodüllerin kategorize edilmemiş olmasıdır. Nitekim, çalışmalarda, ATA sınıflandırmasına göre hiçbir sınıfa alınamayan nodül oranı %0-17,9 arasında bulunmuştur (81,83,84,86). Sınıflandırılmayan nodüller hiper-izoekoik solid nodüller veya parsiyel kistik olup mikrolobule düzensiz sınırları olan veya mikrokalsifikasyonları olan veya genişliğinden uzun biçimdeki nodüllerdir. Kwak-TIRADS'da olduğu gibi ATA ve EU-TIRADS için de önemi daha fazla ve daha az olabilecek US özelliklerinin aynı değerinde kabul edilmesi eleştiri konusu olmuştur.

American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, ve Associazione Medici Endocrinologi tarafından 2016 yılında yayımlanan ortak rehberde daha basit olan bir sınıflandırma önerilmiş, yine US özelliklerine göre nodüller düşük, orta ve yüksek riskli diye ayrılmıştır (87) (Tablo 2). Bir diğer risk sınıflaması 2014 yılında British Thyroid Association (BTA) tarafından belirlenmiş sınıflamadır (88). Bu sınıflamada nodüller U1-U5 arasında 5 kategoriye ayrılır. U1 normal tiroid bezini ifade ederken U2 benign, U3 inde-termine, U4 şüpheli ve U5 malign kategorilerdir.

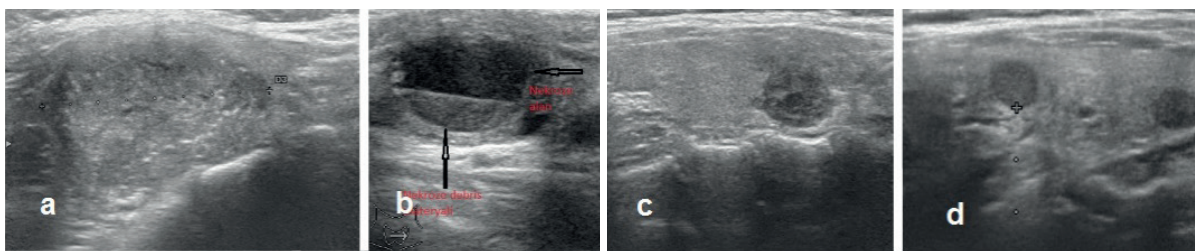
Tiroid nodüllerinde risk sınıflama sistemlerinin birçok ortak yanları olduğu gibi aralarında farklar da vardır. Genel olarak bakıldığında birçok rehberde yüksek şüpheli olsa bile nodül 1 cm altında ise İİAB yapılması önerilmemektedir (4,12,53). Bununla birlikte bazı rehberlerde ekstratirodal yayılım, servikal lenf nodu veya uzak metastaz, trakea veya reküren laryngeal sinir invazyonu varsa 0.5 cm üzeri nodüllerde de İİAB önerilmektedir (4,12,27). Eşik değerinin düşük tutulmasının nedenleri şu şekilde açıklanmıştır; bu nodüllerin benign olduğu gösterilirse uzun süren aktif takip gerekmeyecektir, yüksek derecede bir malignite saptanırsa tedavi şekli değişebilir, ve 5-10 mm arasındaki PTK'larda da daha az sıklıkla da olsa agresif davranış, lokal ve uzak metastaz görülebilir (89,90).

Kanlanma paterni son yıllarda yüksek risk kategorisinden çıkarılmıştır (4,27,53). Rehberler, birden çok nodül varlığında her bir nodülün riskinin belirlenerek ona göre İİAB yapılmasını önermektedir (4,27). Bununla birlikte 3 veya daha fazla nodüle İİAB yapılması hastalar tarafından tolere edilmesi zor bir işlem olduğundan bazı rehberler boyuttan bağımsız olarak risk skoru en yüksek olan en fazla 2 nodülün İİAB ile değerlendirilmesini önermektedir (12).

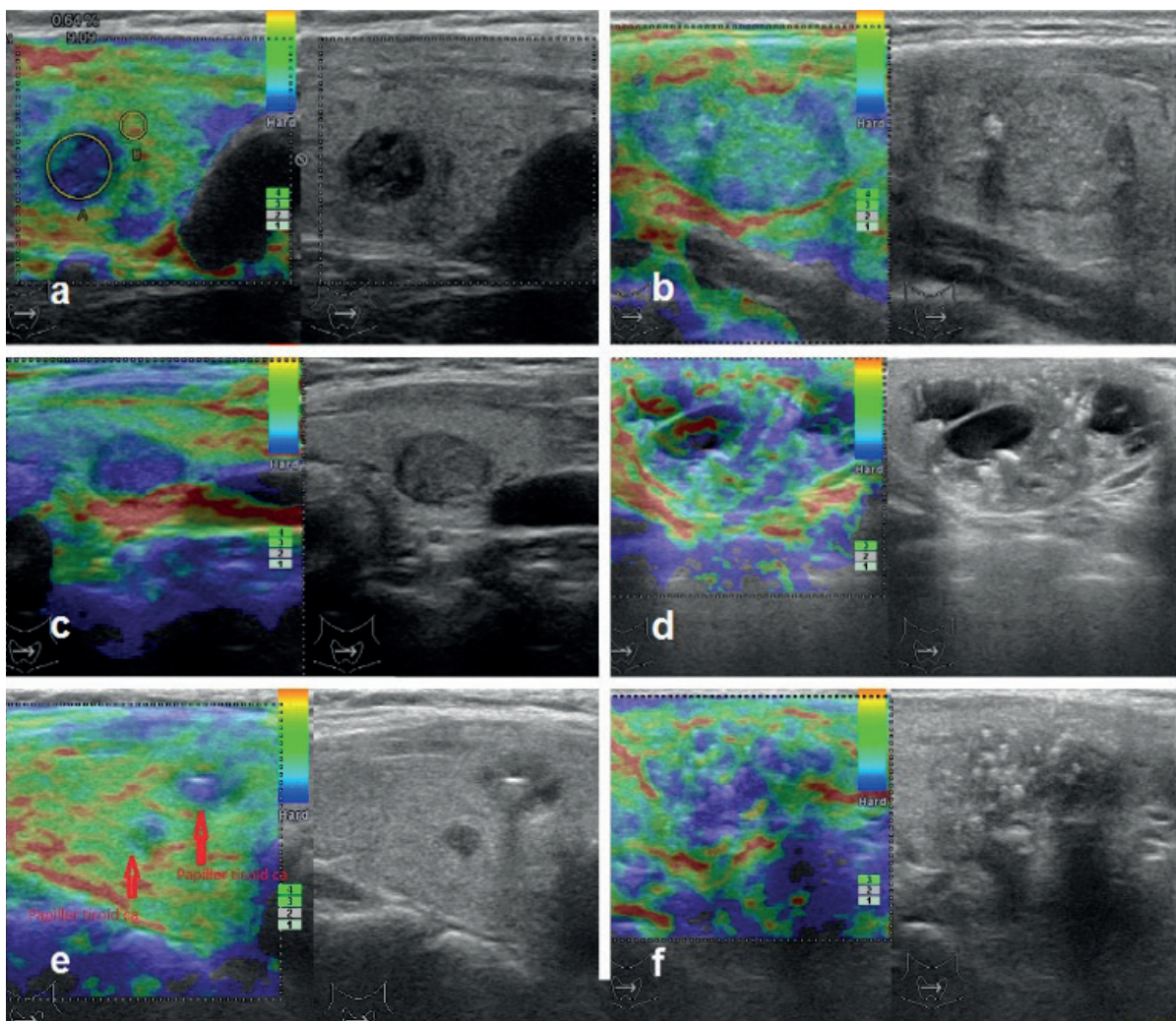
Görüldüğü gibi tiroid nodüllerinin risk sınıflaması ve sitolojik değerlendirme önerileri ile ilgili farklı yöntemler mevcuttur. Son yıllarda geniş çaplı çalışmalarla bu sınıflamalar birbirleri ile karşılaştırılmıştır. TIRADS ve ATA risk sınıflamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada 1300'e yakın nodül değerlendirildiğinde her iki sınıflamanın birbirleri ile korele olduğu ve aralarında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Fakat ATA ile %3.4 nodülün herhangi bir sınıfa dahil edilemediği de belirtilmiştir (86). ATA ve ACR-TIRADS sınıflamalarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada her iki yöntemin de sensitivite ve spesifiteleri %70 üzerinde bulunmuş ve birbirleriyle yüksek oranda korele oldukları görülmüştür (91). Fakat bu çalışmada ACR-TIRADS ile kategori 3 ve 4 nodüllerde sırasıyla %10 ve %38 malinite saptanması nedeniyle bu sınıflandırma ile malign nodüllere tanı konamama riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu da ACR-TIRADS sisteminde İİAB için önerilen eşik nodül boyutunun nispeten yüksek olmasına bağlanmıştır. Shen ve ark tarafından 2019 yılında yayımlanan çalışmada histopatolojik verisi olan 1612 nodül ACR-TIRADS, EU-TIRADS, Kwak-TIRADS ve ATA sınıflama sistemlerine göre değerlendirilmiş ve malignite riski en yüksek gruplar eşik olarak alındığında sensitivite sırasıyla %88,2, %93,4, %93,5 ve %91,7, spesifiteleri %87,5, %81,1, %85,8 ve %82,0 olarak bulunmuştur (82). Buna göre Kwak-TIRADS en yüksek sensitivite ve doğruluk oranına sahipken, en yüksek spesifitenin de ACR-TIRADS ile elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, nodüller 1 cm altı ve üstü olarak ayrıldığında  $\leq 1$ cm nodüllerde ACR-TIRADS'ın tanısal değeri en yüksek iken,  $>1$  cm nodüllerde Kwak-TIRADS'ın daha değerli

olduğu saptanmıştır. Yazarlar, bu çalışmada her 4 yöntemin de doğruluk oranının %86 üzerinde olması nedeniyle hepsinin tanısal performansının iyi olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca, yanlışlıkla malign olarak sınıflandırılan bazı nodüllerin subakut tiroidit ve Hashimoto tiroidit zemininde gelişmiş oldukları belirlendiğinden hastaların klinik, hikaye ve laboratuvar bulguları göz önünde bulundurularak ya da yeni geliştirilmiş ESG gibi yöntemler kullanılarak doğru tanı konabileceğini de belirtmişlerdir. Risk sınıflamalarının kullanımı ile gereksiz biyopsilerin ne kadar azaltılabileceğini inceleyen bir çalışmada önlenilecek biyopsi oranları ATA ile %43,8, AACE ile %34,9, ACR-TIRADS ile %53,4, EU-TIRADS ile %30,7 ve K-TIRADS ile %17.1 bulunmuştur (81). Bu çalışmada sınıflandırmaların sensitivite ve spesifiteleri %75-91.7 arasında saptanmış ve en yüksek sensitivitenin K-TIRADS ile elde edildiği görülmüştür. Spesifiteler ise %17.8 ile %56.2 arasında değişmiş, en düşük değer K-TIRADS, en yüksek değer ACR-TIRADS ile olmuştur. En yüksek yanlış negatiflik oranı ATA sınıflandırmasında iken (%4,1) en düşük yanlış negatiflik ACR-TIRADS sınıflandırmasında (%2.2) görülmüştür. Bir başka çalışmada 1077 tiroid nodülü dahil edilerek ATA, AACE/ACE/AME ve ACR TI-RADS sınıflandırmaları karşılaştırılmış, ACR-TIRADS'ın sitolojik olarak yüksek riskli nodülleri belirlemede başarısının ATA'ya göre yüksek, AACE/ACE/AME ile benzer olduğu görülmüştür (92). Ayrıca bu sistemlerin başarısı analize yaş ve cinsiyet de eklenince belirgin şekilde artmıştır. ATA ile yaklaşık %5, AACE ile %2,6 nodül herhangi bir kategoriye dahil edilememiş, ve ATA'ya göre sınıflandırılmayan nodüllerde ihmal edilemeyecek oranda yüksek riskli sitoloji sonucu olduğu belirtilmiştir.

Bu sistemler geliştirilirken malign nodüllerdeki US bulguları verileri çoğunlukla en sık tiroid kanser türü olan PTK'dan elde edilmiştir. Folliküler varyant PTK, medüller kanser, anaplastik tiroid kanseri gibi diğer tiroid kanserlerinde farklı US özellikleri olabilir. Resim 28 ve 29'da klasik PTK, resim 30'da ise farklı varyantlarda PTK gri skala US ve ESG görüntü örnekleri bulunmaktadır.

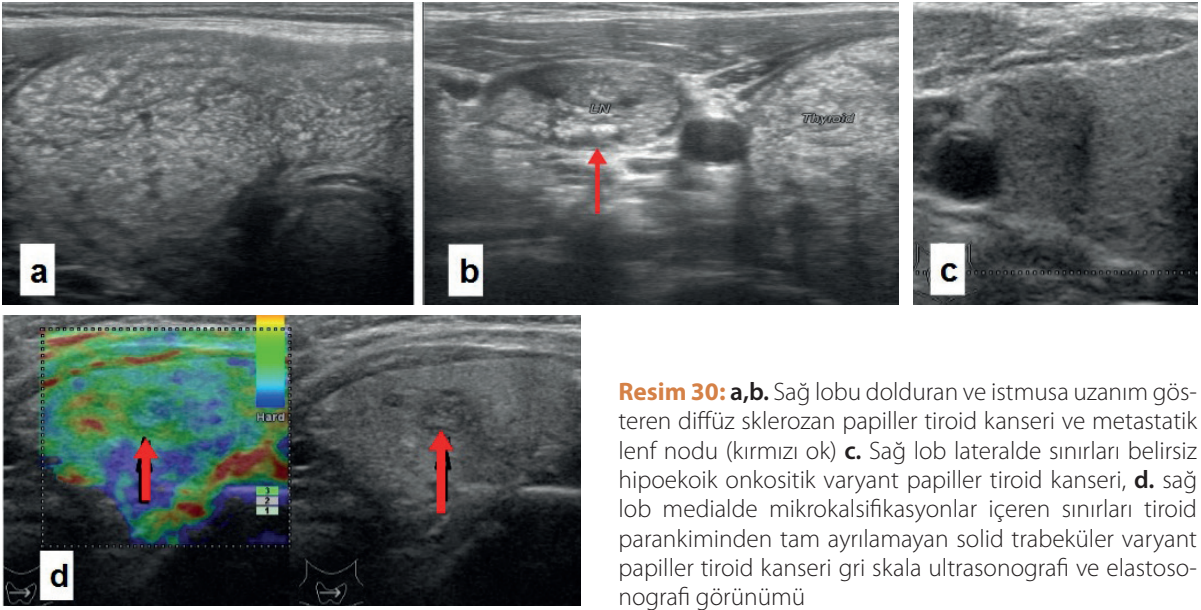


**Resim 28:** Papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi görünümüne örnekler **a.** Sağ lobta düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 4, **b.** Sol lobta düzensiz sınırlı nekroze alan içeren papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 2, **c.** Sağ lob orta posteriora düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 3, **d.** Sol lobta düzgün sınırlı papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 4



**Resim 29:** Papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümüne örnekler **a.** Sağ lobta düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 4, **b.** Sağ lobta düzensiz sınırlı mikro ve makrokalsifikasyonlar içeren papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 2, **c.** Sol lobta düzensiz sınırlı kalın halo içeren papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 4, **d.** Sağ lobta karışık-baskın olarak mikro ve makrokalsifikasyonlar içeren papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 3, **e.** Sağ lobta 2 adet düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri – elastosonografi skorları 1 ve 4, **f.** Sağ lobta düzensiz sınırlı papiller tiroid kanseri – elastosonografi skoru 3



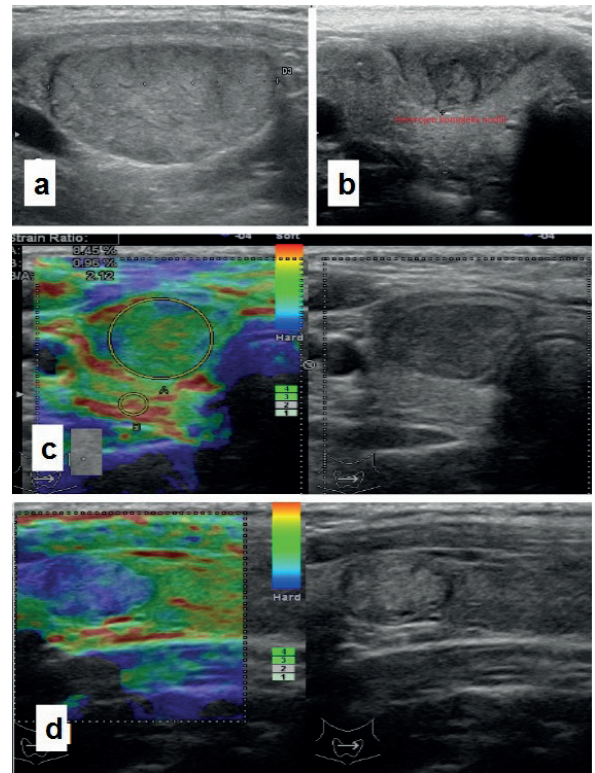


**Resim 30:** a,b. Sağ lobu dolduran ve istmusa uzanım gösteren diffüz sklerozan papiller tiroid kanseri ve metastatik lenf nodu (kırmızı ok) c. Sağ lob lateralde sınırları belirsiz hipoeoik onkositik varyant papiller tiroid kanseri, d. sağ lob medialde mikrokalsifikasyonlar içeren sınırları tiroid parankiminden tam ayırlamayan solid trabeküler varyant papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü

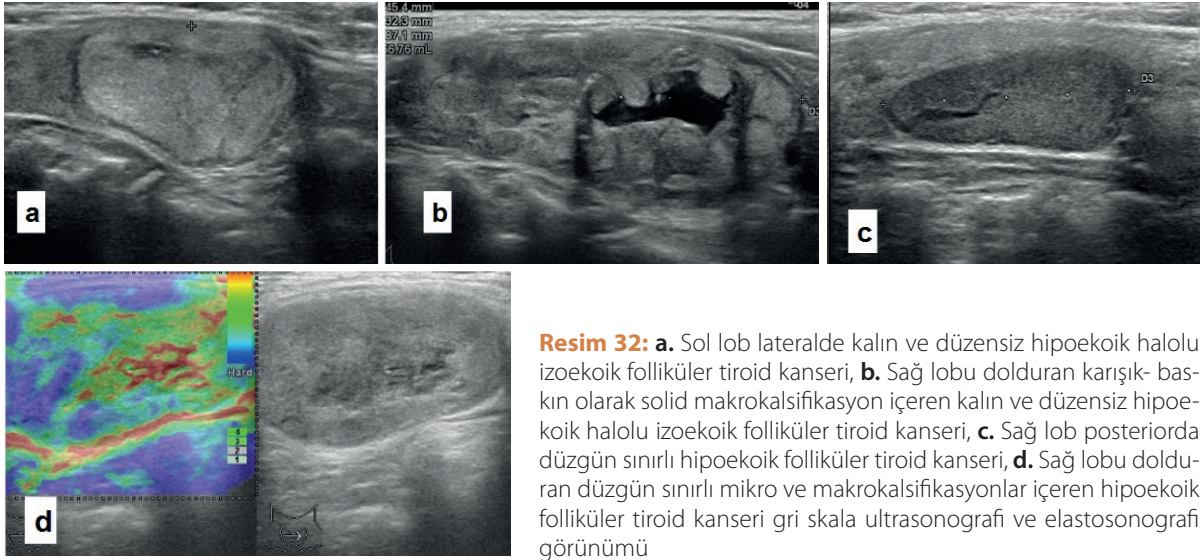
Foliküler tiroid kanseri ve folliküler varyant PTK'da US bulguları daha belirsizdir. Folliküler varyant PTK'lar genelde klasik PTK'lardan daha büyük, iyi sınırlı ve kenarları düzenli lezyonlardır (40). Hipoeoik halo diğer PTK tiplerine göre daha sık görülmekle birlikte mikrokalsifikasyonlar daha az sıklıkta görülür (Resim 31). Daha önceleri noninvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK olarak adlandırılan, fakat iyi seyirleri nedeniyle yakın zamanda malign kategoriden çıkarılan ve papiller benzeri nükleer özellikler içeren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP) ismi verilen tümörler genelde iyi sınırlı, yuvarlak nodüllerdir ve kanlanmaları artmıştır. İnvaziv foliküler varyant PTK' larda ise belirgin hipoeoijenite, genişliğinden uzun biçim, mikrokalsifikasyon ve kenar düzensizliği gibi malignite düşündürülen US bulgularından en az biri vardır (93,94).

Tall cell varyant PTK'lar daha yüksek oranda ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir ve belirgin hipoeoik görünüm, lobule kenarlar ve mikrokalsifikasyon varlığında akla gelmelidir.

Foliküler tiroid kanserlerinde mikrokalsifikasyona nadir rastlanır, çoğunda hipoeoik halo vardır ve yaklaşık %30-35'i hipoeoik görünümde iken diğerleri izo-hiperekoik görünümde (Resim 32) (95). Malign ve benign folliküler lezyonlarda benzer görünüm olsa da hipoeoijenite, periferik halonun kalınlığının düzensiz olması ve



**Resim 31:** a. Sağ lobu dolduran hipoeoik halolu düzgün sınırlı izoekoik folliküler varyant papiller tiroid kanseri, b. Sağ lob superiorda kalın hipoeoik halolu düzensiz sınırlı folliküler varyant papiller tiroid kanseri, c. Sağ lob orta anteriorıda hipoeoik halolu düzgün sınırlı hipoeoik folliküler varyant papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü, d. sol lob inferior anteriorıda kalın ve düzensiz hipoeoik halolu izoekoik folliküler varyant papiller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü



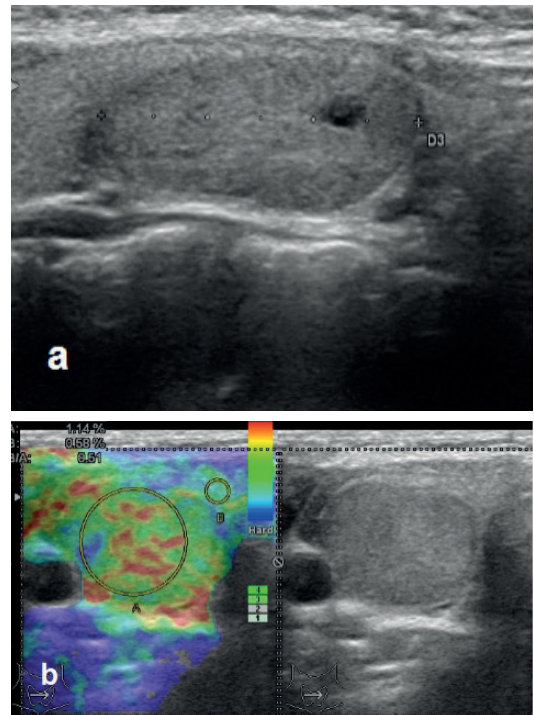
**Resim 32:** a. Sol lob lateralde kalın ve düzensiz hipoeoik halolu izoeoik folliküler tiroid kanseri, b. Sağ lobu dolduran karışık-baskın olarak solid makrokalsifikasyon içeren kalın ve düzensiz hipoeoik halolu izoeoik folliküler tiroid kanseri, c. Sağ lob posteriorda düzgün sınırlı hipoeoik folliküler tiroid kanseri, d. Sağ lobu dolduran düzgün sınırlı mikro ve makrokalsifikasyonlar içeren hipoeoik folliküler tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü

lezyonun büyük olması malignite lehinedir (96). Ek olarak intranodüler kanlanmanın da folliküler lezyonlarda malignite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2 cm altındaki folliküler tiroid kanserlerinde uzak metastaz nadiren görülür. ESG'nin folliküler tiroid kanserlerinde sensitivitesi PTK'lara göre daha düşüktür.

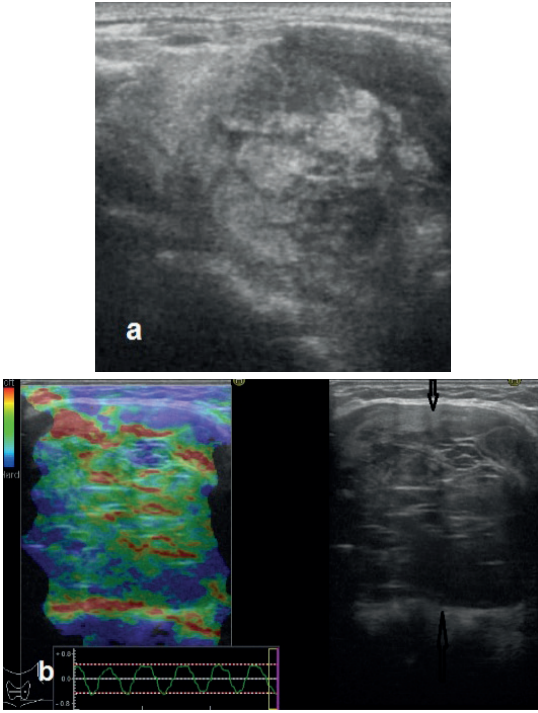
Kaba kalsifikasyonlar, solid yapı, belirgin hipoeojenite varlığında medüller tiroid kanseri akılda tutulmalıdır. PTK'lara oranla yuvarlak olma ve düzenli sınıra sahip olma oranları daha fazladır (Resim 33) (97,98). Birçoğunda (%80-90) bulunan noktasal ekojenik odaklar amiloid birikimi nedeniyle gelişen kalsifikasyonlara bağlıdır. Tanı anında %50'sinde bölgesel lenf nodu metastazı, %15-25'inde uzak metastaz vardır (25,99). ESG, medüller tiroid kanseri tanısında yardımcı değildir. Az sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda bu tümörlerin benign lezyonlara benzer şekilde yumuşak olduğu bildirilmiştir (100).

Baş boyun tümörleri arasında en agresif malignitelerden birisi olan anaplastik tiroid kanseri komşu yapıları invaze eden ve hızlı büyüyen bir kitle olarak prezente olur. Ultrasonografik olarak kötü sınırlı, infiltratif, hipoeoik, nekrotik alanlar içeren bir kitle görünümündedir ve intranodüler kanlanması artmıştır. Mikrokalsifikasyon ve noktasal kalsifikasyona sık rastlanır. Genellikle en azından bir lobun tümünü kapsar ve

ekstrakapsüler yayılım, boyun yapılarına invazyon gösterir (Resim 34). Anaplastik tiroid kanserinde ESG'nin değerlendirildiği geniş çaplı çalışma bulunmamakla birlikte oldukça sert lezyonlar olduğu söylenebilir (99).



**Resim 33:** a. Sağ lobda düzgün sınırlı hipoeoik medüller tiroid kanseri b. Sağ lobu dolduran düzgün sınırlı hipoeoik halolu izoeoik medüller tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü



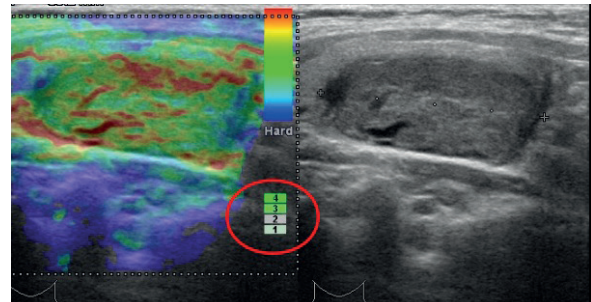
**Resim 34:** a. Sol lobu dolduran düzensiz sınırlı, sınırları tiroid parankiminden tam ayrılamayan mikro ve makroskalsifikasyonlar içeren karışık ekojenitede anaplastik tiroid kanseri b. Sol lobu dolduran düzensiz sınırlı kistik alanlar içeren izoekoik anaplastik tiroid kanseri gri skala ultrasonografi ve elastosonografi görünümü

## Elastosonografi

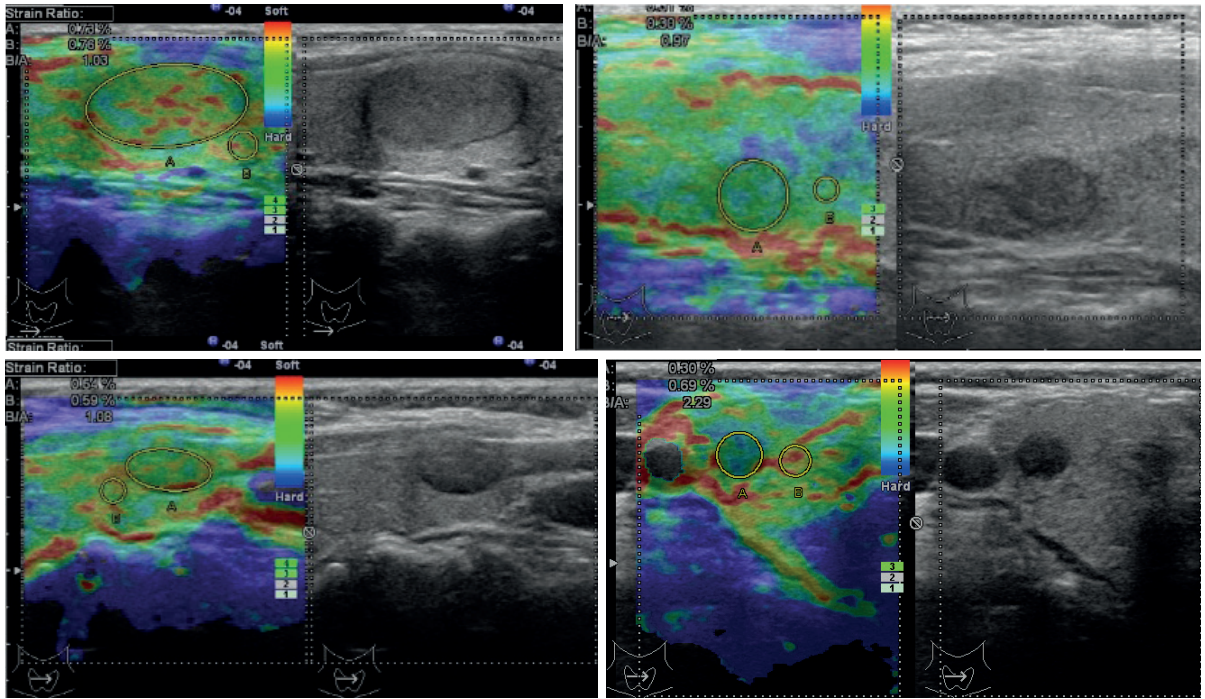
Elastosonografi, malign lezyonların benign lezyonlara göre daha sert olduğu prensibine dayanarak geliştirilmiş ve son 25-30 yılda kullanıma girmiş bir yöntemdir. Öncelikle meme, prostat, karaciğer gibi dokularda kullanılmışken daha sonra kullanım alanları genişlemiş ve 10 yıldan fazla bir süredir de tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında yerini almıştır. Son yıllarda endokrinoloji alanında tiroid dışında paratiroid lezyonların tanısı ve ayırıcı tanısında da kullanılmaya başlanmıştır (101).

Elastisite; bir dokunun, uygulanan dış bir güç ile deforme olabilme ve dış güç ortadan kaldırıldığında orijinal şekil ve boyutuna gelebilme yeteneğidir. Doku deformasyonu, dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Genel olarak, yağ dokusu kolay deforme olurken fibröz veya kanser dokuları yağ ve kasa göre ilk durumlarına daha geç dönerler (102). Diğer kanserlerde olduğu gibi tiroid kanserlerinin de benign patolojilere göre daha sert olduğu bilinmektedir. ESG ile doku sertliğinin

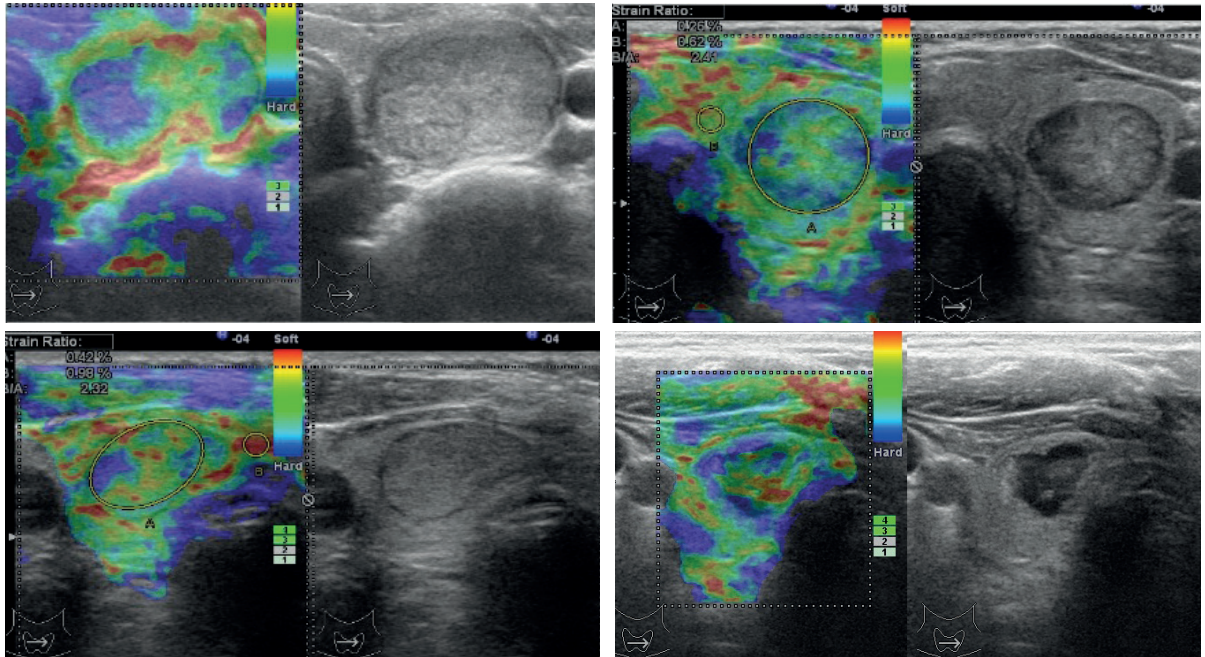
palpasyona göre çok daha objektif bir şekilde değerlendirilmesi mümkündür. ESG değerlendirme için ESG modülü olan bir US cihazına ihtiyaç vardır. Gerçek zamanlı elastografide sert objelerin uygulanan basınca karşı komprese olmadan yer değiştirdiği, yumuşak dokuların ise kompresyon sırasında deforme olduğu prensibinden hareket edilmektedir. İşlem sırasında prob, incelenecek bölge/nodül üzerine konularak ritmik baskı uygulanır. Uygulanan baskı cihaz üzerinde 1 ile 5 arasında değişen bir skalada gösterilir ve ESG değerlendirme için uygun olan baskı düzeyi 3-4 olmalıdır (Resim 35). ESG ile elde edilen görüntüler bir renk skalasına göre sınıflandırılır ve ilgi alanındaki bölgenin/nodülün ESG skoru belirlenir. Bu renk skalası için genellikle Itoh ve ark tarafından geliştirilmiş olan skala kullanılmaktadır. Bu skalada lezyon, renklenmesine göre 1 ile 5 arasında değişen gruplardan birine dahil edilir. ESG skoru olarak adlandırılan bu gruplandırma 1'den 5'e doğru gittikçe lezyonun sertliğinin arttığı anlamını taşır (Resim 36-40) (103). Neredeyse tamamı yeşil renkte görünen lezyonlar skor 1, yeşil, sarı ve mavi şeklinde mozaik bir patern gösteren nodüller skor 2, merkez kısmı mavi, periferi yeşil olan nodüller skor 3, çevre dokuyu içermeyecek şekilde neredeyse tamamı mavi olan nodüller skor 4 ve çevre dokuyla birlikte tümü mavi olan nodüller skor 5 olarak sınıflandırılır. ESG skoru subjektif bir değerlendirmedir, bu nedenle daha sayısal ve objektif bir değerlendirme için strain indeks (Sİ) kullanılabilir. Bu yöntem yine gerçek zamanlı ESG cihazı kullanılarak yapılır ve incelenecek lezyonun sertliğinin tiroid parankiminin sertliğine oranlanması esasına dayanır. Lezyon ve parankimdeki bölge belirlendikten sonra Sİ, US cihazında bulunan işlemci tarafından otomatik olarak hesaplanır (Resim 41).



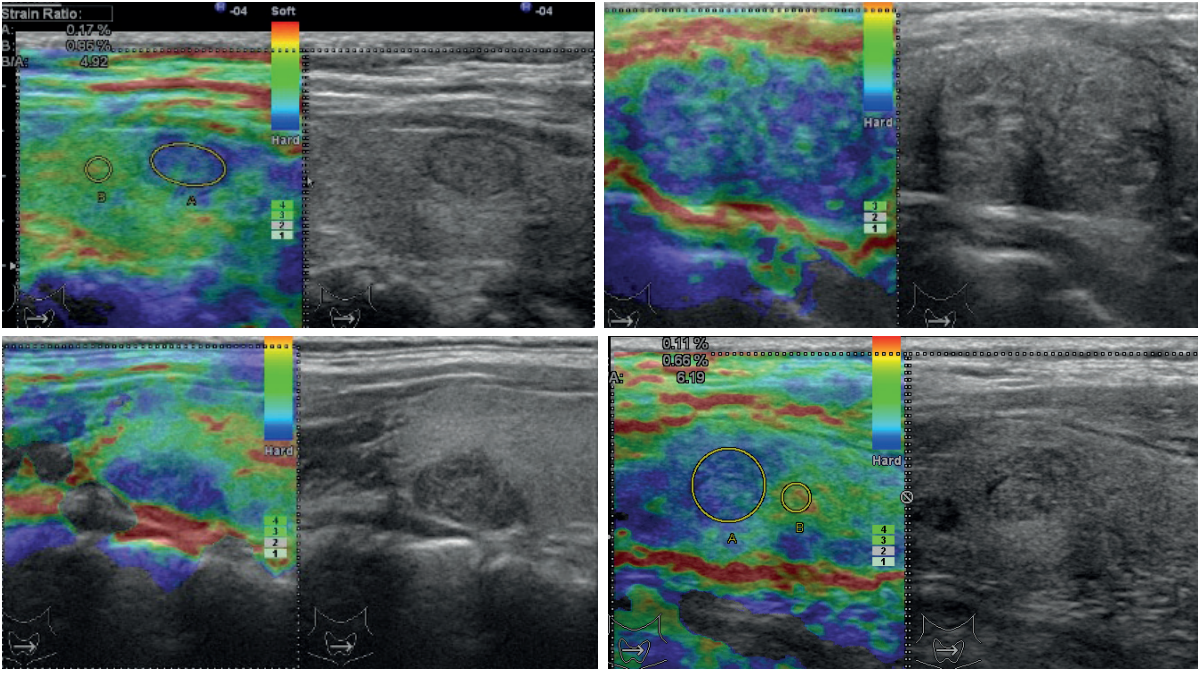
**Resim 35:** Elastosonografi sırasında önerilen optimal baskı düzeyinin ekranda görünümü



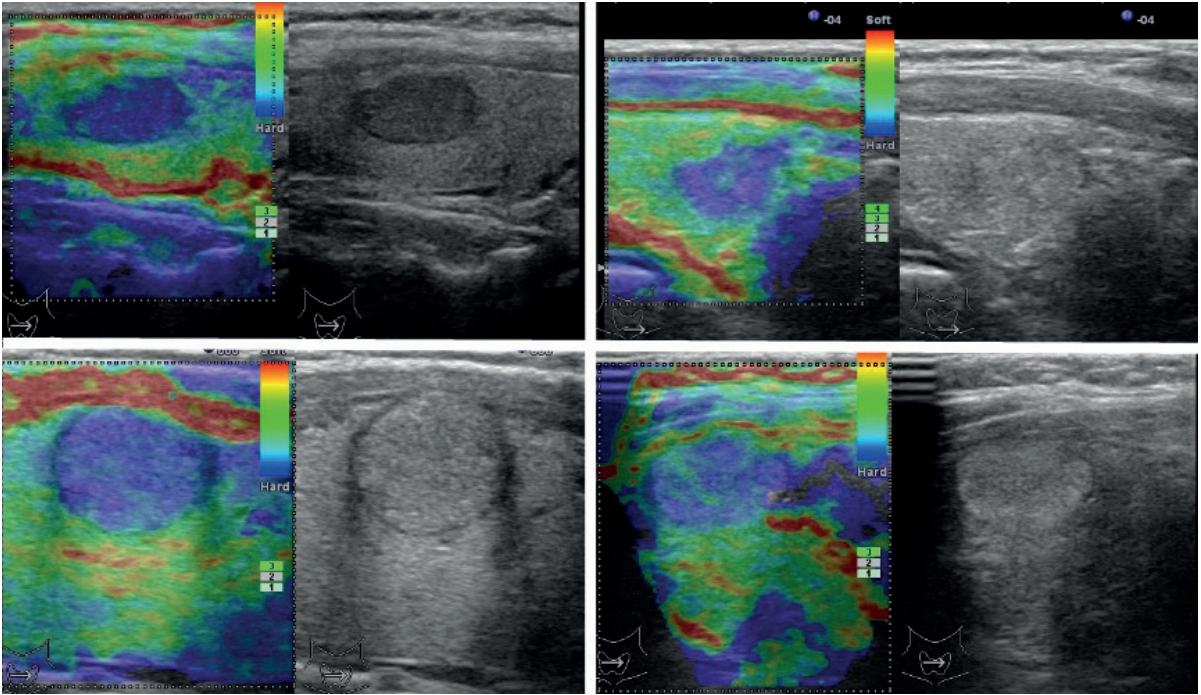
Resim 36: Elastosonografide skor 1 nodüller



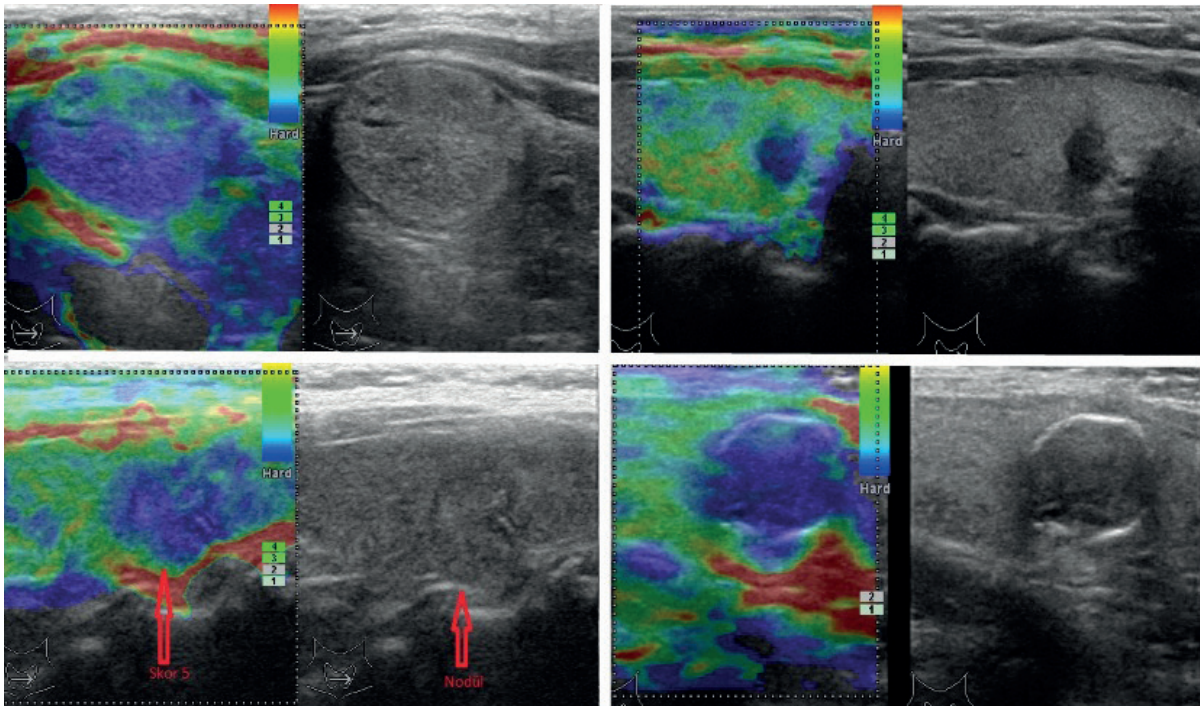
Resim 37: Elastosonografide skor 2 nodüller



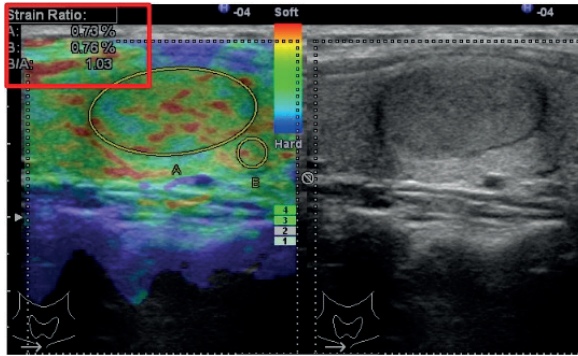
**Resim 38:** Elastosonografide skor 3 nodüller



**Resim 39:** Elastosonografide skor 4 nodüller



**Resim 40:** Elastosonografide skor 5 nodüller



**Resim 41:** Elastosonografi ile strain indeks ölçümü. A nodül bölgesini, B tiroid parankimini temsil etmekte ve strain indeksi B/A olarak ifade edilmektedir

Teknolojideki gelişmelerle birlikte ESG yöntemi de geliştirilerek strain elastografiye göre daha pahalı bir elastografi teknolojisi olan Shear-wave elastografi (SWE) kullanıma girmiştir. Son nesil US cihazlarda bulunan bu yöntemlerin daha az kullanıcı bağımlı ve tekrarlanabilir olduğu iddia edilmektedir (102,104). Dış kompresyon yerine US problemleri ile dokuya kısa süreli (0,03-0,4 ms), yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti (ARFİ) uygulanmaktadır. Bu kuvvetin dokuda oluşturduğu yer değiştirmelere “shear wave” adı verilir. “Shear wave” hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır ve SWE ile

oluşturulan dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülmektedir. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar renk haritası, oran veya değer (m/s veya kilopaskal) şeklinde belirtilebilir (53). Probdan gönderilen ARFİ yayılma hızı sert dokularda daha fazla iken yumuşak dokularda daha yavaştır. Bu prensibin yansıması olarak da dalga yayılma hızı genelde malign nodüllerde benign nodüllere göre daha fazladır (105-107). Daha optimal bir değerlendirme için dokular sertliklerine göre de renklendirilmiştir (sert dokular kırmızı, yumuşak dokular mavi ile ifade edilir). Yakın zamanda geliştirilen 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) ise tek bir fokal bölge yerine multiple fokal bölgelerde daha hızlı bir şekilde mekanik vibrasyon oluşmasını sağlar. Bu şekilde silindiriğe yakın bir dalga konisi elde edilir. ESG kalitatif bir metodken ARFİ görüntüleme ve 2D-SWE kantitatif değerlendirme sağlar. Bu nedenle bu yöntemler tirod nodüllerinin değerlendirilmesinde birbirlerini tamamlayıcı olarak kullanılabilir.

ESG'nin benign ve malign tirod nodüllerinin ayırımında tanısal değeri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Az sayıda hasta ile yapılan ilk çalışmalarda sensitivite ve spesifiteleri %100'e yakın bulunsada (108), bu oranların bu kadar da yüksek olmadığı hatta gri skala US bulgularına

göre tanısal değerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (109-111). Kliniğimizde yapılan ve histopatolojik olarak malign 125, benign 266 nodülün ESG ve Sİ ile değerlendirildiği bir çalışmada skorlama ile histopatolojik bulgular arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ESG skorlamasının %58.4 sensitivite ve %71 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür (112). Gri skala US bulguları da değerlendirmeye alındığında ESG'nin tanısal değerinin arttığı saptanmıştır. Bojunga ve ark tarafından yapılan bir metaanalizde gerçek zamanlı ESG'nin benign ve malign tiroid nodüllerini ayırmada sensitivitesi %92, spesifitesi %90 olarak bulunmuştur (113). Bu analizde PTK'ların %7'sine, folliküler kanserlerin %44'üne ve kötü diferansiye kanserlerin tümüne ESG ile tanı konamadığı görülmüştür. Daha sonra yapılan metaanalizlerde ise ESG sensitivitesi %79-89, spesifitesi %77-80 arasında bildirilmiştir (114-116). ESG'nin sitolojik olarak indetermine veya tanısal olmayan nodüllerde de klinik karar vermede yardımcı olabileceğine dair veriler vardır (117,118). Kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada sitolojik olarak önemi belirsiz atipi (ÖBA) saptanan 270 nodül değerlendirilmiş, histopatolojik olarak malign nodüllerde Sİ benign nodüllere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (119). Bu nodüllerde Sİ eşik değeri 6,6 alındığında maligniteyi öngörmede sensitivitenin %98,7, spesifitenin %96,3 olduğu gösterilmiştir.

SWE'nin değerlendirildiği çalışmaların alındığı farklı metaanalizlerde ise bu yöntemin sensitivitesi %84-85,9, spesifitesi %88,4-%90 olarak belirlenmiştir (115,120,121). B-mode US ile ESG veya 2D-SWE birlikte kullanıldığında malign nodüllerin saptanmasında sensitivite ve spesifitenin arttırabileceği bildirilmiştir (112,122-124).

Gerçek zamanlı ESG ile yapılan 12, SWE ile yapılan 9 ve her ikisinin kullanıldığı 1 çalışmanın alındığı bir metaanalizde ESG sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %84 ve %90, SWE sensitivite ve spesifitesi ise sırasıyla %79 ve %87 bulunmuş, sensitivite ve spesifite benzerken ESG spesifitesinin anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (104). Yazarlar malignite tanısında ESG'nin SWE'ye bir miktar daha üstün olduğunu vurgulasa da SWE'nin teknik avantajları da gözönünde bulundurularak her iki yöntemin de faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır. Tian ve ark tarafından 71 çalışma ve 16000'den fazla hastanın alındığı bir başka

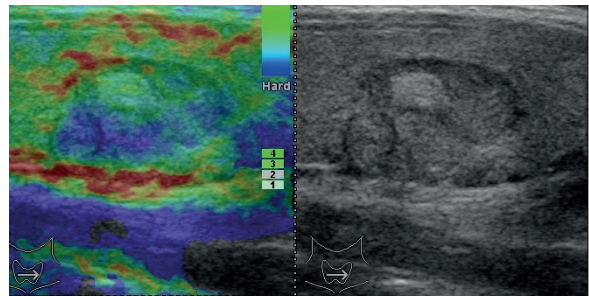
metaanalizde de benzer şekilde gerçek zamanlı ESG'nin SWE'ye üstün olduğu gösterilmiştir (125).

Sonuç olarak ESG tiroid malignitelerinin tanısında noninvaziv ve gri-skala US'e yardımcı bir yöntem olmakla birlikte diğer US özelliklerinde olduğu gibi tek başına benign-malign tiroid nodüllerinin ayırımında yeterli değildir. Ayrıca, büyük oranda kullanıcı bağımlı olması ve birçok US cihazında ESG özelliği bulunmaması kullanımını kısıtlamaktadır. ESG yöntemlerinin tanısal değeri bazı durumlarda azalmaktadır. İncelenecek olan nodülün önünde başka nodül bulunması doğru sonuç alınmasını engelleyebilir. Birbiri ile iç içe geçmiş konglomere nodüllerde, makrokalsifikasyon içeren nodüllerde ve 3-4 cm üzerindeki nodüllerde kullanımı kısıtlıdır (Resim 42).

Ek olarak kistik nodüllerde nodül elastisitesini belirleyen majör komponent solid doku yerine sıvı olduğu için doğru sonuç vermemektedir. Ayrıca, ESG skoru eşlik eden sistemik hastalık veya tiroid hastalıklarından etkilenebilir. Hashimoto tiroiditi varlığı parankimin sertliğini etkileyerek Sİ ve SWE sonuçlarını değiştirebilir. Ayrıca daha elastik olma eğilimindeki folliküler kanserler ve medüller tiroid kanserleri ESG'nin yanlış negatif sonuç vermesine neden olan önemli faktörlerdendir. Bütün bu nedenlerden dolayı ESG, tiroid nodüllerinde preoperatif risk değerlendirmesinde faydalı olmakla birlikte rutin kullanıma girmemiştir ve henüz risk sınıflama sistemlerine dahil edilmemiştir (4,53).

## İnsidental Tiroid Nodüllerinde Görüntüleme

İnsidental tiroid nodülleri daha önce nodülü olduğu bilinmeyen bir hastada tiroid dışı hastalıklarının değerlendirilmesi için yapılan görüntüleme



**Resim 42:** İç içe geçmiş nodüllerde farklı elastonografi skorları

çalışmalarında saptanan nodüllerdir. Çoğunlukla küçük olan bu nodüller karotid US, baş-boyun bilgisayarlı tomografi (BT), boyun manyetik rezonans (MR) ve 18F-FDG-PET görüntüleme gibi tetkikler sırasında saptanır. İnsidental tiroid nodülü saptama sıklığı US inceleme ile %20-67 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. BT ile %29'a, MR ile %23'e varan oranlarda saptanmıştır (126-128). FDG-PET görüntüleme ile ise %1-15 oranında insidental tiroid nodülü görülebilir (128,129). Diğer nodüllerde olduğu gibi insidental saptanan nodüllerde de temel hedef malign lezyonların benign lezyonlardan ayrımıdır. Bunun için öncelikle klinik risk faktörlerini de içeren ayrıntılı bir hikaye alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Boyun US, BT veya MR ile saptanan insidental tiroid nodüllerinde malignite oranı %3.9 ile %13 arasında değişmektedir (130-132). 18 çalışmanın alındığı bir metaanalizde FDG-PET ile saptanan insidental tiroid nodüllerinde ise malignite oranı %33.2 olarak bulunmuştur (133). Bunların çoğu DTK'lardır ve intratiroidal metastaz oldukça nadirdir. PET ile tutulumun diffüz olduğu nodüller genel olarak benign süreç lehine iken PET ile fokal tutulum varsa malignite riski yüksektir.

Rehberlerde insidental tiroid nodülü saptandığında şüpheli bulgular varsa tiroid US ile değerlendirilmesi önerilmektedir (4,130,134). Bazı kuruluşlar ise şüpheli bulgular yanında 35 yaş altı hastalarda 1 cm üzerindeki, 35 yaş ve üstünde ise 1,5 cm üzerindeki tüm nodüllerin US ile değerlendirilmesini önermektedir (126). İİAB endikasyonları ise diğer nodüllere benzer şekilde belirlenir. Ek olarak PET tutulumu olan nodüllerde malignite riski daha yüksek olabileceğinden İİAB önerilmektedir (126,135).

### Sitolojik Olarak Benign veya Sitolojik Değerlendirme Gerekmeyen Tiroid Nodüllerinin Ultrasonografik Takibi

Sitolojik olarak benign olan nodüllerde düşük de olsa malignite ihtimali vardır. Yanlış negatiflik olarak adlandırılan bu durum sitolojisi benign olan nodüllerin %1-4'ünde görülebilir (4). Bu hastalarda atlanmış malignitelerin yakalanmasında yine US değerlendirme önemli rol oynar. İİAB sonucu benign gelen hastalarda US takibinin hangi sıklıkta yapılması ve takibin ne kadar

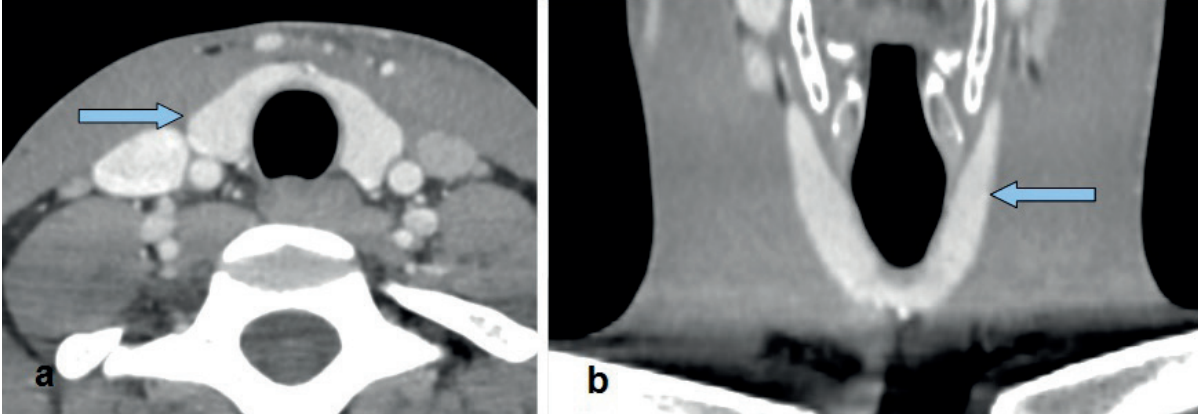
devam ettirilmesi gerektiği ile ilgili ortak bir karar bulunmamaktadır. Fakat genel olarak nodülün US özelliklerine göre takip sıklığının belirlenmesi esas alınmıştır (4,15,88)

ATA, US ile yüksek risk paternine sahip tiroid nodüllerinde sitoloji benign ise 12 ayda bir, sitolojik değerlendirme yapılmasına gerek görülmemişse 6-12 ayda bir US ile değerlendirme önermektedir. Sitolojisi benign veya yapılmasına gerek görülmemiş, ultrasonografik olarak düşük veya orta risk kategorisindeki nodüllerde ise 12-24 ayda bir, çok düşük riskli kategoride yararı çok gösterilmemiş olsa da 24 aydan daha uzun sürelerde US ile görüntüleme yapılabileceği belirtilmektedir (4). Bir nodül iki defa sitolojik olarak benign saptanmışsa US takibinden çıkarılabilir. Bu öneriler farklı kuruluşlar tarafından da desteklenmektedir (27). Ancak, ülkemizde kabul gören görüş düşük riskli nodüllerde 6-12 ay sonra US'nin tekrar edilmesidir (15,136). Bununla birlikte nodül ultrasonografik olarak yüksek risk kategorisinde ise sitoloji benign dahi olsa US tekrarı hemen veya 3 ay içerisinde yapılmalıdır. Tekrarlanan US'ler ile boyut artışı yanı sıra US görünümü değerlendirilmeli ve risk sınıflamaları yapılmalıdır. Nodülde anlamlı boyut artışı görülür veya risk kategorisi değişirse İİAB tekrarlanmalıdır. Nodül boyutu ve özellikleri stabil seyrediyorsa klinik ve sonografik takip sürelerinin arası açılıp 3-5 yılda bir çıkarılabilir (136).

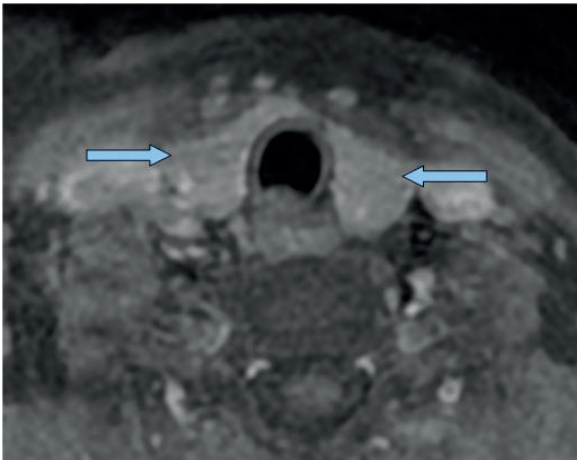
### Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografide normal tiroid dokusu homojen görünür ve etraftaki boyun kaslarına göre Hounsfield ünite (HU) hafif yüksektir (Resim 43). İyotlu kontrast madde verildiğinde, tiroid homojen olarak yoğun kontrast tutar (137). İyot içeren kontrast verildiğinde en az 4-8 hafta boyunca tiroidin radyoaktif iyot tutulumu bozulur. Bu nedenle tanısal tiroid sintigrafisi veya  $I^{131}$  ile ablasyon planlanıyorsa bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Manyetik rezonans görüntülemesinde normal tiroid bezi boyun kaslarına göre T1-ağırlıklı görüntülerde hafif hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde izo-hiperintens görünür. Gadolinium içeren kontrast verildiğinde ise yoğun homojen tutulum saptanır (Resim 44).





**Resim 43:** Kontrastlı boyun bilgisayarlı tomografide normal tiroid dokusu görünümü **a.** aksiyal kesit, **b.** koronal kesit



**Resim 44:** Kontrastlı boyun manyetik rezonans görüntülemesinde T1 seride normal tiroid bezi

Bilgisayarlı tomografi ve MR ile tiroid bezinin komşu vasküler ve kas yapılarla anatomik ilişkisi net bir şekilde ortaya konabilir. Bununla birlikte çoğu zaman tiroid nodüllerinin boyutunun olduğundan daha küçük ölçülmesine neden olurlar (138,139). Bilgisayarlı tomografi ve US çoğu zaman kaba kalsifikasyonlar açısından korele olsa da BT'de görülen noktasal kalsifikasyonlar genelde US ile saptanamamaktadır. Ek olarak BT ile saptanan mikrokalsifikasyonların US'den farklı olarak genelde malignite ile ilişkili olmadığı bilinmektedir (140). Günümüze kadar birçok çalışmada benign ve malign tiroid nodüllerinin ayırımında BT ve MR'ın değeri sorgulanmıştır. Akciğer kanser taraması için çekilen toraks BT'de insidental saptanan tiroid nodüllerinin değerlendirildiği bir çalışmada ortalama HU'nun 55 üzerinde olması malignite ile ilişkili bulunmuştur (141). Kontrastlı BT'de ise 130 üzerinde HU malignite ile ilişkili

saptanmıştır (142). 116 malign ve 46 benign tiroid nodülünün boyun BT ile değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise malign nodüllerde homojen olarak azalmış boyanmanın benign nodüllere göre daha sık olduğu, diğer özellikler açısından fark olmadığı görülmüştür (143).

Yakın zamanda geliştirilen dual-energy BT, dokuda su ve iyot içeriğinin kantitatif olarak belirlenmesi esasına dayanmaktadır. 155 benign, 14 malign tiroid nodülünün bu yöntemle değerlendirildiği bir çalışmada malign nodüllerde iyot içeriği anlamlı şekilde düşük bulunmuş ve bu yöntemin malign ve benign nodüllerin ayırımında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (144). Buna karşın bir başka çalışmada malign nodüllerde iyot içeriği benign nodüllere göre belirgin yüksek saptanmıştır (145).

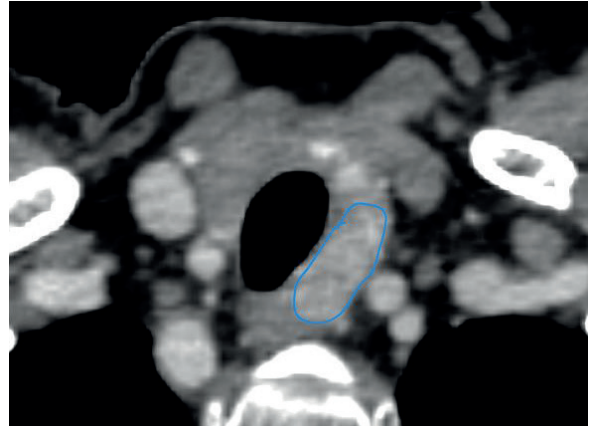
Difüzyon ağırlıklı MR, su moleküllerinin dokuda difüzyonuna dayalı fonksiyonel bir görüntülemedir. Altta yatan patoloji ve patofizyolojik mekanizmaların moleküler profili ile ilgili olarak önemli bilgi verebilir (146). Spesifik olarak su moleküllerinin malign dokularda difüzyonu kısıtlıdır ve bu da görünür difüzyon katsayısının düşük olmasına neden olur. Difüzyon ağırlıklı MR'ın kullanıldığı ve 52 benign, 9 malign nodülün karşılaştırıldığı bir çalışmada kantitatif olarak ölçülen görünür difüzyon katsayısı malign hastalarda belirgin düşük bulunmuştur (147). Benzer şekilde başka çalışmalarda da sinyal intensitesi, heterojenite ve nodül sınırları gibi statik MR bulguları benign ve malign nodüllerde benzer, görünür difüzyon katsayısı ise malign hastalarda anlamlı düşük saptanmıştır (148,149). 2016 yılında yayımlanan bir metaanalizde tiroid nodüllerinde

difüzyon MR'ın kullanıldığı 15 çalışma ve 765 lezyon değerlendirilmiş ve difüzyon MR'ın maligniteyi öngörmede sensitivitesi %90, spesifitesi %95, tanısal odds oranı 150.7 bulunmuştur (150). 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada ise 148 benign ve 111 malign nodül incelendiğinde azalmış görünür difüzyon katsayısı, düzensiz şekil, geç fazda halka görüntüsü ve kistik dejenerasyon olmaması malignite açısından bağımsız belirteçler olarak saptanmıştır (151). Bunların arasında ise difüzyon katsayısının %90 sensitivite %91 spesifite ile en değerli bulgu olduğu görülmüştür. Bağımsız faktörler birleştirildiğinde sensitivite %97'ye spesifite %95'e çıkmıştır. Bu nedenle malign tiroid nodüllerinin ayırımında birçok MR parametresinin birlikte kullanılması önerilmiştir.

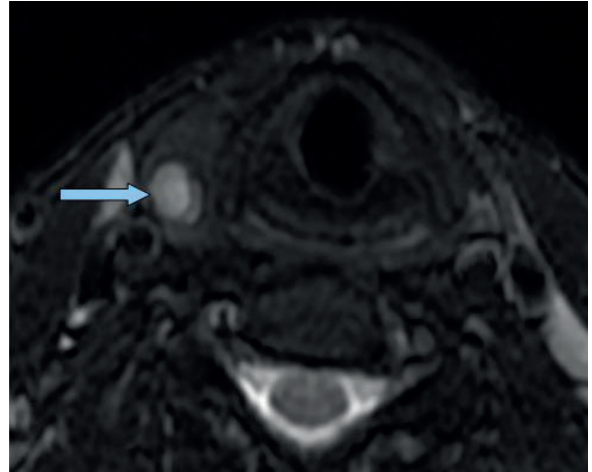
**Resim 45-49'**da tiroid nodüllerinin BT ve MR görüntülerine örnekler verilmiştir. Çalışmalarda BT ve MR'ın malign nodüllerin ayırımında faydalı olabileceği bildirilmiş olsa da her iki yöntem de preoperatif rutin görüntülemeye önerilmemektedir (4). Bu yöntemler US'ye kıyasla oldukça pahalı yöntemlerdir ve BT ile hasta radyasyona maruz kalır. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğu az sayıda hasta ile yapılan retrospektif çalışmalardır. Yüzeysel bir doku olan tiroid kolay ulaşılabilir, ucuz ve yan etkisi olmayan US ile doğru ve etkin bir şekilde görüntülenebilir. Bununla birlikte bu yöntemler özel durumlarda klinik karar vermede faydalı olabilirler.



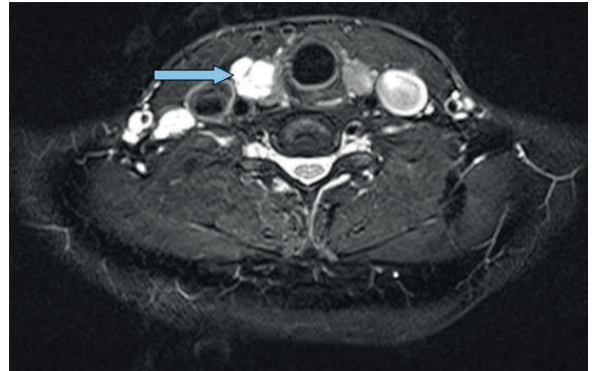
**Resim 45:** Kontrastlı boyun bilgisayarlı tomografide aksiyal kesitte trakeada daralmaya neden olan multinodüler tiroid bezi



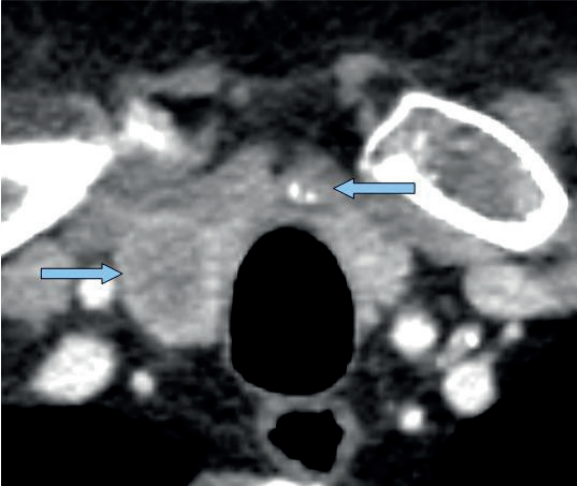
**Resim 46:** Kontrastlı boyun bilgisayarlı tomografide aksiyal kesitte sol alt polde hiperdens nodül (papiller tiroid kanseri)



**Resim 47:** Kontrastlı boyun manyetik rezonans görüntülemeye yağ baskılı sekansda T2 seride sağ lobda hiperintens nodül



**Resim 48:** Kontrastlı boyun manyetik rezonans görüntülemeye yağ baskılı sekansda T2 seride sağda kistik hiperintens nodül (papiller tiroid kanseri)



**Resim 49:** Kontrastlı boyun manyetik rezonans görüntüleme sağda hipodens, istmusda kalsifikasyon içeren nodüller. Histopatolojik olarak sağdaki nodül benign, istmuskdaki nodül papiller tiroid kanseri

Bilgisayarlı tomografi ve MR tiroid hastalıklarında başlıca üç amaçla kullanılabilir. Bunlar tiroid kanserine bağlı lenf nodu metastazlarının belirlenmesi, cerrahi öncesi invaziv hastalık değerlendirilmesi ve tedavi sonrası boyunda rekürrenslerin saptanmasıdır. US ile boyunda özellikle derinde yerleşmiş ve kemik veya hava nedeniyle akustik gölgelenme altında kalan mediasten, infraklavikuler, retrofaringeal ve parafaringeal alan gibi bölgeler net değerlendirilemeyebilir (152). Lenf nodu metastazı çoğu zaman tiroid kanserli hastalarda takipte saptansa da tiroid kanserinin ilk bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir. Bu durumda herhangi bir nedenle BT veya MR yapılan ve boyunda patolojik lenf nodu saptanan hastalarda tüm tiroid nodülleri şüpheli kabul edilmeli ve mutlaka US ile değerlendirilmelidir. Bilgisayarlı tomografi ve MR görüntüleme patolojik lenf nodlarında kalsifikasyon, kistik komponent ve yoğun tutulum görülebilir. Metastatik lenf nodları bilgisayarlı tomografide hiperdens, T1 ağırlıklı MR görüntüleme hiperintensdirler (153). Nadir de olsa tiroid kanserleri boyundaki trakea, özefagus, larinks, farinks, rekürren laryngeal sinir, karotid arter, prevertebral alan ve mediasten gibi diğer dokulara invaze olabilir. Bu durumda daha geniş bir cerrahi rezeksiyon gerekebileceğinden boyundaki yapıların değerlendirilmesi için BT veya MR kullanılabilir. Bu yöntemlerin özefagus, trakea ve rekürren laryngeal sinir invazyonunu öngörmedeki doğruluğu benzerdir

(153). Trakea ve özefagus invazyonunda bu organlar kitle tarafından 180°den daha fazla sarılmıştır. Ayrıca lümeninde deformite, fokal mukozal düzensizlik veya kalınlaşma ve lümen içine uzanan kitle trakeal invazyona işaret eder. Hava ile genişlemiş olmadığından özefagus invazyonunu değerlendirmek biraz daha zordur. Manyetik rezonans T2 görüntüleme özefagus duvarının dışında fokal intensite artışı özefagus invazyonu lehinedir. Vasküler ve prevertebral alan invazyonu ileri hastalık ile ilişkilidir ve bu hastaların kür şansı oldukça düşüktür. Bilgisayarlı tomografide common carotid arter veya internal juguler ven çevresinin 180° üzerinde tümör ile kontakt halinde olması, arteryel kompresyon/deformasyon ve damar çevresinde yağ tabakasında silinme invazyonu düşündürülen bulgulardır (154,155). Manyetik rezonans görüntüleme retrofaringeal yağ doku korunmuşsa prevertebral kas tutulumunun olmadığı söylenebilir fakat T2'de kaslarda hiperintens görünüm, tutulum ve kenar düzensizliği varsa invazyon lehinedir. Tiroid kanserli hastalarda BT ve MR görüntülemenin takipteki yeri 19. bölümde anlatılmıştır.

Papiller tiroid kanserli hastalarda preoperatif BT ve US'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada US'nin ekstratiroidal yayılım ve multifokal-bilateral hastalığı saptamada BT'ye göre daha üstün olduğu ve lateral kompartman metastazını öngörmede sensitivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (156). Buna karşın Lesnik ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada preoperatif olarak özellikle santral bölgedeki lenf nodlarının saptanmasında US ve BT birlikte kullanıldığında tek başına US'ye göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir (157).

Tiroid nodüllerinde preoperatif dönemde BT ve MR rutin önerilmemekle birlikte ultrasonografik olarak yeterince ulaşılamayan bölgelerde anormal lenf nodu tespit edilirse, büyük boyutlarda ve birden çok tutulum varsa ve boyundaki diğer yapılara, mediastene veya derin dokulara invazyon şüphesi varsa bu yöntemler kullanılabilir.

**Teşekkür:** Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Profesör Doktor Mehmet Gümüş ve Doktor Öğretim Görevlisi Hüseyin Çetin'e BT ve MR görüntülerinin kullanımına izin verdikleri için teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
2. Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009;39:699-706.
3. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237(3):794-800.
4. 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.
5. AIUM practice guideline for the performance of ultrasound examinations of the head and neck. *J Ultrasound Med* 2014;33:366-82.
6. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7.
7. Dirikoç A, Faki S, Başer H, et al. Thyroid malignancy risk in different clinical thyroid diseases. *Turk J Med Sci* 2017;47(5):1509-19.
8. Kuru B, Gulcelik NE, Gulcelik MA, et al. The false negative rate of fine-needle aspiration cytology for diagnosing thyroid carcinoma in thyroid nodules. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:127-32.
9. Shrestha M, Crothers BA, Burch HB. The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fineneedle aspiration: A 10-year study from a single institution. *Thyroid* 2012;22:1251-6.
10. Bestepe N, Ozdemir D, Tam AA, et al. Malignancy risk and false-negative rate of fine needle aspiration cytology in thyroid nodules  $\geq 4.0$  cm. *Surgery* 2016;160(2):405-12.
11. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, et al. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):564-70.
12. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. Thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14(5):587-95.
13. Erdogan MF, Gursoy A, Erdogan G. Natural course of benign thyroid nodules in a moderately iodine-deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:767-771
14. Ajmal S, Rapoport S, Ramirez Battle H, et al. The natural history of the benign thyroid nodule: what is the appropriate follow-up strategy? *J Am Coll Surg* 2015;220:987-92.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 4. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2019
16. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70.
17. Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System Risk Stratification of Thyroid Nodules: Categorization Based on Solidity and Echogenicity. *Thyroid*. 2016;26(4):562-72.
18. Salmalıoğlu A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 2008;32:1948-54.
19. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: Comparison of ultrasonographic, cytological and histopathological findings. *Endocrine* 2009;36(3):464-72.
20. Gürsoy A, Erdoğan MF. Tiroid Ultrasonografisi. *A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji*. 1. baskı. İstanbul:Ömür Matbaacılık;2012. p.52-58
21. Song JSA, Dmytriw AA, Yu E, et al. Investigation of thyroid nodules: A practical algorithm and review of guidelines. *Head Neck* 2018;40(8):1861-73.
22. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015;25:538-50.
23. Woliński K, Szkudlarek M, Szczepanek-Parulska E, et al. Usefulness of different ultrasound features of malignancy in predicting the type of thyroid lesions: a meta-analysis of prospective studies. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124(3):97-104.
24. Lee MJ, Kim EK, Kwak JY, et al. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: probability of malignancy and sonographic differentiation. *Thyroid* 2009;19:341-6.
25. Melany M, Chen S. Thyroid Cancer: Ultrasound Imaging and Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(3):691-711.
26. Henrichsen TI, Reading CC, Charboneau JW, et al. Cystic change in thyroid carcinoma: prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. *J Clin Ultrasound* 2010;38:361-6.
27. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-95.
28. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine* 2009;36:464-72.
29. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:21-28.
30. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:207-13.
31. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG. Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia ("leave me alone" lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiol* 2009;50:383-8.
32. Kim JY, Jung SL, Kim MK, et al. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules based on the proportion of sponge-like areas on ultrasonography: imaging pathologic correlation. *Ultrasonography* 2015;34:304-11.

33. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1941-6.
34. Kim DW, Lee EJ, In HS, et al. Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules; a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1961-6.
35. Topaloglu O, Baser H, Cuhaci FN, et al. Malignancy is associated with microcalcification and higher AP/T ratio in ultrasonography, but not with Hashimoto's thyroiditis in histopathology in patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda Category III (AUS/FLUS) in cytology. *Endocrine* 2016;54(1):156-68.
36. Gul K, A. Dirikoc, G. Kiyak, et al. The association between thyroid carcinoma and hashimoto's thyroiditis: the ultrasonographic and histopathologic characteristics of malignant nodules. *Thyroid* 2010;8:873-8
37. Pyo JS, Kang G, Kim DH, et al. The prognostic relevance of psammoma bodies and ultrasonographic intratumoral calcifications in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2013;37(10):2330-5.
38. Cai YF, Wang QX, Ni CJ, et al. The Clinical Relevance of Psammoma Body and Hashimoto Thyroiditis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Large Case-control Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(44):e1881.
39. Baser H, Ozdemir D, Cuhaci N, et al. Hashimoto's Thyroiditis Does Not Affect Ultrasonographical, Cytological, and Histopathological Features in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pathol* 2015;26(4):356-64.
40. Ozdemir D, Ersoy R, Cuhaci N, et al. Classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma: comparison of clinical, ultrasonographical, cytological, and histopathological features in 444 patients. *Endocr Pathol* 2011;22(2):58-65.
41. Malhi H, Beland MD, Cen SY, et al. Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(6):1310-6.
42. Taki S, Terahata S, Yamashita R, et al. Thyroid calcifications: Sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging* 2004;28(5):368-71.
43. Park YJ, Kim JA, Son EJ, et al. Thyroid nodules with macrocalcification: sonographic findings predictive of malignancy. *Yonsei Med J* 2014;55:339-44.
44. Seiberling KA, Dutra JC, Grant T, et al. Role of intrathyroidal calcifications detected on ultrasound as a marker of malignancy. *Laryngoscope* 2004;114(10):1753-7.
45. Kim BK, Choi YS, Kwon HJ, Lee JS, Heo JJ, Han YJ, et al. Relationship between patterns of calcification in thyroid nodules and histopathologic findings. *Endocr J* 2013;60(2):155-60.
46. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, et al. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *J Ultrasound Med* 2007;26(10):1349-55.
47. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, et al. Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med* 2008;27(10):1425-30.
48. Arpacı D, Ozdemir D, Cuhaci N, et al. Evaluation of cytopathological findings in thyroid nodules with macrocalcification: macrocalcification is not innocent as it seems. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(9):939-45.
49. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, et al. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck* 2002;24(7):651-5.
50. Hoang JK, Lee WK, Lee M, et al. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:847-60.
51. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003;22(10):1083-90.
52. Hoang JK, Lee WK, Lee M, et al. Ultrasound features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:847-65.
53. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6(5):225-37.
54. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, et al. A taller-than-wide shape in thyroid nodules in transverse and longitudinal ultrasonographic planes and the prediction of malignancy. *Thyroid* 2011;21:1249-53.
55. Chen SP, Hu YP, Chen B. Taller-than-wide sign for predicting thyroid microcarcinoma: Comparison and combination of two ultrasonographic planes. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:2004-11.
56. Langer JE. Sonography of the Thyroid. *Radiol Clin North Am* 2019;57(3):469-83.
57. Blum M. Ultrasonography of the Thyroid. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. 2015 Sep 28.
58. Maxwell C, Sipos JA. Clinical Diagnostic Evaluation of Thyroid Nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48(1):61-84.
59. Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, et al. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010;255:260-9.
60. Yang GCH, Fried KO. Most thyroid cancers detected by sonography lack intranodular vascularity on color Doppler imaging: review of the literature and sonographic-pathologic correlations for 698 thyroid neoplasms. *J Ultrasound Med* 2017;36(1):89-94.
61. Aydin C, Ozdemir D, Sacikara M, et al. A new approach for standardization and increased accuracy of lymph node washout thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2016;44(3):177-86.
62. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995;170:467-70.
63. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006;30:780-6.
64. Lee CY, Kim SJ, Ko KR, et al. Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography. *J Ultrasound Med* 2014;33:231-8.
65. Kwak JY, Kim EK, Youk JH, et al. Extrathyroid extension of well-dif-

- ferentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid* 2008;18:609-14.
66. Moon SJ, Kim DW, Kim SJ, et al. Ultrasound assessment of degrees of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pract* 2014;20:1037-43.
  67. Liu Q, Cheng J, Li J, et al. The diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: A PRISMA compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13325.
  68. Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results. *Eur Radiol* 2006;16(10):2234-41.
  69. Deng J, Zhou P, Tian SM, et al. Comparison of diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound, acoustic radiation force impulse imaging, and their combined use in differentiating focal solid thyroid nodules. *PLoS One* 2014;9:e90674.
  70. Wu Q, Wang Y, Li Y, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in solid thyroid nodules with and without enhancement. *Endocrine* 2016;53:480-8.
  71. Ma X, Zhang B, Ling W, et al. Contrast-enhanced sonography for the identification of benign and malignant thyroid nodules: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound* 2016;44:199-209.
  72. Jiang J, Shang X, Wang H, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in thyroid nodules with calcification. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2015;31(3):138-44.
  73. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1253-63.
  74. Campanella P, Ianni F, Rota CA, et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2014;170:R203-R211
  75. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1748-51.
  77. American College of Radiology, BI-RADS Committee 2003 ACR BI-RADS®-ultrasound. In: ACR BI-RADS breast imaging and reporting data system:breast imaging atlas. 4th ed. Reston,VA:American College of Radiology; 1-86.
  78. Horvath E, Silva CF, Majlis S, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol* 2016;27(6):2619-28.
  79. Baser H, Cakir B, Topaloglu O, et al. Diagnostic accuracy of Thyroid Imaging Reporting and Data System in the prediction of malignancy in nodules with atypia and follicular lesion of undetermined significance cytologies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):584-90.
  80. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
  81. Migda B, Migda M, Migda MS, et al. Use of the Kwak Thyroid Image Reporting and Data System (K-TIRADS) in differential diagnosis of thyroid nodules: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28(6):2380-8.
  82. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, et al. Reducing the number of unnecessary thyroid biopsies while improving diagnostic accuracy: towards the “right” TIRADS. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(1):95-102.
  83. Shen Y, Liu M, He J, et al. Comparison of Different Risk-Stratification Systems for the Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules. *Front Oncol* 2019;9:378.
  84. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al. Multiinstitutional analysis of thyroid nodule risk stratification using the American College of Radiology thyroid imaging reporting and data system. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(6):1331-41.
  85. Tang AL, Falciglia M, Yang H, et al. Validation of American Thyroid Association ultrasound risk assessment of thyroid nodules selected for ultrasound fine needle aspiration. *Thyroid* 2017;27(8):1077-82.
  86. Persichetti A, Di Stasio E, Guglielmi R, et al. Predictive value of malignancy of thyroid nodule ultrasound classification systems: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(4):1359-68.
  87. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules: Comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology* 2016;278(3):917-24.
  88. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 Update *Endocr Pract* 2016;22(5):622-39.
  89. Perros P, Colley S, Boelaert K, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81(Suppl):1e122.
  90. Ghossein R, Ganly I, Biagini A, et al. Prognostic factors in papillary microcarcinoma with emphasis on histologic subtyping: a clinicopathologic study of 148 cases. *Thyroid* 2014;24:245-53.
  91. Jeon MJ, Kim WG, Choi YM, et al. Features predictive of distant metastasis in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 2016;26:161-8.
  92. Ahmadi S, Oyekunle T, Jiang X, et al. A direct comparison of the ATA and TI-RADS ultrasound scoring systems. *Endocr Pract* 2019;25(5):413-422.
  93. Lauria Pantano A, Maddaloni E, Briganti SI, et al. Differences between ATA, AACE/ACE/AME and ACR TI-RADS ultrasound classifications performance in identifying cytological high-risk thyroid nodules. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(6):595-603.
  94. Yang GCH, Fried KO, Scognamiglio T. Sonographic and cytologic differences of NIFTP from infiltrative or invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A Review of 179 Cases. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(6):533-541.
  95. Brandler TC, Yee J, Zhou F, et al. Does noninvasive follicular thy-

- roid neoplasm with papillary-like nuclear features have distinctive features on sonography? *Diagn Cytopathol.* 2018;46(2):139-147.)
96. Li Q, Lin X, Shao Y, et al. Imaging and Screening of Thyroid Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(6):1261-71.
  97. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, et al. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007;8:192-7.
  98. Lee S, Shin JH, Han BK, et al. Medullary thyroid carcinoma: comparison with papillary thyroid carcinoma and application of current sonographic criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(4):1090-4
  99. Liu MJ, Liu ZF, Hou YY, et al. Ultrasonographic characteristics of medullary thyroid carcinoma: a comparison with papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget* 2017;8(16):27520-8
  100. Dighe M, Barr R, Bojunga J, et al. Thyroid Ultrasound: State of the Art. Part 2- Focal Thyroid Lesions. *Med Ultrason* 2017;19(2):195-210.
  101. Andrioli M, Trimboli P, Amendola S, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine* 2014;45:153-55.,
  102. Cakir B, Cuhaci FN, Topaloglu O, Ozdemir D, Dirikoc A, Aydin C, et al. Ultrasound elastography score and strain index in different parathyroid lesions. *Endocr Connect.* 2019 Nov 1. pii: EC-19-0443.R1. doi: 10.1530/EC-19-0443.
  103. Gültekin S. *Ultrasonografide Yeni Uygulamalar Trd Sem* 2014;2:158-70.
  104. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341-350.
  105. Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(43):e8282.
  106. Kwak JY, Kim EK. Ultrasound elastography for thyroid nodules: recent advances. *Ultrasonography* 2014;33:75-82.
  107. Bojunga J, Dauth N, Berner C, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for differentiation of thyroid nodules. *PLoS One* 2012;7(8):e42735.
  108. Monpeyssen H, Tramalloni J, Poirée S, et al. Elastography of the thyroid. *Diagn Interv Imaging* 2013;94(5):535-44.
  109. Rago T, Santini F, Scutari M, et al. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2917-22.
  110. Moon HJ, Sung JM, Kim EK, et al. Diagnostic performance of gray-scale US and elastography in solid thyroid nodules. *Radiology* 2012;262(3):1002-13.
  111. Azizi G, Keller J, Lewis M, et al. Performance of elastography for the evaluation of thyroid nodules: a prospective study. *Thyroid* 2013;23:734-40.
  112. Unluturk U, Erdogan MF, Demir O, et al. Ultrasound elastography is not superior to grayscale ultrasound in predicting malignancy in thyroid nodules. *Thyroid* 2012;22:1031-38.
  113. Cakir B, Aydin C, Korukluoglu B, et al. Diagnostic value of elastosonographically determined strain index in the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Endocrine* 2011;39(1):89-98.
  114. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010;20:1145.
  115. Razavi SA, Hadduck TA, Sadigh G, Dwamena BA. Comparative effectiveness of elastographic and B-mode ultrasound criteria for diagnostic discrimination of thyroid nodules: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:1317-26.
  116. Veer V, Puttagunta S. The role of elastography in evaluating thyroid nodules: a literature review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(8):1845-55.
  117. Sun J, Cai J, Wang X. Real-time ultrasound elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2014;33(3):495-502.
  118. Rago T, Scutari M, Santini F, et al. Real-time elastosonography: useful tool for refining the presurgical diagnosis in thyroid nodules with indeterminate or nondiagnostic cytology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5274-80.
  119. Tuzun D, Ersoy R, Kilicyazgan A, Kiyak G, Yalcin S, Cakir B. Elastosonography scoring and strain index of thyroid nodules with Hurthle cells. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(2):157-65.
  120. Cakir B, Ersoy R, Cuhaci FN, et al. Elastosonographic strain index in thyroid nodules with atypia of undetermined significance. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(2):127-33
  121. Zhang B, Ma X, Wu N, et al. Shear wave elastography for differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2013;32:2163.
  122. Lin P, Chen M, Liu B, et al. Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24:2729-38.
  123. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, et al. Shear wave elastography: a new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5281-8.
  124. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, et al. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4524-30.
  125. Russ G, Royer B, Bigorgne C, et al. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol* 2013;168:649-55.
  126. Tian W, Hao S, Gao B, et al. Comparing the Diagnostic Accuracy of RTE and SWE in Differentiating Malignant Thyroid Nodules from Benign Ones: a Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem* 2016;39(6):2451-63.
  127. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015;12:143-150.

128. Starker LF, Prieto PA, Liles JS, et al. Endocrine incidentalomas. *Curr Probl Surg*. 2016;53:219-246.
129. Farrá JC, Picado OZ, Liu S, et al. Clinically significant cancer rates in incidentally discovered thyroid nodules by routine imaging. *J Surg Res* 2017;219:341-6.
130. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30:742-8.
131. Hoang JK, Raduazo P, Yousem DM, et al. What to do with incidental thyroid nodules on imaging? An approach for the radiologist. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33:150-7.
132. Russ G, Leboulleux S, Leenhardt L, et al. Thyroid incidentalomas: epidemiology, risk stratification with ultrasound and workup. *Eur Thyroid J* 2014;3(3):154-63.
133. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:1349-56.
134. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, et al. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009;30(9):742-8.
135. Tanpitukpongse TP, Grady AT, Sosa JA, et al. Incidental thyroid nodules on CT or MRI: discordance between what we report and what receives workup. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:1281-7.
137. Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin* 2018;68(2):97-105.
138. Erdoğan MF, Demir Ö, Gürsoy A. Tiroid nodüllerine yaklaşım. Gürsoy A, Erdoğan MF, editörler. *Adan Z'ye Klinik Tiroidoloji*. 1. baskı. İstanbul:Ömür Matbaacılık;2012. p.108-120.
139. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailley BS, et al. The thyroid: review of imaging features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2014;34(2):276-93.
140. Lee C, Chalmers B, Treister D, et al. Thyroid lesions visualized on CT: sonographic and pathologic correlation. *Acad Radiol* 2015;22(2):203-9.
141. Ní Mhuircheartaigh JM, Siewert B, Sun MR. Correlation between the size of incidental thyroid nodules detected on CT, MRI or PET-CT and subsequent ultrasound. *Clin Imaging* 2016;40(6):1162-6.
142. Wilhelm S. Evaluation of thyroid incidentaloma. *Surg Clin North Am* 2014;94:485-97.
143. Lee JH, Jeong SY, Kim YH. Clinical significance of incidental thyroid nodules identified on low-dose CT for lung cancer screening. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:56.
144. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:810-5.
145. Kim DW, Jung SJ, Baek HJ. Computed tomography features of benign and malignant solid thyroid nodules. *Acta Radiol* 2015;56(10):1196-202.
146. Li M, Zheng X, Li J, et al. Dual energy computed tomography imaging of thyroid nodule specimens: comparison with pathologic findings. *Invest Radiol* 2012;47(1):58-64.
147. Gao SY, Zhang XY, Wei W, et al. Identification of benign and malignant thyroid nodules by in vivo iodine concentration measurement using single-source dual energy CT: A retrospective diagnostic accuracy study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(39):e4816.
148. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622-35.
149. Erdem G, Erdem T, Muammer H, et al. Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(1):94-100.
150. Aghaghazvini L, Sharifian H, Yazdani N, et al. Differentiation between benign and malignant thyroid nodules using diffusion-weighted imaging, a 3-T MRI study. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28(4):460-4.
151. Wu Y, Yue X, Shen W, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted MR imaging in thyroid disease: application in differentiating benign from malignant disease. *BMC Med Imaging* 2013;13:23.
152. Chen L, Xu J, Bao J. Diffusion-weighted MRI in differentiating malignant from benign thyroid nodules: a meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(1):e008413.
153. Wang H, Wei R, Liu W, et al. Diagnostic efficacy of multiple MRI parameters in differentiating benign vs. malignant thyroid nodules. *BMC Med Imaging* 2018;18(1):50.
154. Orloff LA, Randolph GW. Preoperative Imaging for Thyroid Cancer: Beyond Ultrasonography. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;142(6):515-6.
155. Hoang JK, Branstetter BF 4th, Gafton AR et al. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging* 2013;13:128-39.
156. Seo YL, Yoon DY, Lim KJ, et al. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:W240244.
157. Yu Q, Wang P, Shi H, et al. Carotid artery and jugular vein invasion of oral-maxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:368372.
158. Choi JS, Kim J, Kwak JY, et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(3):871-8.
159. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck* 2014;36(2):191-202.





# BÖLÜM 7

## Tiroid Nodüllerinde Tanısal Yaklaşım: Radyonüklid Görüntüleme

- Uzm. Dr. Zuhâl KANDEMİR
- Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR

### Özet

Tiroid sintigrafisi, tiroid bezi hastalıklarında geçmişten günümüze kadar, en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme tekniği olup; tiroid nodüllerinde fonksiyonel değerlendirmenin ayrılmaz bir parçasıdır. Uzun yıllardır tiroid sintigrafisi ve tiroid uptake ölçüm çalışmalarında, tiroidin iyodu konsantre etme özelliğinden dolayı  $I^{123}$  ve  $I^{131}$  gibi radyonüklidler kullanılmaktadır.  $Tc^{99m}$  perteknetat iyot ile benzer tutulum mekanizmasına sahip olması ve gama kameralarda görüntüleme için ideal fiziksel özellikleri ile tiroid sintigrafisinde rutin kullanıma uygun bir ajandır. Yaygın olmamakla birlikte tiroid uptake çalışmalarında da kullanılmaktadır.

Tiroid sintigrafisi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde başlangıç tetkiki olarak tercih edilmese de hipertiroidi belirtileri veya semptomları veya baskılanmış TSH ile seçilen hastaların tanısında, ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemlerine tamamlayıcı olan bir tanısal yöntemdir.

Fizik muayene ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen nodüllerin benign/malign ayrımının yapılması klinikte karşılaşılan önemli bir sorundur. Bu grup hastalara öncelikli yaklaşım, var olan malignite riskini dışlanması ve düşük riskli nodüllerin gereksiz cerrahisinin önlenmesidir. Sitolojik olarak belirsiz (indetermine) tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında,  $Tc^{99m}$ MIBI, Talyum<sup>201</sup>,  $F^{18}$ -FDG gibi radyonüklidlerin kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur. Literatürde bu radyonüklidlerin malign nodüllerin belirlenmesine katkısı olduğu bildirilmekle birlikte; daha spesifik moleküler ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Giriş

Radyonüklid görüntüleme, birçok hastalığın tanı ve takibinde, radyonüklid ile işaretlenmiş taşıyıcıların (radyofarmasötik) kullanıldığı etkili, güvenilirdir ve invaziv olmayan bir nükleer tıp yöntemidir. Radyonüklid görüntülemeler ile organ ve dokuların anatomik yapısı ile ilgili bilgi sahibi olmanın yanısıra fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri hakkında da bilgi elde edilmektedir. Görüntüler, radyonüklidlerin yaydıkları gama ışınlarının algılanması, kaydedilmesi ve işlenmesine olanak sağlayan teknik donanıma (planar, tomografi ve tüm vücut tarama) sahip, gama kamera ve pozitron emisyon tomografisi (PET) cihazları kullanılarak elde edilir (1,2).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde tiroid fonksiyon testleri (TFT), ultrasonografi (USG), tiroid sintigrafisi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi tanısal yöntemler kullanılmaktadır.

Bu yöntemler ve ultrasonografi rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile yaklaşık % 10-15 vakada non-diagnostik sonuçlar alınmaktadır (3). İİAB ile tümörün kapsül invazyonu ve damar infiltrasyonu tespit edilemediğinden foliküler neoplazmlar net olarak karakterize edilememektedir. Bu nedenle öncelikli yaklaşım nodüllerin benign-malign ayırımının yapılması ve var olan kanser riskinin dışlanmasıdır.

Tiroid hastalıkları tanısında radyonüklidler kullanılarak nükleer tıpta kullanılan yöntemleri sintigrafik görüntüleme, tiroid uptake testi, gama probe ile intraoperatif nodül ya da lenf bezi tespiti, pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PET/BT) veya pozitron emisyon tomografisi /manyetik rezonans (PET/MR) görüntülemelerdir.

Tiroid sintigrafisi, nükleer tıpta kullanılan ve nodüler tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan radyonüklid görüntülemesidir. Tiroid sintigrafisinin rutin nodül değerlendirmesinde yeri yoktur. Günümüzde tiroid nodülüne yaklaşım ile ilgili kılavuzlarda boyun muayenesinde veya USG'de soliter nodülü saptanan ve serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi düşük ya da düşük-normal olan hastalarda tirotoksikoz ayırıcı tanısının yapılmasının gerektiği durumlar da tercih edilir.

Tiroid sintigrafisinde görüntüleme amacıyla en sık  $Tc^{99m}$  perteknetat,  $I^{123}$  ve  $I^{131}$  kullanılır. Bunun dışında indetermine nodüllerde benign-malign ayırımı için Teknesyum 99m metoksi-isobutil-isonitril ( $Tc^{99m}$  MIBI-sestamibi), Talyum 201 ( $Tl^{201}$ ), Flor-18 işaretli florodeoksiglukoz ( $F^{18}$ -FDG) gibi radyonüklidler kullanılır. Sintigrafide nodüller, aktivite tutulumlarına göre; sıcak, soğuk ve ılık olarak tanımlanırlar. Soğuk nodüllerdeki malignite insidansı % 6-20, ılık nodüllerde % 2- 8, sıcak nodüllerde % 1-2'dir (4).  $Tc^{99m}$  perteknetat ile yapılan sintigrafik görüntülemelerde sıcak görünen nodüllerin % 5-10'u,  $I-123$  ile soğuk görünürler. Bu nodüller uyumsuz (diskordan) nodül olarak tanımlanırlar. Bazen tiroid dışı nedenlere  $F^{18}$ -FDG PET/BT taraması yapılan hastaların % 0.2 - % 8.9'unda rastlantısal olarak (insidental) tiroid nodülü tespit edilmektedir. Yüksek malignite riski (% 33) taşıyan bu nodüler lezyonların ileri tetkiki gerekmektedir.

## Tarihçe

Radyoaktif iyot ( $I^{131}$ ) ilk olarak 1930'ların sonunda California Üniversitesi'nde ve Massachusetts Institute of Technology'de üretilmiştir.  $I^{131}$ , her iki merkezde de uptake ölçümlerinde, hipertiroidizm ve tiroid kanseri olan hastaların tedavisinde kullanılmışlardır. İlk kez bir Graves hastasında 1941 yılında  $I^{130}$  ve  $I^{131}$  birlikte kullanılmıştır.  $I^{131}$ 'in çok pahalı olmasından dolayı hastalara çok küçük miktarlarda uygulanmış hatta bazı durumlarda hastaların idrarından alınıp tekrar kullanılmıştır. II. Dünya Savaşı'ndan sonra  $I^{131}$ 'in reaktörlerde üretilmeye başlanması ile kullanımı yaygınlaşmış; tiroid uptake ölçümleri ve radyoaktif iyot tedavileri rutin bir uygulama haline gelmiştir. Halen nükleer tıp görüntülemelerinde en sık kullanılan radyoaktif madde olan teknesyum yapay olarak 1937 yılında üretilmiş, 1965 yılından sonra da ticari üretim, dağıtım ve kullanımı başlamıştır. 1950'lerde rekti-lineer ve 1960'larda gama kameralarının kullanıma girmesi ile  $I^{131}$ 'e alternatif olarak üretilen  $Tc^{99m}$  perteknetatin tiroid sintigrafisinde kullanımı ve  $I^{123}$  ile tiroid uptake ölçümlerinin yapılması ile Nükleer Tıp yöntemleri tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde hak ettiği klinik yeri kazanmıştır (5).

## I. Tiroid Sintigrafisi

Nükleer Tıpta tiroid bezinin görüntülenmesinde en sık kullanılan yöntem tiroid sintigrafisidir. Tiroid sintigrafisi, tiroid bezinin hem anatomik hem de fonksiyonel görüntülenmesine olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyonüklidler,  $Tc^{99m}$  perteknetat,  $I^{123}$  ve  $I^{131}$ 'dir (6).

### Endikasyon

Günümüzde tiroid nodülüne yaklaşım ile ilgili kılavuzlarda boyun muayenesinde veya USG'de soliter nodülü saptanan ve serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi düşük ya da düşük-normal olan hastalarda hiperfonksiyone nodülü tespit etmek için radyonüklid görüntülemenin yapılması ( $Tc^{99m}$  perteknetat, ya da  $I^{123}$ ) önerilmektedir (7,8). Bu majör endikasyonun dışında TSH düzeyi normal veya normalin üstünde bulunan hastalarda tiroid ultrasonografisi ve biyopsi önerilmekle birlikte tiroid sintigrafisi;

1. Palpabl nodül veya nodüllerin tespit edilmesi,
2. Multinodüler guatrda ince iğne aspirasyon biyopsisinden önce hipoaktif nodüllerin gösterilmesi,
3. Diffüz hiperfonksiyonlu tiroid bezinde gizli soğuk nodüllerin tespit edilmesi,
4. Biyopsi sonucu foliküler neoplazm saptanan hastalarda nodül fonksiyonunun belirlenmesi,
5. Biyopsi ile malignite dışlanan ve L-tiroksin tedavisi düşünülen hastalarda nodül fonksiyonunun gösterilmesi,
6. Graves hastalığı ile toksik nodüler guatr ve diğer tirotoksikoz sebeplerinin (tiroidit) ayırıcı tanısında kullanılır.

Ayrıca boyun veya üst mediasten yerleşimli ektopik tiroid dokusunun araştırılmasında, cerrahi sonrası rezidü tiroid dokusunun değerlendirilmesi ve radyoaktif iyot tedavisine uygunluğun belirlenmesi amacıyla tiroid sintigrafisi uygulanmaktadır (9)

### Kontrendikasyon-Rölatif Kontrendikasyon

Tiroid sintigrafisi uygulaması hamilelik sırasında kontrendikedir. Emziren kadınlara dikkatli

bir hazırlık, yeterli bir bilgilendirme ve düşük doz  $Tc^{99m}$  perteknetat kullanımı ile bol su içilmesi sağlanarak tiroid sintigrafisi uygulanabilir. Uygulamadan sonra hasta sütünü sağlamalı ve atmalıdır. Emzirmeme süresi  $Tc^{99m}$  perteknetat, için 12 saat,  $I^{131}$  için 3 hafta,  $I^{123}$  için 2-3 gündür .

Tiroid nodülleri çocuklarda (% 1-1.5) erişkinlere (% 19-68) kıyasla nadir görülür. Ancak malignite sıklığı erişkinlere oranla yüksektir (10). Sintigrafi, yalnızca baskılanmış TSH hastalarında, otonom nodülleri diğer hipertiroidi yapan nedenlerden ayırmak için kullanılır.

Pediyatrik bir hastada tiroid sintigrafisi için uygulanan radyoaktivite dozu, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme derneklerinin hazırladığı pediyatrik doz hesaplama araçları kullanılarak azaltılmalıdır(11)

### Radyonüklidler-Dozimetri

Tablo 1'de tiroid sintigrafisinde en sık kullanılan radyonüklidler olan  $Tc^{99m}$  perteknetat,  $I^{123}$  ve  $I^{131}$  için yetişkinlerde absorbe edilen radyasyon doz tahminleri izlenmektedir.  $I^{131}$  ile tiroid bezinde absorbe edilen doz diğer ajanlara oranla yüksek olmakla birlikte; her üç radyoizotopun tüm vücuttaki absorbe edilen radyasyon dozu oldukça düşüktür (6).

### Teknesyum 99m-perteknetat ( $Tc^{99m}$ perteknetat)

$Tc^{99m}$  perteknetat, tiroit sintigrafilerinde dünya genelinde en sık kullanılan radyonüklidtir. Tiroid uptake çalışmalarında da sık olmasa da kullanılmaktadır. Molibden-99 (Molybdenum-99) jeneratöründen elde edilir. Altı saat yarı ömrü olan 140 keV gama enerjisi olan bir radyonüklididir. Aktif transport ile tiroid hücrelerince uptake edilir. Ancak tiroid hormon sentezine katılmaz. Enjeksiyona hazır bir çözelti halinde 5-10 milicüri (mCi), [185-370 megabecquerel (MBq)] intravenöz (i.v) enjekte edildikten 20 dakika sonra görüntü alınır. Düşük maliyetli, kısa fiziksel yarı ömür (6 saat) ve düşük radyasyon oranına (140 keV) sahip olması göz önünde bulundurulduğunda fiziksel özellikleri bakımından kullanılan radyoizotopların en idealidir (12,13). Bu avantajlarının yanı sıra tiroid bezinde organifiye olmaması, uptake düşüklüğünde yetersiz görüntü

**Tablo 1** Tiroid Sintigrafisinde Kullanılan Radyonüklidler ve Yetişkinlerde Absorbe Edilen Radyasyon Doz Tahminleri

Tiroid Sintigrafisinde kullanılan radyonüklidler					
Radyonüklit	Yarı ömür	Foton enerjisi (keV)	Uygulanan aktivite	Radyasyon dozu (rad)	
				Tiroid	Tüm vücut
Tc-99m perteknetat	6 saat	140	5-10 mCi (i.v.) 185-370 Mbq	1	0,06
I-131	8,1 gün	364	2-4 mCi (p.o.) 74-148 MBq	75	0,22
I-123	13 saat	159	200-40µCi (p.o.) 7.4-14.8 MBq	3-6	0,01

Kısaltmalar: Mbq: Megabecquerel, mCi: miliCurie, µCi: mikroCurie, keV: kiloelektron volt, rad: absorplanmış doz birimi, i.v: intravenöz, p.o:peroral

kalitesi sunması, özofagus ve vasküler yapılar-  
ki fizyolojik tutulumla bağlı hatalı yorumlamalar  
dezavantajlarıdır.

### İyot 131 ( $I^{131}$ )

$I^{131}$ , nükleer reaktörde üretilmektedir. Yarı ömrü sekiz gün olup, tiroit sintigrafisinde kullanılan diğer radyonüklidlerden çok daha uzun ömürlüdür. 364 keV gama enerjisi ve 664 keV beta enerjisi mevcuttur. 2-4 mCi (74-148 MBq) oral verildikten sonra 24-48 saat sonra görüntüleme yapılır. Yüksek gama enerjisi ışınması ve uzun yarı ömrü (8,02 gün) nedeniyle düşük dozlarda kullanılması gerektiğinden nodüler tiroid hastalıklarının görüntülenmesinde tercih edilmez (12,13). Ancak diferansiye tiroid kanserli hastaların tiroidektomi ve radyoaktif ablasyon sonrası takibinde tüm vücut tarama sintigrafisi amacıyla kullanılır. Bunun dışında retrosternal guatrın araştırılmasında ve tiroid bezinin fonksiyonu değerlendirmede kullanılan uptake ölçümlerinde tercih edilir. Yüksek beta enerjisi (606 keV) sahip olması hipertiroidi ve diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde kullanılmasına olanak tanır.

### İyot 123 ( $I^{123}$ )

$I^{123}$ , tiroid sintigrafisi için ideal bir radyonüklid-  
dir. Tiroid tarafından aktif transportla alındıktan sonra tiroid hormon sentezine girer. Görüntüleme için kullanılan 159 keV'luk gama enerjisi ile gama kameralar için ideal bir ajandır. Fakat bir siklotron ürünü olmasına bağlı olarak pahalı olması ve

temin güçlüğü yaygın kullanımını engellemektedir. Retrosternal guatr veya diskordan nodül şüphesi bulunan durumlarda tercih edilir. Oral yoldan 200-400 mikrocüri ( $\mu$ Ci) (7.4-14.8 MBq) verildikten 6 saat sonra çok iyi rezolüsyonlu, minimal zemin aktivitesi olan görüntüler elde edilir (12,13)

### Hasta Hazırlığı ve Önlemler

İyot içeren bazı gıda, ilaç ve bileşikler, sintigrafi veya uptake testi öncesinde kullanıldığında; hatalı sonuçlar elde edilmesine sebep olurlar (14). Sintigrafide azalmış veya hiç tutulum gözlenmezken, uptake testinde çok düşük değerler elde edilir. Bu nedenle sintigrafi ve iyot uptake testi yapılacaksa iyot içeren bileşiklerin (iyotlu tuz, deniz ürünleri, işlenmiş et ürünleri, çips, kraker gibi tuzlu gıdalar) belli süre boyunca kullanılmamaları gerekir. İyot solüsyonları (betadin, tentürdiyot), bazı öksürük şurupları ve iyotlu intravenöz kontrast maddeler de sintigrafide tutulumun azalmasına neden olur. Ayrıca L-tiroksin, propiltiourasil, perklorat, amiodaron gibi ilaçlar da radyonüklidlerin tiroid bezinde tutulumunu azaltır.

Tc<sup>99m</sup> perteknetatın kullanıldığı tiroit sintigrafisinde diyet kısıtlaması yoktur.  $I^{131}$  ve  $I^{123}$  ile yapılan tiroit sintigrafisinde ise, düşük iyotlu diyet uygulanır. İyot ile yapılan sintigrafilerde emilimin etkilenmemesi için radyoyot alımından 3-4 saat önce ve bir saat sonra katı gıda yenmemelidir. Sintigrafik incelemenin, biyopsi işleminden önce yapılması önerilir. Eğer biyopsi yapılmışsa, yara iyileşmesi süreci (1-2 hafta) beklenmelidir.

Tablo 2'de Tiroid Sintigrafisi öncesinde kesilmesi gereken maddeler ve kesilme süreleri özetlenmiştir.

<b>Tablo 2</b> Tiroid Sintigrafisi Öncesinde Kesilmesi Gereken Maddeler ve Kesilme Süreleri	
İyot İçeren Maddeler Önerilen Kesilme Süresi	
Amiodaron	3 ile 6 ay
İntravenöz kontrast ajanları	1 ile 2 ay
İyot içeren ilaçlar ve bileşikler	3-4 hafta
İyot solüsyonu (betadin, tentürdiyot)	4 ile 6 ay
Yağ bazlı iyotlu kontrast maddeler	3 ile 6 ay
Levotiroksin (LT4)	3-4 hafta
Liotironin (LT3)	2 hafta
Anti-tiroid ilaçları (metimazol, karbimazol, Propiltiourasil )	5-7 gün

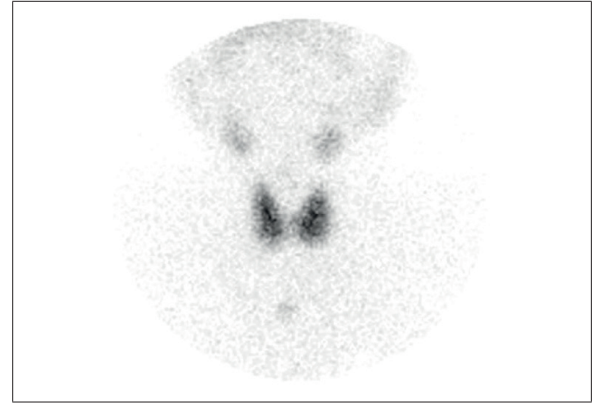
### Görüntüleme Protokolü

Tiroid sintigrafisi için planar görüntüleme tercih edilir. Görüntüleme için düşük enerjili paralel kolimatör veya pin-hole kolimatör ile donatılmış geniş görüş alanına sahip bir gama kamera detektörü kullanılır. Hasta sırtüstü yatar veya oturur pozisyonda iken gama kamera detektörü altında % 20 pencere aralığında görüntü alınır. Anatomik referans için sternal çentik ya da çene üzerine radyoaktif işaretlenme yapılır. Tc<sup>99m</sup> perteknetat, kullanıldığı zaman görüntüler 15-30 dakikalık süre içerisinde, I<sup>123</sup>de ise 4-24 saat arasında ve I<sup>131</sup> oral alımından 24 saat sonra elde edilir. Standart görüntüler anterior, sağ anterior oblik ve sol anterior oblik pozisyonlarda alınır. Çekim tamamlandıktan sonra gerekli görülen durumlarda ek lateral görüntüler alınır.

### Normal Tiroid Sintigrafisi Bulguları

Tc<sup>99m</sup> perteknetat ile yapılan sintigrafik çalışmada, normal bir tiroid bezinde her iki lobda aktivite dağılımı homojendir, lobların orta kısmında doku kalın olduğu için daha yoğun aktivite izlenir (Resim 1). % 10-15 oranında lobların üst medialinde piramidal loba ait aktivite görülür. Hafif düzeyde geri plan aktivitesi görülür. Görüntü alanında aktivitenin normal fizyolojik tutulum

gösterdiği submandibular ve parotis bezlerine ait aktivite tutulumu izlenir. Normal kişilerde tiroid bezinin aktivitesi tükrük bezi aktivitesine eşit olabilir veya fazladır. Tiroidin fonksiyonu azaldığında tiroidde tutulan aktivite azalır, tükrük bezi aktivitesi tiroid aktivitesinden fazladır, ayrıca geri plan aktivitesi de artmıştır. Tiroid fonksiyonu arttığında; tiroid bezinde tutulan aktivite artmıştır, tükrük bezi ve geri plan aktivitesi minimaldir veya görülmez.



**Resim 1:** Normal bir tiroid bezinde her iki lobda homojen radyoaktivite dağılımı izlenen tiroid sintigrafisine ait görünüm.

### Hata Kaynakları

Özofageal aktivite, metalik cisimler, invaziv girişimler (İİAB, postoperatif değişiklikler vb.), hastanın hareket etmesi, ekzojen iyot veya tiroit hormon alımı, 0,5 cm'den küçük lezyonlar, kontaminasyon, timusta aktivite tutulumu, timoma, paratiroid lezyonları, asimetrik tükrük bezi aktivite tutulumu, lenf nodu aktivite tutulumu, trakeostomi, Zenker divertikülü hatalı yorumlama nedenleridir.

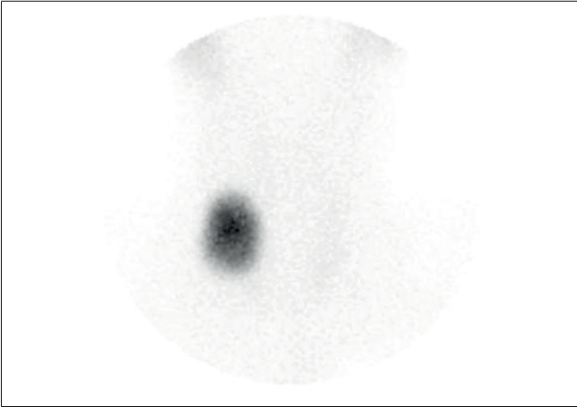
### Tiroid Nodüllerinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi (Sintigrafik Terminoloji)

Günümüzde tiroid nodülüne yaklaşım ile ilgili kılavuzlarda boyun muayenesinde veya USG'de soliter nodül saptanan ve serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi düşük ya da düşük-normal olan hastalarda tirotoksikoz ayırıcı tanısının yapılmasının gerektiği durumlarda tercih edilir (7). Klinik ve görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen nodülün fonksiyonunu belirlemek için tiroid sintigrafisi en sık tercih edilen radyonüklid

görüntüleme yöntemidir. Sintigrafik olarak nodüllerin fonksiyonu, aktivite tutulum oranlarına (uptake) göre belirlenir. Değerlendirmede amaç, görsel ya da kantitatif olarak nodüldeki radyoaktivite tutulumunun normal tiroid dokusuna göre artmış, azalmış veya eşdeğer olduğunu göstermektir. Radyoaktivite tutulumlarına göre nodüller, sıcak nodül (hiperfonksiyone), soğuk nodül (hipofonksiyone) ve ılık nodül (izofonksiyone) olarak isimlendirilirler (15).

### 1. Sıcak nodül (hiperfonksiyone nodül):

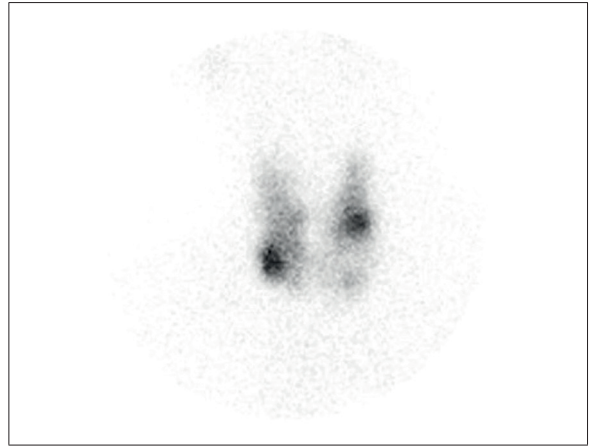
Sintigrafide çevre tiroid dokusuna göre daha yoğun aktivite tutulumu gösteren nodüllerdir ve tüm nodüllerin % 5'ini oluşturur. Sıcak nodüller otonomi kazandığında tiroidin nodül dışındaki kısımlarında supresyon oluşturur (toksik adenom) (Resim 2).



**Resim 2:** Tiroid bezi sağ lobunu kaplayan, ektranodüller alanlarda supresyona neden olan toksik adenom ile uyumlu görünüm.

Sintigrafinin maligniteyi makul bir güvenlikle ekarte edebildiği tek durum toksik adenomlardır. Toksik adenomlarda nodülde anlamlı derecede artmış tutulum ve kalan dokuda belirgin supresyon izlenir. Bu lezyonlar tiroid nodüllerinin % 3'ünden daha azını oluşturur ve hemen daima benignedirler. Sıcak nodül sayısı fazla ise toksik multinodüler guatr meydana gelir (Resim 3). Sıcak nodüllerin çoğu foliküler adenom, onkositik (Hürthle hücresi) adenomlar veya hiperplastik (adenomatoz) nodülleri temsil eder.

Soliter ya da multinodüler tiroid bezinin içinde bulunan sıcak nodüller hipertiroidiye sebep olurlar ve malignite oranları çok düşüktür (%1). Ek sitoloji incelemeye gerek görülmezler (10). Ancak hiperfonksiyone (sıcak) tiroid adenomuna

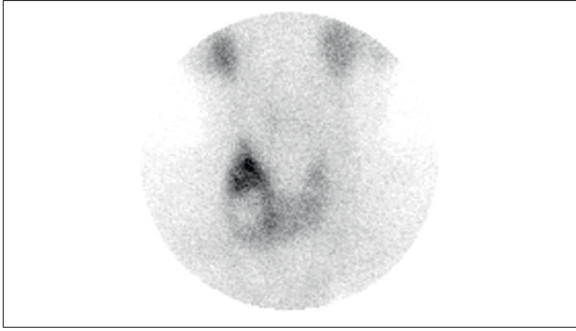


**Resim 3:** Tiroid bezi sağ lob pol alt kesiminde ve sol lob orta kesimde hiperfonksiyone (sıcak) nodüllere ait görünüm ile bu nodüllere bağlı tiroid bezinin diğer kesimlerinde kısmi supresyon izlenmektedir.

eşlik eden tiroid karsinomu birlikteliğini gösteren literatür mevcuttur (16,17). Soliter hiperfonksiyone tiroid nodülü nedeniyle tiroidektomi operasyonu olan 77 hastanın postoperatif patolojik değerlendirilmesinde, malignite prevalansının % 3,1 olduğu bildirilmiştir (17).

### 2. Soğuk nodül (hipofonksiyone nodül):

Sintigrafide çevre tiroid dokusuna göre aktivite tutulumu göstermeyen nodüllerdir ve tüm nodüllerin % 85'ini oluşturur. Tiroid adenomları, kolloid ve dejeneratif nodüller, kistik ve nekrotik nodüller, enflamatuar değişiklikler ve tiroid kanserleri soğuk nodül şeklinde görülür (Resim 4). Soğuk nodüllerde % 6-20 oranında tiroid kanseri ortaya çıkması nedeniyle bu nodüllerin takibi önem taşır (3). Değişik serilerde tiroid nodüllerinde malignite görülme oranı farklılık göstermekle birlikte tüm soğuk nodüllerde bu oranın % 25 olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (18). Ashcraft ve Van Herle, soğuk nodüllerin % 16-21'inin malignite barındırdığını bildirmiştir (19). Tiroid sintigrafisinde soğuk nodülü olan 5637 hasta ile yapılan başka bir çalışmada; malignite sıklığı % 4,6 olarak bildirilmiştir (20). Graves hastalığı ile birlikte "soğuk" nodülü olan hastalarda maligniteyi dışlamak önemlidir. Çünkü bu hastalarda agresif tiroid kanseri olma eğilimi daha yüksektir. Graves hastalığına eşlik eden ve cerrahi ile tedavi edilen 140 soğuk nodülü olan hastanın dahil edildiği Avrupa'da yapılmış çok merkezli bir çalışmada, % 15 oranında malignite tespit edilmiştir (21).



**Resim 4:** Tiroid bezi sağ lob orta-alt kesimini kaplayan hipofonksiyone (soğuk) nodüle ait görünüm izlenmektedir.

### 3. Ilık nodül (izofonksiyone nodül):

Sintigrafide çevre tiroid dokusu ile eşdeğer aktivite tutulumu gösterir ve tüm nodüllerinin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Bu nodüller için 'izofonksiyone', 'normo fonksiyone', 'ılık' gibi birkaç farklı terminolojik ifadeler kullanılmaktadır. Bu terminolojinin dışında bazı araştırmacılar tarafından 'indetermine' ifadesi, sintigrafide, küçük hipofonksiyone nodüllere ait herhangi anormal fonksiyonel bir bulgunun saptanmadığı ya da palpasyonla tespit edilen nodüle karşılık gelen bir aktivite tutulumunun olmadığı durumlar için kullanılır. Ashcraft ve Van Herle (19) ılık nodüllerin % 9'unun malignite barındırdığı, Sandler ve ark. ise ılık nodüllerin soğuk bir nodül ile eşit klinik öneme sahip olduğunu bildirmişlerdir (22).

**4. Uyumsuz (diskordan) Nodül:** Tiroid sintigrafisinde aynı nodülde farklı radyofarmasötiklerle uyumsuz radyoaktivite tutulum paternini ifade eder. Bu nodüller sintigrafide  $Tc^{99m}$  perteknetat ile sıcak ya da ılık görünürken radyoaktif iyot ile soğuk görünürler. Görülme sıklığı %5 oranındadır. Trapping (yakalama) fonksiyonu normal olmasına rağmen organifikasyon bozukluğu gösteren nodüller olup; gerçek hiperaktif nodüller değildir. Kusic ve ark., altı farklı uyumsuzluk paterni tanımladıkları çalışmada, genel uyumsuzluk insidansını % 5-8 olarak bulmuşlardır (23).  $Tc^{99m}$  perteknetat ve  $I^{123}$  sintigrafisinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmanın yazarları 122 hastanın 40'ında (% 33) uyumsuzluk olduğunu bildirmiştir (24). Diskordan nodüllerinin prevalansını belirlemek için TSH serum düzeyi normal ve  $Tc^{99m}$  perteknetat sintigrafisinde sıcak veya ılık nodülü bulunan 140 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada;

yedi hastada (% 5) radyoaktif sintigrafisi ile soğuk nodül tespit etmişlerdir. Yedi hastanın 5'inde benign tiroid nodülleri, bir hastada foliküler karsinom ve bir hastada ise papiller-foliküler karsinom metastazı saptanmış; diskordan tiroid nodüllerin malignite riski taşıdığı ve sıcak-ılık nodüllerin ayırıcı tanısının yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (25).

## İndetermine Nodüllerin Sintigrafik Yöntem ile Değerlendirilmesi

Tiroid nodüllerinde indetermine İİAB bulguları önemli bir klinik problemdir. Tiroid sitolojilerinin yorumlanmasında kullanılan Bethesda sınıflandırmasına göre 'indetermine nodüller', önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyonu (kategori 3), folliküler neoplazm veya folliküler neoplazm şüphesi (kategori 4) olan lezyonları içerir (Tablo 3). Bu grup hastaların tanısında öncelikli yaklaşım, var olan malignitenin tespit edilmesi ve düşük riskli nodüllerin gereksiz cerrahisinin önlenmesidir.

$I^{123}$ , indetermine sitolojisi olan bir nodülü değerlendirmek için uygun bir tiroid görüntüleme ajanıdır.  $I^{123}$  ile yapılan tiroid sintigrafisinde saptanan hipofonksiyone nodüllerin  $Tc^{99m}$  perteknetat ile fonksiyone görülebilme olasılığı nedeniyle,  $Tc^{99m}$  perteknetat yerine  $I^{123}$  tercih edilebilir (25)

ATA kılavuzuna göre nodüle ait sitoloji foliküler neoplazm olarak rapor edildiğinde, daha önce radyonüklid görüntüleme yapılmamış ve serum TSH değerleri de normal-düşük arasında ise  $I^{123}$  ile tiroid sintigrafisi yapılabilir (7). Eğer sonuç otonom bir nodül ile uyumlu değilse lobektomi veya total tiroidektomi düşünülmelidir. Aynı kılavuza göre eğer sitoloji "şüpheli papiller karsinom" veya "Hürthle hücreli kanser" olarak rapor edilirse, radyonüklid taramaya gerek yoktur ve lezyonun büyüklüğü ile diğer risk faktörlerine bağlı olarak lobektomi veya total tiroidektomi önerilir. Diğer yandan İİAB sonucu foliküler lezyon olarak raporlanan hastalarda nodülün sıcak ya da soğuk olması tedavi açısından önemlidir. Çoğunlukla soğuk olarak bulunan bu nodüllerde tedavi cerrahidir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzunda, nodüle ait sitoloji foliküler, hürthle hücre neoplazm ya da önemi belirsiz



foliküler lezyon olarak rapor edildiğinde, kan serum TSH düzeyi düşükse radyoiodot ( $I^{123}$ ,  $I^{131}$ ) görüntüleme yapılarak düşük malignite riski olan sıcak nodüllerin dışlanması önerilir (26). Eğer sintigrafide lezyon soğuksa sitoloji tekrarlanır ya da cerrahi yapılacaksa nodülde büyüme veya şüpheli ultrasonografik bulgular gibi klinik gerekçelere dayandırılmalıdır.

## İndetermine Tiroid Nodüllerinin Sintigrafik Değerlendirilmesinde Kullanılan Diğer Radyonüklidler

### Teknesyum $99m$ -methoxyisobutyl isonitrile ( $Tc^{99m}$ MIBI-sestamibi)

$Tc^{99m}$  MIBI, lipofilik ve monovalan katyonik izonitril kompleksidir. Pasif difüzyon ile hücre membranından geçer. Hücre içi negatif transmembran potansiyeli ile mitokondri membranını geçerek mitokondri içinde lokalize olur. Dokularda tutulumunda lokal kan akımı, hücre membranındaki elektriksel gradyan farkı, mitokondri sayısı ve metabolizmasındaki artış da etkili olur.  $Tc^{99m}$  MIBI, iyi görüntü kalitesi, kısa yarı ömrü, uygun radyoaktif doz kullanımı ile miyokard perfüzyon sintigrafisinde sık tercih edilen bir radyofarositiktir (27).  $Tc^{99m}$  MIBI, hem erken (10-30 dakika) hem de geç görüntüler (60-120. dakika) alınmasına imkan sağlar.

$Tc^{99m}$  MIBI, tümörlerde, multidrug rezistans mekanizması ile ilişkili P-glikoprotein (MDR1 Pgp) fonksiyonunun ve inhibisyonunun in-vivo olarak saptanmasında araştırılan bir ajandır. MDR1 Pgp MIBI'nin tümör hücrelerinde tutulumunu etkileyen faktördür. Dolayısıyla bu özelliği sayesinde tümör görüntüleme için kullanıldığından tiroid nodüllerinin benign-malign ayırımında tercih edilen bir ajandır. Literatürde hipofonksiyone (soğuk) ve MIBI tutulumu gösteren nodüllerde malignite olasılığının arttığını, tutulum olmayan nodüllerin de genellikle benign olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur (28,29). Aynı amaçla yapılan başka bir çalışmada,  $Tc^{99m}$  MIBI ile tutulum gösteren nodüllerin % 35'inde malignite tespit edilmiştir (30). Saggiorato ve ark. indetermine sitolojik tanısı olan nodülleri preoperatif olarak malign davranışlarına göre değerlendirmek amacıyla görsel ve  $Tc^{99m}$  MIBI ile semikantitatif

analiz yöntemini karşılaştırmışlar; foliküler onkositik neoplazm sitolojisi olanlarda MIBI'nin kullanımı sınırlı olmakla birlikte, non-onkositik folliküler neoplazmlardaki MIBI taramalarının tanısız doğruluğunu % 94.44 olarak bulmuşlardır. Semikantitatif analizin görsel değerlendirmeye göre duyarlılığının ve özgüllüğünün (sırasıyla % 100, % 73.33 ve % 90.48, % 80.95) daha iyi olduğunu tespit etmişler. Ayrıca  $Tc^{99m}$  MIBI görüntüleri ile multidrug resistance-associated protein-1 (MRP1) ve MDR1 gene coded P-glycoprotein (P-gp) arasındaki ilişkiyi analiz etmişler; sintigrafik bulgular ile MDR1-P-gp geninin immünohistokimyasal ekspresyonu arasında iyi bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.  $Tc^{99m}$  MIBI'nin MDR1 gen kodlu-P-gp ve MRP1 için bir substrat olduğunu ve tiroid nodüllerindeki MIBI tutulumundan sorumlu moleküler mekanizmalar hakkında bilgi sağladığını tespit etmişlerdir (31). Giovanella ve ark. tiroid nodülü olan ve sitolojik olarak foliküler neoplazm tanısı alan 61 hastada, genetik mutasyon analizi ile görsel ve semikantitatif  $Tc^{99m}$  MIBI sintigrafisini karşılaştırmışlardır. MIBI'nin görsel analiz için duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu, PPV ve NPV'si sırasıyla % 73, % 81, % 78, % 73 ve % 81 iken; semikantitatif analiz için % 100, % 90, % 95, % 88 ve % 100 olarak bulmuşlardır. Yazarlar semikantitatif analiz yönteminin, differansiye tiroid kanserleri ile ilişkili mutasyon varlığını gösteren testlerden ve  $Tc^{99m}$  MIBI sintigrafisinin vizuel değerlendirmesinden üstün olduğunu ve benign -malign nodül ayırımında tercih edilebilecek bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir (32). Benzer bir çalışmada,  $Tc^{99m}$  perteknetat sintigrafisinde soğuk nodülü ve Bethesda sınıflanmasına göre indetermine nodülü olan 105 hastanın dahil edildiği çalışmada, MIBI semikantitatif analizinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 100 ve % 90,9 olarak bildirilmiştir (33). Yazarlar bulguları doğrultusunda indetermine sitolojiye sahip hastalarda semikantitatif MIBI sintigrafisinin kullanılmasının malign lezyonların daha iyi belirlenmesi ile operasyona yönlendirilecek hasta sayısını azaltmasını sağlayacağını savunmuşlardır.

Literatürde malign nodül tespitinde,  $Tc^{99m}$  MIBI görüntüleme ile  $F^{18}$  FDG PET'in performansını karşılaştıran birkaç çalışma mevcuttur.  $Tc^{99m}$  MIBI ile tutulum gösteren nodüllerin %

35'inde malignite tespit edilmiş bu oran  $F^{18}$  FDG tutulumu ile benzerlik göstermiştir (18). Sağer ve ark.,ları soğuk tiroid nodülü olan hastaların preoperatif değerlendirmiş;  $F^{18}$  FDG PET'in benign-malign nodül ayırımında  $Tc^{99m}$  MIBI'den üstün olmadığını göstermişlerdir. Düşük maliyeti ve bulunabilirliği nedeniyle İİAB'ne ek bir işlem olarak MIBI taramasının ilk seçenek olmasını önermişlerdir (34).

Diferansiye tiroid malignitelerinin ve medüller tiroid kanserinin MIBI tutulumunun olduğunu gösterdiği raporlarla birlikte etkinliği hakkında yayınlanmış veriler yetersizdir (35)

### Talyum 201 ( $Tl^{201}$ )

Miyokard perfüzyon çalışmalarında kullanılan bir ajanıdır. Tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında  $Tc^{99m}$  MIBI ile benzer klinik endikasyona sahiptir. Ancak tiroid nodüllerinin tanısal çalışma kılavuzları veya algoritmalarında  $Tc^{99m}$  MIBI veya  $Tl^{201}$  sintigrafisinin yapılmasına dair herhangi bir öneri bildirilmemiştir.

## II. Tiroid Uptake Testi

Tiroid bezinin fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bir nükleer tıp yöntemidir. Bir görüntüleme yöntemi olmayıp sayısal sonuç veren bir testtir. Hipertiroidiye neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanacak iyot dozunun hesaplanması için yol göstericidir. Tiroid uptake testi için radyoaktif iyot ( $I^{131}$ ,  $I^{123}$ ) ya da teknesyum kullanılır. Yaygın olarak  $I^{131}$ 'in kullanıldığı radyoaktif iyot uptake (RAIU) testi tercih edilmektedir. RAIU testi, oral yolla verilen düşük doz 5-10  $\mu$ Ci  $I^{131}$  ya da 50 -100  $\mu$ Ci  $I^{123}$ 'ün tiroid bezi tarafından tutulma oranının (uptake) 4. ve 24. saatte yüzde olarak uptake cihazı ile ölçülmesi esasına dayanır. TSH değeri normal sınırlarda olan birinde RAIU değerinin normal sınırları, 4.saatte % 5-15 ve 24. saatte % 15-35 aralığındadır. Graves hastalığı, toksik nodüller ve multinodüler guatr, dishormonogenezis, subakut ve sessiz tiroiditin iyileşme fazında RAIU değerleri yükselir. Kronik atrofik tiroidit, subakut ve sessiz tiroiditin başlangıç dönemi, egzojen iyot alımı, ilaçlar (propiltiourasil, metimazol, perklorat, tiosiyanat gibi), boyun bölgesine radyoterapi

yapılması gibi durumlarda ise uptake değerleri düşük bulunur.

$Tc^{99m}$  perteknetat ile yapılan uygulama farklı olup 2-5 mCi dozunda aktivitenin i.v olarak verilmesini takiben 25-30 dakika sonra gama kamera yardımıyla uptake değeri hesaplanır(36). Normal değeri % 0.2- 4 aralığındadır. Radyoaktif iyota göre daha kısa sürede sonuç vermesinin yanında düşük doğruluk oranları sebebiyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

## III. Tiroid Nodüllerinde PET Görüntüleme

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) onkolojik görüntüleme tümörlerin evrelendirilmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, rezidü tümör veya rekürrensin belirlenmesi, uzak metastazların saptanmasında yaygın olarak kullanılan ve önemli prognostik değeri olan bir görüntüleme yöntemidir. En sık kullanılan PET radyofarmasötigi olan  $F^{18}$ -floro-deoksi-glukoz ( $F^{18}$ -FDG) bir glukoz analogu olup; tiroid kanserinde farklı endikasyonlarla kullanılmaktadır.

### $F^{18}$ -FDG PET Görüntüleme Insidental Tiroid Tutulumu

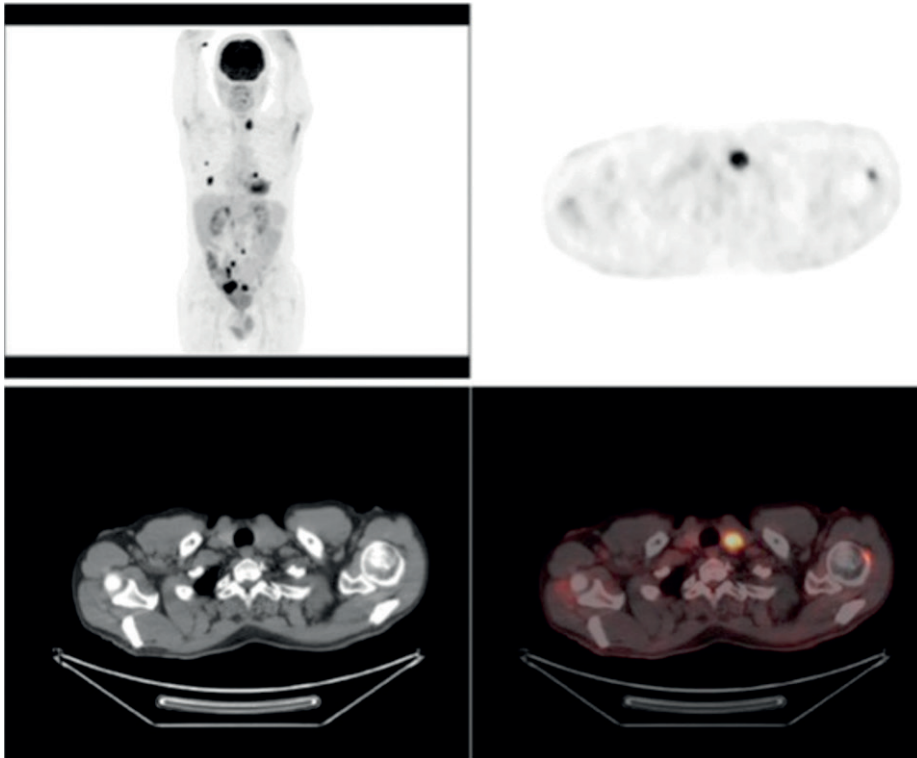
$F^{18}$ -FDG PET görüntüleme normal tiroid bezinde çok düşük düzeyde tutulum izlenir veya geri plan aktivitesinden ayırtelebilen tutulum izlenmez. Tutulum izlendiğinde diffüz tarzda olup; SUVmaks değeri genellikle <2,5 olarak izlenir. Onkolojik hastalarda  $F^{18}$ -FDG PET görüntüleme tüm vücut görüntüleme yapılmakta olup; primer malignite ile ilişkili olmayan organ tutulumları izlenebilmektedir. Tiroid bezinde de beklenmedik tutulumlar izlenebilmekte olup; 'Tiroid insidentalomalari' olarak adlandırılır. Tutulum paterni diffüz veya fokal olabilmektedir. Diffüz tutulumlar sıklıkla benign tiroid hastalıkları ile ilişkili olup; en sık kronik lenfositik tiroidite sekonder tutulum izlenmektedir. Ayrıca normal varyasyon olarak veya Graves Hastalığında da diffüz artmış  $F^{18}$ -FDG tutulumu izlenebilmektedir. Diffüz tutulumlar inflamasyon ve aktive lenfoid dokudaki tutulumlardan kaynaklanmaktadır. Fokal tutulumlar ise malignite açısından risk taşımaktadır. Resim 5'te insidental olarak saptanan

ve F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren tiroid nodülü tespit edilen bir hastanın görüntüsü izlenmektedir. Tiroid bezinde insidental fokal F<sup>18</sup>-FDG tutulumu tiroid dışı hastalıklar nedeniyle PET görüntüleme yapılan hastaların %0.2-8.9'unda bildirilmiştir (37-40). İnsidental fokal F<sup>18</sup>-FDG tutulumlarında malignite riski ise %8-64 arasında bildirilmiştir (37,38,40-42). Tiroid insidentalomaları primer tiroid malignitesine sekonder olabileceği gibi renal hücreli karsinom, meme kanseri, skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve melanoma gibi tümörlerin metastazlarında da tiroide artmış F<sup>18</sup>-FDG tutulumu izlenebilmektedir (43).

Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) kılavuzunda diffüz tutulum olan hastalarda ultrasonografik ve klinik bulgular kronik lenfositik tiroidit ile uyumlu ise biyopsi yapılmaması önerilmektedir (10). Fokal tutulumlarda ise ultrasonografi (US) ile nodül izleniyor ve nodül boyutu >1cm ise tiroid ince iğne aspirasyon (TİİAB) biyopsisi yapılması kuvvetle önerilmektedir (10).

Treglia ve ark. 34 çalışmayı kapsayan metaanalizlerinde (n:215.057) insidental fokal F<sup>18</sup>-FDG tutulumu izlenen hastalarda malignite saptanma

riskini % 36.2 olarak bildirmişlerdir (%95 güven aralığı:%33.8-%38.6) (44). Onsekiz çalışmayı (n:55.160) değerlendiren bir derlemede insidental fokal F<sup>18</sup>-FDG tutulumlarının % 62.1'inin benign patolojiler, %33.2'sinin kanser, %4.7'sinin ise indetermine nodüllere ait olduğu bildirilmiştir (45). En sık saptanan malignitenin papiller tiroid kanseri (%82.2) olduğu bildirilmiştir. Kang ve ark.'nın çalışmalarında PET görüntüleme yapılan 22674 hastanın 483'ünde (%2.1) tiroide fokal tutulum izlenmiş olup; bunlardan TİİAB yapılan 286 hastanın 68'inde (%24.3) papiller tiroid kanseri saptanmıştır (39). Yirmiiki çalışmayı değerlendiren bir diğer metaanalizde 125.754 hastanın %1.4'ünde beklenmedik fokal hipermetabolizma; 48.644 hastanın %2.1'inde diffüz hipermetabolizma bildirilmiş olup; fokal uptake olan hastaların %34.8'inde tiroid malignitesi tespit edilmiştir (46). SUVmaks değerleri malign olan hastalarda (6.9±4.7), benign olan hastalara (4.8±3.1) göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Literatürde insidental tiroid lezyonlarındaki F<sup>18</sup>-FDG tutulum düzeyini değerlendiren ve yüksek SUV değerlerinin artmış malignite riski ile ilişkili olduğunu



**Resim 5:** Mesane kanseri tedavi yanıtı değerlendirme için FDG PET görüntüleme yapılan bir hastada tiroid bezi sol lobunda artmış F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren tiroid nodülü izlenmektedir (SUVmaks:11,2). Hastanın takibinde tanımlanan nodüde papiller tiroid kanserine, klasik tip histopatolojik olarak doğrulanmıştır.

bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte F<sup>18</sup>-FDG tutulum düzeyinin malignite olasılığı ile ilişkili olmadığı yönünde de yayınlar mevcuttur (43). Yüksek düzeyde tutulumlar benign adenomlarda özellikle Hürthle hücreli adenomlar gibi yüksek mitokondrial aktiviteli adenomlarda izlenebilmektedir. SUV değerlerini etkileyen bir diğer faktör nodülün boyutu olup; parsiyel volüm etkisi bazı karsinomlarda SUV değerlerinin olduğundan düşük hesaplanmasına neden olabilmektedir. Tiroid stimulan hormon (TSH) tiroid hücre metabolizmasını etkileyerek hem tiroislere glukoz transportunu hızlandırır, hem de hücrede glukoz transporter (GLUT-1) düzeylerini arttırarak glikolitik aktiviteyi artırır ve bu mekanizmalar ile hücrede F<sup>18</sup>-FDG tutulumunu arttırır (47). Bu nedenle TSH düzeyleri de SUV değerini etkilemektedir. Benign ve malign lezyonların SUVmaks değerleri örtüşmekte olup; benign ve malign lezyonları ayırtedebilecek sınır bir SUVmaks değeri belirlemek mevcut verilerle mümkün görünmemektedir. PET görüntüleme insidental olarak saptanan fokal F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren tiroid lezyonları, SUV değerlerinden bağımsız olarak malignite riski taşımaktadır. Mutlaka US ile değerlendirilmeli ve US ile >1cm nodül izleniyorsa TİİAB yapılmalıdır.

### İndetermine Nodüllerin Değerlendirilmesinde F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme

Bethesda Sistemi tiroid sitolojisinin yorumlanmasında yaygın olarak kullanılan bir sınıflama yöntemi olup; altı kategoriden oluşmakta ve bu

altı kategoriye göre kanser riski ve klinik yaklaşım belirlenmektedir (48) (Tablo 3).

Kategori 3 ve 4 grubundaki hastalarda gereksiz cerrahinin önüne geçilmesi ve malignitenin dışlanması için sitolojik, moleküler, radyolojik bulgular, hastaya ait risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmekte, hasta tercihi de dikkate alınarak tedavi yönetimi planlanmaktadır. Genetik testlerin (BRAF, RAS, RET/PTC) ve protein markerlarının (galektin-3) kullanılması malignite potansiyelinin belirlenmesine katkı sağlar. F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme insidental tespit edilen ve F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren nodülleri değerlendiren çalışmalar bu nodüllerde malignite riskinin tutulum göstermeyen nodüllere oranla yüksek olduğunu göstermiş ve F<sup>18</sup>-FDG görüntülemenin indetermine nodülleri değerlendirmede kullanımının önünü açmıştır.

İndetermine ve malignite şüphesi olan hasta gruplarında PET'in malignite belirleme ve dışlamadaki rolünü değerlendiren çalışmalar heterojen hasta seçim kriterlerine sahip olmakla birlikte metaanalizlerle değerlendirilmiştir (49-51). Wang ve ark. 7 çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde indetermine sitolojik bulgulara sahip 267 hastada ve F<sup>18</sup>-FDG görüntülemenin malignite belirlemede tanısal duyarlılığını %89, özgüllüğünü %55, pozitif belirleyici değerini (PPV) %41, negative belirleyici değerini (NPV) %93 olarak hesaplamışlardır (49). Malign-benign nodül ayırımında SUVmaks için en iyi sınır değeri 2.05 (duyarlılık:%89, özgüllük:%42) olarak hesaplamışlardır. Yazarlar nodülde F<sup>18</sup>-FDG tutulumu varsa ileri inceleme yapılmasını önermişlerdir.

**Tablo 3** Bethesda Tanısal Kategorileri, Malignite Riski Ve Klinik Yaklaşım

Tanısal Kategori	Malignite riski	Klinik Yaklaşım
I. Nondiagnostik veya yetersiz	5-10	US eşliğinde İİAB tekrarı
II. Benign	0-3	Klinik ve US ile takip
III. Önemi Belirsiz Atipi (ÖBA) veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBF)	10-30	İİAB tekrarı, moleküler test veya lobektomi
IV. Folliküler Neoplazm veya Folliküler Neoplazm Şüphesi	25-40	Moleküler test, lobektomi
V. Malignite Şüphesi	50-75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi
VI. Malign	97-99	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi

Viriens ve ark. ise indetermine veya tekrarlayan yetersiz biyopsisi olan hastalarda düşük malignite riski olan hastaların tespitinde F<sup>18</sup>-FDG görüntülemenin katkısını belirlemek amaçlı planlanan 6 çalışmayı kapsayan metaanalizlerinde F<sup>18</sup>-FDG PET'in duyarlılığını %94.8, özgüllüğünü %47.9, PPV'i %38.7, NPV'i %96.4 olarak bildirmişlerdir (50). Değerlendirdikleri 225 hastanın 142'sinde PET pozitif iken, F<sup>18</sup>-FDG tutulumu göstermeyen hastaların sadece %3.6'sında karsinom tespit edilmiş ve bunlarında hepsinin <15 mm nodüller olduğu gözlenmiştir. Yazarlar >15mm nodüllerde negative PET'in tiroid kanserini dışlamada kullanılabilceğini, ancak pozitif PET olgularının %50'sinde benign nodüllerin tespit edilmesi nedeniyle cerrahi kararının tercihinde rutin kullanımı önerebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır. Sadece hibrid PET/BT cihazları ile yapılan çalışmaların değerlendirildiği güncel bir metaanalizde ise F<sup>18</sup>-FDG PET/BT görüntülemenin indetermine İİAB bulguları olan nodüllerden cerrahiye yönlendirilecek olanların belirlenmesindeki rolü değerlendirilmiş ve malignite tespitinde duyarlılığı %74, özgüllüğü %34, NPV ise %74 olarak bildirilmiştir (51). Bulgular F<sup>18</sup>-FDG PET/BT'nin indetermine nodüllerde benign/malign ayırımını orta düzeyde yapabildiği, gereksiz cerrahiye azaltmada bir seçenek olabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Viriens ve ark. indetermine İİAB nedeniyle cerrahi planlanan hastalara rutin PET/BT görüntülemesi yapılmasının maliyet etkinliği analizini yapmışlar; tanısal cerrahi ve standart moleküler test yaklaşımına göre maliyet avantajı saptamışlardır (52). Maliyet avantajı gereksiz

cerrahinin ve cerrahiye bağlı komplikasyonların azalmasından kaynaklanmıştır.

Tiroid nodüllerinde indetermine İİAB bulguları önemli bir klinik problemdir. Hastaların yaklaşık %25'inde kanser tespit edilirken temel problem düşük riskli nodüllerin gereksiz cerrahisinin önlenmesidir. ATA kılavuzu indetermine nodüllerde rutin PET görüntülemeyi önermektedir (10). Mevcut literatür bilgileri F<sup>18</sup>-FDG görüntülemenin bu probleme katkısını bildirirse de standart yorum kriterlerinin geliştirilmesi ve bulguların tekrarlanabilirliğinin konfirmasyonu için yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Tiroid sintigrafisi uzun yıllardır tiroid nodüllerinin fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan değerli bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme yöntemlerindeki son gelişmelere rağmen, Tc<sup>99m</sup> perteknetat ve I<sup>123</sup> gibi vazgeçilmez radyonüklidlerin kullanıldığı tiroid sintigrafisi, tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde başlangıç için tercih edilmese de hipertiroidi belirtileri veya semptomları veya baskılanmış TSH ile seçilen hastalarda tanıya ve hasta yönetimine yardımcı bir yöntemdir. Tiroid nodüllerinde malignitenin invaziv olmayan yöntemlerle tespiti için sintigrafik yöntemlerin rutin kullanımı mevcut literatür bilgisi ile önerilememektedir. F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme, tiroid nodülünün benign-malign ayırıcı tanısında umut verici bir yöntem olmakla birlikte tanısal değerlendirme kriterlerinin geliştirilmesine ve daha özgül radyoaktif işaretli moleküler ajanların kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Treves ST, Fahey FH. Dose Optimization in Pediatric Nuclear Medicine. In *Pediatric Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. New York: Springer; 2014;683–694.
2. Evren Atlıhan Gündoğdu, Emre Özgenç, Meliha Ekinci, Derya İlem Özdemir, Makbule Aşikoğlu. Nükleer Tıpta Görüntüleme ve Tedavide Kullanılan Radyofarmasötikler J Lit Pharm Sci 2018;7(1):24-34
3. Hamburger JL. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:335-9.
4. Noyek AM, Finkelstein DM, Witterick IJ, Kirsh JC. Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. In: Falk SE. *Thyroid Disease*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Raven, 1997: 135-43.
5. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*. 1997;7(2):163–76
6. Töre G, Özkılıç H, Kır M, Yüksel D. TNTD, Tiroit Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu 2.0 Nükleer Tıp Seminerleri. *Nucl Med Semin* 2015;1(1):41-43
7. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167–214.
8. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, the European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154: 787–803.
9. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P. 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. *Endocrine Practice* 2010;16(1):1-43.
10. 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;26(1):1–133.
11. Pandey AK, Sharma SK, Sharma P, Gupta P, Kumar R. Development of a radiopharmaceutical dose calculator for pediatric patients undergoing diagnostic nuclear medicine studies. *Indian J Nucl Med*. 2013; 28(2):75–8.
12. Adalet I, Mudun A, Ünal SN, Türkmen C. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemlerinde Temel İlkeler. *Nükleer Tıp Ders Kitabı*. İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2012;1-13
13. Balon HR, Silberstein EB, Meier DA, Charkes ND, Sarkar SD, Royall HD, Donohoe KJ. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Thyroid Scintigraphy V3.0.
14. Adalet I, Mudun A, Ünal SN, Türkmen C. Endokrin Sistemde Nükleer Tıp Uygulamaları; *Nükleer Tıp Ders Kitabı*. İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2012;13-37
15. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-42.
16. Schneider MT, Glistler O, Hall JP, Acio E, Kulkarni KP, Tran AT, Van Nostrand D. Thyroid cancer in functioning thyroid nodules. Presented at the 2012 ACNM Mid-Winter meeting.
17. Mirfakhraee S, Mathews D, Peng L, Woodruff S, Zigman JM. A solitary hyperfunctioning thyroid nodule harboring thyroid carcinoma: review of the literature. *Thyroid Res*. 2013;6(1):7)
18. Tonacchera M, Pinchera A, Vitti P. Assessment of nodular goitre. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(1):51–61.
19. Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules II: scanning techniques thyroid suppressive and fine needle aspiration. *Head Neck Surg* 1981; 3: 297-322.
20. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992;93(4):363–9.
21. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg*. 2000;87(8):1111–3.
22. Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, et al. *Diagnostic nuclear medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003
23. Kusic Z, Becker DV, Saenger EL, et al. Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med*. 1990;31:393–9.
24. Ryo UY, Vaidya PV, Schneider AB, et al. Thyroid imaging agents: a comparison of I-123 and Tc-99m pertechnetate. *Radiology*. 1983;148:819–22.
25. Reschini E, Ferrari C, Castellani M, Matheoud R, Paracchi A, Marotta G, et al. The trapping only nodules of the thyroid gland: prevalence study. *Thyroid*. 2006;16(8):757–62.
26. Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Thyroid carcinoma. Follicular Thyroid Carcinoma. V.1.2010.
27. O'Doherty M.J., Coakley T.J. Parathyroid imaging. In: Ell P.J, Gambhir S.S eds: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, Third edition, volume I part 4. 2004. p. 35-44
28. Yamamoto Y, Okumura Y, Sato S, Maki K, Mukai T, Mifune H, Akaki S, Takeda Y, Kanazawa S, Hiraki Y: Differentiation of thyroid nodules using TI-201 scintigraphy quantitative analysis and fine-needle aspiration biopsy. *Acta Med Okayama* 2004; 58(2):75-83.
29. Sharma R, Mondal A, Shankar LR, Sahoo M, Bhatnagar P, Sawroop K, Chopra MK, Kashyap R: Differentiation of malignant and benign solitary thyroid nodules using 30- and 120-minute Tc-99m MIBI scans. *Clin Nucl Med* 2004; 29(9):534-537.

30. Treglia G, Caldarella C, Saggiorato E, Ceriani L, Orlandi F, Salvatori M, et al. Diagnostic performance of (99m)Tc-MIBI scan in predicting the malignancy of thyroid nodules: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44:70–8.
31. Saggiorato E, Angusti T, Rosas R, Martinese M, Finessi M, Arecco F, et al. 99mTc-MIBI imaging in the presurgical characterization of thyroid follicular neoplasms: relationship to multidrug resistance protein expression. *J Nucl Med*. 2009;50(11):1785–93.
32. Giovanella L, Campenni A, Treglia G, Verburg FA, Trimboli P, Ceriani L, et al. Molecular imaging with (99m)Tc-MIBI and molecular testing for mutations in differentiating benign from malignant follicular neoplasm: a prospective comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1018–26.
33. Campenni A, Giovanella L, Siracusa M, Alibrandi A, Pignata SA, Giovinazzo S, et al. (99m) Tc-Methoxy-isobutyl-isonitrile scintigraphy is a useful tool for assessing the risk of malignancy in thyroid nodules with indeterminate fine-needle cytology. *Thyroid*. 2016;26(8):1101–9
34. Sager S, Vatankulu B, Erdogan E, Mut S, Teksoz S, Ozturk T, et al. Comparison of F-18 FDGPET/CT and Tc-99m MIBI in the preoperative evaluation of cold thyroid nodules in the same patient group. *Endocrine*. 2015;50(1):138–45.
35. Czepczyński R. Nuclear medicine in the diagnosis of benign thyroid diseases. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2012; 15: 113-119
36. Cem Gökhan Şişman , Erhan Varoğlu , Bedri Seven , Ali Şahin , Ali Şener Karagölge , Hakan Dursun. Teknesyum 99m Perteknetat ile Tiroid Uptake ve Ağırlık Hesaplaması. *The Eurasian Journal of Medicine* 2007;39
37. Chen YK, Ding HJ, Chen KT, Chen YL, Liao AC, Shen YY, Su CT, Kao CH. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. *Anticancer Res* 2005;25:1421–1426.
38. Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, Moley JF. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Surgery* 2001;130:941–946.
39. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, Jeong SY, Kim SW. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4100–4104.
40. Kim TY, Kim WB, Ryu JS, Gong G, Hong SJ, Shong YK. 18F-fluorodeoxyglucose uptake in thyroid from positron emission tomogram (PET) for evaluation in cancer patients: high prevalence of malignancy in thyroid PET incidentaloma. *Laryngoscope* 2005;115:1074–1078.
41. Hsieh HJ, Liu RS, Liao SQ, Chu YK, Chu LS, Chang CP. The clinical relevance of thyroid incidentalomas detected by F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Med* 2003; 44:397–398.
42. Chen W, Parsons M, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A Evaluation of thyroid FDG uptake incidentally identified on FDG-PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2009;30:240–244.
43. Leonard Wartofsky and Douglas Van Nostrand *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Third edition. Springer 2016. p 487-504. ISBN 978-1-4939-3312-9
44. Treglia G, Bertagna F, Sadeghi R, Verburg FA, Ceriania L, Giovanella L. Focal thyroid incidental uptake detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: meta-analysis on prevalence and malignancy risk. *Nuklearmedizin* 2013;52:130-136.
45. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A. Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2009; 30:742–748
46. Soelberg KK, Bonnema SJ, Brix TH, Hegedüs L. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a systematic review. *Thyroid*. 2012 Sep;22(9):918-25.
47. Filetti S, Damante G, Foti D. Thyrotropin stimulates glucose transport in cultured rat thyroid cells. *Endocrinology* 1987;120:2576–2581.
48. Ali S, Cibas E. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. Second edition. Springer, New York, NY. 2010. P.1-5.
49. Wang N, Zhai H, Lu Y. Is fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography useful for the thyroid nodules with indeterminate fine needle aspiration biopsy? A meta-analysis of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;1;42:38.
50. Vriens D, de Wilt JH, van der Wilt GJ, Netea-Maier RT, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy: systematic review and meta-analysis of the literature. *Cancer*. 2011;15;117(20):4582-94.
51. Castellana M, Trimboli P, Piccardo A, Giovanella L, Treglia G. Performance of (18)F-FDG PET/CT in Selecting Thyroid Nodules with Indeterminate Fine-Needle Aspiration Cytology for Surgery. A Systematic Review and a Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;28;8(9).
52. Vriens D, Adang EM, Netea-Maier RT, Smit JW, de Wilt JH, Oyen WJ, de Geus-Oei LF. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3263-74.

## Tiroid Sitolojisi: Güncel Durum

- Dr. Öğr.Üyesi Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA
- Doç. Dr. Aylin KILIÇ YAZGAN
- Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT

### Özet

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) oldukça sık rastlanan tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde hızlı ve etkin bir tanısal yöntemdir. Tiroid İİAB ile hedeflenen neoplastik/malign nodüllerin diğer benign nodüllerden ayırımını yapması ve cerrahiye gidecek hastalara karar vermede yardımcı olmasıdır. Tiroid İİAB raporlarının klinisyene açık, net ve klinik olarak kullanışlı bir terminoloji ile iletilebilmesi çok önemlidir. Bethesda klasifikasyonu nondiagnostik/yetersiz, benign, önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi, malignite şüphesi, malign olmak üzere toplam 6 ayrı tanı kategorinin belirlendiği ve tiroid İİAB raporlamasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Her bir kategorinin belirli bir kanser riskine işaret ettiği bu sistem ayrıca her bir kategoriye kanıta dayalı klinik yaklaşımlar ile ilişkilendirmiştir. Tiroid sitolojisini değerlendirirken özellikle kuşkulu gruplar için ayırıcı tanıda ek yardımcı yöntemlerden yardım almanın gerekliliği görülmektedir. Tiroid tümörlerinin patogenezinde yer alan mutasyonların ortaya konmasından sonra bu moleküler değişikliklerin preoperatif tanıda, tanıya yardımcı bir yöntem olarak kullanılması gündeme gelmeye başlamıştır. Sitolojik olarak kuşkulu ketegoride yer alan tiroid nodüllerini değerlendirmede kullanılan moleküler testler Gen ekspresyon temelli testler, gen mutasyon temelli testler ve mikroRNA temelli testlerdir.



## Genel Bilgiler

Tiroid nodülleri yetişkinlerde %4-5 oranında olmak üzere oldukça sık rastlanmaktadır (1,2). Tiroid nodüllerinin büyük bir kısmı benign olsa da malignite olasılığının dışlanması için klinik değerlendirilmesi gereklidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde hızlı ve etkin bir tanısal yöntem olup, incelenen nodülde malignite açısından bir risk derecelendirmesi yapmaya olanak vermektedir. İlk defa 1930'ların başında kalın iğneler ile uygulanmaya başlayan biyopsi işlemi, günümüzde en az komplikasyona neden olabilecek oldukça ince (25-27gauge) iğneler ile yapılmaktadır (3). Bir tiroid nodülüne uygun tedavi ve takibe karar vermede yardımcı olacak bu yöntemin etkin olabilmesi için İİAB örneklerinin altta yatan lezyonu iyi temsil ediyor olması gerekir (4). İİAB büyük boyuttaki nodüllerde palpasyon ile yapılabilir de lezyonun doğru örneklenebilmesi için genellikle ultrasonografi (US) eşliğinde yapımı tercih edilmekte ve US eşliğinde İİAB birçok merkezde tiroid nodüllerinin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeterli bir sitoloji preparatı ve doğru tanıya ulaşmada doğru nodülden alımı kadar preparatın uygun bir şekilde hazırlanması da önemlidir. US jelinin lam üzerinde kontaminasyonu veya preparasyon sırasında hücrelerde ezilme olması, yeterli hücre içeren bir örnekte değerlendirme gücünü yaratması nedeniyle tanısal yetersizliğe neden olabilmektedir. Doğru örnekleme, uygun preparasyon yanısıra doğru fiksasyon, patoloji laboratuvarında uygun ve doğru bir boyama yönteminin kullanılması da tanısal yeterliliği artıran faktörlerdir.

Tiroid İİAB ile hedeflenen neoplastik/malign nodüllerin benign lezyonlardan (nodüler guatr, lenfosittik tiroidit, vs) ayırımını yapması ve cerrahiye gidecek hastalara karar vermede yardımcı olmasıdır. Negatif İİAB sonucu olan olguların sadece bir kısmı cerrahiye gittiği için gerçek yanlış negatif oranının bilinmesi tiroid İİAB için mümkün olmasa da bu oranın %5'ten az olduğu (%0.3-12.7) düşünülmektedir (5). Yanlış negatiflik ihtimali nedeniyle, İİAB sonucu benign de olsa şüpheli klinik bulguları olan olgular daha ileri tetkik edilmelidir. Yanlış pozitiflik ise %1 ile daha az oranda (%0-14) görülmektedir. Tiroid İİAB

için duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değer, negatif belirleyici değer ve doğruluk sırasıyla %83 (%43-100), %92 (%52-100), %75 (%34-100), >%95 (%83-99), >%95 (%75-100) oranlarındadır (6).

## İİAB Tekniği ve Patoloji Laboratuvarında Boyama

### İİAB Tekniği

Tiroid İİAB'si aspirasyonlu veya aspirasyonsuz olarak uygulanabilir. US eşliğinde uygulanan aspirasyonlarda iğnenin US jelinden geçmemesi için, İİAB öncesi aspirasyon alanı alkol ile temizlenir. Aspirasyonlu yöntemde nodülün içinde iken şırıngaya negatif basınç uygulanır, saniyede 3 olacak şekilde ileri geri hareketle aspirasyon yapılır, iğnenin alt ucunda kan görüldüğünde negatif basınç sonlandırılır. Lamın rodajına yakın bir noktada alınan örnekten 3-4 mm'lik bir damla bırakılır. Aspirasyonsuz yöntemde aynı işlem şırınga kullanmadan uygulanır ve aspirasyon bitiminde içine hava çekilmiş şırınga iğneye takılır. Başka bir lamın uzun eksenine bu damlaya temas ettirilir ve damla 45 derece açı ile lamın alt kısmına doğru çekilerek elde edilen örnek ince bir tabaka halinde lama yayılır. Hücrelerde ezilme olmaması için çekme sırasında fazla basınç uygulanmamasına dikkat edilir. Hazırlanan lamların yarısı havada kurutulur. Diğer lamlar yayma işlemini takiben kurumalarına izin vermeden %95'lik etil alkol ile dolu bir kap içerisine bırakılır (3).

### Patoloji Laboratuvarında Boyama

Havada kurutulan lamlar May-Grünwald-Giemza (MGG), Diff-Quick, Wright boyası gibi Romanowsky boyaları ile boyanır.

Etil alkolde fikse edilen lamlar Papanicolaou (PAP) boyası ile boyanır.

### Hasta Başı Yeterlilik Değerlendirmesi

İİAB işlemi sırasında hazırlanan lamlardan biri hızlı boyama yöntemi olan Diff-Quik boyası ile boyanarak, sitopatolog tarafından elde edilen örnekte yeterlilik değerlendirilmesi yapılabilir. Bu işlem yetersiz örneklerin sayısında belirgin azalmaya sebep olmaktadır. Ayrıca klinisyen-sitopatolog

arasındaki hasta bilgi akışını artırması ile de doğru sitopatolojik değerlendirme sürecine katkı sağlamaktadır (6). Hasta başı yeterlilik değerlendirilmesi yapılamadığı durumda, her bir nodül için 2-5 arası aspirasyon yapılması önerilmektedir (3).

### Sıvı Bazlı Sitoloji Yöntemi

Sıvı bazlı sitoloji alınan İİAB örneğinin özel bir koruyucu solüsyon içine aktarıldığı, daha sonra sitoloji laboratuvarında tek tabakalı yaymanın hazırlandığı bir yöntemdir. Ek testlerin uygulanmasına izin veren ve tek bir lamın değerlendirilmesi nedeniyle değerlendirme süresini kısaltan bu teknik jinekolojik sitolojide uzun yıllardır kullanılmaktadır. Koruyucu solüsyondan daha sonra tekrar yayma hazırlanmasına, gerekli durumlarda immünsitokimyasal incelemelerin ve moleküler analizlerin yapılmasına olanak tanınması bu yöntemin avantajlarından (7). Konvansiyonel yaymalarda gözlenen hücrelerin kan ile örtülmesi, kuruma ve ezilme artefaktı gibi sitolojik örneği değerlendirmeyi güçleştiren zorluklar bu yöntemle gözlenmez. Konvansiyonel yaymalar ile kıyaslandığında, sıvı bazlı sitolojide sitomorfolojik görünümde farklılıklar vardır. Sıvı bazlı sitolojide tirositlerin nükleusu daha küçük görünür. Nükleoller daha belirgindir. Nükleer membran düzensizliği ve nükleer yarıklar daha belirgindir. İntranükleer psödoinklüzyonlar ise daha az belirgindir. Papiller tiroid karsinomu (PTK) olgularında bu yöntemle üç boyutlu kümelerin sayısı artarken büyük papiller yapılar daha az sıklıkla gözlenir (8). İİAB yaymalarında oluşan bu farklı görünüm nedeniyle, değerlendirmek için tecrübe gerekmektedir.

Tiroid İİAB örneklerinde sıvı bazlı sitoloji ve konvansiyonel yaymaları karşılaştıran çalışmalarda, bu yöntemle nondiagnostik oranının daha fazla olabileceğinin saptandığı çalışmalar mevcuttur (9-11). Ancak bir metaanaliz de ise sıvı bazlı yöntemin konvansiyonel yöntemle kıyasla daha az yetersizliğe neden olduğu bildirilmiştir. Aynı metaanalizde en düşük yetersizlik oranının her iki yöntemin birlikte kullanıldığı durumda olduğu bildirilmiştir. Duyarlılık ve özgüllük de bu yöntemde konvansiyonel yöntemde elde edilene benzerdir (8).

### Tiroid Sitolojisi Raporlaması

Tiroid İİAB raporlarının klinisyene açık, net ve klinik olarak kullanışlı bir terminoloji ile iletilebilmesi çok önemlidir (12). Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak tiroid sitoloji raporlamasında Bethesda sistemi kullanılmaktadır. 2007 yılında Bethesda'da yapılan bir toplantı ile terminolojisi ve morfolojik kriterleri belirlenmiş (13,14) bu sistemin ilk kitabı basılmıştır (15). Yıllar içerisinde bu sınıflamanın kullanımı sonrası yayınlarda biriken veriler gözden geçirilmiş, 2016 yılında Japonyada sitopatologlar ve endokrinologların bulunduğu bir sempozyumda sınıflama tekrar gözden geçirilmiştir (12). Bu sempozyum sonucunda oluşan düzenlemeler ile 2018 yılında bu kitabın ikincisi basılmıştır (4). Toplam 6 ayrı kategorinin (Tablo 1) belirlendiği ve her bir kategorinin belirli bir kanser riskine işaret ettiği bu sistem ayrıca her bir kategoriye kanıta dayalı klinik yaklaşımlar ile ilişkilendirmiştir (Tablo 2) (15).

Bu 6 kategoriden üçünde 2 ayrı adlandırma seçeneği (1,3 ve 4'te) sunulmuştur. Bunları raporlarken patolog bu seçeneklerden birini tercih etmelidir. Sinonim terimlerin (örneğin önemi belirsiz atipi (ÖBA) ve önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) gibi) 2 ayrı terim gibi kullanılmasından kaçınılmalıdır (4).

**Tablo 1** Tiroid Sitoloji Raporlamasında Bethesda Sistemi: Tanısal Kategoriler

I.	Nondiagnostik veya yetersiz
II.	Benign
III.	Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon
IV.	Folliküler Neoplazm veya Folliküler Neoplazm Şüphesi*
V.	Malignite Şüphesi
VI.	Malign

\*Hürthle hücreli tip düşünüldüğü zaman 'Hürthle hücreli neoplazm/Hürthle hücreli neoplazm şüphesi' olarak belirtilmelidir.

**Tablo 2** Tiroid Sitolojisinde Bethesda Kategorilerine Göre Malignite Riski ve Klinik Yaklaşım: 2010 ve 2018 Karşılaştırması

Tanısal Kategori		Malignite riski		Klinik Yaklaşım	
		2010	2018	2010	2018
I.	Nondiagnostik veya yetersiz	-	5-10	İİAB tekrarı (US eşliğinde)	İİAB tekrarı (US eşliğinde)
II.	Benign	0-3	0-3	Klinik izlem	Klinik ve US ile takip
III.	Önemi Belirsiz Atipi veya Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon	5-15	10-30	İİAB tekrarı	İİAB tekrarı, moleküler test veya lobektomi
IV.	Folliküler Neoplazm veya Folliküler Neoplazm Şüphesi	15-30	25-40	Lobektomi	Moleküler test, lobektomi
V.	Malignite Şüphesi	60-75	50-75	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi
VI.	Malign	97-99	97-99	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi	Totale yakın tiroidektomi veya lobektomi

Özellikle 2007 sonrası US eşliğinde tiroid İİAB'lerini içeren geniş vaka serilerinin olduğu çalışmaların ve meta-analiz şeklindeki çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, ikinci baskıda 'ara' kategorilerde malignite risklerinde değişiklikler olmuştur. Son yıllarda tanımlanan 'papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv folliküler tümör (NIFTP)' olarak adlandırılan tiroid neoplazisi de malignite riski değişim sebeplerinden biridir. Sitolojik değerlendirmede PTK nükleer özelliklerinden bazılarında sahip olan folliküler paternli bir lezyonla karşılaştığı ve NIFTP ihtimali oluştuğunda, nihai sitoloji tanı kategorisi IV, V, VI'dan biri (Folliküler neoplazi şüphesi, Malignite şüphesi veya Malign) olduğunda, histopatolojik değerlendirme sonucunda bu olasılığın olabileceği bir not halinde raporda bildirilmesi de ayrıca önerilmektedir (4).

## Bethesda Sistemi Tanı Kategorileri

### Nondiagnostik

Tiroid İİAB'de her bir lam üzerinde 'nükleer detayı değerlendirilebilen iyi boyanmış, iyi korunmuş, ezilmemiş, kan-fibrin ile örtülü olmayan en az 10 hücre içeren 6 grup' içeren örnekler yeterli olarak değerlendirilir. Yeterlilik kriterlerinin sıkı bir şekilde uygulanması 'yanlış negatif oranını' azaltacaktır (16,17).

Nondiagnostik diye adlandırılması gereken durumlar (4):

- İyi korunmuş, iyi boyanmış her biri en az 10 hücre içeren 6'dan az follikül epitel hücresi varlığı
- Kötü korunmuş, ezilmiş, kötü boyanmış veya kan-fibrin ile örtülü follikül hücreleri varlığı
- Kist sıvısı (histiyosit içersin veya içermesin, her biri 10 hücre içeren 6'dan az follikül epitel kümesi varlığı)

Nondiagnostik tanımlaması için istisnai durumlar mevcuttur.

- Belirgin sitolojik atipi içeren follikül epitel hücresi varlığında hücre sayısı yeterli olmasa da nondiagnostik terimi kullanılmamalıdır.
- Lenfositik (Hashimoto) tiroidit, tiroid apsesi veya granümatöz tiroiditte çok sayıda inflamatuvar hücre gözlenebilir. Yeterli follikül epitel hücre kriteri bu durumlarda gerekli değildir.
- Çok miktarda kolloid içeren örnekler benign kategoride değerlendirilmeli minimum hücre kriteri burada kullanılmamalıdır (4).

Nondiagnostik nodüllerde malignite riski nodülün yapısına göre değişmektedir. Yüzde 50'den fazla kistik komponent içeren ve US ile düşük risk faktörleri taşıyan bir nodüle kıyasla solid nodüllere ait bir nondiagnostik aspirat daha fazla malignite riski taşımaktadır (18-20).

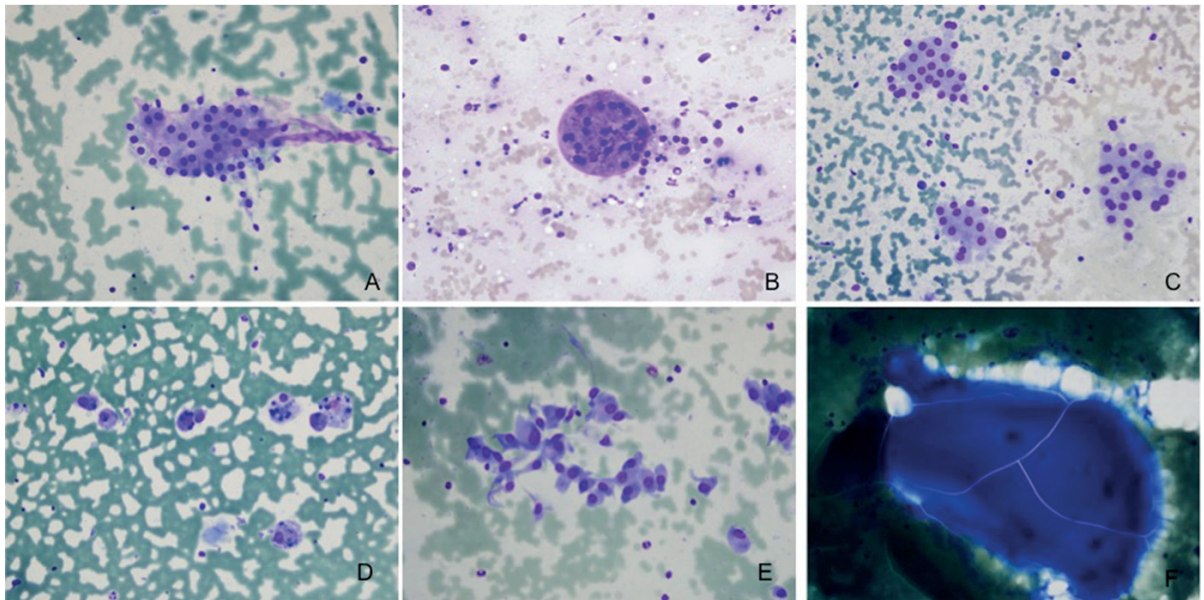
Nodülün tamamı kistik olmadığı sürece, ilk nondiagnostik tanısından sonra İİAB tekrarı yapılmalıdır. Tekrarlayan aspirasyonlarda özellikle solid nodüllerde US eşliğinde uygulanması ve hasta başı yeterlilik değerlendirilmesi yapılması tercih edilmelidir (21). Hasta başı yeterlilik değerlendirilmesi yapılmadığı durumda nodülden en az 3 ayrı örnek alınması nondiagnostik örnek ihtimalini azaltacaktır (22).

## Benign

Benign sitoloji çok düşük bir malignite oranı ile ilişkili olup, yalancı negatiflik oranı %3'ten azdır (12). Benign bir İİAB daha sonra benign folliküler nodül, lenfositik tiroidit, granümatöz (de Quervain) tiroidit ve daha nadir görülen tiroiditleri de içerecek şekilde sınıflandırmaya edilebilir. Benign folliküler nodül denilen grubun histopatolojik incelemesinde nodüller guatr, hiperplastik (adenomatoid) nodül, kolloidal nodül, Graves hastalığında nodül, nadiren de makrofolliküler veya normofolliküler büyüme paterni baskın bir folliküler adenoma ile karşılaşılır. İİAB sitolojisinde bu antitelerin birbirinden ayırımı çok zordur ve hepsi benzer konservatif şekilde tedavi edildiği içinde gerekli değildir.

## Sitomorfolojik Bulgular (4) (Resim 1);

- Benign görünümlü follikül epitel hücreleri ve kolloid değişik oranlarda gözlenir.
- Follikül hücreleri bal peteği görünümüne sahip tek katlı tabaka şeklinde gözlenir. Bazı follikül epitel hücreleri üç boyutlu, değişik çaplı toplar/sferüller şeklinde veya mikrodoku fragmanı halinde izlenebilir.
- Mikrofolliküller bulanabilir. Ancak yaymadaki hücrelerin az bir kısmı bu şekilde düzenlenim gösterir.
- Folliküler hücrelerin nükleusu yaklaşık bir eritrosit çapında (7-8 mikron) olup yuvarlak-oval şeklindedir. Minimal nükleer üst üste binme, kalabalıklaşma görülebilir. Anizonükleoz görülebilir. Ancak belirgin nükleer berraklaşma veya membran düzensizliği yoktur.
- Fokal reparatif değişiklikler özellikle kistik lezyonlarda gözlenebilir.
- Makrofajlar, Hürthle hücreleri izlenebilir.
- Kolloid ince veya kalın olabilir.



**Resim 1:** Benign tiroid sitolojisi: Tek katlı düzenli küme (A) veya sferül halinde (B) tirositler, Hürthle hücreleri (C) bazılarının sitoplazmasında hemeosiderin pigmenti bulunan köpüksü histiyositler (D) reaktif-reparatif hücreler (E) ve kolloid (F)

Bu kategoride yalancı negatiflik oranı oldukça düşük olduğu için 2015 Amerikan Tiroid Derneği (ATD) rehberine göre benign sitoloji tanısı sonrası tekrar tanısal çalışma veya tedavi önerilmez (21). US paterninde risk oranına göre ATD takip önermektedir.

- ‘Yüksek düzeyde’ kuşkulu US paterni olan nodüllerde: 12 ay içerisinde US ve US eşliğinde İİAB tekrar edilmelidir.
- ‘Düşük orta düzeyde’ kuşkulu US paterni olan nodüllerde: 12-24 ay içinde US tekrar edilmelidir. Büyüme veya yeni şüpheli sonografik görünüm mevcut ise İİAB tekrarı veya tekrar US ile kontrol, büyüme devamı halinde İİAB tekrar edilmelidir.
- ‘Çok düşük düzeyde’ kuşkulu US paterni: US kontrolünün faydası sınırlıdır, tekrar edilecek ise 24 aydan sonra yapılmalıdır

Tekrar US eşliğinde biyopsi ile benign sitoloji tanısı alan bir nodülde US takibi artık gerekli değildir (21).

## Önemi Belirsiz Atipik/ Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon

Üç ara kategoriden biri olan bu grup, yapısal ve/veya nükleer atipisi ‘folliküler neoplazm şüphesi’, ‘malignite şüphesi’ veya ‘malign’ diye sınıflamak için yeterli olmayan hücreler içeren olgular için kullanılır. Bu tanı kategorisindeki olguların az bir kısmı cerrahiye gittiği için bu kategori için gerçek malignite oranının hesaplanması güçtür. Malignite riski Bethesda sınıflamasının 2008 yılında öngördüğü malignite oranından (%5-15) daha yüksektir (%10-30).

Atipinin yapısına göre de malignite riski değişmektedir. Yapısal atipik olan olgulara kıyasla sitolojik atipik içeren olgularda malignite oranı yaklaşık 2 kat daha fazladır. Hürthle hücreleri nedeniyle bu kategoride değerlendirilen olgular da ise diğer ÖBA/ÖBFL olgularına göre malignite riski daha düşüktür (23).

Tiroid İİAB raporlarında ÖBA veya ÖBFL terimlerinde biri tercih edilmeli ve sürekli aynı terim kullanılmalıdır. Bu iki isimlendirmenin her ikisinin birlikte kullanımı farklı lezyonlara işaret ettiği algısı oluşturarak bu kategoriyi 2 alt başlık halinde düşünmeye neden olabilir.

ÖBA/ÖBFL kategorisinin kullanılabilmesi için durumların sık karşılaşılanları aşağıda belirtilmiştir (4,12).

### 1. Sitolojik atipik:

- Fokal sitolojik atipik:** Çoğu benign görünüme sahip hücreler yanısıra nükleusu büyümüş kromatini soluk, nükleer kontürleri düzensiz nadir hücre varlığı (Resim 2A)
- Yaygın ancak hafif sitolojik atipik:** Hücrelerin çoğunda hafif soluk kromatine sahip, hafif irileşmiş nükleus vardır. Nükleer kontür düzensizliği sınırlıdır. Nükleer psödoinklüzyon yoktur.
- Atipik kist döküyen hücreler:** Genel olarak benign görünüme sahip bir olguda nükleer yarıklanma, belirgin nükleol, uzamış nükleus ve sitoplazma ve/veya intranükleer psödoinklüzyon içeren atipik kist döküyen hücre varlığı
- Histiyositoid hücreler:** Histiyositlerden, daha yuvarlak nükleusa sahip, nükleus-sitoplazma oranı artmış, daha donuk sitoplazmaya sahip daha iri hücrelerdir. Kistik papiller karsinomda gözlenirler. Histiyositlerden ayırımı güçtür (Resim 2B).

### 2. Yapısal atipik:

- Hücreden fakir ve kolloidi az olan bir örnekte hemen tamamı mikrofollikül veya kalabalık 3-boyutlu gruplar oluşturan follikül epitel hücreleri varlığı
- Minimal sitolojik atipik içeren fokal belirgin mikrofollikül varlığı

### 3. Sitolojik ve yapısal atipik:

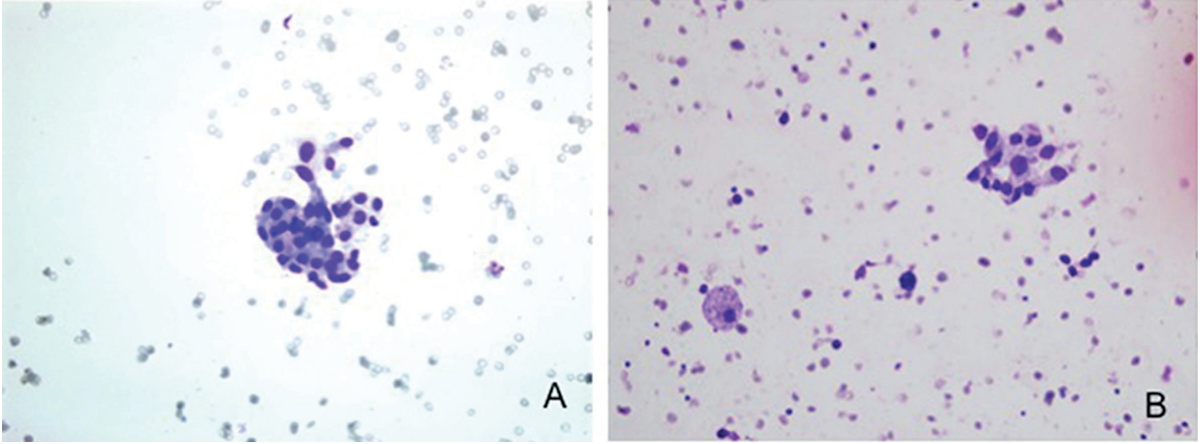
#### 4. Hürthle hücreleri içeren aspiratlar:

- Minimal kolloid ve hemen tamamı Hürthle hücreleri niteliğinde seyrek hücre içeren aspiratlar
- Kliniğin benign Hürthle hücreli bir nodülü (Lenfositik (Hashimoto) tiroidit veya multinodüler guatr) düşündürdüğü, Hürthle hücrelerinden oluşan orta düzeyde veya belirgin hücresel örnekler

### 5. Atipik, sınıflanamayan:

- Follikül hücrelerinin küçük bir kısmında nükleer irileşme ve sıklıkla belirgin nükleol varlığı
- Papiller karsinom nükleer özelliklerinin olmadığı bir olguda psammomatöz kalsifikasyon varlığı

### 6. Atipik lenfoid hücreler



**Resim 2:** Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon: **A:** Nükleusu hafif irileşmiş, hafif nükleer kontür düzensizliği, nükleer üst üste binme sergileyen atipik tiroisitler **B:** Histiyoitoid hücrelerden oluşan bir grup

ÖBA/ÖBFL kategorisinin tüm tiroid İİAB'lerinde oranı literatürde değişkenlik göstermektedir (24). Bethesda sınıflaması 2. baskıda bu kategorinin oranının %10'un altında tutulması önerilmektedir (4).

ATD rehberine göre ÖBA/ÖBFL tanısı sonrası tekrar İİAB veya moleküler test yapılmalıdır (21). Daha önce ÖBA/ÖBFL tanısı alan olgularda, tekrar İİAB'de sadece %10-30 kadarı tekrar ÖBA/ÖBFL tanısı almakta olup çoğunda daha kesin bir tanı elde edilmektedir (25-27). ÖBA/ÖBFL olguları *BRAFV600E* mutasyonu için düşük duyarlılık oranına sahiptir (28,29). 'Afirma gen ekspresyon classifier' çalışılan çok enstitülü bir çalışmada, negatif test sonucunun ÖBA/ÖBFL olgularında malignite oranının %24'ten %5'e düşürdüğü sonucu bulunmuştur (30). Yapısal atipi içeren olgularda negatif test sonucu, sitolojik atipi içeren olgulardan daha fazladır.

ÖBA/ÖBFL tanısı alan bir hastanın cerrahiye mi gideceği, takipe devam mı edileceği kararı, sitolojik, moleküler, klinik ve radyolojik verilerin sentezi, klinik risk faktörlerinin varlığı ve hastanın tercihinine göre planlanmalıdır.

### Foliküler Neoplazm/Foliküler Neoplazm Şüphesi

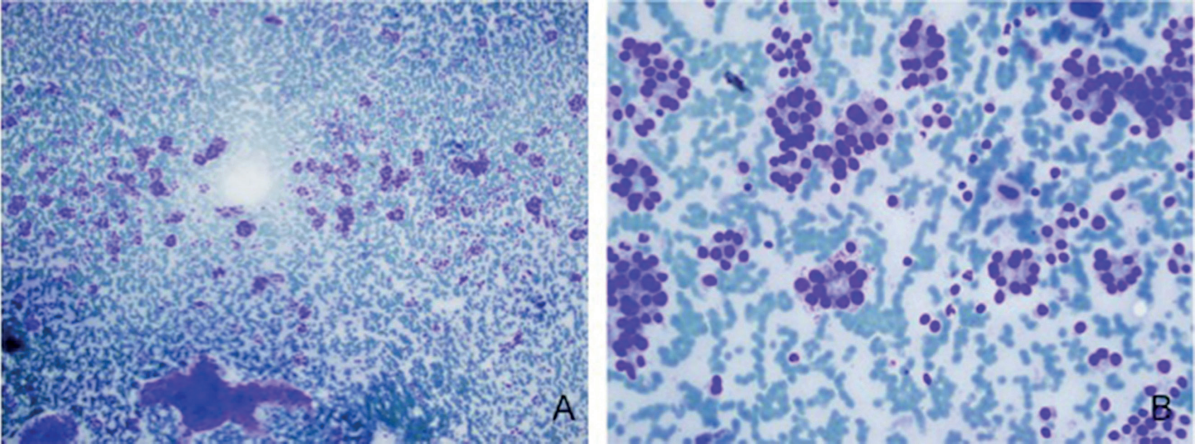
Bu tanı kategorisinin amacı potansiyel tüm folliküler karsinomları belirlemek ve bu olguların cerrahiye gitmesini sağlamaktır. Ancak bu tanı

kategorisinde olan vakaların %35'e varan kısmının nodüler guatrdeki hiperplastik proliferasyonlar olduğu gösterilmiştir (31-35).

Sitolojide FN/FNŞ'sinin en önemli ipucu follikül epitel hücrelerinin çoğunda yapısal değişikliğin varlığıdır.

#### Sitomorfolojik Bulgular (4,12) (Resim 3):

- Yaymalar orta düzeyde hücrelidir veya belirgin hücreden zengindir. Hücreliliği az olan ancak mikrofolliküllerin baskın olduğu yaymalarda ÖBA/ÖBFL kategorisi tercih edilmelidir.
- Belirgin hücresel kalabalıklaşma, mikrofollikül yapıları ve dağınık hücreler ile karakterize belirgin follikül hücre yapısında farklılık vardır.
- Follikül epitel hücreleri genel olarak uniform görünümündedir ve normal boyutta veya hafif irileşmiştir.
- Follikül epitel hücrelerinde hafif sitolojik atipi (nükleer büyüme, boyut farkı, nükleol belirginliği veya hafif nükleer kontür bozukluğu ve/veya fokal kromatin berraklaşması) gözlenebilir. Ancak papiller karsinom nükleusu kuşkusudur ise bu tanı kategorisi kullanılmamalıdır. Bu durumda nükleer şüphenin düzeyine göre malignite şüphesi veya malign kategorisi tercih edilebilir.
- Kolloid yok veya azdır.



**Resim 3: A-B:** Hüreselliği yoğun olan bir yaymada izlenen tiroisitlerin çoğu mikrofollikül yapısı oluşturuyor.

En fazla 15 follikül epitel hücresinin bir çemberin en az üçte ikisini çevreliyormuş gibi dizilimi ile oluşan yapı mikrofollikül olarak adlandırılır (36). Folliküler neoplaziler büyük çapa ulaşmadığı sürece kistik değişim beklenen bir bulgu olmadığı için, FN/FNŞ düşünülen yaymalarında çok sayıda histiyosit varlığı beklenen bir bulgu değildir.

Bazı olgularda papiller karsinom nükleer özellikleri ve FN yapısal özellikleri bir arada gözlenebilir. Papiller karsinom nükleer özellikleri yanı sıra klasik papiller karsinomlarda gözlenen gerçek papilla veya psammomatöz kalsifikasyon seyrek gözlenirse de malign tanısı verilmelidir. Papiller karsinom nükleer özellikleri şüpheli, klasik papiller karsinom ile ilişkili bir bulgu (gerçek papilla veya psammomatöz kalsifikasyon) yok ise bu durumda invaziv folliküler varyant papiller karsinom (FVPTK) veya NIFTP olasılığı söz konusudur. Nükleer atipinin derecesine göre olgu FN/FNŞ, malignite şüphesi kategorisinde değerlendirilir. FVPTK veya NIFTP kuşkusunu oluşturduğu raporlara ‘Yapısal bulgular folliküler neoplazi şüphesi oluştursa da, bazı nükleer değişiklikler invaziv FVPTK veya NIFTP olasılığını akla getirmektedir, bu antitelerin sitolojik olarak ayırımı mümkün değildir’ şeklinde bir not eklenmesinin yararlı olabileceği bildirilmektedir (12).

FN/FNŞ tanısı sonrası nodüllerde neoplazi ihtimali %65-85, malignite riski %25-40’dır. Malign olguların da hepsi folliküler karsinom değildir, %27-68’i papiller kanserdir (32,34,37,38).

2015 ATD rehberine göre bu tanı sonrası lobektomi önerilir (21). Ancak sonografik ve klinik

özelliklere göre moleküler testler ile malignite risk değerlendirilmesi de yapılabilir (21,39).

### Folliküler Neoplasm, Hürthle Hücreli (Onkositik) Tip/Folliküler Neoplasm, Hürthle Hücreli (Onkositik) Tip Şüphesi

Hürthle hücreleri, Askanazy hücreleri, oksifilik hücreler veya onkositler aynı hücreyi tanımlamak için kullanılan kelimelerdir. Hürthle hücrelerinde çok sayıda mitokondri varlığına bağlı ince granüller geniş bir sitoplazma vardır. Yuvarlak nükleus santral veya eksantrik yerleşimlidir ve belirgin nükleol içerir. Binükleasyon gözlenebilir.

Hürthle hücreleri lenfositik tiroidit, multinodüler gautr gibi benign lezyonlarda metaplastik hücre olarak gözlenebileceği gibi (Resim 1C), Hürthle hücreli adenom ve Hürthle hücreli karsinomlarda da izlenebilir. Bu sitolojik tanı sonrası malignite riski %10-40 arasındadır.

#### Sitomorfolojik Bulgular (4);

- Yaymalar orta düzeyde sellülerdir veya belirgin hücreden zengindir
- Hücrelerin hemen tamamı Hürthle hücresi görünümündedir.
- Hürthle hücreleri izole hücreler halinde veya kalabalık gruplar halinde izlenebilir.
- Çaprazlaşan damarlar gözlenebilir.
- Hürthle hücrelerinde geniş granüler sitoplazma ve nükleus boyutlarında 2 kattan fazla fark olması ‘büyük-hücreli displazi’ olarak adlandırılır.

- Hürthle hücrelerinde daha az belirgin sitoplazma ve alışıldık Hürthle hücresine kıyasla daha yüksek bir nükleus-sitoplazma oranı varlığı 'küçük-hücreli displazi' olarak adlandırılır.
- Hürthle hücrelerinde büyük-hücreli veya küçük hücreli displazi, nadir olarak da her iki displazi birlikte izlenir.

Bu tanı sonrası cerrahi eksizyon planlanır. Genel olarak Hürthle hücreli adenomu Hürthle hücreli karsinomdan ayırmada mutasyon analizleri yararlı değildir (40-42).

### Malignite Şüphesi

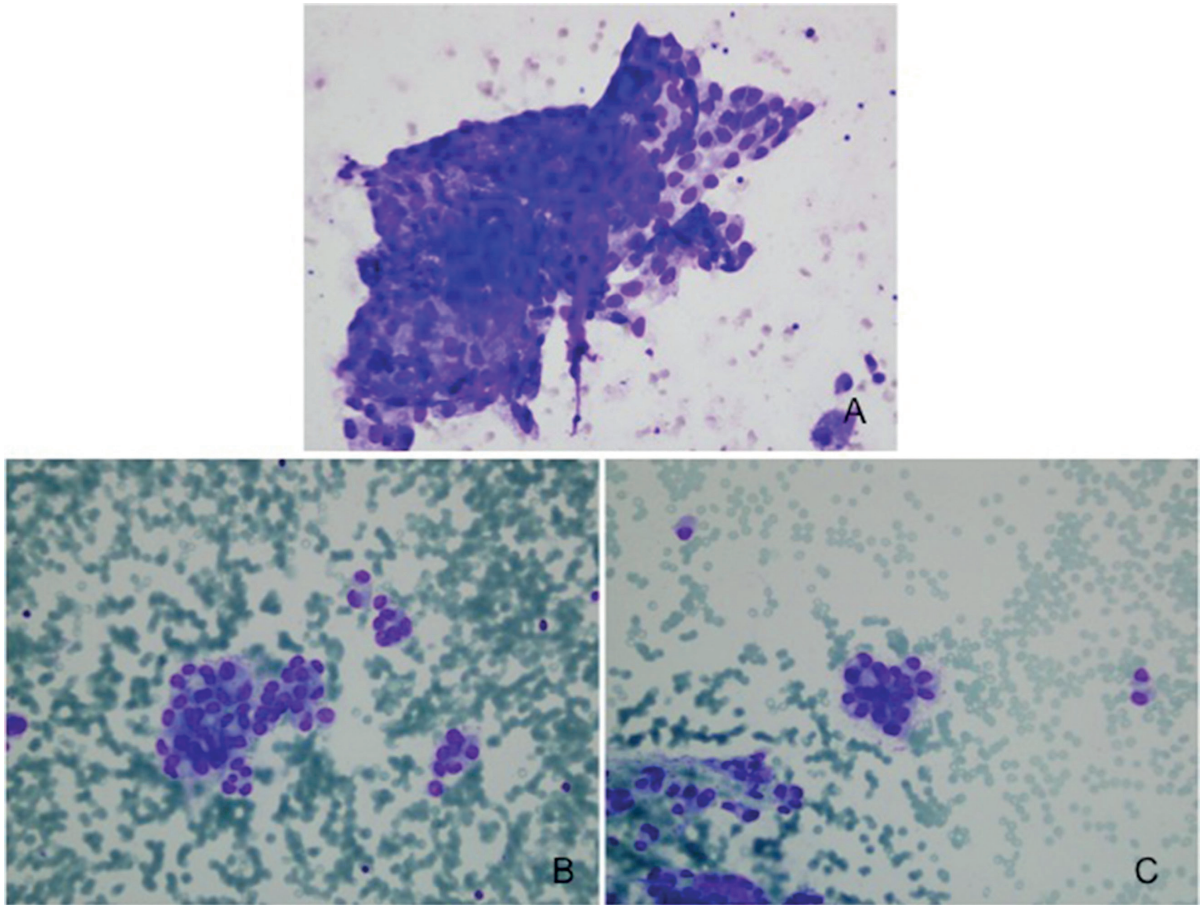
Sitomorfolojik özellikler şiddetle maligniteyi düşündürdüğü ancak kesin tanı içinde yeterli olmadığında malignite şüphesi kategorisi tercih edilir. Suboptimal örnekleme, hücresel detayın iyi

korunması durumları, tipik olmayan bir papiller karsinom veya medüller karsinom varyantı varlığı, diğer tiroid lezyonları ile karışabilecek sitomorfolojik görünüm söz konusu olması bu kategori nedenleri arasındadır (Resim 4).

Bu kategorinin pozitif belirleyici değeri %70 civarındadır (21, 43-53). Ancak NIFTP olgularının malign olarak kabul edilmediği durumda bu oran %50'lere düşmektedir (54,55).

### Malign

Malign tiroid İİAB tanısı tüm tiroid İİAB'lerinin yaklaşık %5'ini (%2-16) oluşturur (21,43). Tiroidin en sık malign neoplazisi %85'lik bir oran ile papiller tiroid kanseridir. İİAB sitolojisinde PTK tanısı alan olguların histolojik takipte %94-96'sının PTK tanısı alır (21,43).



**Resim 4:** **A:** Nükleusu irileşmiş, uzamış, nükleer yarıklar içeren ve nükleer üst üste binme sergileyen atipik tirosit kümesi papiller tiroid karsinomu yönünde kuşkulu nitelikte, **B-C:** Mikrofollikül oluşturan tirositlerde nükleus irileşmiş, uzamış ve yarıklar içeriyor. Folliküler paternli bir tümörü düşündürülen tirositlerdeki atipi FVPTK ve NIFTP olasılığını akla getiriyor.



## Papiller Tiroid Karsinomu

### *Papiller tiroid karsinomu sitomorfolojij bulguları (4)*

- Hücreler papilla ve/veya sinsityal düz tabakalar halinde düzenlenir, hücresel girdaplar gözlenebilir.
- Hücrelerin oval veya irregüler şekilli nükleusu irileşmiş, kalabalıklaşmış, üst üste binmiştir.
- Nükleuslarda yarıklar, intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyon (INSI) izlenebilir.
- Kromatin soluk görünür, kalın bir nükleer membran, marjinal yerleşimli mikronükleol izlenebilir.
- Psammom cisimleri gözlenebilir.
- Kolloid miktarı değişkendir. Sakızsı görünüm olabilir.
- Hobnail hücreler, onkositik metaplazi, skuamöz metaplazi, histiyositoid hücreler gözlenebilir.

INSI'lar PTK subtipine göre sitolojik örneklerin %50-100'ünde gözlenir. Folliküler varyant PTK'da nadirdir veya yoktur. INSI PTK için spesifik olmayıp, az differansiye tiroid kanserinde, medüller tiroid kanserinde, anaplastik tiroid kanserinde, hyalinize trabeküler tümörde, NIFTP'de

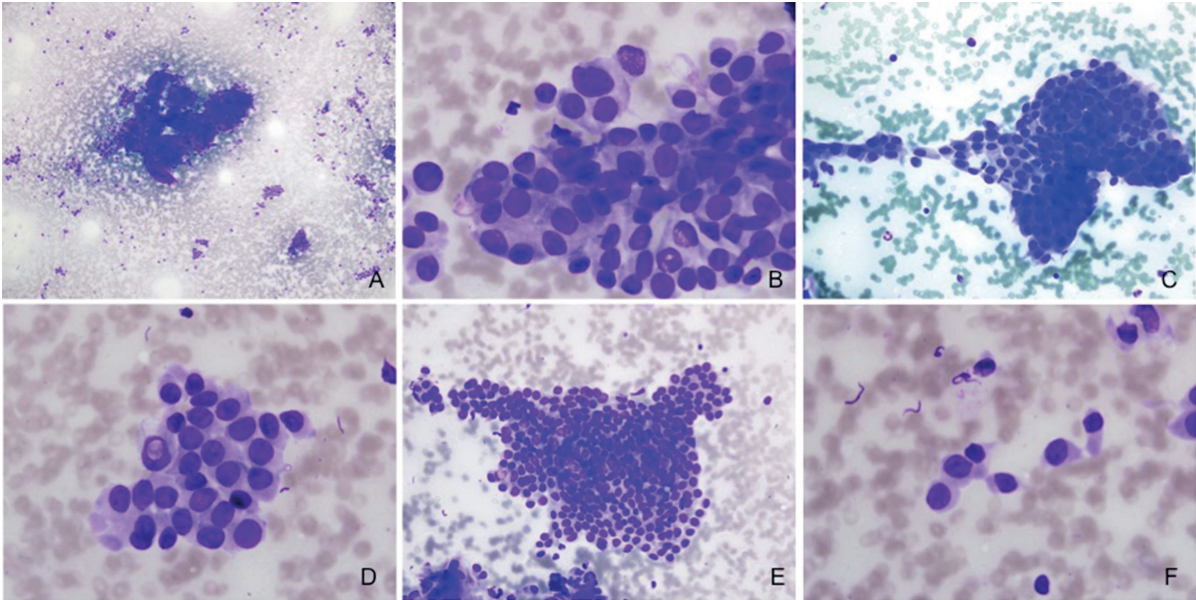
ve nadiren benign tiroid nodüllerinde (nodüler guatr, folliküler adenoma, lenfosittik tiroidit) gözlenebilir. Bu nedenle INSI her zaman aspirasyon örneğinde gözlenen diğer yapısal ve nükleer özellikler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Psammom cisimciği PTK ile uyumlu İİAB'lerinin %4-20'sinde gözlenir. Tek başına PTK için pozitif belirleyici değeri %50, diğer sitolojik özellikler ile birleştirildiğinde %100'dür. Ancak medüller tiroid karsinomu, lenfosittik tiroidit, Grave's hastalığı ve hatta nodüler guatr ile birlikte de gözlenebilir (56).

İİAB'de folliküler varyant, onkositik varyant, kolumnar hücreli varyant gibi PTK alt tiplerinin belirtildiği bir subtipleme gerekli değildir. Hastanın yaşı, genel sağlık durumu, nodülün çapı, sonografik özelliklerine göre cerrahinin niteliğine (lobektomi veya total tiroidektomi) karar verilir (21).

### *Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP)*

Daha önceleri enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid karsinomu diye bilinen, kapsül veya vasküler invazyon içermeksizin iyi sınırlı veya kapsüllü olup folliküler büyüme paterni gösteren ve PTK nükleer özelliklerden bir kısmını taşıyan tümörler artık bu isimle adlandırılmaktadır (4).



**Resim 5:** Papiller tiroid karsinomu **A:** küçük büyütmede kompleks papiller yapı mevcut, **B:** Tiroisitlerin nükleusu iri, nükleer kontürleri bozuk, uzamış ve nükleer yarıklar mevcut, **C:** Girdaplanma oluşturan atipik tiroisit kümesi izleniyor, **D:** PTK diğer nükleer özellikleri yansıran bir tirositte intranükleer psödoinklüzyon varlığı mevcut **E:** Sinsityal tabaka halinde atipik tiroisit kümesi, **F:** Tiroisitler izole hücreler halinde ve nükleer yarıklar içeriyor.

Malign gruptan çıkartılıp neoplazi olarak adlandırılan bu tümörler nedeniyle bu kategoriyi kullanırken şu durumlarda dikkatli olunmalıdır (4,12);

- Tamamen folliküler düzenlenimde bir PTK kuşkusu var ise,
- İntranükleer sitoplazmik psödoinklüzyon ve psammom cisimleri yok ise 'malign' yerine 'malignite şüphesi' kategorisi (Resim 4B-4C) tercih edilebilir.

NIFTP olguları artık malign olarak kabul edilmesine de bu tanıya sahip olabilecek vakalarda cerrahi gerekliliği vardır. Nondiagnostik ve benign kategorilerinde malignite riski NIFTP dahil edilip edilmemesine göre (%5-10 ve %0-3) değişmez. Ancak ÖBA/ÖBFL, FN/FNŞ, malignite şüphesi ve malign kategorilerinde NIFTP dahil edilip edilmemesine göre bu oranlar değişmektedir. NIFTP dahil edildiğinde ve edilmediğindeki malignite riski sırasıyla; ÖBA/ÖBFL %6-18 ve %10-30, FN/FNŞ %10-4.0 ve %25-40, malignite şüphesi %45-60 ve %50-75, malign %94-96 ve %97-99'dur (12).

## Medüller Tiroid Karsinomu

Parafolliküler C hücrelerinden köken alan malign bir nöroendokrin tümör olan medüller tiroid karsinomu (MTK) tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturur (57).

### *Sitomorflojik Bulgular (4);*

- Sinsityal kümeler veya izole hücrelerden oluşan hücresellikten zengin yaymalar mevcuttur.
- Hücreler poligonal, plazmasitoid, yuvarlak ve/veya iğsi şekilli olup hafif-orta düzeyde pleomorfizm gösterir
- Nadir bazaar dev hücreler gözlenebilir.
- Binükleasyon sıktır. Multinükleasyon seyrek olarak izlenebilir.
- Nükleer psödoinklüzyon gözlenebilir ancak nükleer yarıklar nadirdir veya yoktur.
- Sitoplazma granüler görünümündedir. Romanowsky boyaları ile küçük kırmızı-pembe granüller izlenir.
- Kalın kolloidi anımsatır şekilde, amiloid yoğun amorf materyal olarak izlenir.

Diğer tümörler ile örtüşen özellikleri nedeniyle İİAB'de MTK tanısı zordur ve duyarlılığı

%56'lar da olacak şekilde düşüktür (58,59). Hücre bloğu kesitinde C hücre belirleyicileri olan kalsitonin, CEA, nöroendokrin belirteç olan sinaptofizin, kromogranin ve TTF-1 ile pozitif immün boyanmanın, tiroglobulin ile negatifliğin gösterilmesi kuşkulu olgularda tanıyı kesinleştirmeye yardımcı olacaktır. Kongro kırmızısı boyası ile amiloid varlığının gösterilmesi de tanıya katkı sağlayabilir. Serum kalsitonin düzeyi yüksek ve/veya İİAB tanısı MTK yönünde sonuç vermediği şüpheli durumlarda İİAB sırasında alınan örnekte iğne yıkama sıvısından kalsitonin düzeyi ölçümü tanıya yardımcı olabilir (57,60).

## Az Diferansiye Tiroid Karsinomu

Tiroid tümörlerinin çok küçük bir kısmını (%0.3-6.7) oluşturan follikül epitel kökenli bu tümörün histolojik olarak tanımlanabilmesi gerekli görümler Turin kriterleri olarak bilinir (61,62). Bu kriterlere göre solid, trabeküler ve/veya insüler büyüme paternine sahip olan, konvansiyonel PTK nükleer özelliklerini sergilemeyen ve mitotik aktivitenin 10 büyük büyütme alanında 3 veya daha fazla olması, tümör nekrozu ve kıvrımlı nükleus özelliklerinden en az birini içeren tümörler az diferansiye tiroid karsinomu (ADTK) olarak adlandırılır.

### *Sitomorflojik Bulgular (4);*

- Hücreden zengin örneklerde insüler, solid veya trabeküler bir çatı mevcuttur.
- Dar sitoplazmalı veya onkositik görünümde uniform bir malign follikül epitel hücre popülasyonu vardır.
- Değişken oranda nükleer atipi sergileyen nükleus-sitoplazma oranı artmış hücrelerdir
- Apoptoz ve mitotik aktivite mevcut
- Nekroz sıklıkla gözlenir

## Undiferansiye (Anaplastik) Karsinom

Tiroid kanserlerinin çok az bir kısmını oluşturan bu tümörün oldukça agresif bir davranışı vardır.

### *Sitomorflojik Bulgular (4);*

- Yuvarlak-poligonal şekilli epiteloid hücreler ve/veya iğsi hücreler ve küçükten dev hücrelere kadar değişen boyutta hücreler içerir. Plazmasitoid ve rabdoid hücreler görülür.

- Nükleusta büyüme, düzensizlik, belirgin pleomorfizm, kromatin kümelenmesi, belirgin düzensiz nükleol, intranükleer psödoinklüzyon, eksantrik yerleşim, multinükleasyon gözlenir.
- Nekroz, baskın olarak nötrofilleri içeren yoğun inflamasyon ve/veya fibröz bağ doku olabilir.
- Tümör hücrelerinin sitoplazmasında nötrofil lökositler gözlenebilir.
- Osteoklast benzeri nonneoplastik dev hücreler izlenebilir.

## Metastatik Tümörler

Tiroid İİAB'lerinin %0.1-0.3'ünü metastatik tümörler oluşturur (63,64). En sık metastaz akciğer, özofagus, meme ve böbrek kanserlerinden olmaktadır (65). Sitolojik görünüm bilinen tiroid tümörleri için karakterisitik olmadığında ve hastanın bilinen bir primer tümör öyküsü varlığında, İİAB'de metastaz tanısı koymak zor değildir. Ancak %25-50 kadar olguda tiroid İİAB sırasında primer bir başka tümör öyküsü olmadığı için değerlendirme güçlüğü yaşanabilmektedir (63,64). Metastatik karsinomlar tiroidin anaplastik karsinomu ile, metastatik melanomlar MTK ile, renal hücreli karsinom metastazları ise Hürthle hücreli neoplaziler ile karışabilmektedir (66). Sitomorfolojik görünümde primer tiroid tümörleri açısından kuşku duyulduğunda ve/veya hastanın bilinen başka bir primer tümörü varlığında tiroglobulin, kalsitonin, TTF-1 ve pax-8 gibi belirteçler yanısıra primer tümöre yönelik çalışabilecek antikörler ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

## Lenfomalar

Lenfomalar tiroidde primer gelişebileceği gibi, sistemik bir hastalığın bir parçası olarak tiroid bezini tutabilir. Tiroid lenfomalarının çoğu B hücrelidir ve Hashimoto tiroiditi zemininde gelişir. En sık olarak extra-nodal marjinal zon lenfoma ve diffüz büyük B-hücreli lenfoma veya bu ikisinin karışımı gözlenir (67). Lenfoma olgularında yaymalar hücreden zengindir. Yuvarlak hafif oval nükleuslu, nonkoheziv hücrelerin diffüz infiltrasyonu ve zeminde yaygın lenfoglandüler cisimcikler mevcuttur. Küçük ve büyük boyuttaki lenfositler karışık olarak görüldüğü zaman Hashimoto

tiroiditinden ayırt etmek zordur. Küçük boyutta lenfositlerin baskın olduğu paternde de inaktif bir tiroidit vakasından ayırmak güç olabilir. Büyük lenfositlerin monoton olarak izlendiği vakaların ayırımı daha kolaydır. Flow sitometrik analiz ile klonal B hücre popülasyonunun gösterilmesi ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Ancak klonal B hücre popülasyonu Hashimoto tiroiditlerinde de gözlemlendiği için, flow sitometri sonuçları klinik, laboratuvar ve sonografik veriler ile birlikte değerlendirilmelidir (4)

## Tiroid Sitolojisi: Gelecek

Tiroid folliküler tümörlerinin cerrahi öncesi tanıları, değerlendiren patolog için zorlayıcı bir deneyimdir. USG eşliğinde ince iğne aspirasyonları tiroid nodüllerinin %60-80'inini benign ve malign olarak ayırabilen en etkili tarama metodudur (68). Geri kalan nodüller ayırıcı tanı için yeterli spesifik sitomorfolojik görümlere sahip olmadıkları için kuşku gruplarda yer alır (F). Tiroid ince iğne aspirasyonlarının yaklaşık %15-30'u Bethesda tiroid İİAB raporlama sistemine göre Önemi Belirsiz Atipi / Önemi Belirsiz Folliküler Lezyon (ÖBA/ÖBFL / Bethesda III) ya da Folliküler Neoplazi için şüpheli (FN/ Bethesda IV) grupları olan kuşku kategorisinde yer alır (69). Bethesda tiroid yaymalarını raporlama sistemi her tanısal kategori için bir malignite riski tahmini verir. (70) ÖBA/ÖBFL için malignite riski Bethesda ikinci baskısında %10-30, folliküler neoplazi şüphesi için %25-40, malignite şüphesi için %50-75 dir. NIFTP revizyonundan sonra ÖBA/ÖBFL için malignite riski %6-18, folliküler neoplazi şüphesi için %10-40, malignite şüphesi için %45-60' dır. (71,72)

Tiroid sitolojilerini değerlendirirken özellikle kuşku gruplar için ayırıcı tanıda ek yardımcı yöntemlerden yardım almanın gerekliliği görülmektedir. Tiroid tümörlerinde patogenezinde yer alan mutasyonların daha ayrıntılı bir şekilde ortaya konmasından sonra bu moleküler değişikliklerin preoperatif tanıda tanıya yardımcı bir yöntem olarak kullanılması da gündeme gelmeye başlamıştır. Değerlendirilebilen genetik değişikliklerin sayısının gün geçtikçe arttığı görülmektedir. Moleküler testlerin pozitif ve negatif tanıyı

ön görme değerlerinin yüksek olduğunu gösteren çalışmaların sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Yakın gelecekte özellikle tiroid folliküler tümörlerinde kuşkulu sitoloji tanısı olan olguların preoperatif tanısında moleküler testlerin rutin kullanıma gireceğini ön görmek hayalci olmaz kanısındayız. Sitologlar ve tiroid ince iğne yaymalarını değerlendiren patologlar için bu çeşitli moleküler yöntemlerin varlığından, endikasyonlarından, öneminden ve sınırlarından haberdar olması gerekir (71).

ÖBA/ÖBFL grubunda Bethesda sistemi tekrar ince iğne aspirasyonu ile değerlendirme önerirken revize ATD yönergesi moleküler test uygulanmasını alternatif olarak önermektedir (70). Malignite şüphesi grubunda sadece sitomorfoloji ile maligniteyi öngörme olasılığı yaklaşık % 70 gibi yüksek bir orandadır (71). NIFTP tanımlaması yapıldıktan sonra bu grupta malignite riski yaklaşık %45-60'a düşmüştür (71). Malignite şüphesi grubunda ATD yönergelerine göre moleküler testler cerrahi tedavi kararını vermede ve cerrahi rezeksiyonun genişliğine karar vermede etkili olacaksa önerilmelidir (71). Malignite şüphesi grubunda moleküler testler *RAS*, *THADA* veya *BRAFK601E* pozitif ve *BRAFV600E* negatif olan NIFTP olgularının saptanmasında faydalı olabilir (70).

Moleküler testlerin öncelikli amacı benign tiroid nodüllerinde gereksiz cerrahiden kaçınmayı sağlamaktır. İkinci olarak yüksek riskli kanserler ve düşük-orta riskli nodülleri ayırarak başlangıç cerrahi yaklaşımını daha doğru olarak belirleyebilmektir (69, 73).

## Moleküler Testlerde Kullanılan Materyaller

Sitolojik yaymaları hazırlama yöntemleri moleküler çalışmalar için iyi korunmuş DNA sağlar. DNA boyalı ya da boyasız, taze hazırlanmış, havada kurumuş veya alkol fikse, likid bazlı yaymalardan kolaylıkla elde edilebilir. Makul sürelerde (6 ay-5 yıl) gibi DNA stabil olarak korunur (71, 74). Yeni jenerasyon sekanslama yönteminde ince iğne aspirasyon biyopsisi sırasında alınan hücrelerden ekstrakte edilecek çok küçük miktarlardaki nükleik asid kullanılarak genetik değişikliklerin büyük bir kısmı test edilebilir (75).

Günümüzde ticari olarak mevcut olan moleküler testler tanı lehine hüküm verdiren (rule in) ve tanıyı dışlayan (rule out) testler olarak iki gruptur. Yüksek spesifite ve yüksek pozitif öngörü değeri olan tanısal testler hastalık lehine hükmetmek için en yararlı testlerdir. Yüksek sensitivite ve yüksek negatif ön görü değeri olan tanısal testler bir hastalığın varlığını dışlayan en faydalı testlerdir (76).

## Sitolojik Olarak Kuşkulu Kategoride Yer Alan Tiroid Nodüllerini Değerlendirmede Kullanılan Moleküler Testler:

1. Gen ekspresyon temelli testler
  - a. Afirma Gen Ekspresyon Sınıflayıcısı (AGEC)
  - b. Afirma Gen Sekanslama Sınıflayıcısı (AGSC)
2. Gen mutasyon temelli testler
  - a. ThyroSeq V2.0,V2.1
  - b. ThyroSeq V3
3. MikroRNA temelli testler
  - a. RosettaqX Reveal
  - b. ThyGenX/ThyraMIR

### 1. Gen Ekspresyon Temelli Testler

#### *Afirma Gen Ekspresyon Sınıflayıcı (AGEC):*

Sitolojik olarak Tiroid için Bethesda raporlama sisteminde kuşkulu kategoride yer alan (Bethesda III/V) tiroid nodüllerinde cerrahi ya da takip kararını vermede bu test klinisyenlere yardım eder. Testi uygulayabilmek için bu teste özgü olarak ince iğne ile nodüle iki giriş yapmak gereklidir. Aspirasyonlar firma tarafından sağlanan koruyucu materyelde saklanır. Hücrelerden RNA elde edildikten sonra örnek microarray teknolojisi kullanılarak 167 gen genin ekspresyon profili ile kontrol tiroid dokusunda ekspresyon profilini karşılaştırmak için kullanılır (76). Sonuç benign (AGEC-B) veya kuşkulu (AGEC-S) olarak verilir (69). Bethesda III ve IV grupları için Afirma GEC testinin sensitivitesi %90, spesifitesi %52, negatif öngörü değeri %94, pozitif öngörü değeri %37 dir (69,75). Çoğunlukla benign lezyonları tahmin etmede kullanılır (71). AGEK ile değerlendirilen ÖBA/ÖBFL tanısı alan nodüllerin yaklaşık %46-50'si benign olarak sınıflanacaktır (71). Benign

AGEC sonuçları nükleer atipidense yapısal atipi olan olgularda daha sıklıkla benign dir (71).

### **Afirma Gen Sekanslama Sınıflayıcısı (AGSC):**

Machine (deep) learning metodu ve zenginleştirilmiş RNA yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile tiroid ince iğne aspirasyonlarında benign ve malign ayrımı yapan bir yöntemdir (76). AGSC sadece gen ekspresyonunu değil, DNA varyantlarının varlığını, copy number varyantları da tespit eder (71).

## **2. Gen Mutasyon Temelli Testler**

ThyroSeq hücre DNA ve RNA'sında tiroid kanseri ile ilişkili moleküler değişiklikleri saptamada kullanılan teknik yaklaşımlardan birisidir (68). İlk olarak 2007'de 7 geni değerlendiren ThyroSeq V.0 olarak tanıtılmıştır (68). 2013'de 13 gen içeren ThyroSeq V.1, 2014'de ThyroSeq V.2,56 gen içeren bir panel olarak kullanılmaya başlanmıştır (68). Günümüzde aşağıda anlatılan versiyonlar kullanılmaktadır.

**ThyroSeqV2.0:** Yeni jenerasyon sekanslama temelli bir testtir. 14 gen için (*AKT1, BRAF, CTNNB1, GNAS, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PTEN, RET, TP53, TSHR, TERT* ve *EIFIAX*) nokta mutasyonları, ve küçük insersiyonlar/delesyonları, 42 tip gende füzyonları (*RET, PPARγ, NTRK1, NTRK3, BRAF, IGF2BP3, ALK* ve *THADA*), 16 gende aşırı ekspresyonları (*MET, PTH, TG, TTF1* gibi) değerlendirir. (A,B,K) *AKT1, CTNNB1, PIK3CA, TERT* veya *RET* genlerinde  $\geq 5\%$  allelik sıklık varlığında sonuç pozitif olarak verilir. *HRAS; KRAS; NRAS PTEN; TSHR* veya *EIFIAX* genlerinde  $\geq 10\%$  allelik sıklık olduğunda sonuç yine pozitif olarak değerlendirilir. Gen füzyonlarının varlığı pozitif sonuç olarak değerlendirilir. *GNAS* mutasyonunun varlığı benign işareti olarak kabul edilir (76). ThyroSeq2.0 hem tanısal hemde tanıyı dışlayan bir test olarak tanıtımı yapılan bir testtir. ThyroSeq 2.0 için sensitivite %90, spesifite %93, negatif öngörü değeri %96, pozitif öngörü değeri %83 dür (69).

ThyroSeq 2.1 spesifik sonuçlarla preoperatif risk sıralanmasını daha geniş bir şekilde yapar. *BRAFV600E* mutasyonu veya *RET/PTC* translokasyonu sitoloji non diagnostik ya da benign de olsa olguda %100 kanser olduğunu gösterir. *ALK, PIK3CA* ve *NTRK1/3* füzyonları yüksek oranda kanser olasılığını verir (69,76). *RAS* mutasyonları

NIFTP olgularında sık görüldüğünden *RAS* mutasyonu varlığı malignite olasılığını % 80 den %25-33'e düşürmüştür (76,77).

Kötü prognoz için tanımlanan yeni biyobelirteçler tiroid nodüllerinin hangi tip cerrahi uygulanacağını seçmeye yardımcı olur. *TERT* ve *p53* hastaliksız yaşam için bilinen bağımsız tahmin faktörleridir (69,78). Bu mutasyonların varlığının bilinmesi cerrahinin tipine karar vermede yardımcı olacağı gibi hastanın takibinde hangi görüntüleme yönteminin kullanılacağına karar vermede de yardımcı olur. *BRAF* benzeri tümörler servikal lenf nodu metastazı ile yayılırken *RAS* benzeri tümörler hematogen yolla yayılır ve nadiren lenf nodu metastazı yaparlar (76). Rivas ve arkadaşlarının çalışmasında Bethesda III ve IV nodüller için ThyroSeq V2.0 moleküler testi tanısal tiroid cerrahisine göre maliyet etkin bir yöntem olarak bulunmuştur (79).

**ThyroSeq 3:** Amplifikasyon temelli yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile yapılır. Panelde 112 gen içerir, 5 sınıf genetik değişiklik saptar. 12.000 den fazla hot spot mutasyon saptar. 120 gen füzyon tipi saptar (68). Bu moleküler test ile tek nükleotid varyantı içeren mutasyon, insersiyon ve delesyonlar, gen füzyonları, gen ekspresyon değişiklikleri ve kopya sayı değişiklikleri saptanabilir (68). DNA kopya sayı değişikliklerinin saptanması özellikle Hürthle hücreli neoplaziler ve folliküler karsinom değerlendirmesinde önemlidir (68). Bu moleküler tekniğin İİAB validasyon testinde sensitivitesi %98, spesifite %81,8, doğruluk oranı %90,9 dur (71).

## **3. MikroRNA Temelli Testler**

MikroRNA tek zincirli, kodlama yapmayan, kısa RNA segmentleridir. Tiroid kanserlerinde disregüle oldukları ve tümöral proliferasyonun başlamasına ve ilerlemesine yol açtıkları bilinmektedir. (76)

**RosettaGX Reveal:** 24 miRNAs panelini temel alarak kuşkulu tiroid sitolojileri olan olguları benign, malignite kuşkulu veya medüller karsinom için pozitif olarak sınıflar (69,76). Testin sensitivitesi %74, spesifitesi %74, negatif öngörü değeri %92 pozitif öngörü değeri %43 dür (69).

**ThyGenx/ThyraMIR:** Yeni jenerasyon sekanslama yöntemi ile 5 gende mutasyonu (*BRAF,*

*KRAS*, *HRAS*, *NRAS* ve *PIK3CA*) ve 3 gende füz-yonu (*RET-PTC1*, *Ret-PTC-3* ve *PAX8-PPAR $\gamma$* ) he-defleyerek değerlendirme yapar (69). Testin sensi-vitesi %89, spesifitesi %85, negatif öngörü değeri %94, pozitif öngörü değeri %74 dür (69).

Kuşkulu tiroid sitolojilerini değerlendirmede kullanılabilir diğer yeni yöntemler:

### 1. *Cyclin D1 değerlendirilmesi:*

Cyclin D1 hücre siklusunda G1/S fazında dü-zenleyicidir. Cyclin D1 pek çok kanserde eksprese edilen bir protonkogen olduğu için kanser fenoti-pinde ve aynı zamanda hastalığın progresyonunda kullanılabilir bir biyobelirteçdir (80). Papiller tiroid karsinomunda da aşırı eksprese edilir (80). Tiroid sitoloji yaymalarında ve likit bazlı sitolo-jik materyellerde Cyclin D1 immunhistokimya ile değerlendirilebilir. Teshima M. ve arkadaşla-rının çalışmasında cyclin D1 'in ince iğne aspi-rasyon materyellerinde immunhistokimyasal de-ğerlendirmede pozitif boyanan hücre oranı %46 eşik değerini aştığında malign benign ayırımında %81 sensitivite, %100 spesifite gösterdiği izlenmiş-tir (80). Bu yöntem moleküler testlerle kombine edilerek de kullanılabilir ancak daha fazla sayıda doğrulama amaçlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 2. *İnce iğne aspirasyonlarında dijital imaj yardımıyla kantitatif nükleer analiz yöntemi:*

Tiroid sitoloji yaymalarında, piyasadaki mev-cut tüm yüzey tarama ve dijital imajı analiz eden yazılımlarla follikül epitel hücrelerinin nükleus-larının kapladığı alan ve nükleusun uzamasının boyutları ölçülebilir. Bu ölçümlerle İİAB de ÖBA/ÖBFL ve Malignite Şüphesi olarak kategorize edilen çoğu olguda ve çoğu NIFTP olgularını PTK'dan ayırmak mümkün olabilir. Ancak rutin kullanıma girebilmesi için daha geniş çalışmalarla bunun valide edilmesi gereklidir (81).

### 3. *İnce iğne aspirasyonlarında Ki-67 proliferasyon indeksinin değerlendirilmesi:*

Tiroid ince iğne aspirasyonlarının bütünü değerlendirilmede sensitivitesi yüksektir. Ancak folliküler adenom ile folliküler karsinomu ayırt edemez. Ki67 proliferasyon indeksi bu lezyonla-rın ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu teknik de ince iğne aspirasyon yaymalarında monoklonal Ki-67 (clone MIB-1)

immunsitokimyasal yöntemlerle boyanarak en az 200 tümör hücresinde nükleer olarak pozitif boyanan tümör hücre yüzdesi saptanmaktadır. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksinin folliküler tiroid karsinomu tanısında prediktif bir değere sa-hip olduğu görülmektedir. Mu ve arkadaşlarının çalışmasında % 5 cut off değeri olarak kullanıldı-ğında Bethesda III ve IV olguları için spesifite ve sensitivite %93 ve % 25 dir. Bu çalışmanın prospek-tif validasyona ve folliküler tiroid karsinomu için sensitiviteyi artıracak preoperatif biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (82).

NIFTP olgularında moleküler testlerin fayda-sı: NIFTP olgularının retrospektif olarak de-ğerlendirmesi bu olguların baskın olarak Bethesda sınıflama sisteminde kuşkulu kategorisinde yer aldığını göstermektedir (69,70). Song ve ark. his-tolojik olarak NIFTP tanısı alan tiroid nodülle-rinin çoğunun sitolojide kuşkulu (%77,8) grupta yer aldığını ve AGEK testinde %81,3 oranında şüpheli olarak sınıflandırıldığını söylemektedir (71,83). Jiang ve ark. (84). AGEK ve ThyroSeq 2 testlerinin cerrahi rezeksiyonda NIFTP tanısı alan olgulardaki performansını değerlendirmişlerdir. 4 tane NIFTP içeren 302 İİAB GEC sonucunda 4 NIFTP olgusunda AGEK de şüpheli tanısı aldığı görülmüştür. AGEK de şüpheli tanısı alan bütün olgular NRAS, KRAS için pozitifdir (84). ThyroSeq ve AGEK testlerinin pozitif öngörü değerlerinin NIFTP malign olarak kabul edilme-diği zaman düştüğü görülmektedir (73). NIFTP tanısını dışlarken *BRAFV600E* mutasyon varlığı, *RET/PTC* re aranjmanı ve *TERT* mutasyonu var-lığı yardımcı olarak kullanılabilir (85). Ancak ne sitolojik bulgular ne de mutasyonel analizler şu an için NIFTP ile kapsüllü folliküler varyant papiller tiroid karsinomu olgularını birbirinden ayırma-da yeterli değildir. Ayırım histopatolojik olarak kapsüller veya vasküler invazyonun saptanmasına bağlıdır (69). Sonuç olarak NIFTP malign kabul edilmese de cerrahi olarak çıkartılıp, tüm kapsü-lünün incelenip, invazyon olasılığının dışlanması gereken bir tiroid neoplazisidir. Kuşkulu tiroid sitolojisi ve düşük riskli ultrasonografik görünü-me sahip tiroid nodülleri olan hastalarda sadece *RAS* mutasyonları ve /veya *PPAR $\gamma$*  ve *THADA* gen füzyonları varsa ve *BRAF* ve *TERT* mutasyon-ları yok ise hastalara lobektomi uygulanabilir.

Histopatolojik tanı NIFTP ise bu hastalarda daha ileri tedavi seçeneklerine ihtiyaç olmadığı yorumu yapılabilir (86).

Moleküler testler hızla gelişen bir platform olup, kuşkulu tiroid sitolojilerinde yol haritası çizmede yakın gelecekte daha da etkili olacak görünmektedir. Bu testlerde ulaşılmak istenen yüksek negatif öngörü değerine sahip olmalarıdır. Moleküler testlerin şu an için en büyük handikapı benign sonuç verilen nodüllerde rezeksiyon yapılma oranı düşük olduğundan bu olgularda gerçek yanlış negatif sonuçlarla ilgili bilgi sahibi olmak mümkün olmamaktadır. Şu anki veriler bize moleküler testlerin kuşkulu tiroid nodüllerinde hastaların gereksiz cerrahiye verilme oranlarını düşürdüğü yönündedir. Kuşkusuz bu testlerin verdiği bilgilerin ışığında karar verirken sitomorfolojik, klinik ve ultrasonografik verilerinde beraberinde değerlendirmesinin yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

## Likid Biyopsi

Likit biyopsi tümörlerde tanı koymaya yardımcı diğer invaziv yöntemlerin aksine non-invaziv ve kolay tekrarlanabilir, ilk olarak akciğer, meme ve prostat kanserleri için denenmiş bir yöntemdir. Bu yöntem programlanmış hücre ölümü veya nekroz sonucunda dolaşıma geçen tümör hücrelerini (CTCs) ve DNA fragmanlarını (cfDNA), dijital polimeraz zincir reaksiyonu ve yeni nesil

sekanslama gibi hassas yöntemler ile kanda tespit etmeyi hedefler (87,88).

Tiroid kanserlerinde cfDNA'nın prognoz ve hastalığın takibinde kullanımını değerlendiren çalışmalar vardır. Bir çalışmada RET M918'in cfDNA'da MTK'nun takibi sırasında saptanması, özgül ancak hassas olmayan bir durum olarak bildirilmiştir (89). Bir başka çalışmada ise iyot metabolizması ve BRAF-V600E mutasyonuna dahil olan SLC5A8 ve SLC26A4 genlerinin hipermetilasyonunun tiroid kanseri hastalarında çok önemli bir tanısal değeri olduğu ileri sürülmüştür (90,91). PTK hastalarında serbest dolaşan BRAF saptanması, klinik takipte olası bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir (92). Daha yüksek miktarda plazmada dolaşan mutant BRAF-V600E varlığı da BRAF/MEK inhibitör tedavisi alanlarda daha kısa bir sağkalım ile ilişkilidir (93).

Tiroid kanserlerinde CTC'nin değerlendirildiği bir çalışmada 6 tiroid kanseri hastasında 3'ünde CTC saptanmıştır ve bu CTC'lerinin çoğunun sitokeratin, tiroglobulin ve sodyum-iodin simporter ekspresyonu ettiği gözlenmiştir (94). Bir başka çalışmada ise metastatik MTK hastalarında 7.5 ml kanda 5 veya daha fazla CTC varlığının daha düşük bir sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (95).

Likit biyopsi minimal non-invaziv bir yöntem olarak, diğer kanserlerde olduğu gibi tiroid kanserlerinin de tanı ve takibinde gelecekte önemli role sahip olacaktır.

## Kaynaklar

- Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J of Endocrinol.* 2004;151(5):539-548.
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodüle. *N Engl J of Med.* 2004;351(17):1764-1771
- Pitman MB, Abele J, Ali S, et al. Techniques for thyroid FNA: Synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol.* 2008;36:407-424
- Ali S, Cibas E 2018. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Second edition. Springer, New York, NY.
- Raab SS, Grzybicki DM, Audilovsky D, et al. Effectiveness of Toyota process redesign in reducing thyroid gland fine needle aspiration error. *Am J Clin Pathol.* 2006;126:585-592.
- Demay RM 2012. Thyroid. In: *The Art and Science of Cytopathology.* Second edition. American Society for Clinical Pathology Press, Hong Kong; 2012 p.841-943.
- Bode-Lesniewska B, Cochand-Priollet B, Straccia P, et al. Management of thyroid cytological material, preanalytical procedures and bio-banking. *Cytopathol.* 2019;30(1):7-16.
- Chong Y, Ji SJ, Kang CS, et al. Can liquid-based preparation substitute for conventional smear in thyroid fine-needle aspiration? A systematic review based on meta-analysis. *Endocr connect.* 2017;6(8):817-829.
- Sharma S, Agarwal S, Jain M, et al. Cytomorphological differences between liquid-based cytology and conventional smears in fine-needle aspirates of thyroid lesions. *J Cytol.* 2018;35(4):208-211.
- Sharma Afify AM, Liu J, Al-Khafaji BM. Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep: A comparative retrospective review. *Cancer.* 2001;93:179-86.
- Cochand-Priollet B, Prat JJ, Polivka M, Thienpont L, Dahan H, Wassef M, et al. Thyroid fine needle aspiration: The morphological features on ThinPrep slide preparations. Eighty cases with histological control. *Cytopathology.* 2003;14:343-9.
- Cibas E, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017;27(11): 1341-6.
- Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 2008;5:6.
- Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008;36(6):425-37.
- Ali S, cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Second edition. Springer, New York, NY. 2010. P. 1-5.
- Sudilovsky D. Interpretation of the paucicellular thyroid fine needle aspiration biopsy specimen. *Pathol Case Rev.* 2005;10(2):68-73.
- Haider AS, Rakka EA, Dunkley C, ZAitoun BM. The impact of using defined criteria for adequacy of fine needle aspiration cytology of the thyroid in routine practice. *Diagn Cytopathol.* 2011;39(2):81-86
- Gunes P, et al. A different perspective on evaluating the malignancy rate of the non-diagnostic category of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a single institute experience and review of the literature. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162745
- Alexander EK, Heering JP, Benson CB, et al. Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4924-7.
- Sheffield BS, Masoudi H, Walker B, Wiseman SM. Preoperative diagnosis of thyroid nodules using the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a comprehensive review and meta-analysis. *Exp Rev Endo Metab.* 2014;9:97-110.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. For the American Association Guidelines Task Force. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patient with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
- Naim C, Karam R, Edde D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: methods to decrease the rate of unsatisfactory biopsies in the absence of an on-site pathologist. *Can Assoc Radiol J.* 2013;64(3):220-5.
- Olson MT, Clark DP, Erozan YS, Ali SZ. Spectrum of risk of malignancy in subcategories of 'atypia of undetermined significance'. *Acta Cytol.* 2011;55(6):518-25.
- Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, et al. A meta-analytic review of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: has the rate of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? *Cancer Cytopathol.* 2015;123(12):713-22.
- Renshaw AA. Does a repeated benign aspirate change the risk of malignancy after an initial atypical thyroid fine-needle aspiration? *Am J Clin Pathol.* 2010;134(5):788-92.
- VanderLaan PA, Marquese E, Krane JF. Clinical outcome for atypia of undetermined significance in thyroid fine-needle aspirations: should repeated FNA be the preferred initial approach? *Am J Clin Pathol.* 2011;135(5):770-5.
- Baloch Z, LiVolsi VA, Jain R, et al. Role of repeat fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in the management of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:203-6.
- Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Impact of multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid.* 2015;25(11):1217-23.
- Krane JF, Cibas ES, Alexander EK, et al. Molecular analysis of residual ThinPrep material from thyroid FNAs increases diagnostic sensitivity. *Cancer Cytopathol.* 2015;123:356-61.



30. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med.* 2012;367(8):705-15
31. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007;111(5):306-15.
32. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. Fine needle aspiration of follicular lesions of the thyroid diagnosis and follow-up. *Cytournal.* 2006;3:9.
33. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of 'follicular neoplasm': a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(1):41-4.
34. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, et al. Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is 'suspicious for follicular neoplasm'. *Mayo Clin Proc.* 1997;72(10):913-6.
35. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, et al. Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid.* 2001;11(3):271-7.
36. Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, et al. Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):736-44.
37. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer.* 2007;111(5):306-15.
38. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer.* 2007;111(6):508-16.
39. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with molecular tests guide extent of thyroid surgery 767 follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer.* 2014;120(23):3627-34.
40. Maximo V, Lima J, Prazeres H, et al. The biology and genetics of Hürthle cell tumors of the thyroid. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(4):R131-47.
41. French CA, Alexander EK, Cibas ES, et al. Genetic and biological subgroups of low-stage follicular thyroid cancer. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1053-60.
42. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, et al. PAX8-PPARGamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(8):425-37.
43. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012;56(4):333-9.
44. Harvey AM, Mody DR, Amrikachi M. Thyroid fine-needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation within a combined academic and community hospital system. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(11):1664-8.
45. Krauss EA, Mahon M, Fede JM, et al. Application of the Bethesda classification for thyroid fine-needle aspiration: institutional experience and meta-analysis. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(10):1121-31.
46. Jo VY, Stelow EB, Dustin SM, et al. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda system for reporting cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2010;134(3):450-6.
47. Renshaw AA. Subclassification of atypical cells of undetermined significance in direct smears of fine-needle aspirations of the thyroid: distinct patterns and associated risk of malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2011;119(5):322-7.
48. VanderLaan PA, Marqusee E, Krane JF. Features associated with locoregional spread of papillary carcinoma correlate with diagnostic category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2012;120(4):245-53.
49. Mastorakis E, Meristoudis C, Margari N, et al. Fine needle aspiration cytology of nodular thyroid lesions: a 2-year experience of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology in a large regional and a university hospital, with histological correlation. *Cytopathology.* 2014;25(2):120-8.
50. Deniwar A, Hambleton C, Thethi T, et al. Examining the Bethesda criteria risk stratification of thyroid nodules. *Pathol Res Pract.* 2015;211(5):345-8.
51. Sarkis LM, Norlen O, Aniss A, et al. The Australian experience with the Bethesda classification system for thyroid fine needle aspiration biopsies. *Pathology.* 2014;46(7):592-5.
52. Theoharis C, Adeniran AJ, Roman S, et al. The impact of implementing the Bethesda system for reporting of thyroid FNA at an academic center. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(10):858-63.
53. Ferris RL, Baloch Z, Bernet V, et al. American Thyroid Association statement on surgical application of molecular profiling for thyroid nodules: current impact on perioperative decision making. *Thyroid.* 2015;25(7):760-8
54. Strickland KC, Howitt BE, Marqusee E, et al. The impact of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on rates of malignancy for fine-needle aspiration diagnostic categories. *Thyroid.* 2015;25(9):987-92.
55. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2016;124(3):181-7.
56. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid: predictive value for papillary carcinoma. *Cancer.* 1998;84:169-175.
57. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(5):567-610.
58. Papaparaskeva K, Nagel H, Drosese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Diagn Cytopathol.* 2000;22:351-8.
59. Trimboli P, Treglia G, Guidobal-

- di L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2015;82:280-5.
60. Trimboli P, Guidoboldi L, Bongiovanni M, et al. Use of fine-needle aspirate calcitonin to detect medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Diagn Cytopathol.* 2016;44:45-51.
  61. Sobrinho Simoes M, Albores-Saavedra J, Tallini G, et al. Poorly differentiated carcinoma. In: DeLellis R, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of endocrine organs.* Lyon: IARC Press;2004.
  62. Volante M, Landolfi Chiusa L, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer.* 2004;100(5):950-7.
  63. Schmid KM, Hittmair A, Ofner C, et al. Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Acta Cytol.* 1991;35:722-724.
  64. Smit SA, Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration: usefulness for diagnosis and management of metastatic carcinoma to the thyroid. *Arch Intern Med.* 1987;147:311-12.
  65. Papi G, Fadda G, Corsello SM, et al. Metastases to the thyroid gland: Prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clin Endocrinol.* 2007;66(4):565-71.
  66. Civantos F, Albores-Saavedra J, Nadji M, Morales AR. Clear cell variant of thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:187-92.
  67. Derringer GA, Thompson LDR, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: A clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:623-639.
  68. Nikiforov Y, Baloch ZW. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate FNA cytology. *Cancer Cytopathology* 2019; 127(4): 225-30.
  69. Nishimo M, Nikiforova M. Update on molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(4): 446-57.
  70. Pusztaszeri M, Rossi E.D., Auger M, Baloch Z et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology : proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *J Am Soc Cytopathology* 2016;124(5): 307-16.
  71. Rossi E.D., Larocca L.M, Pantanowitz L. Ancillary molecular testing of indeterminate thyroid nodules. *Cancer Cytopathology* 125(8):654-71.
  72. Ali S, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology.* 2nd ed. CHAM, Switzerland: Springer; 2018.
  73. Jug RC, Jiang XS. Molecular testing for indeterminate thyroid nodules :Performance of the Afirma gene expression classifier and ThyroSeq panel. *Cancer Cytopathol* 2018 ;126(7):417-80.
  74. Rossi ED, Larocca LM, Pantanowitz L. Ancillary molecular testing of indeterminate thyroid nodules. *Cancer Cytopathology* 2018;126(8): 854-71
  75. Nikiforov YE, Carty SE, Chiosea SI, Coyne C et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer* 2014 ; 120(23) : 3627-34.
  76. Bose S, Sacks W, Walts AE. Update on molecular testing for cytologically indeterminate thyroid nodules. *Adv Anat Pathol* 2019; 26: 114-23.
  77. Gupta N, Dasyam AK, Carty SE, et al. RAS mutations in thyroid FNA specimens are highly predictive of predominantly low-risk follicular-pattern cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: E914-E922.
  78. Melo M, daRocha AG, Vinagre J, Batista R et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5):NE754-65.
  79. Rivas MA, Nassar A, Zhang J, Casler JD et al. ThyroseqV2.0 molecular testing : a cost-effective approach for the evaluation of indeterminate thyroid nodules. *Endocrine Practice* 2018; 24(9) : 780-88.
  80. Teshima G, Tokita K, Ryo E, Matsumoto F et al. Clinical impact of a cytological screening system using cyclin D1 for the diagnosis of thyroid nodules. *BMC Cancer* 2019; 19(1) : 245. DOI: 10.1186/S12885-019-5452-4.
  81. Chain C, Legesse T, Heath JE, Staats PN. Digital image-assisted quantitative nuclear analysis improves diagnostic accuracy of thyroid fine needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathology* 2019 May 31. doi: 10.1002/cncy/22120.
  82. Mu N, Juhlin CC, Tani E, Reihner E et al. High Ki-67 index in fine needle aspiration cytology of follicular thyroid tumors is associated with increased risk of carcinoma. *Endocrine* 2018; 61(2) : 293-02.
  83. P. Song SJ, LiVolsi VA, Montone K, Baloch Z. Pre-operative features of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features: an analysis of their cytological, gene expression classifier and sonographic findings. *Cytopathology* 2017;28(6):488-94.
  84. R: Jiang XS, Harrison GP, Datto MB. Young investigator challenge: molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Cancer Cytopathology* 2016; 124(12):893-900.
  85. Papathomas TG, Nose V. New and emerging biomarkers in Endocrine pathology. *Adv Anat Pathol* 2019; 26:198-09.
  86. Baloch ZW, Seethala RR, Faquin WC, Papotti MG et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a changing paradigm in thyroid surgical pathology and implications for thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathology* 2016; 124(9): 616-20.
  87. Khatami F, Tavangar SM. Liquid Biopsy in thyroid cancer: new insight. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2018;12(3):235-248
  88. Rappa G, Puglisi C, Santos MF, et al. Extracellular vesicles from thyroid carcinoma: The new frontier of liquid biopsy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1114.
  89. Cote G.J., Evers C., Hu M.I., Grubbs E.G., Williams M.D., Hai T., Duose D.Y., Houston M.R., Bui J.H., Mehrotra M., et al. Prognostic significance of

- circulating *RET* M918T mutated tumor DNA in patients with advanced medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:3591–3599. doi: 10.1210/jc.2017-01039.
90. Mohammadi-asl J, Larijani B, Khorgami Z, et al. Qualitative and quantitative promoter hypermethylation patterns of the P16, TSHR, RASSF1A and RAR $\beta$ 2 genes in papillary thyroid carcinoma. *Med Oncol.* 2011;28(4):1123–8.
  91. Zane M, Agostini M, Enzo MV, et al. Circulating cell-free DNA, SLC5A8 and SLC26A4 hypermethylation, BRAFV600E: A non-invasive tool panel for early detection of thyroid cancer. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(8):723–30.
  92. Chuang TC, Chuang AY, Poeta L, et al. Detectable BRAF mutation in serum DNA samples from patients with papillary thyroid carcinomas. *Head Neck.* 2010;32(2):229–34
  93. Janku F, Huang HJ, Claes B, et al. BRAF mutation testing in cell-free DNA from the plasma of patients with advanced cancers using a rapid, automated molecular diagnostics system. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(6):1397–404.
  94. Dent BM, Ogle LF, O'Donnell RL, et al. High-resolution imaging for the detection and characterisation of circulating tumour cells from patients with oesophageal, hepatocellular, thyroid and ovarian cancers. *Int J Cancer.* 2016;138(1):206–16
  95. Xu JY, Handy B, Michaelis CL, et al. Detection and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with metastatic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4461–4467

## Diferansiye Tiroid Kanseri Preoperatif Klinik ve Moleküler Risk Sınıflaması

- Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU
- Dr. Öğr. Üyesi Berna ÖĞMEN
- Uz. Dr. Fatma Dilek DELLAL KAHRAMANCA

### Özet

Diferansiye tiroid kanserlerinde son dönemde kılavuzlarda da öne çıkan en önemli nokta hastalığı tedavi ederken tedaviye bağlı morbiditeyi ve aşırı tedaviyi en aza indirmektedir. Çok-düşük riskli (invazyon, metastaz, agresif sitoloji veya moleküler belirteç bulgusu olmayan intratiroidal, papiller mikrokarsinom) hastalarda artık aktif takip de bir tedavi seçeneği iken, düşük-orta riskli hastalarda total tiroidektomi yerine sınırlı cerrahi yapılması kararı da değerlendirilmelidir. Bu nedenle preoperatif risk sınıflaması gündeme gelmiştir. Preoperatif risk sınıflamasında klinik risk değerlendirilmesi öncelikli olarak yapılmalıdır. Klinik risk sınıflamasında özellikle yaş, anamnez, fizik muayene ile fokal ve uzak metastaz değerlendirmesi, aile öyküsü, ultrasonografi ile tümör özellikleri ve boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ancak tek başına klinik riski değerlendirerek tedavide doğru kararlar vermek mümkün olmayabilir. Çünkü zaman zaman klinik riski düşük ancak agresif seyirli vakalarla da karşılaşmak mümkündür. Buna göre düşük riskli hastaları aşırı tedavi etmek veya agresif seyirli olabilecek bir hastayı da yetersiz tedavi etmek olasıdır. Bu nedenle son dönemlerde moleküler-genetik risk sınıflaması da gündeme gelmiştir. Bunlar içerisinde en fazla prognostik önemi bilinen mutasyonlar BRAF V600E ve TERT promoter mutasyonlarıdır. Özellikle bu iki mutasyonun birlikteliğinin agresif seyir, mortalite ve uzak metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Diferansiye tiroid kanser (DTK) tanılı hastalarda başlangıç tedavinin temel amacı, (i) tüm nedenli ve hastalığa özgü mortaliteyi azaltmak, (ii) persistan/rekürren hastalık ve ilişkili morbiditeyi azaltmak, (iii) doğru hastalık evrelemesi ve risk sınıflamasını sağlamak, (iv) tüm bunları yaparken tedavi ile ilişkili morbidite ve gereksiz tedaviyi en aza indirmektedir (1). Aşırı tedavi morbidite artışına neden olabilmektedir. Özellikle cerrahinin yüksek riskli olduğu ve eşlik eden hastalıkların olduğu hastalarda gereksiz tedavi ve morbidite konuları daha da önem kazanır. Ayrıca aşırı tedavinin yol açtığı finansal yük de son yıllarda giderek daha fazla üzerinde konuşulur hale gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri için örneklendirirsek, 2019 yılında papiller tiroid kanserinin (PTK) maliyetinin 19-21 milyon dolar olacağı tahmin edilmektedir (1). Tüm bu nedenlerle DTK hastalarının da preoperatif olarak risk değerlendirilmesinin yapılması önemlidir.

Yeni DTK olgularının büyük kısmı mikropapiller tiroid kanserleridir (2). Mikropapiller kanser dışı diğer kanserlerin insidansı ve mortalitesi stabil seyretmektedir (3). Bu bulgular; ultrasonografi (USG) ile insidental olarak saptanan papiller mikrokanserlerin çoğunun büyümediğini veya yavaş büyüdüğünü ve yaşam boyunca hastaya zarar vermediğini göstermektedir. Bu durum her papiller mikrokanserli hastanın acilen cerrahi tedaviye yönlendirilmesi gerekliliği ile ilgili soru işaretleri oluşturmaktadır. Bundan hareketle cerrahi yapılmaksızın hastanın aktif takip edilmesi yaklaşımı ortaya çıkmıştır (1).

## Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Preoperatif Klinik Riskle İlişkili Faktörler

### Yaş

DTK için yaş önemli bir prognostik faktördür. İleri yaş kısa tiroglobulin doubling zamanı (postoperatif dönemde tiroglobulinin iki katına çıktığı zaman aralığı) ile ilişkilidir. Tiroglobulin doubling zamanı; sürvi, uzak metastaz ve lokorejyonel rekürrensi gösteren en kuvvetli prognostik faktördür (4). Postoperatif biyokimyasal persistan hastalığı olan hastalarla yapılan bir çalışmada tiroglobulin doubling zamanı 2 yılın altında olan hasta

oranı 40 yaş altında opere edilmiş olan hastalarda % 6 iken, 60 yaş ve üzerinde opere edilmiş olan hastalarda %47'dir. (5).

20 yaş altı ve 59 yaş üstünde rekürrens oranları artmaktadır. Persistans ise 40 yaş altı ve 60 yaş ve üstü hastalarda artmıştır. PTK hastalarında yaşla birlikte sağkalım oranları azalmakta ve metastaz oranları da artmaktadır (6). Bununla birlikte papiller mikrokanserlerde gençlerde rekürrens oranını yaşlılardan fazladır ve yaşlılar aktif takip için iyi birer adaydır. Genç yaş (<40) papiller mikrokanser için bağımsız risk faktörüdür. Fakat PTK hastalarında sürvi mükemmel olduğu için genç mikrokarsinomlu hastalar da aktif takip için aday olarak değerlendirilmektedir. Çünkü hastalık progresyon gösterse dahi tedavi için geç olmaktadır (3).

### Öykü

**Aile öyküsü:** Nonmedüller tiroid kanserlerinde familial predispozisyonun % 1,5-9,4 arasında olduğu bildirilmektedir. Otozomal dominant veya poligenik kalıtım sorumlu tutulmaktadır. Familial nonmedüller tiroid kanserlerinde multifokalite, bilateralite, tümör çapı büyüklüğü, tiroid dışı yayılım, lenf nodu metastazı, rekürren/persistan hastalık ve mortalite oranlarının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi; bu agresiflik özelliklerinin sporadik olanlara kıyasla benzer olduğunu tespit eden çalışmalar da mevcuttur (7-9).

Familial nonmedüller tiroid kanserleri nadiren ailevi tiroid kanser sendromlarının bir parçası olabilir (familial adenomatöz polipozis, Gardner sendromu, Cowden hastalığı, Werner sendromu ve Carney kompleksi) (10).

**Çevresel faktörler:** Tiroid, radyasyona çok duyarlı bir organdır. Tiroid bezinin çocukluk çağında radyasyona maruz kalması, tiroidin benign ve malign tümörleri için en net şekilde tanımlanmış çevresel faktördür. Radyasyona maruz kalma sonrası tiroid kanseri riski, radyasyon dozu ve yaş (erken yaşta daha yüksek risk) ile ilişkilidir. Bu risk, yaşam boyunca devam eder. En sık maruz kalınan radyasyon türleri; (i) tanısal amaçlı testlerde kullanılan iyonize radyasyon, (ii) kanser tedavisi amaçlı baş-boyuna eksternal radyoterapi, (iii) 1940-1950 yıllarında benign hastalıklar

(büyümüş tonsil, büyümiş timus, baş-boyunda hemanjiom, tinea kapitis) nedeniyle yapılan ve artık terk edilmiş olan radyasyon tedavisi, ve (iv) nükleer kazalardır. Tanısal amaçlı testlerle maruz kalınan radyasyonun potansiyel tiroid kanseri riski, şimdiye kadar lineer tahmini doz-yanıt modeliyle hesaplanmıştır. Fakat bu modelin doğru olup olmadığıyla ilgili geniş çaplı randomize epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Hiroshima nükleer kazasında radyasyona maruz kalan 7659 kişiyle yapılan takip çalışmasında düşük-orta dozda radyasyonun papiller tiroid mikrokanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (11).

Gelişmiş ülkelerde folliküler karsinom ve anaplastik karsinom diyette düşük iyot alımı ile ilişkilidir (12).

## Fizik Muayene

**Lokal-rejyonel metastazı düşündüren bulgular:** DTK vakalarının yaklaşık % 15'inde tiroid kapsülü dışına yayılım görülür (13). Palpabl lenf nodu, ses kısıklığı-stridor, çevreye yapışıklık; lokal-rejyonel metastaz açısından uyarıcı semptom ve bulgulardır. Önceki dekadlarda palpabl lenf nodu ile klinik prezentasyon % 10-27 gibi göreceli yüksek oranlardayken, günümüzde bu prezentasyon şekli nadirdir (14). Laringotrakeal invazyon, vakaların % 7'sinde görülmektedir (13). Benign veya malign tiroid hastalığı nedeniyle tiroidektomiye giden hastalarla yapılan bir çalışmada preoperatif vokal kord paralizi varlığının, invaziv tiroid kanserinin en güvenilir klinik belirteci olduğu bulunmuştur (sensitivite % 76, spesifite % 100) (15). Tiroid kanserlerinin deri metastazı çok nadirdir. DTK içinde en sık folliküler tiroid kanseri cilde metastaz yapmaktadır. Cilt metastazları en sık baş ve boyunda bulunur. Genellikle ciltte renk değişikliğine neden olmayan, gergin, bazen kaşıntılı ve ülsere nodüller şeklinde prezente olurlar (16).

**Uzak metastazı düşündüren yakınmalar:** Tiroid kanserlerinde uzak metastaz nadir görülmektedir. Çok nadiren hastalar metastaz bulgularıyla prezente olabilmektedir. En sık uzak metastaz bölgeleri kemikler, akciğer ve beyindir. Açıklanamayan kemik ağrıları, patolojik kırık, öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, plevral effüzyon, paralizi, parestezi, vertigo, bilinç değişikliği gibi semptom ve bulguların varlığında metastaz

akla gelmeli ve ilgili sisteme yönelik görüntüleme tetkikleri istenmelidir (17).

## Laboratuvar

PTK hastalarında preoperatif tiroid stimüle edici hormon (TSH) yüksekliğinin (normal aralıkta bile) bilateralite, kapsül invazyonu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (18-20), bunlar arasında herhangi bir ilişki tespit etmeyen çalışmalar da mevcuttur (21, 22). PTK hastalarında preoperatif TSH düzeyi yüksekliği agresif varyant ile ilişkili bulunmuştur (18).

Tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde rutin tiroglobulin ölçümü önerilmemektedir (1). Bununla birlikte folliküler veya Hürthle hücreli neoplazmi olan vakalarda preoperatif tiroglobulin düzeyinin yüksek olması malignensi açısından bağımsız bir prediktif faktör olarak tespit edilmiştir (23, 24). DTK hastalarında preoperatif tiroglobulin düzeyi yüksekliğinin başlangıçta var olan metastatik hastalığı predikte ettiğini belirten çalışmalar da mevcuttur (25).

Preoperatif serum anti-tiroglobulin antikor düzeyi yüksekliği daha kötü primer tümör özellikleri ile ilişkili bulunmuştur (26). Fakat kılavuzlarda rutin preoperatif anti-tiroglobulin antikor düzeyi ölçümü önerilmemektedir (1).

## Görüntüleme

### Ultrasonografi (USG)

Tiroid kanserinde preoperatif ultrasonografinin amacı, primer tümörü değerlendirmek ve santral ve lateral boyun kompartmanlarındaki patolojik lenf nodlarını saptamaktır (27). Sitolojik incelemede malignite veya malignite şüphesi saptanan tüm hastalara servikal lenf nodu değerlendirmesi için boyun USG yapılması önerilmektedir (1).

Malign nodülün boyutu, tiroid cerrahisinin genişliğini belirlemektedir. ATA malign nodül boyutu 1 cm'nin altındaysa ve ekstratiroidal uzanım veya lenf nodu metastazı bulgusu yoksa lobektomi (kuvvetli öneri derecesi, orta derecede kaliteli kanıt), 1-4 cm arasında ve ekstratiroidal uzanım veya lenf nodu metastazı bulgusu yoksa lobektomi veya total/totale yakın tiroidektomi

(kuvvetli öneri derecesi, orta derecede kaliteli kanıt), 4 cm'nin üstündeyse total/totale yakın tiroidektomiye ek olarak santral lenf nodu disseksiyonunu önermektedir (tiroidektomi için kuvvetli öneri derecesi, orta derecede kaliteli kanıt; lenf nodu disseksiyonu için zayıf öneri derecesi, düşük kalitede kanıt) (1). Malign nodülün tiroid bezinin posteromedialinde rekürren larengeal sinirin yakınında lokalize olması; hastaya verilecek danışmanlık, preoperatif değerlendirme ve cerrahi stratejiyi etkileyebilir. Strap kaslara minör invazyon yaygın bir bulgudur ve cerrahi stratejiyi önemli derecede etkilemez. Fakat boyunda visseral ya da vasküler yapılara invazyon (sonografik olarak bulanık veya belirsiz bir derin kenar boşluğu olarak görünebilir), ileri görüntülemeyi gerektirir ve cerrahi yaklaşımı değiştirir. Tiroidde ek tümör odağı varlığı açısından da USG değerlendirmesi önemlidir. Kontralateral odak varlığı, kontralateral metastatik lenf nodu klinik şüphesini arttırabilir (27).

DTK hastalarında metastatik lenf nodu preoperatif veya postoperatif olarak saptanabilir ve USG her iki durum için de ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Tiroid kanserlerinde lenf nodu metastazı boyunda santral ve lateral kompartmanlarda olur. Preoperatif USG'de hastadaki intakt tiroid dokusu santral lenf nodlarının değerlendirilmesini engeller ve hastalarda genellikle lateral lenf nodları değerlendirilebilir. Lenf nodu metastazının sıralı bir yaklaşım izlediği yönünde bulgular vardır. Sırasıyla level 6, 3, 4 ve 2 etkilenir. Malign odağın superior polde olduğu vakalarda santral lenf nodu tutulmadan lateral lenf nodu tutulumu olabilir. Metastatik lenf nodunu predikte eden birçok USG özelliği belirlenmiştir. Bu özelliklerden biri olan lenf nodunun kistik alanlar içermesi, artmış tümör agresifliği ile ilişkili olabilir ve çocuklar ve genç erişkinlerde daha sık gibi görünmektedir (27).

En küçük boyutu  $\geq 8-10$  mm olan sonografik şüpheli lenf nodlarına eğer hastaya yaklaşımı değiştirecekse maligniteyi doğrulamak için biyopsi yapılmalıdır. Şüpheli servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde biyopsiye tiroglobulin yıkamanın eklenmesi uygundur. Fakat intakt tiroid bezi olan hastalarda sonucu yorumlamak zor olabilir (1). Eğer sitolojik olarak lenf nodunun

malign olduğu kanıtlanırsa kompartman disseksiyonu sözkonusu olur.

**Klinik TNM (cTNM):** DTK olan hastaların tedavisi için son yayımlanan ATA önerilerinde tedavinin belirlenmesinde preoperatif evrelemeye önceki versiyonlara kıyasla daha fazla önem ve yer verilmiştir. USG ile tümör karakteristiklerinin değerlendirilmesi ve lenf nodu haritalanması, preoperatif olarak evreleme ve tedavinin belirlenmesinin merkezinde bulunmaya devam etmektedir (28). Preoperatif USG değerlendirmesiyle cTNM belirlenmekte ve bu evreleme vakaların % 80,2'sinde patolojik TNM (pTNM) ile uyum göstermektedir (% 15,2 yalancı düşük skor, % 4,6 yalancı yüksek skor) (28). Başka bir çalışmada cT için doğruluk % 92,5, cN için doğruluk % 59 bulunmuştur (29). cT2, cN0 ve multifokal vakalarda yalancı düşük skor riski daha fazladır (28).

### Bilgisayarlı Tomografi (BT)-Magnetik Rezonans (MR)

BT ve MR, nodal metastazın değerlendirilmesinde ve özellikle lokal invazyondan şüphelenildiğinde endikedir.

BT ve MR ile santral kompartman da dahil boyundaki diğer lenf nodu kompartmanları değerlendirilebilmektedir. Santral kompartmanın en üstte yer alan lenf nodu olan Delphian (prelarengeal) lenf nodunun tutulumu, ileri nodal hastalık açısından prediktiftir. Bu hastalarda lateral nod tutulum ihtimali 9 kat artmıştır (12). 2017'de revize edilen TNM sınıflamasına göre level 6 ve 7 lenf nodlarının tutulumu N1a; level 1, 2, 3, 4 veya 5'teki lenf nodlarının tutulumu ise N1b hastalık olarak değerlendirilmektedir (30). Malign lenf nodunda kapsül dışına tümör yayılımı (ekstranodal yayılım), hastalardaki kötü sonlanım için bağımsız bir prediktördür (27).

Lokal invaziv karsinom, daha geniş cerrahi kararına (örneğin larengeal invazyon için laringektomi), diğer cerrahi branşların operasyona dahil edilmesine (mediastinal uzanım için torasik cerrah ya da cilde invazyon için plastik cerrah) veya operasyonun yapılmaması kararının verilmesine neden olabilir. Lokal invazyon ayrıca TNM evrelemesinin T komponenti için önemli bir komponenttir. BT ve MR özafagus, trakea/larenks ve

rekürren sinire lokal invazyonu göstermede benzer doğruluk oranına sahiptirler. Vasküler ve prevertebral boşluk invazyonu T4b hastalığı gösterir ve bu bulgu genellikle hastaların küratif cerrahisini engeller.

BT ve MR'ın sekonder rolü, anormal anatomiyi (nonrekürren inferior larengeal sinir, aberran sağ subklavyen arter) tespit ederek cerrahinin daha komplike hale gelmesini ve yapıların hasarının önlenmesini sağlamaktır (12).

### Pozitron Emisyon Tomografi (PET)/ PET-BT

Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET/BT, iyot negatif fakat yüksek serum tiroglobulin düzeyine sahip hastalarda rekürrensi değerlendirmek için önerilen fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir (31). Çoğu tiroid kanseri yavaş büyüdüğü için kılavuzlar başlangıç cerrahi öncesi PET/BT kullanımını önermemektedir (27). PET'in preoperatif kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma da mevcuttur. Malignite oranının yüksek olması nedeniyle 18FDG-PET tutulumu olan 1 cm ve üzeri insidental nodüllerde biopsi önerilmektedir (1). Aktivite tutulumu fazla olan nodüllerde agresif histolojik varyant ve ekstrasitroidal yayılım oranı da daha yüksektir (32). DTK hastalarında preoperatif PET/BT'de primer lezyonun 18F-FDG tutulumunun hastaliksız sürvi ve total sürvi üzerine belirgin şekilde olumsuz etkili olduğu bulunmuştur (33, 34).

## Diferansiye Tiroid Kanseri Preoperatif Moleküler Risk Sınıflaması

DTK'ların optimal şekilde nasıl tedavi edileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Çünkü sadece klinik bulgular ile hastalığın prognozunu belirlemek genellikle tam olarak mümkün değildir. Bu nedenle son dönemlerde prognoz belirlemede, risk sınıflamasında ve tedavi kararında genetik belirteçlerin kullanılması gündeme gelmiştir (35).

Moleküler testlerin tiroid patolojilerinde şu alanlarda kullanılması önerilmektedir (1, 36):

1. İndetermine tiroid nodüllerinin (Bethesda III-IV) tanısında özellikle hangi nodüllerin izlenebileceğini belirlemede

- DTK'ların risk sınıflamasında: 20 yıldan fazla zamandır takip verilerinin olduğu düşük riskli papiller mikrokarsinom hastalarına ait aktif takip verileri mevcuttur (37). Fayda-zarar oranlarının belirlenerek artmış morbidite ve aşırı tedaviden kaçınmak için son dönemlerde aktif takip de önerilmektedir. Bu grup hastalarda moleküler belirteçlerin kullanılması öne çıkmaktadır. Aktif takip yapılacak hastalarda rutin moleküler analiz önerilmemektedir. Ancak bakıldığı takdirde yüksek moleküler risk profili olan hastaların aktif takip için uygun olmayacağı özellikle belirtilmektedir.
- Cerrahi yapılacak hastalarda da iki açıdan önemlidir: total tiroidektomi ya da hemitiroididektomi kararında yani operasyonun genişliğine karar vermede ve profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu gerekliliği kararında.

### BRAF Mutasyonları

Sitolojik materyalde BRAF mutasyonu tespitinin özellikle indetermine nodüllerde İİAB'nin spesifitesini ve doğruluk oranını arttırdığı bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. İndetermine sitoloji tüm sitolojik tanılarının %15-30'unu oluşturmaktadır. İndetermine nodüllerde benign nedenlerle yapılan cerrahi oranları %80 civarındadır (38). Sitolojik yaymalarda BRAF mutasyonu bakılması ve tespit edilmesinin özellikle sensitivitesi düşük olan Bethesda III ve IV grubunda peoperatif tanıda doğruluk oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (39).

BRAFV600E mutasyonu PTK'larda en sık görülen genetik mutasyondur. Özellikle klasik varyant PTK için spesifik olduğu belirtilmektedir. PTK'larda BRAF pozitifliği coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterir (40). Örneğin ABD'de bu oran %40-50 iken, Asya'da %80'lere kadar ulaşmaktadır (41, 42). BRAF V600E mutasyonu anaplastik tiroid kanserlerinde %25-30 görülebilirken, folliküler tiroid kanserlerinde (FTK) ve benign tiroid neoplazilerinde tespit edilmemiştir (43).

PTK'larda prognostik bir faktör mü değil mi net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda daha agresif klinik ve patolojik özelliklerle ilişkili olduğu ve küçük tümörlerde bile daha kötü sonlanım ile ilişkili olduğunu belirtilmektedir.



Düşük riskli intratiroidal PTK olan hastalarda prognostik açıdan önemli olup olmadığı da net değildir. Yakın zamanlı bir çalışmada 5 yıllık takipte persistan hastalığın göstergesi olduğu vurgulanmıştır (44). Düşük riskli, intratiroidal PTK hastalarının olduğu bu çalışmada 5 yıllık takipte yapısal hastalık rekürensisi tüm hasta grubu için %3 iken BRAF V600E mutasyon (+) olanlarda bu oran %8, BRAF V600E (-) olanlarda %1 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada BRAFV600E mutasyon varlığının daha erken yaş, multifokalite, daha agresif varyant, tümör kapsül infiltrasyonu ve daha fazla sayıda hastada RAİ tedavisi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada düşük riskli intratiroidal PTK'larda klasik bilinen kötü prognostik faktörler olan (yaş, cinsiyet, tümör boyutu, agresif varyant varlığı, multifokalite, tümör kapsül infiltrasyonu, TNM evresi) persistan hastalığı öngörmede yardımcı olmazken BRAF mutasyon varlığı ve intratiroidal vasküler invazyon varlığı persistan hastalık açısından prediktör faktör olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak da düşük riskli intratiroidal PTK hastalarında BRAFV600E pozitifliğinin diğer klinikopatolojik bulgulardan bağımsız olarak persistan hastalık için kötü prognostik faktör olduğu ve bu durumun daha sınırlı veya daha fazla agresif tedavi gereksinimini belirlemede kullanılabileceği belirtilmektedir (44). Yakın zamanda yapılan bir metaanalizde klinik olarak N0 PTK olan 37.355 hasta değerlendirilmiştir. Santral LN metastazı için havuzlanmış univariat analizde 45 yaş altı, erkek cinsiyet, tümör çapının >1 cm olması, multifokalite, bilateralite, ekstrakapsüler invazyon, anjiolenfatik invazyon, agresif histopatolojik alt tip varlığına ilaveten BRAF mutasyon varlığının da santral kompartman lenf nodu metastazı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). BRAF mutasyonunun lenf nodu metastazı yanında ekstratiroidal yayılım, tümör evresinin ileri olması (III ve IV) ve hastalık rekürensisi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (46). Yine, İİAB'de preoperatif BRAF pozitifliği tespit edilmesinin LN metastazı, ekstratiroidal yayılım, ileri evre (evre III ve IV) hastalık için prediktif faktörler olduğu da bildirilmiştir (47). Benzer ilişki mikropapiller tiroid kanserleri için de rapor edilmiştir (48). Yine PTK vakalarında BRAF mutasyon varlığında hastalık rekürensisi olduğunda radyoaktif iyot

tedavisine verilen yanıt da azalmakta ve BRAF pozitifliği radyoaktif iyot refrakter hastalığa neden olmaktadır (46).

Bütün bu çalışmalar ışığında BRAF mutasyonuna göre risk sınıflaması son yıllarda öne çıkmıştır. BRAF mutasyonu tümör invazivliğinde önemli olan parametreler üzerine etkilidir. Ancak bu parametrelerden az bir kısmı cerrahi yaklaşımda önemli değişikliğe neden olabilmektedir. Bu faktörlerden en önemlileri kapsül invazyonu, multifokalite ve lenf nodu tutulumudur (49). BRAF mutasyon veya diğer mutasyonların veya moleküler profilin cerrahi öncesinde bilinmesinin cerrahi yaklaşım yönünden cerraha iki türlü faydası olabilir: primer operasyonun genişliğini (total tiroidektomi veya hemitiroidektomi) ve profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu gerekliliğini belirlemede (36). BRAF mutasyonunun multifokalite ile ilişkili olduğuna dair net veriler mevcut değildir (46). Bu nedenle mevcut verilerle küçük PTK vakalarında BRAF mutasyon varlığı olsa dahi hemitiroidektomi yapılabileceği belirtilmektedir. Yakın zamanlı bir çalışmada hemitiroidektomi yapılan hastalarda moleküler testlerin yapılması ile tamamlayıcı tiroidektomi oranı %18 iken moleküler test yapılmadığında oran %30 olarak bildirilmiştir (50). Bu mutasyonu taşıyanlarda zıt görüşler olsa da lenf nodu metastaz riski artmıştır (51). Santral LN metastazı PTK rekürensinde önemlidir. Preoperatif olarak değerlendirildiğinde BRAF mutasyonunun diğer faktörlerden bağımsız olarak santral LN metastazı için pozitif prediktif değeri %47 iken, negatif prediktif değeri %91 olarak tespit edilmiştir (52). BRAF mutasyonu ile lenf nodu metastazı riskinin artmadığına dair yayınlar da mevcuttur (53). Şu anki mevcut veriler BRAF mutasyon varlığında santral lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekliliği için yeterli değildir. Ancak zamanla bu görüşün yaygınlaşması rutin santral lenf nodu diseksiyonunu da zorunlu hale getirebilir.

## RAS Mutasyonu

RAS mutasyonları hem benign hem de malign tiroid lezyonlarında bulunabilir. Bu nedenle prognostik ve diagnostik belirteç olarak önemi net değildir (54). Diferansiye tiroid kanserlerinde tek başına bulunmasının çoğunlukla mükemmel

klinik sonlanımı olan düşük riskli hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55).

### TERT Promoter Mutasyonu

TERT mutasyonları folliküler tiroid kanseri (FTK) ve folliküler varyant PTK'larda tanımlanmıştır. TERT mutasyonu az diferansiye tiroid kanserlerinde ve anaplastik tiroid kanserlerinde %40-45 oranında görülürken benign tiroid neoplazilerinde tanımlanmamıştır (56, 57). Son dönemde yapılan çalışmalarda TERT mutasyonlarının ister tek başına isterse de BRAF V600E mutasyonu ile birlikte olmasının agresif tümör davranışı ve kötü klinik seyir ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (53, 58, 59). PTK'larda %7-22, FTK'larda %14-17 arasında tanımlanmıştır ve özellikle agresif tiroid kanserlerinde prevalansının yüksek olduğu belirtilmektedir (53, 60, 61). TERT promoter mutasyonlarının (C228T ve C250T) varlığı ileri evre tiroid kanserlerinde tanımlanmıştır (60). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 647 tiroid kanseri vakasında BRAF ve NRAS mutasyonları yanında TERT promoter mutasyonlarına da bakılmıştır. TERT promoter mutasyonları folliküler hücre tiroid kanseri vakalarında tespit edilmiştir ve insidansı bu çalışmada %12.4 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada TERT mutasyonunun sıklıkla kötü diferansiye ve anaplastik tiroid kanser vakaları ile ilişkili olduğu görülmüştür. 332 PTK ve 70 FTK hastasının yaklaşık 8 yıl boyunca takip edildiği en fazla vakayı içeren bu çalışmada TERT mutasyonunun iyi diferansiye tiroid kanserlerinde persistan hastalık ve hastalığa özgü mortalite için bağımsız bir prediktör faktör olduğu tespit edilmiştir (61). TERT mutasyonu ve uzak metastaz ilişkisi de gösterilmiştir (62).

### BRAF V600E ve TERT Promoter Mutasyon Birlikteliği

Genetik olarak BRAF V600E ve TERT promoter mutasyon birlikteliği PTK'ların yaklaşık olarak %8'inde mevcuttur (57). Bu birlikteliğin oldukça agresif seyredecek PTK'lar için genetik zemin olduğu ve en kötü klinikopatolojik sonlanımı olacak PTK'lar için belirleyici olduğu öne sürülmektedir (59). Bu çalışmada kohort 4 gruba ayrılmıştır; mutasyon olmayanlar, BRAF V600E, TERT promoter

mutasyonu ve BRAF V600E+TERT promoter mutasyonu birlikteliği olanlar. Her bir mutasyonun ayrı ayrı varlığı olumsuz etki ederken her iki mutasyonun birlikte bulunması durumunda klinikopatolojik sonlanımın (ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve rekürens) daha kötü olduğu görülmüştür (59). Benzer bulgular PTK'ya özgü hastalık sağkalımı üzerinde de tespit edilmiştir. Mutasyon olmadığında mortalite sifıra yakın iken her iki mutasyon birlikteliğinde mortalite belirgin olarak artmaktadır (63). Son dönemde yapılan başka bir çalışmada bu iki mutasyon birlikteliğinin metastaz yanında RAİ refakterliği ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (64).

### RAS Mutasyonu ve TERT Promoter Mutasyon Birlikteliği

RAS ve TERT promoter mutasyonu özellikle FTK ve folliküler varyant PTK'larda rapor edilmiştir. Bu iki mutasyonun birlikteliğinin de kötü klinik sonlanım ile ilişkili olduğu ve özellikle artmış rekürens ve mortaliteden sorumlu olduğu gösterilmiştir (65-67). RAS mutasyonları daha çok benign folliküler adenomlarda ve düşük riskli DTK'larda mevcuttur (68). Metastatik FTK'larda bu iki mutasyonun birlikte rol aldığı gösterilmiştir (65).

Özellikle az diferansiye ve anaplastik tiroid kanserlerinde agresif seyir ile ilişkili olan ancak diferansiye tiroid kanserlerinde nadir görülen mutasyonlar da vardır örneğin TP53, EIF1A ve beta-katenin mutasyonları gibi. Şayet diferansiye tiroid kanserlerinde bulunursa kötü prognoz ile ilişkilidir. Ancak risk sınıflamasında kullanımı açısından klinik faydası sınırlıdır (68).

### Moleküler Belirteçlere Dayalı Tedavi Planı

Tek başına BRAF V600E mutasyonu olan intratiroidal mikropapiller kanserlerde mutasyon olmayanlar ile kıyaslandığında yapısal rekürens oranı %1-2 oldukça düşüktür. Tümör çapı 1 cm özellikle de 2 cm'nin üzerinde olan BRAF mutasyonlu hastalarda rekürens %20-30 iken negatif olanlarda bu oran sadece %2-3'dür (69). Bu nedenle 1 cm'nin altındaki mikropapiller kanserlerde BRAF pozitif ya da negatif de olsa lobektomi

yeterli gibi görünürken daha büyük intratiroidal tümörü olanlarda BRAF (+) olanlarda daha agresif tedavi gündeme gelebilir (total tiroidektomi, profilaktik lenf nodu diseksiyonu, RAİ ablasyonu gibi) (68). BRAF (-) olan mikropapiller kanserlerde aktif takip de düşünülebilir. Tüm bu bilgiler ışığında BRAF V600E+TERT promoter mutasyonu veya RAS+ TERT promoter mutasyonu olan hastaların hastalığın agresif seyri ve yüksek mortalitesi ile agresif tedavi edilmesi de mantıklı gibi görünmektedir. Mikropapiller PTK dahi olsa bu mutasyonları birlikte taşıyanlarda total tiroidektomi önerilmesi makul bir tedavi yaklaşımıdır. İlerleyen yıllarda elde edilen veriler arttıkça bu hastalarda törepatik veya profilaktik LN diseksiyonu ve RAİ ablasyonu da gündeme gelecektir (68).

Tek başına RAS mutasyonu olan sitolojisi benign nodüller izlenebilirken, RAS (+) indeterminate nodüllere ve klinik olarak düşük riskli RAS (+) DTK'larda sınırlı cerrahi yapılabilir (68).

Sonuç olarak, kılavuzlarda vurgulandığı şekli ile DTK vakalarında preoperatif risk sınıflaması hangi hastalara aktif takip ya da sınırlı cerrahi yapılacağını hangi hastaların da daha geniş cerrahilerle agresif şekilde tedavi edileceğini belirlemede önemlidir. Özellikle bu yaklaşımla DTK'larda cerrahiye bağlı morbiditeyi azaltmak ayrıca yeterli veya aşırı tedaviyi en aza indirmek mümkün olacaktır. Bu nedenle tüm DTK hastalarına mutlaka preoperatif klinik risk sınıflaması yapmak ve mümkünse bunu moleküler belirteçlerle desteklemek uygun bir yaklaşım olacaktır.

## Kaynaklar

- 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.
- Lubitz CC, Sosa JA. The changing landscape of papillary thyroid cancer: Epidemiology, management, and the implications for patients. *Cancer* 2016;122:3754-9.
- Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2015;27(1):15-20.
- 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):707-16.
- Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, et al. Relationship of biochemically persistent disease and thyroglobulin-doubling time to age at surgery in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2013;60(4):415-21.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014;24(1):27-34.
- Navas-Carrillo D, Ríos A, Rodríguez JM, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer: screening, clinical, molecular and genetic findings. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846(2):468-76.
- Ji Wang L, Zhendong L, Shuchun L, et al. Clinicopathologic characteristics of familial versus sporadic papillary thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35(4):234-42.
- Hillenbrand A, Varhaug JE, Brauckhoff M, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma-clinical relevance and prognosis. A European multicenter study. *ESES Vienna presentation. Langenbecks Arch Surg* 2010;395(7):851-8.
- 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(5):924-33.
- Hayashi Y, Lagarde F, Tsuda N, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid among atomic bomb survivors: tumor characteristics and radiation risk. *Cancer* 2010;116(7):1646-55.
- Hoang JK, Branstetter BF 4th, Gaf-ton AR, et al. Imaging of thyroid carcinoma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging* 2013;13(1):128-39.
- Wein RO. Management of the locally aggressive thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 2005;26(3):186-92.
- Machado NO, Chopra PJ, Al Hamdani A. Papillary Carcinoma of the Thyroid Presenting Primarily as Cervical Lymphadenopathy: An approach to management. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2009;9(3):328-32.
- Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 2006;39(3):357-62.
- de Giorgi V, Alfaioli B, Massi D, et al. Solitary cutaneous metastasis as the first sign of relapse of thyroid carcinoma: a clinical, dermoscopic-pathologic case study. *Dermatol Surg* 2009;35(3):523-6.
- Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg* 2010;251(1):114-9.
- Tam AA, Ozdemir D, Aydın C, et al. Association between preoperative thyrotrophin and clinicopat-

- hological and aggressive features of papillary thyroid cancer. *Endocrine* 2018;59(3):565-72.
19. Zheng J, Li C, Lu W, et al. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin level and thyroid cancer. *Oncotarget* 2016;7:34918-29.
  20. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682-92.
  21. Kim HK, Yoon JH, Kim SJ, et al. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2013;78:472-7.
  22. He LZ, Zeng TS, Pu L, et al. Thyroid hormones, autoantibodies, ultrasonography, and clinical parameters for predicting thyroid cancer. *Int J Endocrinol* 2016;2016:8215834.
  23. Petric R, Besic H, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration as a predictive factor of malignancy in small follicular and Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland. *World J Surg Oncol* 2014;12:282.
  24. Petric R, Perhavec A, Gazic B, Besic N. Preoperative serum thyroglobulin concentration is an independent predictive factor of malignancy in follicular neoplasms of the thyroid gland. *J Surg Oncol* 2012;105(4):351-6.
  25. Kim H, Kim YN, Kim HI, et al. Preoperative serum thyroglobulin predicts initial distant metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):16955.
  26. Jo K, Kim MH, Ha J, et al. Prognostic value of preoperative anti-thyroglobulin antibody in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2017;87(3):292-9.
  27. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25(1):3-14.
  28. Calcaterra NA, Lutfi W, Suman P, et al. Concordance of pre-operative clinical stage with pathologic stage in patients  $\geq 45$  years old with well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 2018;24(1):27-32.
  29. Zhang J, Fei M, Dong Y, et al. Preoperative ultrasonographic staging of papillary thyroid carcinoma with the Eighth American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis Staging System. *Ultrasound Q* 2019 Jul 17. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000469. [Epub ahead of print]
  30. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL, Perrier ND. Thyroid-Differentiated and Anaplastic Carcinoma (Chapter 73). In: Amin MB, Edge SB, Greene F, Byrd D, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley J, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York City: Springer International Publishing; 2017.
  31. Salvatore B, Klain M, Nicolai E, et al. Prognostic role of FDG PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer treated with 131-iodine empiric therapy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(42):e8344.
  32. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, et al. Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol* 2007;14(11):3210-5.
  33. Kwon SY, Choi EK, Kong EJ, et al. Prognostic value of preoperative 18F-FDG PET/CT in papillary thyroid cancer patients with a high metastatic lymph node ratio: a multicenter retrospective cohort study. *Nucl Med Commun* 2017;38(5):402-6.
  34. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47(8):1260-6.
  35. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381: 1058-69.
  36. Miccoli P, Materazzi G, Macerola E, Bakkar S. Tailored surgery according to molecular analysis in differentiated thyroid carcinomas. *Gland Surg* 2018; 7(Suppl 1):S30-3.
  37. Miyauchi A. Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *World J Surg* 2016; 40: 516-22.
  38. Danilovic DLS, Lima EU, Domingues RB, et al. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2014; 619-25.
  39. Zatelli MC, Trasforini G, Leoni S, et al. BRAF V600E mutation analysis increases diagnostic accuracy for papillary thyroid carcinoma in fine-needle aspiration biopsies. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 660-6.
  40. Yip L, Sosa JA. Molecular-Directed Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA Surg* 2016; 151(7): 663-70.
  41. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(5): 274-86.
  42. Kim TH, Park YJ, Lim JA, 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; 118(7): 1764-73.
  43. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(2): 245-62.
  44. Elisei R, Viola D, Torregrossa L, et al. The BRAF<sup>V600E</sup> mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroidal papillary thyroid carcinoma: Single institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4390-8.
  45. Ma B, Wang Y, Yang S, Ji Q. Predictive factors for central lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 289: 153-61.
  46. Xing M, Westra WH, Tufano RP, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6373-9.
  47. Xing M, Clark D, Guan H, et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2977-82.

48. Lin KL, Wang OC, Zhang XH, et al. The BRAF mutation is predictive of aggressive clinicopathological characteristics in papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3294-300.
49. Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF(V600E) and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14: 241.
50. Yip L, Wharry LI, Armstrong MJ, et al. A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy. *Ann Surg* 2014; 260: 163-8.
51. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321: 86-93.
52. Howell GM, Nikiforova MN, Carty SE, et al. BRAF V600E mutation independently predicts santral compartment lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 47-52.
53. Gandolfi G, Sancisi V, Torricelli F, et al. Allele percentage of the BRAF V600E mutation in papillary thyroid carcinomas and corresponding lymph node metastases: no evidence for a role in tumor progression. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 934-42.
54. Xing M. Clinical utility of RAS mutations in thyroid cancer: a blurred Picture now emerging clearer. *BMC Med* 2016; 14: 12.
55. Medici M, Kwong N, Angell TE, et al. The variable phenotype and low-risk nature of RAS-positive thyroid nodules. *BMC Med* 2015; 13: 184.
56. Alzahrani AS, Alsaadi R, Murugan AK, et al. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Horm Cancer* 2016; 7(3): 165-77.
57. Liu R, Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23(3): 143-55.
58. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(5): 754-65.
59. Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2718-26.
60. Moon S, Song YS, Kim YA, et al. Effects of coexistent BRAFV600E and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Thyroid* 2017; 27: 651-60.
61. Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 1562-6.
62. Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(4): 603-10.
63. Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol* 2017; 3(2): 202-8.
64. Yang X, Li J, Li X, et al. TERT promoter mutation predicts radio-iodine refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2017; 58(2): 258-65.
65. Sohn SY, Park WY, Shin HT, et al. Highly concordant key genetic alterations in primary tumors and matched distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26(5): 672-82.
66. Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24(1): 41-52.
67. Song YS, Lim JA, Choi H, et al. Prognostic effects of TERT promoter mutations are enhanced by coexistence with BRAF or RAS mutations and strengthen the risk prediction by the ATA or TNM staging system in differentiated thyroid cancer patients. *Cancer* 2016; 122(9): 1370-9.
68. Xing M. Genetic-guided risk assessment and management of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2019; 48: 109-24.
69. Huang Y, Qu S, Zhu G, et al. BRAF V600E mutation-assisted risk stratification of solitary intratiroidal papillary thyroid cancer for precision treatment. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(4): 362-70.

# BÖLÜM 10

## Diferansiye Tiroid Kanserinde Cerrahi: Güncel Yaklaşım

■ Prof. Dr. Mehmet KILIÇ

### Özet

Nüfus bazlı çalışmalar insidental tiroid nodülü tanısında artış olduğunu göstermiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi gibi tiroid tabanlı tanısal işlemlerde artış olması tiroid kanserlerinin tanısında artışa sebep olmuş ve daha fazla tiroid cerrahisi yapılmasına yönlendirmiştir. Tanıdaki bu artışın çoğunluğundan küçük papiller tiroid kanserleri sorumludur.

Diferansiye (papiller, folliküler ve hürthle hücreli) tiroid kanseri (DTK) için birincil tedavi cerrahidir. İlk operasyonda ne kadar tiroid dokusunun çıkarılması gerektiğine dair ciddi tartışmalar vardır ve optimal operasyonun seçiminde rehberlik sağlayacak ileriye dönük randomize klinik çalışma yoktur. İlâveten tiroidektomi ilişkili komplikasyonlar hastanın yaşam kalitesinde önemli etki gösterdiğinden (özellikle rekürren laringeal sinir hasarı ve hipoparatiroidizm), yeni tanı konmuş diferansiye tiroid kanserlerinin optimal yönetimi hakkında tartışmalar da devam etmektedir. Bu bölüm, diferansiye tiroid kanserlerinde görüş birliği sağlamış mevcut kılavuzların önerileri hakkında tartışma içermektedir.

## Giriş

Tiroid nodül prevalansı tanı yöntemleri açısından değerlendirildiğinde; palpasyon ile % 2-6, ultrasonografi ile % 19-35 ve otopsi verilerinde % 8-65 arasında bir oran görülmektedir (1). Tiroid kanseri kadınlarda beşinci en sık kanserdir ve erkeklerle oranla 2-3 kat fazla görülmektedir (2). 1975 yılında tiroid kanser insidansı 100.000 de 4.9 olarak bulunmuş ve bu rakam 1990'lara kadar stabil kalmıştır. Bu tarihten sonra insidans anlamlı bir artış gözlenmiştir. 2009 da insidans 100.000de 14.3'e yükselmiştir. Bu artışa rağmen tiroid kanser mortalitesi 100.000 de 0.5 olarak stabil kalmıştır. İnsidanstaki bu artış dünya çapında benzerlik göstermektedir (3,4).

Tiroid kanserindeki son 40 yılda görülen artan insidans küçük diferansiye tümörlere gereğinden fazla tanı konulmasına bağlanmıştır. Ancak, radyasyon ve açıklanamayan çevresel faktörlere maruz kalma nedeniyle insidansda gerçek bir artış olduğu da doğrudur. Tiroid kanserlerinin gereğinden fazla tanı almasından kasıt yavaş büyüyen ve ölüm ya da semptomlara sebep olması muhtemel olmayan kanserlerin tespit edilmesidir. Bu durumun servikal ultrason ve diğer kesitsel görüntüleme yöntemlerinin artmış kullanımı, ince iğne aspirasyonunun gelişmesi ve cerrahi rezeksiyon sonrası tiroid spesimeninin detaylı incelenmesi gibi birkaç faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tiroid kanseri hastaları için, cerrahi risk ve komplikasyonlara ve ağır tedavi protokollerine yönelttiği durumlarda gereksiz tanı zararlıdır.

**Tiroid kanserlerinin ana histolojik tipleri:** 1) Diferansiye (papiller, folliküler ve Hürthle hücreli) tiroid kanserleri, 2) Medüller tiroid kanseri, 3) Anaplastik tiroid kanserleridir. 2011 ile 2015 yılları arasında tanı konulan 63.324 tiroid kanseri vakasının % 89.8'i Papiller tiroid kanseri, % 4.5'i Folliküler tiroid kanseri, % 1.8'i Hürthle Hücreli karsinom, %1.6'sı Medüller karsinom, %0.8'i Anaplastik karsinomdur (5). (Tablo 1)

Primer Tiroid Lenfoması, Sarkoması daha nadir görülürken, meme kanseri, kolon kanseri, renal kanserler ve melanoma tiroide metastaz yapan kanserlerdir (6).

**Tablo 1** Tiroid Kanseri Oranları

Papiller Tiroid kanseri	%89.8
Folliküler Tiroid kanseri	%4.5
Hürthle Hücreli Karsinom	%1.8
Medüller Karsinom	%1.6
Anaplastik Karsinom	%0.8

Diferansiye tiroid kanseri için birincil tedavi cerrahidir. İlk operasyonda ne kadar tiroid dokusunun çıkarılması gerektiğine dair ciddi tartışmalar vardır ve optimal operasyonun seçiminde rehberlik sağlayacak yeterli randomize klinik çalışma yoktur. Tarihsel olarak DTK'ler total tiroidektomi, radyoaktif iyot (RAI) ve tiroid supresyon terapisi ile tedavi edilmişlerdir. Günümüzde, tedavi yaklaşımı daha bireyseldir ve nüks riski, sağkalım gibi birkaç faktöre dayanır. American Thyroid Association (ATA) kılavuzları DTK için 3 aşamalı bir sınıflandırma sistemi önermektedir (Tablo 2).

Düşük risk grubu; ekstratiroidal uzanım (ETE), vasküler invazyon ya da metastaz kanıtları olmayan intratiroidal DTK'yi içerir.

Orta risk grubu şunların 1 veya daha fazlasının varlığı ile tanımlanır; mikroskopik ETE, servikal lenf nod metastazı, RAI'ye rağmen boyunda ekstratiroidal hastalık, vasküler invazyon ve agresif tümör histolojisi.

Yüksek nüks riski olan kanserler; yaygın ETE, inkomplet tümör rezeksiyonu, uzak metastatik hastalık, 3 cm ve üzeri boyutta patolojik lenf nodu varlığı, 4 ten fazla alanda vasküler invazyonlu Folliküler tiroid kanserli ya da uygun olmayan post-opartif serum tiroglobulin seviyeli hastalıkla karakterizedir. En yeni ATA kılavuzları hastalığın yeni bir kategorisini çok düşük rekürrens riski olarak tanımlamaktadır. Bu tümörler 1 cm veya daha küçük, klinik metastaz veya lokal invazyon kanıtı olmayan ve sitolojik ya da moleküler olarak agresif histoloji kanıtı olmayan tümörler olarak tariflenir (7).

**Tablo 2** Önerilen Değişikliklerle ATA Risk Sınıflaması

ATA düşük riskli PTC	<ol style="list-style-type: none"> <li>Papiller tiroid kanseri (aşağıdakilerin tümü ile birlikte): -Yerel veya uzak metastaz olmayan; <ul style="list-style-type: none"> <li>Tüm makroskopik tümör rezeke edilen</li> <li>Lokal-bölgesel doku veya yapılarla tümör yayılımı olmayan</li> <li>Tümörün agresif histolojisi olmayan (örneğin, Tall cell, hobnail varyantı, kolumnar hücreli karsinom)</li> <li>Eğer I31 I verilirse, tiroid yatağının dışında RAI tutan metastatik odak olmayan (ilk tedavi sonrası tüm vücut RAI taraması)</li> <li>Vasküler invazyon olmayan tümörler</li> <li>Klinik N0 veya &lt; 5 patolojik N1 mikrometastazı (en büyük boyutta &lt;0.2 cm)</li> </ul> </li> <li>Intratiroidal Papiller tiroid kanser (enkapsüle foliküler varyant)</li> <li>Intratiroidal iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri (kapsül invazyon olan ve vasküler invazyonu olmayan yada kapsül invazyonu olup minimal (&lt;4 odak) vasküler invazyon olan</li> <li>BRAFV600E mutasyonunda olabilen (eğer biliniyorsa) dahil olmak üzere intratiroidal, unifokal veya multifokal intratiroidal, papiller mikrokarsinom</li> </ol>
ATA orta riskli	<p>Tümörün peritiroidal yumuşak dokulara mikroskobik invazyonu İlk tedavi sonrası tüm vücut RAI taramasında boyundaki RAI metastatik odakları Agresif histoloji (örneğin, tall cell, hobnail varyantı, kolumnar hücreli karsinom) Vasküler invazyonu olan papiller tiroid kanseri Klinik N1 veya &gt; 5 patolojik N1 tüm lenf nodları &lt;3 cm olan (en büyük boyutta) ETE ve BRAFV600E mutasyona uğramış multifokal papiller mikrokarsinom (biliniyorsa)</p>
ATA yüksek riskli	<p>Tümörün peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik invazyonu Eksik tümör rezeksiyonu Uzak metastazlar Postoperatif serum tiroglobulin seviyeleri (uzak metastazları düşündüren) Patolojik N1 (En büyük boyutu 3 cm veya daha büyük metastatik lenf nodu olan) Yaygın vasküler invazyonu olan foliküler tiroid kanseri (&gt; 4 vasküler invazyon odağı)</p>

## Preoperatif Değerlendirme

Tiroid nodüllü hastada serum TSH ölçümü ve sonrasında tiroid ve boyun ultrasonografisi yapılmalıdır. Hasta kliniği, USG bulguları ve serum TSH değeri değerlendirilerek nodülün malign olup olmadığını saptamak amacıyla İnce iğne Aspirasyonu (İİA) yapılmalıdır. Ayrıca tiroid ve boyun USG sonucu saptanıp şüphelenilen hastaların servikal lenf nodüllerinden İİA yapılmalıdır. Serum TSH değeri düşük hastalara Iodine 123 sintigrafisi önerilir (8,9).

Bir nodülün malign olma olasılığı, eğer çok sert ise, bitişik yapılarla fikse ise, hızla büyümüş ise, bölgesel lenf nodlarında büyümeye sebep olmuş ise, vokal kord paralizisine neden olmuş ise veya boyun yapılarına yayılma belirtileri varsa 7 kat artar (10,11).

İİA veya frozen incelemesi folliküler adenom, folliküler karsinom ayırımını yapamaz. Bu yüzden

sitopatolog folliküler neoplazm olarak raporlayacaktır. Benign ve malign Hürtle hücreli tümörler de aynı şekilde İİA ve frozen incelemede ayırt edilemezler. Folliküler tiroid karsinomu ve Hürtle hücreli karsinomların tanısı kalıcı histopatoloji spesmeninde (lobektomi veya tiroidektomi yapıldığında) folliküler hücreleri veya Hürtle hücrelerince kapsül invazyonu görüldüğünde konulur.

Uygun preoperatif tanısal değerlendirme ve risk sınıflaması yapma tiroid nodüllerinin ve diferansiye tiroid kanserinin optimal yönetimi için karar verme sürecinde önemli ilk adımlardır. 2015 ATA kılavuzu Modifiye İlk Risk Sınıflama sistemini öne sürmüştür (Tablo 3). Önerilen bu sistem rekürrens riskini tümör boyutu, ekstratiroidal uzanım, metastatik lenfadenopati ve histopatolojik özelliklerine göre tanımlar. BRAF veya TERT mutasyonlarının varlığının, tiroid kanserlerinin başlangıç tedavisi sırasında rutin olarak değerlendirilmesi önerilmese de, BRAF veya



**Tablo 3** İlk Tedavinin Ardından Hastalık Rekürrens Risk Değerlendirmesi

<p><b>Yüksek risk</b> Makro ekstratiroidal uzanım, inkomplet tümör rezeksiyonu, uzak metastaz veya LN&gt;3</p>	<p>FTC ve yaygın vasküler invazyon (≈%30-55) pT4a yaygın ekstratiroidal uzanım (≈%30-40) pN1 ile ektranodal uzanım ve &gt;3 LN katılımı (≈%40) PTC, &gt;1 cm ve TERT mutasyonu±BRAF mutasyonu* (&gt;%40) PTC ve vasküler invazyon (≈%15-30) Klinik N1 (≈%20) pN1 ve &gt;5 LN katılımı (≈%20) İntratiroidal PTC, &lt;4 cm ve BRAF mutasyonu var* (≈%10) pT3 minor ekstratiroidal uzanım (≈%3-8) pN1 ve tüm LN&lt;0.2 cm (≈%5) pN1 ve ≤5 LN katılımı (≈%5) İntratiroidal PTC ve 2-4 cm (≈%5) Multifokal PMC (≈%4-6) pN1 ile ektranodal uzanım ve ≤3 LN katılımı (%2) Minimal invaziv FTC (≈%2-3) İntratiroidal, &lt;4 cm ve BRAF wild tipi* (≈%1-2) İntratiroidal unifokal PMC ve BRAF mutasyonu* (≈%1-2) İntratiroidal, kapsüllü ve FV-PTC (≈%1-2) Unifokal PMC (≈%1-2)</p>
<p><b>Orta risk</b> Agresif histoloji, minor ekstratiroidal uzanım, vasküler invazyon ya da &gt;5 LN (0.2-3 cm)</p>	
<p><b>Düşük risk</b> İntratiroidal DTC ≤5 LN mikrometastazları (&lt;0.2 cm)</p>	

İlk tedavinin ardından yapısal hastalık rekürrens riski. Bu risk değerlendirme ilk tedavinin ardından yapısal olarak hastalık saptanmayan hastalara dayanır. FTC, foliküler tiroid kanseri, FV foliküler varyant, PMC, papiller mikrokarsinom, pN1 patolojide nodal metastaz varlığı, pT3 patolojide T3 tümör, pT4a, T4a patolojide tümör, PTC papiller tiroid kanseri. \*BRAF ve TERT çalışılması rutinde önerilmez ancak elde edildiğinde klinisyenler uygun risk sınıflaması için bilgi sağlar.

TERT mutasyonu daha yüksek risk durumuna yol açtığından, bu genlerin mutasyon durumu risk sınıflaması sistemine dahil edilmiştir (7).

İİA da şüpheli ve ara grupların tedavisinin bireysel yönetimine yardımcı olmak amacıyla moleküler tanısal testler (BRAF V600E, RET/PTC, RAS, PAX8/PPAR $\gamma$ ) yapılabilir (12-14). BRAF V600E mutasyonu papiller tiroid kanserli hastalarda en sık görülen mutasyondur ve hastaların yaklaşık % 45'inde vardır. BRAF V600E özellikle TERT promotör mutasyonu ile birlikte olduğunda kötü prognoz göstergesidir (15,16).

Hasta yaşı, cinsiyet, tümör histolojisi, primer tümör çapı, lokal invazyon, nekroz varlığı, vasküler invazyon, BRAF V600E mutasyon varlığı, uzak metastaz varlığı, prognostik skorlama sisteminde, evrelemede, tümör rekürrensini ve prognozu belirlemede, ayrıca bireysel tedavi seçiminde kullanılmaktadır (Tablo 3, Tablo 4).

Tiroidektomiye spesifik iki yaygın komplikasyon; rekürren laringeal sinir hasarı ve postoperatif hipokalsemidir. Bu hasarlar geçici veya kalıcı olabilir ve hastanın yaşam kalitesinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, temel bir referansa

sahip olmak ve potansiyel risk faktörlerini göz önünde bulundurarak dikkatli bir preoperatif değerlendirme yapmak önemlidir.

Preoperatif ses değerlendirmesi hastanın sorularına cevabı şeklinde ses kalitesini ve doktorun hastanın sesi ile ilgili objektif değerlendirmesini içermelidir. Ses ve laringeal fonksiyon indirekt laringoskopi, direkt laringoskopi, videostroboskopi ile değerlendirilebilir. Laringeal muayene subjektif veya objektif ses anormallliği, rekürren veya vagus sinirini tehlikeye atacak boyun cerrahisi öyküsü (geçmiş tiroidektomi, paratiroidektomi, servikal özefajektomi, karotid endarterektomi ve/veya servikal vertebralara anterior yaklaşım), veya boyuna radyasyon alma öyküsü olan tüm hastalarda yapılmalıdır. Mediastinal uzanım veya büyük servikal lenfadenopati gibi hastalık yükü yüksek olan hastalar da preoperatif laringeal muayeneye tabi tutulmalıdır.

İnce iğne aspirasyonunda (İİA) malign sitolojik bulgusu olan tüm hastalara santral ve lateral boyun lenf bezlerinin preoperatif ultrason değerlendirmesi gereklidir. Servikal ultrasonografi tiroid bezinin ve santral ve lateral kompartmanlardaki

servikal lenf nodlarının detaylı değerlendirmesini içermelidir. Santral ve lateral boyunun preoperatif ultrasonografisi, hastaların yüzde 20 ila 30'unda anormal lenf nodlarını tanımlar (17,18). Bu değerlendirme nodül boyutunu, lokasyonunu, sınırlarını içermeli ve ekstratiroidal uzanım veya yakın yapılara invazyonun varlığına ya da yokluğuna da ışık tutmalıdır. 4 cm üzeri tiroid nodülü ve/veya ekstratiroidal uzanım varlığı bahsi geçen tümörün rekürrens riskinin ATA düşük riskten orta risk veya yüksek risk grubuna geçmesine yol açar (7).

Preoperatif görüntülemelerin, özellikle ipsilateral II, III, IV ve VI. seviye santral ve lateral lenf nodlarını değerlendirme amacıyla kullanılması kritik önem arz etmektedir. Anormal (metastatik) lenf nodlarının sonografik özellikleri yağlı hilumun kaybı (invaziv tümörün lenfatik akışının kesilmesinin bir göstergesidir), kistik lenf nodları, punktat mikrokalsifikasyon ve/veya periferik hipervaskülarite içeren lenf nodları şeklindedir. Metastatik servikal lenf nodları sıklıkla kendine özgü bir şekle sahiptir (uzun aksın kısa aksa oranı <2.0) Şüpheli görülen servikal lenf nodlarının ince iğne aspirasyonu, eğer kısa çapı  $\geq 8-10$  mm ise ve malignite saptanması cerrahi yönetimi değiştirecekse yapılmalıdır. Bununla birlikte ultrasonografi santral lenf nodlarının % 50'sini kaçırabilir çünkü üstündeki tiroid bezi yeterli görüntülemeyi engeller (7,19).

Düşük risk diferansiye tiroid kanseri için ek görüntüleme çalışmaları rutinde önerilmez. Ancak, ultrasonografi kalitesi operatör bağımlıdır ve kemik veya hava ile gölgelenen anatomik yapılar ile kısıtlanır. Bu nedenle, ek çapraz kesi görüntülemeler, tercihen IV kontrastlı boyun ve toraks BT; USG de saptanan büyük veya genişçe yayılmış lenfadenopati saptanan hastalar ve primer tümörün lokal invazyonuna yönelik şüphe varlığı olan hastalar gibi bazı klinik durumlarda faydalı olabilir (7). Bu durumlar :

- Klinik olarak palpe edilebilen metastatik lenfadenopati veya preoperatif olarak tanımlanan geniş lenf nodu tutulumuna ilişkin diğer kanıtların varlığı ve ultrason ile yeterli değerlendirme yapılamayan bölgelerin (mediastinal, infraklaviküler, retrofarengeal veya parafarengeal lenf nodu zincirleri) değerlendirilmesi amacıyla.

- Lokal invaziv hastalığın belirtileri veya semptomları varsa:
  - Yutma güçlüğü
  - Solunum yetersizliği
  - Hemoptizi
  - Hızlı tümör büyümesi
  - Seste değişiklikler
  - Vokal kord paralizisi
  - Çevre yapılara fikse tümör
  - Makroskopik ekstratiroidal ekstansiyonun ultrasonografik kanıtı

Lokal olarak ilerlemiş bu vakalarda, tümörü ve bu lenf nodu zincirlerini değerlendirmek ayrıca cerrahi planlamayı optimize etmek için rutin olarak ameliyat öncesi IV kontrastlı boyun ve toraks BT yapılırken; Fludeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması preoperatif cerrahi planlamada nadiren kullanılır.

### Tedavinin Amaçları

DTK hastalarına tedavi planlanırken 2015 ATA kılavuzu 5 başlangıç tedavi amacı tanımlamaktadır:

1. Toplam ve hastalığa spesifik sağkalımı iyileştirmek
2. Persistan ve rekürrent hastalık riskini düşürmek
3. Uygun evrelemeye olanak sağlamak
4. Tedavi ilişkili morbiditeyi en aza indirmek
5. Gereksiz tedavileri en aza indirmek

### Tiroidektomiye Yaklaşım

**İşlem türleri:** Diferansiye tiroid kanserine iki potansiyel cerrahi yaklaşım vardır: total tiroidektomi veya unilateral lobektomi ve isthmusektomi (isthmektomi).

- Total tiroidektomi, rekürren laringeal siniri (RLN), superior laringeal siniri (SLN) ve paratiroid bezlerine vasküler beslemeyi tanımlamaya ve korumaya çalışırken tüm tiroid dokusunun çıkarılmasını içerir.
- Tek taraflı bir lobektomi ve isthmektomi, kontralateral boyuna girmeden tüm lobun ve isthmusun tamamen çıkarılmasını içerir.

## Tiroid Cerrahisinin Büyüklüğü

Yeni tanı konmuş diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi rezeksiyonun büyüklüğüne yönelik tartışmalar devam etmektedir. Uygulanacak başlangıç tedavisinin optimizasyonu, kısıtlı cerrahi yapılması ile ilişkili daha yüksek rekürren hastalık riski ile, daha agresif cerrahi yapılması sonucu

gözlenen morbidite artış riski arasında bir kıyaslama gerektirir. Devam eden en büyük tartışmalar; papiller tiroid mikrokarsinomlu hastalarda (1 cm ve altı tiroid kanseri) aktif izlem ile tiroidektominin rolü ve düşük risk tiroid kanserlerinde (lenf nod metastazı olmayan T1-T2 tümörler) (Tablo 4) tiroidektominin büyüklüğünün (lobektomi-total tiroidektomi) kıyaslanması üzerinedir.

**Tablo 4** AJCC–UICC 8. Baskıda Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Evrelemesi

Primer tümör (T)	TX T0 T1 T2 T3 T4	Primer tümör değerlendirilemez Primer tümöre dair kanıt yok Tümör en büyük çapında $\leq 2$ cm, tiroid içerisinde sınırlı T1a: tümör en büyük çapında $\leq 1$ cm, tiroid içerisinde sınırlı T1b: tümör en büyük çapında: 1-2 cm, tiroid içerisinde sınırlı Tümör en büyük çapında: 2-4 cm, tiroid içerisinde sınırlı Tümör $>4$ cm, tiroid içerisinde sınırlı ya da yalnızca strap kasları invaze eden ekstratiroidal uzanım var T3a: tümör $>4$ cm, tiroid içerisinde sınırlı T3b: herhangi bir büyüklükte bir tümörden yalnızca strap kasları invaze eden ekstratiroidal uzanım var (sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid) T4 Major boyun yapıları içerisine ekstratiroidal uzanımı dahil eder T4a: herhangi bir büyüklükteki bir tümörden subkutan dokuları, larinks, trakeayı, özefagusu ya da rekürren larengeal siniri invaze eden ekstratiroidal uzanım T4b: herhangi büyüklükteki bir tümörden prevertebral fasyayı invaze ya da karotid arteri veya mediastinal damarları saran ekstratiroidal uzanım
Lenf nodlarının durumu (N)	NX N0 N1	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez Bölgesel lenf nodu metastazına dair kanıt yok N0a: $\geq 1$ sitolojik ya da histolojik olarak benign raporlanan lenf nodu N0b: lokorejyonel lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok N1 Bölgesel lenf nodlarına metastaz var N1a: seviye VI veya VII lenf nodlarına metastaz (pretrakeal, paratrakeal, prelarengeal ya da Delphian ya da üst mediastinal) Bu nodal metastaz unilateral ya da bilateral olabilir. N1b: unilateral, bilateral ya da kontralateral lateral boyun lenf nodlarına (seviye I, II, III, IV ve V) ya da retrofarengeal lenf nodlarına metastaz
Uzak metastaz (M)	M0 M1	uzak metastaz yok uzak metastaz var
Prognostik evreleme: (tanı anında)	$<55$ yaş	Evre I: herhangi bir T, herhangi bir N ve M0 Evre II: herhangi bir T, herhangi bir N ve M1
	$\geq 55$ yaş	Evre I: T1 ya da T2, N0 ya da NX ve M0 Evre II: T1 ya da T2, N1 ve M0 Evre III: T3, herhangi bir N ve M0 Evre IVa: T4a, herhangi bir N ve M0 Evre IVb: T4b, herhangi bir N ve M0 Evre IVB: herhangi bir T, herhangi bir N ve M1

## Düşük riskli, < 1 cm Diferansiye Tiroid Kanseri

Geçmiş birkaç on yıldan gelen epidemiyolojik veriler, papiller tiroid mikrokarsinomların (PTMK) birkaç dekatta katlanarak artış gösterdiğine işaret etmiştir. Surveillance, Epidemiology ve End Results (SEER) veritabanını kullanan bir çalışmada (1975-2009), 1988-89 yıllarında tiroid kanserlerinin %25'i 1 cm ve altında iken 2008-2009'da %39'u  $\leq 1$  cm'dir. Birçoğu başka sebepler ile yapılan tiroidektomi sonrası insidental olarak saptandığından ve PTK'li hastaların prognozu genellikle mükemmel olduğundan, papiller tiroid mikrokarsinomanın klinik önemi belirsizliğini korumaktadır (20,21).

Mevcut çalışmalardan sağlanan tedavi önerileri geniş bir alana yayılmış olup lobektomiden, postoperatif RAI ile birlikte total tiroidektomiye kadar uzanmaktadır (20-22). Papiller tiroid mikrokarsinomlu 900 hastalık seriden oluşan ve ortalama 17.2 yıllık takip süreci içeren bir çalışmada, 30 yıllık ve 40 yıllık rekürrens oranları sırasıyla %6 ve %8'dir ve rekürrenslerin çoğu (>%80) servikal lenf nodlarında saptanmıştır. Ek olarak, daha geniş cerrahi (total tiroidektomi gibi) ve postop RAI uygulaması tiroid kanser rekürrens riskinin düşüklüğü ile ilişkilendirilememiş ve papiller tiroid mikrokarsinomlu hastalarda gereksiz olduğu ortaya konmuştur (20). SEER verilerini kullanan papiller tiroid mikrokarsinomlu (ortalama tümör boyutu 0.53 cm) 29512 hastayı içeren nüfus bazlı bir çalışmada, 5 yıllık ve 10 yıllık hastalık spesifik sağkalım parsiyel ve total tiroidektomi yapılan hastalarda sırasıyla %99.6 ve %99.3 saptanmıştır. Hastaların toplam sağkalımı (tiroidektominin büyüklüğünü gözönünde bulundurmadan) genel Amerikan toplumunununki ile benzer orandadır (23).

Japonyadan Yasuhiro Ito ve ark., PTK'lerin aktif gözetim programlarına öncülük etmiş ve deneyimlerini kapsamlı bir şekilde paylaşmışlardır. İlk raporları 2003 yılındaydı. 732 hastaya İA ile PTK tanısı konduktan sonra, % 28'ini aktif gözetime almışlardır. Bu hastalar; trakea ve laringeal sinir basısı gibi problemlili tümör yerleşimi olmayan hastalardı. Ek olarak, yüksek dereceli tümörler ve nodal hastalık bulguları dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Gözlem yapılan grubun %

76'sında tümörlerin büyüklüğü azaldı ya da çalışma süresi boyunca sabit kaldı. Buna ek olarak, % 11'inde tümörde büyüme ve % 6'sında aktif sürveyans döneminde metastaz için şüpheli lenf nodu gelişti (24).

Diğer bir çalışmada 340 hastaya başlangıç tedavisi olarak takip uygulanmıştır. Takipte TSH supresyonu, yılda bir veya iki serum tiroglobulin ölçümü ve servikal ultrasonografi yapılmıştır. Ortalama 74 aylık takibin sonunda, sadece 31 (%9.1) hastada tümörün boyutu artmış (3 mm ve üzeri), 5 yıllık ve 10 yıllık boyut artış oranları %6.4 ve %15.9 olarak saptanmıştır. Bu dönemde 7 hastada (%2.1) hepsi lateral kompartmanda olmak üzere lenf nodu metastazı gelişmiştir (25). Takip eden diğer bir çalışmada, PTK'li 1235 hasta takibe alınmış, tümörün 3mm ve daha fazla büyümesi, lenf nodu metastazı gelişmesi ve/veya klinik olarak anlamlı hastalık ortaya çıkması (>1 cm) progresyon olarak kabul edildiğinde: sadece 40 yaş altı olmak hastalığın progresyonunda bağımsız bir gösterge olarak saptanmıştır. 186 hasta takip sonrasında cerrahiye alınmış, gecikmiş cerrahi ile ilişkili morbidite veya hastalık ilişkili sorunlar ortaya çıkmamıştır. Bulgular cerrahi dışı aktif izlem açısından değerlendirildiğinde: daha yaşlı ( $\geq 60$  yaş) PTK'li hastaların 60 yaş altı hastalara göre daha uygun bir hasta grubu olduğu belirtildiğinde aktif izleme alınan PTK'li hastaların tümüne gerektiğinde uzun dönem sonuçlarını etkilemeyecek şekilde kurtarma cerrahisi uygulanabileceği gösterilmiştir (26).

Aktif izlem verileri tiroid nodülü ve diferansiye tiroid kanseri tanısı konan hastalar için günümüz kılavuzlarında bir dizi değişikliğe sebep olmuştur. Eski kılavuzlar, tiroid nodülü <1cm olan görüntüleme şüpheli nodüllerde ve yüksek tiroid kanser riskine sahip olan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi önerirken, günümüz ATA kılavuzları biyopsiyi ultrasonografide yüksek şüpheli ve  $\geq 1$ cm nodüllerde önermektedir (7).

Tümörü 1 cm'nin altında, tek taraflı, ekstratiroidal yayılımı olmayan ve lenf nodu tutulumu olmayan DTK'li hastalarda operasyon planlanıyorsa seçilecek cerrahi yöntem tiroid lobektomidir. Klinik olarak karşı lobda da tiroid kanseri bulgusu, baş-boyuna radyasyon alma öyküsü ve/veya ailesinde tiroid kanseri öyküsü olan, takibi

zorlaştıracak görüntüleme anomalisi olan hastalarda total tiroidektomi halen uygun bir tedavi seçeneğidir (7).

### Düşük Risk Diferansiye Tiroid Kanseri (1-4 cm)

1 ile 4 cm arası DTK'li hastalarda cerrahi seçeneği hem geleneksel yaklaşım olan total tiroidektomi hem de yeni kabul gören tiroid lobektomi şeklinde olup; belirgin tiroid dışı yayılım (ETE), inkomplet tümör rezeksiyonu, uzak metastaz, 3 cm üzeri lenf nodu varlığı ve vasküler invazyonlu foliküler tiroid kanseri gibi yüksek risk özellikleri bulunmayan 1 ile 4 cm arası DTC'li hastalara uygulanacak total tiroidektominin tiroid lobektomiye kıyaslamasıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Mendelsohn, 1988'den 2001'e kadar SEER veritabanında papiller tiroid kanseri ameliyatı geçirmiş 22.724 hastayı analiz etmiştir. Tümör büyüklüğünde göz önünde bulundurularak yapılmış bu çalışmada ortalama 9.1 yıl boyunca TT ile TL arasında sağkalım farkı görülmemiştir. TL için genel 10 yıllık sağkalım % 89.4, TT için % 90.8 idi. Hastalık spesifik sağkalım TL için % 98.4, TT için % 97.5 idi. Tümörleri > 4 cm olan 2428 hastanın 534'ünde TL uygulanmıştı buna rağmen TL ve TT grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (27).

Hauch ve diğ. SEER veritabanını 1988-1995 arasında analiz etmiş ve papiller tiroid kanserli hastaları yaş, metastaz, yayılım, büyüklük (AMES) gibi risk sınıflamasını kullanarak düşük ve yüksek risk gruplarına sınıflandırmıştır. Düşük risk grubunu, intratiroidal kanserli tüm genç hastalar (kadın≤50 ve erkekler ≤ 40) ve uzak metastazı olmayan 5 cm'den küçük intratiroidal kanserli tüm hastalar olarak tanımladı. Düşük riskli hastalarda, TT sonrası 10 yıllık sağkalım % 89, parsiyel tiroidektomi sonrası % 91 idi. Yüksek riskli hastalarda, TT sonrası 10 yıllık sağkalım %78, parsiyel tiroidektomi sonrası %72 idi. PTK'li hastaların sağkalımının tiroidektomi derecesi açısından anlamlı olmadığı, hem düşük hem de yüksek riskli grupta sağkalımın benzer olduğu sonucuna varmışlardır (28).

Nixon ve ark. Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da 1986 ve 2005 yılları arasında cerrahi olarak tedavi edilmiş pT1 ve pT2 , iyi

diferansiye intratiroidal kanserli 889 hastayı incelemiştir. Daha kötü prognoza sahip olmasına rağmen Tall Cell Varyant tümörlerin de çalışmaya dahil edildiği bu kohort % 90 papiller histopatoloji, % 6 folliküler ve % 4 Hurthle Cell'den oluşuyordu. Tek merkezli, <4 cm tümürlü hastaları içeren bu çalışmada, 528 hastaya (%59) total tiroidektomi, 361 hasta (%41) lobektomi uygulanmış olup, ortanca takip süresi 99 ay (13-291 ay) dı. Bu çalışmada 10 yıllık toplam sağkalım, hastalık spesifik sağkalım ve rekürrensiz sağkalım oranları sırasıyla %92, %99 ve %98 bulunmuştur (29). Çok değişkenli analizde, hastaların yaşı ve cinsiyeti (>45 yıl ve erkek) toplam sağkalımın bağımsız prediktörü olarak görülmüştür. Ancak, cerrahinin büyüklüğü, bağımsız bir prediktör faktör olarak bulunmamış ve lobektomi ile total tiroidektomi arasında 10 yıllık toplam sağkalımda (%93e karşı %92, P=0.64) veya hastalık spesifik sağkalımda (%100 e karşı %98.5, P=0.246) anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun yanında, rekürrens oranlarında da bir fark saptanmamıştır (%0 ve %0.8, sırasıyla, P=0.96) (29).

Adam ve ark. (National Cancer Database) NCDB ve SEER verilerini kullanarak 1-4 arası tümörü bulunan 45 yaş altı hastalarda cerrahinin büyüklüğü ile sağkalım arasındaki potansiyel ilişkiyi incelemiştir. NCDB verilerindeki 29522 hasta içerisinde (3151 lobektomi 26371 total tiroidektomi sonrası ortanca takip süresi 83 ay) lobektomi uygulanan hastalar ile total tiroidektomi uygulanan hastalarda sağkalım oranlarını 5. yılda %99.5'e karşı %99.3, 10. Yılda %97.8'e karşı %98.2 ve 14 yılda %95.2'ye karşı %96.2 saptamış olup sonuçlarda anlamlı bir fark bulunmamıştır. SEER veritabanındaki 13510 hasta içerisinde (1379 lobektomi ve 12131 total tiroidektomi vakasının medyan takip süresi 115 ay), toplam sağkalım süreleri lobektomi ile total tiroidektomi hastalarında 5 yıllık (%99.6ya karşı %99.5), 10 yıllık (% 98,8'e karşı %98.8) ve 14 yıllık (%97.8e karşı %98.2) sonuçlarda benzer bulunmuş ve cerrahinin büyüklüğü ile sağkalım arasında bir ilişki saptanmamıştır (30). Bu veriler lobektomi seçeneğinin düşük risk PTK li çoğu hastada mantıklı bir alternatif olduğunu desteklemektedir,fakat lokal ve uzak metastazların uzun dönem sonuçlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Düşük riskli 1-4 cm arası diferansiye tiroid kanserlerinde total tiroidektomi veya lobektomi başlangıç cerrahi prosedürü olabilir. Amerika NCCN klavuzları intratiroidal düşük riskli 4 cm büyüklüğe kadarki DTK ler için lobektomiye kabul etmekteydi (31,32). ATA klavuzları önceden 1 cm üzeri tüm DTK lerde total tiroidektomiye önermekteydi. 2015 ATA klavuzunda hasta tercihi, ileri yaş (>45), karşı lobda ultrasonoğrafik anormallikler olması (nodul/ nodüller, nonspesifik lenfadenopati, takibin zor olacağı durumlar), DTK açısından aile hikayesi olması, baş ve boyun radyoterapi hikayesi olması, tedavi ekibinin radyoaktif iyot tedavisinin tedavi ve takipte yararlı olacağı kanaatinde olması gibi durumları dışında düşük risk hastalarda geleneksel kabul gören total tiroidektominin yanında lobektomi istemektominin başlangıç tedavisi olabileceğini belirtmektedir (7). Günümüz önerileri tiroid lobektomi veya total tiroidektomiye izin verirken bu karara tedavi eden ekip ile hastanın tercihi arasında sağlanan uyum ile varılmalıdır.

Foliküler veya Hürthle hücreli neoplazm sitolojik tanısı olan bir hasta, en azından tanısal bir tiroid lobektomi ve istemektomi geçirmelidir. Çünkü malignite riski % 15-30'dur (33). Önceden baş/boyun ışınlama hikayesi olan, ailesinde tiroid kanseri öyküsü olan, kontralateral nodülleri, hipotiroidizmi, şüpheli ultrason bulguları olan hastalar veya klinik malignite kanıtları olan hastalarda total tiroidektomi düşünülmelidir.

Foliküler Tiroid Kanseri (FTK) ve Hürtle Hücreli Kanser (HHK) tanısı, vasküler veya kapsüller invazyon kanıtlarına dayandığından, tiroid nodülünün intraoperatif frozen kesit analizi tanısal olmayabilirse de, intraoperatif frozen analizi, lenf nodu metastazı tespitinde güvenilir bir yöntemdir. Lenf nodu metastazı tesbit edildiğinde, lenf nodu diseksiyonu ile total tiroidektomi yapılmalıdır (34,35).

Minimal İnvaziv Folliküler Tiroid Kanseri (MİFTK) ve HHK hakkındaki yayımlanmış makaleler sınırlıdır ve hastalığın nadir olması nedeniyle genellikle istatistiksel veriler yetersizdir. FTK ve HHK'nin invazyon derecesine göre sınıflandırılması hastaları yüksek riskli ve düşük riskli (MİFTK) gruplara ayırır. MİFTK'li hastaların optimal cerrahi yönetimi tartışmalıdır.

2015 Amerikan Tiroid Birliği kılavuzunda tiroid dışı uzanımı olmayan ve lenf nodu metastaz kanıtı bulunmayan 1 ile 4 cm arasında düşük riskli PTK veya FTK için tiroid lobektomi veya total tiroidektomi önerilmektedir (7). Bununla birlikte, bazı merkezler tiroid lobektomisini MİFTK için sadece kapsül invazyonu olan, vasküler invazyonu olmayan, tümör çapı <4 cm olan, nodal veya uzak metastaz kanıtı olmayan ve 45 yaşından küçük hastalar için uygun bir prosedür olarak kabul ederler. Total tiroidektomi 45 yaşından büyük olmak, tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması, vasküler invazyonun saptanması, nodal tutulumun varlığı, ve uzak metastazı gibi herhangi bir bulgusu olan hastalarda uygundur (36-38).

Japonya'da yapılan geniş bir MİFTK serisinde, 45 yaş üzeri olmak sağkalım için tek bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuş, tümör büyüklüğünün 4 cm'den büyük olması ve uzak metastaz, tek değişkenli analizde önemli olumsuz prognostik faktörler olarak saptanmıştır. MİFTK'li genç hastaların büyük tümörleri veya uzak metastazları olmasına rağmen iyi bir prognoza sahip olduğunu da vurgulamaktadır (39). Mayo Clinic'ten bir seride, MİFTK ve vasküler invazyonu olan hastalarda 10 yıldan fazla sürede ölüm ve uzak metastaz olabileceği saptanmışken, kapsüller invazyonu olan hastaların hiçbirinde uzak metastaz gelişmediği görülmüştür (40). Bu nedenle başlangıçta lobektomi yapılmış olan 45 yaşından büyük, tümör boyutu > 4 cm olan, vasküler invazyon veya nodal veya uzak metastaz bulguları bulunan MİFTK'li hastalarda tamamlayıcı tiroidektomi düşünülmelidir. FTK'li hastalarda lenf nodu metastazı oranı düşük olduğundan profilaktik lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (41).

Hürthle hücreli neoplazmın sitolojik tanısı ile tiroid nodülünün optimal cerrahi tedavisi tartışmalıdır. Ancak en azından tanısal tiroid lobektomisini içermelidir. İntraoperatif olarak bulunan şüpheli lenf nodülleri frozen kesit analizi için sunulmalıdır. Lenf nodu metastazı saptandığında lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. HHK için profilaktik santral lenf nodu diseksiyonunun rolü bilinmemektedir. Bununla birlikte, lenf nodu metastazı nadir olmadığından ve çoğu HHK radyoaktif iyot (RAI) tutmayabileceğinden, risk faktörleri olan erkek cinsiyet, ileri yaş, > 4 cm tümör,

radyoterapi hikayesi olan veya yaygın olarak invazif HHK'ye sahip olduğundan şüphelenilen hastalarda total tiroidektomiyle birlikte düşünülebilir. (42-44).

Minimal invaziv HHK olan veya sadece minimum kapsül invazyonu olan HHK hastaları mükemmel bir prognoza sahip olduklarından, tiroid lobektomisi ve istmektomi yeterli olabilir. Stojadinovic ve ark. (n = 23) ve Sanders ve Silverman ve ark. (n = 12), tiroid lobektomi uygulanan MIHCC hastalarının, sırasıyla 8 ve 14 yıllık ortanca takip sonrasında hiç bir hastada nüks veya mortalite gelişmediğini tespit etti (45,46).

### Diferansiye Tiroid Kanseri : 4 cm den Büyük

Küçük boyutta düşük riskli nodüllerin aksine, en son ATA kılavuzları 4 cm üzeri diferansiye tiroid kanserlerine total tiroidektomi önermeye devam etmektedir (7). Bunun altında yatan nedenlerinden biride RAI remnant ablasyonunu postop uygulayabilme seçeneğidir. Bir kısım 4 cm üzeri kanserler daha önceleri orta riskte kabul edilmekteydi (47). Ruel ve arkadaşları RAI'nin 2009 ATA kılavuzu orta risk hastalarda (T1-T3, N0-N1, MO) toplam sağkalıma etkisini araştırmıştır (48). RAI uygulanan hastalarda %29 ölüm riski azalması saptansa da sonuçta RAI alan ve almayan hasta gruplarının her ikisinde de çok yüksek sağkalım oranları gözlenmiştir. Bu nedenle bu sorunun klinik önemi tartışmalıdır. Yeni AJCC evreleme sistemi ile, 4 cm üzeri yaygın ETE bulgusu olmayan kanserler artık evre 2, düşük risk grubu olarak değerlendirilmektedir (7). Bu yeni evreleme kılavuzları nettir, ancak bu durum rekürrens riskini azaltmaz (49).

### Yüksek Riskli DTK

En son NCCN kılavuzu ve ATA kılavuzu uzak metastaz varlığı, bilinen ekstratiroidal yayılımı olması, 4 cm çaptan daha büyük, servikal lenf nodu metastazı olan, kötü diferansiye histolojili özelliklerin herhangi birinin olduğu Papiller ve Folliküler tiroid kanserlerinde total tiroidektomi önermiştir. Ayrıca bilateral nodülerite veya radyasyon tedavisi hikayesi olan hastalara total tiroidektomi önerilebilir. (7,33)

### Tamamlayıcı Tiroidektomi

Düşük riskli DTK li hastalara uygulanan lobektomi ve istmektomi sonrası 4 cm den büyük tümör, pozitif rezeksiyon sınırı, görünen ekstratiroidal yayılım, makroskopik multifokal hastalık (1 cm üzeri), vasküler invazyon, kötü diferansiye tümör, nodal tutulum özelliklerinden herhangi birinin varlığında total tiroidektomiye tamamlama önerilmektedir (7,33). Papiller tiroid kanseri için lobektomi istmektomi yapılmış ve sonuç patolojisinde 1-4 cm arası tümör veya lenfatik invazyonu olan tümör saptanmışsa aktif takip veya tamamlayıcı tiroidektomi yapılabilir. Hasta bazlı değerlendirilmelidir (33).

Foliküler neoplazm, önemi belirsiz folliküler lezyon (FLUS) veya Hürthle hücreli neoplazm nedeniyle lobektomi istmektomi yapılmış ve sonuç patolojisinde minimal invaziv kanser (mikroskopik kapsüller ve/veya az alanda (1-4 alan) vasküler invazyon varlığı) saptanmışsa aktif takip veya tamamlayıcı tiroidektomi yapılabilir (33). Lobektomi istmektomi yapılmış ve sonuç patolojisi noninvaziv folliküler tiroid neoplazi (NIFTP) (Enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid kanseri) olarak bildirilmişse aktif takip yeterlidir (33).

Multifokalite açısından farklı görüşler vardır. Patoloji spesmeninde 8-9 mm üzeri büyüklükte fokal tümör alanı varsa veya 5 ten fazla alanda multifokalite varsa total tiroidektomiye tamamlama önerildiği gibi, Avrupa Endokrin Cerrahları Birliği (ESES) konsensusunda total tiroidektomiye multifokalite olan tüm hastalarda lokal rekürrens riskini düşürmek amacıyla önermektedir (50,51).

### Profilaktik Santral Boyun Diseksiyonu

Bölgesel lenf nodu metastazları PTK'li hastalarda %50'ye varan oranlarda gösterilmiştir. Metastatik lenfadenopati, özellikle daha genç hastalarda (<45-55 yaş), artmış rekürrens oranları ve azalmış uzun dönem sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Terapötik lenfadenektominin santral ve/veya lateral kompartmanlarda klinik veya radyografik olarak lenf nodu pozitifliği kanıtı olması durumunda uygulanmasına yönelik görüş birliği (ve kılavuz önerileri) mevcuttur (7, 52). Profilaktik lenf nodu

diseksiyonu diferansiye tiroid kanserlerinde lateral kompartmanda önerilmese de (cN0 hastalık düzeninde), profilaktik santral kompartman diseksiyonu (pCCND) tartışmaları devam etmektedir. (53-55)

Boyun santral kompartmanının sınırları (level VI) superiorda hyoid kemik, lateral sağ ve sol karotid arter ve inferiorda innominate arter düzeyindedir. pCCND pretrakeal, prelarengeal ve en azından ipsilateral paratrakeal nodal grupların rezeksiyonunu gerektirir. Rutin pCCND taraftarları bu uygulamanın lokal rekürrens oranlarını düşürdüğünü, hastalık spesifik sağkalımı artırdığını ve tedavi sonrası serum tiroglobulin düzeyinin yorumlanmasını kolaylaştırdığını iddia etmektedir (56,57). Ayrıca, pCCND uygulaması evreleme için bilgi sağlar ve postoperatif RAI kullanımı için karar verme sürecine kılavuzluk eder. 14 çalışmanın sistematik derlemesi ve meta analizi 3331 hastayı incelemiş ve total tiroidektomi ile pCCND uygulanan hastaların yalnız total tiroidektomi uygulanan hastalara göre daha düşük lokorejyonel rekürrens oranlarına sahip olduğunu bulmuştur (%4.7ye karşı %8.6). Ancak pCCND uygulanan hastalar, yalnız total tiroidektomi uygulanan hastalara kıyasla daha sıklıkla postoperatif RAI almış (%71.7ye karşı %53.1, OR=2.60), daha yüksek oranlarda hipokalsemi ve daha yüksek toplam morbidite göstermiştir (53).

pCCND'nin uzun dönem sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir. Artmış hastalık spesifik sağkalım oranları gösteren birçok çalışma tek merkezlidir ve küçük bir hasta grubunda yapılmıştır. cN0 PTK hastalarında pCCND uygulamasının çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışması için yapılan bir fizibilite çalışması 5 yıllık bir takipte %80 istatistiksel güce ulaşmak için 5840 hastaya ihtiyaç duyulduğunu öne sürmüştür. Böylesi bir çalışmanın maliyet ve büyüklüğü çalışmayı zorlaştıracaktır (58). Günümüze dek, bir adet prospektif randomize kontrollü çalışma yapılmış ve bu çalışma cN0 tümürlü 181 hastayı içermiş, bu hastalara total tiroidektomi (n=88) veya total tiroidektomi ile birlikte pCCND (n=93) uygulanmıştır. 5 yıllık takip sonrası, persistan hastalık açısından bir farklılık saptanmamış (%8.0a karşı %7.5, P=0.9); ancak, yalnız total tiroidektomi yapılan grupta daha fazla hastanın 1 den fazla RAI

terapisine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir. Ek olarak, pCCND yapılan grupta daha yüksek kalıcı hipoparatiroidizm prevalansı saptanmıştır (%19.4e karşı %8.0, P=0.02) (52).

Sonuç olarak 2015 ATA kılavuzu ile pCCND için endikasyon önerileri şekillenmiştir. pCCND (bilateral veya tek taraflı) klinik olarak santral kompartman nodal tutulumu olmayan papiller tiroid kanserli hastalarda (cN0) eğer ilerlemiş (T3 veya T4) tümör varsa veya klinik olarak saptanmış lateral boyun lenf nodu tutulumu varsa (cN1b) önerilmektedir. Ayrıca pCCND ile elde edilecek bilgi tedavinin seyrinde kullanılacaksa önerilmiştir (7). Küçük ( T1 veya T2), noninvaziv, klinik nod negatif (cN0) PTC ve çoğu folliküler tiroid kanserinde pCCND önerilmemektedir (7, 47, 59). Özellikle düşük risk tümöre sahip genç hastalar için, pCCND kararı alınırken hasta tercihi ve multidisipliner takım görüşü alınmalı ve postop dönemde takibi yapacak endokrinolog karara dahil edilmelidir.

## Diferansiye Tiroid Karsinom Rekürrensi

Başlangıç tedavisine ve diğer prognostik faktörlere bağlı olarak birkaç on yıl içerisinde DTK' li hastaların %30 unda tümör rekürrensi gelişebilir. Rekürrenslerin %66 sı tedaviden sonraki ilk on yıl içinde gelişecektir (60). Genellikle ölümcül olmasa da boyunda gelişen bir rekürrens ciddidir ve potansiyel ölümcül sonuçların ilk belirtisi olarak değerlendirilmelidir. Büyük hacimli bir çalışmada rekürrenslere en sık servikal lenf nodlarında; santral lenf nodlarında gözlenmiş (%74), takiben tiroid remnantında %20, trakea ve kaslarda da %6 oranında gözlenmiştir. Sonuçta lokal rekürrensliler hastaların %8'i buna bağlı ölmüştür. Bu kohort çalışmada %21 hastada uzak metastaz gelişmiş ve en sık olarak ta (%63) sadece akciğerde olduğu gözlenmiştir. Uzak metastaz ortaya çıkan hastaların %50'si kanserden öldü (60). Lokal rekürrensten şüphelenildiğinde santral ve lateral bölgeye yönelik boyun ultrasonografisi ilk planda yapılmalıdır (7). Trakea, özefagus ve komşu alan invazyonunu net değerlendirebilmek ve cerrahi planlamasını yapabilmek amacıyla kontrastlı CT ve MRI görüntülemesi yapılabilir. Bölgesel



rekürrensten şüphelenilen İİA biyopsisi yapmaya uygun hastalarda cerrahi öncesi İİA biyopsisi yapılarak doğrulama yapılmalıdır. Özellikle sitoloji negatif bildirilen hastalarda İİA biyopsisine destek olarak Tiroglobulin yıkama ölçümü yapılabilir (7,33).

Bölgesel rekürren hastalık durumunda eğer tümör rezektabl ise cerrahi uygulanmalıdır. Nodal rekürrens varlığında eğer daha önceden bir lenf nodu diseksiyonu yapılmadıysa uygun kompartman rezeksiyonu yapılmalıdır. Bu santral kompartman için level VI, nadiren level VII diseksiyonu, lateral kompartman için level II,III,IV ve Vb yi içeren formal bir modifiye radikal boyun diseksiyonunu (MRM) gerektirir. Diseksiyonu level I veya Va ya genişletmek bu kısımların klinik olarak tutulmuş olduğu durumlarda gerekebilir. Daha önce lenfatik diseksiyon yapılmamış hastalarda cerrahi gerektiğinde selektif alan diseksiyonu ( sadece level II gibi) yapmak uygun değildir (7,33).

Daha önceden lenf nodu diseksiyonu yapılmış hastalarda nodal rekürrens saptandığında metastatik hastalığı içeren bölge diseksiyonuna daha fazla odaklanılarak tedavi edilebilir. Mesela daha önce primer tedavinin bir parçası olarak MRM yapılmış hastada level II de nodal nüks saptanmışsa sadece level II diseksiyonu yapılabilir (33).

Rezeksiyonu mümkün olmayan bölgesel rekürren hastalık durumlarında eğer <sup>131</sup>I görüntülemesi pozitif ise Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi veya External Beam Radition Therapy (EBRT) , İntensity-Modulated Radition Therapy (IMRT) uygulaması, sistemik tedaviler önerilmiştir. Lokal olarak da mümkünse Etanol enjeksiyonu veya RFA uygulaması yapılabilir (7,33,50).

## İnvaziv Hastalıkta Cerrahi

Primer tümörün kendisi veya lokal ve bölgesel metastazları strap kaslarını, trakeayı, rekürren laringeal siniri, larinksi, özefagusu, duktus torasikus veya karotis kılıfını invaze edebilir. Laringoskopiye içeren ve semptomaya yönelik ileri görüntüleme yöntemlerinin preoperatif ve intraoperatif kullanımını invaziv hastalığın değerlendirme açısından çok önemlidir (61). Subglottik invazyon için

sirküferensiyal trakea rezeksiyonu veya ünilateral laringeal kartilaj invazyonu için vertikal hemilarenjektomi fonksiyonların devamını sağlamak amacıyla uygulanan konservatif prosedürler olabilir (62). Ancak derin intraluminal invazyonun olduğu durumlarda total larenjektomi zorunlu olabilir. Her ne kadar organ fonksiyonlarını korumak önemli olsada eğer mümkün olursa görülen tüm tümörün makroskopik rezeksiyonu cerrahinin birincil amacı olmalıdır.

## Cerrahi Komplikasyonlar

Tiroid cerrahisi sonrası en sık hipoparatiroidizmin olduğu metabolik komplikasyonlar ve laringeal sinir hasarını da içeren anatomik komplikasyonlar görülebilir. Her iki komplikasyonda lenf nodu diseksiyonuyla yapılan total tiroidektomide en fazladır (63).

Total tiroidektomi sonrası hastaların % 5.4 ünde erken hipokalsemi görülür (64). Uzun dönemdeki RLN hasarı ve hipoparatiroidizm oranları 1990 larda sırasıyla TT sonrasında %3 ve %2.6, subtotal tiroidektomiden sonra %1.9 ve % 0.2 dir (65). Günümüzde deneyimli merkezlerde hipoparatiroidi % 0.9-1.8 , kalıcı sinir hasarı ise %1den az oranlarda görülmektedir (50,65).

İlaveten tiroid cerrahisi sonrası hastalarda ses ve boğaz disfonksiyonu gelişebileceği bilinmektedir. Ryu ve ark. hastaların %14 ile %83'ünde laringeal sinir hasarına yönelik bir kanıt olmasa da bir şekilde ses değişikliği veya boğaz disfonksiyonu yaşadığını göstermişlerdir. Bu çalışmada, hastalar lobektomi sonrası total tiroidektomiye kıyasla daha az ses ve boğaz disfonksiyonu yaşamışlardır. Hastaların ses kalınlaşması, titremesi ve konuşurken zorlanması gibi şikayetleri de lobektomide daha azdır (66).

## Yeni Cerrahi Yaklaşımlar

Tiroidektomiye standart yaklaşım anterior boyunda collar insizyonu ile yapılmakta olup Theodor Kocher tarafından 1800 sonlarında geliştirilmiştir. Geçmiş 7 yılda boyunda skar oluşumunu engellemek amacıyla endoskopik tiroidektomi, robotik tiroidektomi ve transoral tiroidektomi gibi alternatif yaklaşımlar tanımlanmıştır. Robotik

tiroidektomi, Koreli cerrahlar tarafından başlatılmış ve servikal skara kültürel yaklaşımın sonucunda Doğu Asyalı ülkelerde tercih edilmiştir. Aksiller bölgeden, memeden, aksiller-meme ya da posterior auriküler insizyonlar ile yapılabilir. Doğal orifis transluminal endoskopik cerrahide vestibüler yaklaşımla tiroid bezinin çıkarılması da tanımlanmıştır (67,68).

Bu alternatif yaklaşımların onkolojik sonuçları için endişeler mevcuttur. 5 merkezin yaptığı 102 robotik facelift tiroidektominin derlemesinde, 4 vakada (%3.9) geçici rekürren laringeal sinir hasarı gelişmiş, 3 (%2.9) reoperasyon gerektiren hematoma olmuş ve geçici hipoparatiroidizm olan vaka olmamıştır; kalıcı hiç bir komplikasyon gösterilmemiştir (69). Tek merkezli bir çalışma 2018 yılında yayınlanmış ve 5000 gazsız transaksiller tiroidektomi serisi mükemmel sonuçlar göstermiştir (70). Bunun yanında diğer bazı çalışmalar karşımıza daha eşit olmayan sonuçlar çıkarmıştır. Robotik ile açık tiroidektomiye kıyaslayan bir meta analizde 10 çalışmada 752 si (%34.1) robotik tiroidektomiye alınmış 2205 hasta incelemiştir. Açık tiroidektomiye kıyasla robotik cerrahide daha az santral lenf nodu çıkarılmıştır ( $4.7 \pm 3.2$  ye karşı  $5.5 \pm 3.8$ ) ve daha yüksek ablasyon öncesi tiroglobulin seviyeleri gözlenmiştir ( $3.6 \pm 6.7$  ng/ml ye karşı  $2.0 \pm 5.0$  ng/ml). Lokorejyonel rekürrens oranları açısından bir farklılık saptanmamış; potansiyel olarak daha az tam rezeksiyon sağlanmasına rağmen robotik yaklaşım uzun dönem hasta sonuçlarına etki etmemiştir (71).

ABD'de yapılan bir robotik tiroidektomi analizi NCDB verilerini kullanmış (2010-2011) ve robotik tiroidektominin açık tiroidektomiye kıyasla kısa dönem sonuçlarını incelemiştir (72). İncelenen 68383 hasta içinde, 225 hasta robotik cerrahiye alınmış, bu operasyonların çoğunluğu (%96) düşük volümlü hastanelerde gerçekleştirilmiş, rezeke edilen lenf nodu sayıları açısından bir farklılık saptanmamış ancak robotik tiroidektomi grubunda pozitif sınır bırakma ihtimalinin daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (OR=1.55, P=0.1). Veriler kısıtlı olsa da, bu çalışma robotik tiroidektominin seçilmiş hastalarda açık tiroidektomiye benzer sonuçlar verdiğini öne sürmüştür. Robotik tiroidektominin uzun dönem sonuçları ancak daha geniş hasta popülasyonu ve daha uzun

takip sürelerinde incelenmesi sonrası açığa çıkacaktır (72).

Doğal orifis transluminal endoskopik cerrahinin tiroid cerrahisinde kullanımı tanıtılmış ancak ilk olarak kullanılan sublingual yaklaşım yerini transoral endoskopik tiroidektomi-vestibuler yaklaşıma bırakmıştır. Bu yaklaşım 3 portlu teknikle oral vestibülden girilerek yapılır. Bu konuda yapılmış en geniş seri Tayland'da tek merkezde 500 hastayı içermektedir (73). Günümüzde bu teknik küçük-orta boyut nodüllü benign tiroid hastalığı olanlarda, 1-2 cm nodülü olan tiroid kanserlerinde ve orta büyüklükteki graves hastalığında önerilmektedir. Bu konuda deneyimi olan cerrahlardan alınan ilk veriler umut verici düzeyde iken, daha geniş, çok merkezli, daha uzun takip süreleri içeren yeni çalışmaların yapılması bu tekniğin tiroid kanserinde yerini alması için gerekmektedir.

### Intraoperatif Sinir Monitorizasyonu

Rekürren laringeal ve/veya superior laringeal sinir hasarı riski nedeniyle, hasar riskini en aza indirmek amacıyla, altın standart olan sinirin gözle görülmesinden öte teknikler araştırılmıştır. İntraop sinir stimülasyon ve monitorizasyonu laringeal sinirlerin saptanması ve diseksiyonuna yardım edebilecek teknikler olarak tanıtılmıştır ve postoperatif fonksiyonu da öngörebilmektedir. Tiroidektomi sırasında, endotrakeal tüpe yerleştirilen ve vokal kordların elektrod ile temasa geçebilmesini sağlayan bir seviyeye alınan elektrod sistemi kullanılır, vokal kord laringeal yüz elektrod sistemi ile ölçülen sinir stimülasyonuna cevap verir. Cerrahi sırasında, sinirin fonksiyonu, eldeki prob kullanılarak, vagus veya rekürren laringeal sinirlerin aralıklı stimülasyonu sonrası görsel veya işitsel elektromyografik sinyaller ile belirlenir. Sinyal paternindeki değişiklik sinir irritasyonuna ve muhtemel fonksiyon değişikliğine işaret edebilir. Teknoloji kaynaklı sorunları çözme yeteneği, deneyimle sağlanır ve büyük önem arz eder. Ancak, intraoperatif sinir monitorizasyonunun rutin kullanımı tartışmalıdır; çünkü özellikle bu operasyon yüksek volümlü cerrahlar tarafından yapıldığında, sinir hasarı insidansını düşürdüğü gösterilememiştir (74-79)

Sekiz meta analizin sistematik derlemesi bu çalışmaların çoğunluğunun rekürren larengeal sinir hasarında anlamı olmayan bir azalma saptadığını göstermiştir (80). Aralıklı intraoperatif sinir monitorizasyonunu geriye atan durum sinirinin intermitan sitmülasyonlar arasında hasar görme riskidir. Geçici olarak yerleştirilen elektrodun vagus sinirine konulması ile devamlı intraoperatif sinir monitorizasyonu aralıksız monitorizasyon amacıyla geliştirilmiştir; ancak, hemodinamik instabilite ve vagal nöroplaksi gibi yan etkiler bu tekniğin yaygınlaşmasını engellemiştir (81,82).

American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery kılavuzları “Cerrah intraoperatif sinir monitorizasyonunu kullanabilir” şeklinde belirtir ve rekürren larengeal sinir hasarı açısından fayda ve işe yaramazlık arasında bir denge olduğunu göstermiştir (83). 2018 de görüş birliği sağlanan bir açıklama yapılmış ve rekürren larengeal sinir tiroidektomi sırasında cerrahi yönetimi için sinirin, larinksin ve boyunun özellikle Berry ligamanı civarının anatomisine hakim olmanın ve sinirin saptanması için cerrahi yaklaşımlara hakim olunmasının gerekliliğine vurgu yapılmıştır (81).

## Kaynaklar

- Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260:601–5; discussion 605–7.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30
- National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and end results program.cancer stat facts: thyroid cancer 2018. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>. Accessed November 1, 2018.
- Davies L, Welch G. Current thyroid cancer trends in the Unites States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140(4):317–22.
- Noone AM, Howlader N, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, based on the SEER web site, April 2018. Bethesda MD: National cancer İnstitute; 2018
- Kilic M, Keskek M, Albayrak L, et al.,Liposarcoma of the Thyroid Gland: a Case Report, *Acta Chir. Belg.*, 107, 73-74 (2007)
- 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.
- Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, et al. Thyroid Aspiration Cytology: Current status. *CA Cancer J Clin.* 2009, 59; 99-110
- Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations.*Cancer.* 2007 Oct 25;111(5):306-15
- Mazzaferrri EL, Thyroid cancer in thyroid nodules: finding a needle in the haystack. *Am J Med* 1992; 93: 359-362
- Hamming JF, Gosling BM, van Steenis et al. The value of fine-needle aspiration biopsy in patient with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasm on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990; 150: 113-116
- Giordano TJ, Beaudon HS, Shinde R et al. Molecular testing for oncogenic gene mutation in thyroid lesion: a case control validation study in 413 postsurgical specimens. *Hum Pathol* 2014; 45:1339-1347
- Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZV et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N Engl J Med* 2012;367:705-715
- Chudova D, Wilde JI, Wang ET, et al. Molecular classification of thyroid nodules using high dimensionality genomic data. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5296-5304
- Yarchoan M, LiVolsi VA, Brose MS BRAF mutation and thyroid cancer recurrence. *J Clin Oncol* 2015;33:7-8
- Li C, Lee KC, Schneider EB et al. BRAF V600E mutation and its association with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4559-4570
- Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, et al. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004; 70:576.
- Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, et al. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998; 29:4.
- Yeh, M. W. et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 25, 3–14 (2015).
- Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006; 141:489.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preope-

- rative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003; 134:946.
22. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3590.
  23. Wang, T. S., Goffredo, P., Sosa, J. A. & Roman, S. A. Papillary thyroid microcarcinoma: an over-treated malignancy? *World J. Surg.* 2014; 38:2297–2303
  24. Ito Y, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003;13(4):381–7.
  25. Ito, Y. et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J. Surg.* 2010; 34, 28–35
  26. Ito, Y. et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24, 27–34
  27. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:1055–61.
  28. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:3844–52.
  29. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intra-thyroid malignancy. *Surgery.* 2012;151:571–9.
  30. Adam, M. A. et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100,115–121
  31. Adam, M. A. et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann. Surg.* 2014; 260,601–605; discussion 605–607
  32. Tuttle, R. M. et al. Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017;143, 1015–1020
  33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf) (Accessed on February 20, 2019).
  34. Cibas ES, Ali SZ, Conference NCITFSotS. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am J Clin Pathol.* 2009;132(5):658–65.
  35. Chen H, Nicol TL, Udelsman R. Follicular lesions of the thyroid. Does frozen section evaluation alter operative management? *Ann Surg.* 1995;222(1):101–6.
  36. LiVolsi VA, Baloch ZW. Use and abuse of frozen section in the diagnosis of follicular thyroid lesions. *Endocr Pathol.* 2005;16(4):285–93.
  37. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. *Surg Oncol.* 2011;20(1):1–6.
  38. Collini P, Sampietro G, Pilotti S. Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hurthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology.* 2004;44(1):35–9.
  39. Gemenjager E, Heitz PU, Martina B. Selective treatment of differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1997;21(5):546–51; discussion 51–2.
  40. Sugino K, Kameyama K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012;22(8):798–804.
  41. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery.* 1992;112(6):1130–6; discussion 6–8.
  42. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, Hermann M, Sheu-Grabellus SY, De Wailly P, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC) – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2014;399(2):165–84.
  43. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, et al. Hurthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg.* 1998;227(4):542–6.
  44. Zhang YW, Greenblatt DY, Repplinger D, Bargren A, Adler JT, Sippel RS, et al. Older age and larger tumor size predict malignancy in hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(10):2842–6.
  45. McDonald MP, Sanders LE, Silverman ML, Chan HS, Buyske J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors and results of surgical treatment. *Surgery.* 1996;120(6):1000–4; discussion 4–5.
  46. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Urist MJ, Spiro RH, Shah JP, et al. Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2616–25.
  47. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 19(11):1167–214.
  48. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1529–36.
  49. 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;27(6):751–6.
  50. Tuttle RM, Ross DS, Mulder JE. Differentiated thyroid cancer: Surgical treatment- UpToDate 2019
  51. Iacobone M, Jansson S, Barczynski M, et al. Multifocal papillary thyroid carcinoma– a consensus report of the European So-

- ciety of Endocrine Surgeons(ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(2):141–54.
52. (National Comprehensive Cancer Network. *Thyroid Carcinoma Version 2*. May 2017 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (2017).
  53. Lang, B. H. et al. A systematic review and metaanalysis of prophylactic central neck dissection on short- term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* 2013; 23,1087–1098.
  54. Viola, D. 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;100, 1316–132
  55. Wang, T. S., Cheung, K., Farrokh-yar, F., Roman, S. A. & Sosa, J. A. A meta- analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 20, 3477–3483 (2013).
  56. Hughes, D. T. & Doherty, G. M. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control* 2011;18,83–88.
  57. Wang, T. S., Evans, D. B., Fareau, G. G., et al. Effect of prophylactic centralcompartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg. Oncol.*2012;19, 4217–4222
  58. Carling, T. et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22, 237–244
  59. Cooper, D. S. et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16, 109–142
  60. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97: 418–428
  61. Ark N, Zemo S, Nolen D, et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17(1):145-55
  62. Ballantyne AJ. Resections of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. *Am J Surg.* 1994;168(6):636-9
  63. Serpell JW, Phan D. Safety of total thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2007;77(1-2):15-9.
  64. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998 Jul;22(7):718-24.
  65. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 1996 Jan;20(1):88-93.
  66. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):1529–36.
  67. Wilhelm, T. & Metzgi, A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy (eMIT): a prospective proof-of-concept study in humans. *World J. Surg.* 2011;35:543–551
  68. Anuwong, A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J. Surg.* 2016;40: 491–497.
  69. Duke, W. S. et al. Remote access robotic facelift thyroidectomy: a multi- institutional experience. *World J. Surg.*2017; 41:116–121.
  70. Kim, M. J. et al. Yonsei Experience of 5000 gasless transaxillary robotic thyroidectomies. *World J. Surg.* 2018;42:393–401.
  71. Lang, B. H., Wong, C. K. Et al. A systematic review and meta-analysis comparing surgically- related complications between robotic- assisted thyroidectomy and conventional open thyroidectomy. *Ann. Surg. Oncol.* 2014;21:850–861.
  72. Adam, M. A. et al. Robotic thyroidectomy for cancer in the US: patterns of use and short- term outcomes. *Ann. Surg. Oncol.*2014; 21:3859–3864.
  73. Anuwong, A., Kim, H. Y. & Dionigi, G. Transoral endoscopic thyroidectomy using vestibular approach: updates and evidences. *Gland Surg.*2017; 6:277–284.
  74. Chung, T. K. et al. Examining national outcomes after thyroidectomy with nerve monitoring. *J. Am. Coll. Surg.* 2014;219:765–770.
  75. Dralle, H. et al. Intraoperative monitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery. *World J. Surg.* 2008; 32:1358–1366.
  76. Brajcich, B. C. & McHenry, C. R. The utility of intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery. *J. Surg. Res.*2016;204:29–33.
  77. Pisanu, A., Porceddu, G., Podda, et al. Systematic review with meta- analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J. Surg. Res.*2014; 188:152–161.
  78. Barczynski, M., Konturek, A. & Cichon, S. Randomized clinical trial of visualization versus neuro-monitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 2009; 96:240–246.
  79. Dralle, H. et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310–1322.
  80. Henry, B. M. et al. The current state of intermittent intraoperative neural monitoring for prevention of recurrent laryngeal nerve injury during thyroidectomy:a PRISMA- compliant systematic review of overlappingmeta- analyses. *Langenbecks Arch. Surg.* 2017; 402:663–673.
  81. Fundakowski, C. E. et al. Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society consensus statement. *Head Neck* 2018;40:663–675.
  82. Terris, D. J., Chaung, K. & Duke, W. S. Continuous vagal nerve monitoring is dangerous and should not routinely be done during thyroid surgery. *World J. Surg.* 2015;39:2471–2476.
  83. Chandrasekhar, S. S. et al. Clinical practice guideline:improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013;148:1–37.

## Tiroid Kanser Cerrahisinde Boyun Diseksiyonu

■ Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ

### Özet

Diferansiye tiroid kanserlerinde boyun lenf nodlarına yüksek oranda bölgesel/rejyonel metastaz olur (%20-90). Bunların en az yarısı mikrometastazdır (<2mm), ve preoperatif olarak boyunda klinik olarak tespit edilebilmeleri mümkün olmadığından, gizli/okült metastaz olarak kabul edilirler. Başboyun bölgesi üst aerodigestif sistem skuamöz hücreli kanserlerinin aksine; tiroid kanserlerinde bölgesel okült metastaz, özellikle 55 yaş öncesinde, prognozu olumsuz etkilemez. Klinik olarak N+ olan hastalarda tedavi edici boyun diseksiyonu endikasyonu vardır. N0 hastalarda profilaktif/elektif lateral (II,II,IV bölgeler) boyun diseksiyonu endikasyonu yoktur, santral bölge (VI.) ise çok tartışmalıdır. Santral bölgede %40 lara varan okült metastaz olmasına rağmen ATA-2015 rehberi 4 cm altındaki tümörlerde profilaktik santral boyun diseksiyonunu önermemektedir. Ancak diğer bir grup otör, deneyimli ellerde kalıcı rekürren sinir paralizi (%0.5-1.4) ve hipokalseminin (%1-2) çok az olması nedeniyle rutin elektif santral bölge diseksiyonunu önermektedir. Her ne kadar bölgesel nüks oranı diseksiyon yapılanlarda %4, yapılmayanlarda %7 olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Sonuç olarak klinik olarak N+ tüm hastalarda tedavi edici boyun diseksiyonu yapılmalıdır. N0 boyunlarda ise 4 cm altındaki papiller kanserlerde tartışmalı, folliküler kanserler de elektif santral diseksiyon endikasyonu yoktur. Medüller kanserlerde her zaman santral bölge profilaktif boyun diseksiyonu endikasyonu vardır; lateral bölge ise tartışmalıdır.

## Boyun Fasiyaları ve Lenfatik Yapılar

Boyunda cilt altında önemli anatomik yapıları; büyük damarlar, sinirler ve adaleleri çevreleyen fasya tabakaları mevcuttur. Cilt altında boyunun tüm ön tarafını saran ince adale dokusu platizmadır; platizmanın hemen altında “Yüzeyel (süperfişiyel) Boyun Fasyası” yer alır. Boyunda daha derinde “Derin Boyun Fasya” (DBF) tabakası yer alır. Bu tabakanın Yüzeyel, Viseral ve Prevertebral olmak üzere 3 komponenti vardır. Bu tabakanın yüzeyel ve prevertebral fasiyaları arasında yer alan lenfatik yapılar, derin lenf nodu gruplarını oluşturur ve boyun diseksiyonunda çıkarılması hedeflenen dokulardır. Lenfatik yapılar; lenf nodları ve lenf damarlarından oluşur ve bunlar çoğunlukla yağlı fibrotik dokuların içinde yer alır. Boyun diseksiyonu (BD) sırasında lenfatik yapılar çıkarılırken, önemli damar ve sinirler de hassasiyetle korunur. Normal bir yetişkinde boyunda yaklaşık 300 kadar lenf nodu vardır ve bu lenf nodları da vücudun normal bağışıklık sistemi içerisindeki görevlerini yerine getirirler. Bu lenf nodlarının bir kısmı yüzeyel ve çoğunluğu derin yerleşimlidir. Yüzeyel olan lenf nodları yüz bölgesinde yer alır ve yüzeyel boyun fasyasının hemen altında; parotis çevresinde, bukkal bölgede, mandibula üstünde, ve post-auriküler bölgede yerleşir. Bu lenf nodlarına daha çok yüz cildinde yerleşen enfeksiyon ve tümörler direne olur. Derin grup lenf nodları boyunun derin fasya tabakaları arasında; internal juguler ven boyunca, submandibular bez etrafında, 11. sinir ve trakea etrafında yerleşir. Bu lenf nodlarına üst solunum yolu bölgesinin (larinks, oral kavite, nazofarinks, orofarinks, hipofarinks), tiroid bezinin ve tükürük bezlerinin enfeksiyon ve tümörleri direne olur (1).

## Boyun Damar ve Sinirleri

Boyunda çok önemli büyük damar yapıları (karo-tid arter, internal juguler ven) ve sinirler yer alır. Prevertebral fasyanın altında servikal ve brakial pleksuslar, frenik sinir yer alır. Yüzeyel ve prevertebral fasya arasında büyük damarlarla komşuluk halinde 9., 10., 11. ve 12. kraniyel sinirler ve servikal sensör sinirler yer alır. Bütün bu yapılar lenf nodları ve lenf damarları ile yakın ilişki içindedir, Boyun diseksiyonu sırasında bütün bu önemli

yapıların özenle korunması gereklidir. Ancak çok nadiren boyundaki tümör bu yapılara invaze ise rezeksiyonu düşünülebilir. Böyle durumlarda o yapının rekonstrüksiyonu da gerekebilir (2).

## Boyun Seviyeleri

Baş boyun bölgesindeki mukozal kanserler (larinks, oral kavite, orofarinks, hipofarinks) ve tiroid kanserlerinin herbiri boyunun belli bölgesindeki lenf nodlarına ilk basamak olarak metastaz yapma eğilimine sahiptirler. Bu kanserlerin boyun lenf nodlarına metastaz yapması bölgesel (rejyonel) metastaz olarak adlandırılır. Boyun lenfatik bölgeleri topografik olarak belli bölgelere ayrılarak değerlendirilir ve bunlar “seviye” olarak adlandırılır (3-6).

Boyunun heriki tarafında sağ ve sol olmak üzere temel olarak 5 boyun seviyesi yer alır. Ayrıca boyunun orta kısmında 6. ve 7. seviyeler de vardır (Tablo 1).

Birinci seviye submandibular bölge, 2-3-4. seviyeler lateral boyun, 5. seviye posterior boyun, 6.-7. seviyeler santral bölge olarak adlandırılır (Tablo 1) (Resim 1).

Tiroid kanserleri çoğunlukla santral bölgeye, daha nadiren lateral boyuna metastaz yapabilir. Larinks kanserleri lateral boyuna (seviye 2-3-4), oral kavite kanserleri supraomohyoid bölgeye (seviye 1-2-3), nazofarinks kanserleri posterior boyuna (seviye 5) ilk basamak olarak metastaz yaparlar.

## Lenf Nodu Büyümesi Sebepleri

Boyun bölgesinde lenf nodu büyümesi en çok enfeksiyonlara bağlı görülür ve klinik pratikte bu durum lenfadenit şeklinde değerlendirilir. Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonları, yetişkinlerde diş apseleri en sık sebeplerdir. Enfeksiyonlara bağlı lenf nodu büyümelerinde hikaye birkaç günlük veya haftalıktır, genellikle ağrı-hassasiyet ve ateş eşlik edebilir. Yetişkinlerde özellikle 40 yaş üstünde 2 haftayı geçgin, ağrısız, sert fikse kitleler aksi ispat edilene kadar malign kabul edilirler. Bu maligniteler baş boyun bölgesinde yerleşen kanserlerin bölgesel veya rejyonel lenf nodu metastazlarıdır. Bu bölgede en

**Tablo 1** Boyun Derin Lenfatik Yapıları İçin, Topografik Boyun Seviyeleri ve Sınırları

Boyun Seviyeleri	Seviye ismi	Sınır I	Sınır II	Sınır III-IV
I	Submandibüler	Mandibula kenarı	Digastrik adale arka karnı	Digastrik adale ön karnı
II	Üst juguler	Digastrik adale arka karnı	Hyoid kemik hizası	SKM adale ön ve arka kenarları
III	Orta juguler	Hyoid kemik hizası	Krikoid hizası	SKM adale ön ve arka kenarları
IV	Alt juguler	Krikoid hizası	Klavikula	SKM adale ön ve arka kenarları
V	Posterior boyun	SKM adale arka kenarı	Klavikula	Trapez adale ön kenarı
VI	Santral bölge	Hyoid kemik	Suprasternal çentik	Heriki karotid arter arası
VII	Üst mediasten	Suprasternal çentik	Innominat art.	-

Not: Innominat arter (brakiosefalik arter) sağ boyunda klavikula medial bölüm arkasında sağ carotid kominis arter ve sublakvyen arter birleşip innominate arter olarak trakeayı çaprazlar ve mediastende inip arkus aortaya dökülür.

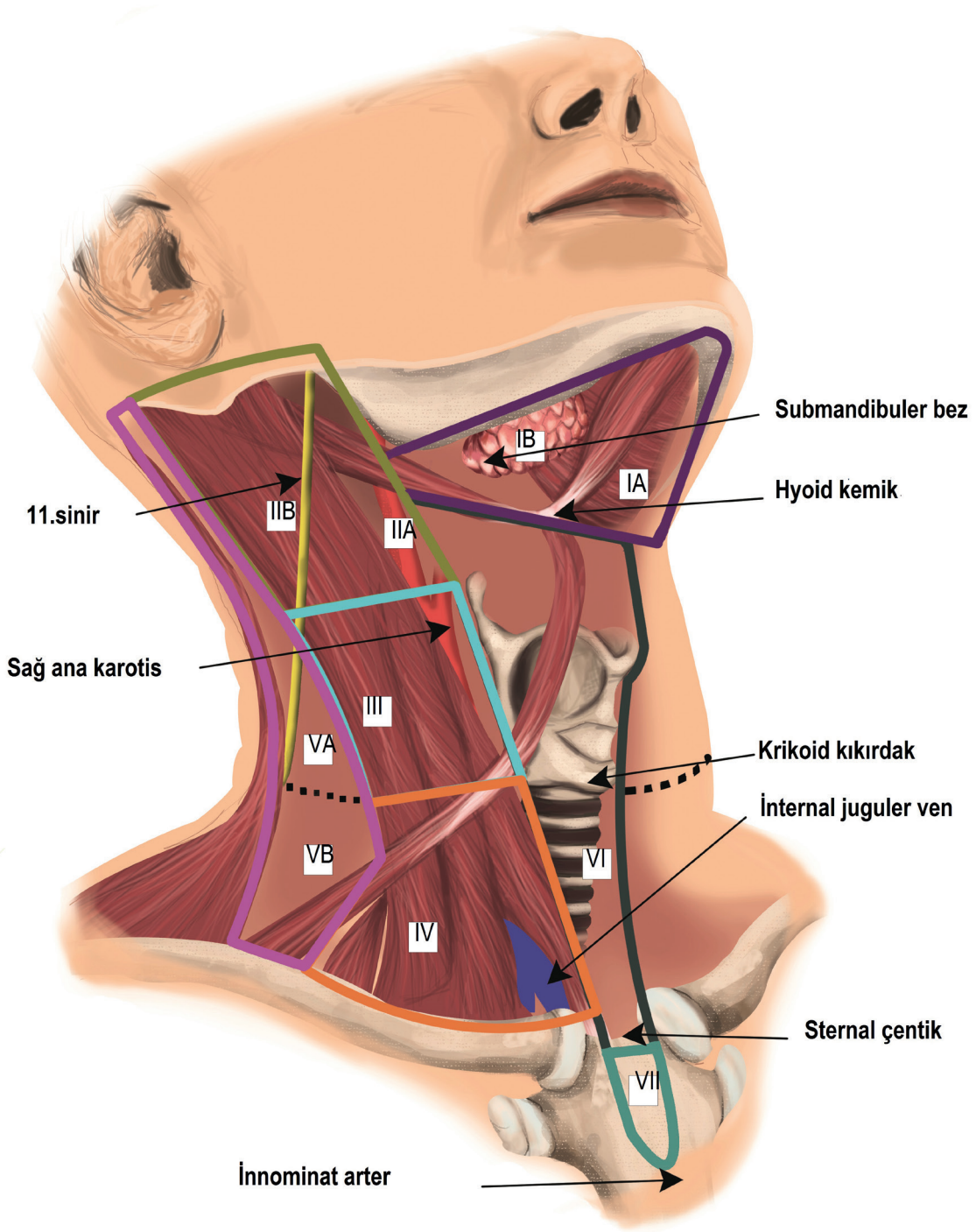
sık görülen kanser tiroid kanserleridir, ve bunlar daha çok santral bölgedeki lenf nodlarına mikrometastazlar yaparlar. Tiroid kanserleri daha nadir olmakla beraber lateral lenf bezlerine de metastaz yapar. Tiroid kanserleri en sık santral bölgeye metastaz yaptıklarından bunun klinik olarak farkedilir hale gelmesi oldukça zordur. Bu nedenle tiroid kanserli hastaların lateral boyunda şişlik şikayeti veya lenf nodu büyümesi ile başvurma oranları azdır.

Tiroid kanserlerinden sonra ülkemizde görülme sıklığına göre larinks, oral kavite, nazofarinks, tükrük bezi, hipofarinks ve orofarinks kanserleri boyun lenf nodlarına metastaz yapabilirler. Çocukluk çağında neoplastik yapılara bağlı lenf nodu metastazı yok denecek kadar azdır. Ancak çocuklarda yine çok nadiren bazı primer neoplazmlar boyunda kitle şeklinde ortaya çıkabilir. Yetişkinlerde daha çok olmakla beraber, ergenlik çağındaki çocuklarda boyun maligniteleri içinde lenfoma da önemli bir yer tutar. Malignite dışında bazı spesifik enfeksiyonlar (Tüberküloz, Tularemia, Kedi tırmığı hastalığı) ve hastalıklar da (Sarkoidoz, Wegener granülomatozu) boyun lenf nodu büyümelerinin ayırıcı tanısında yer alır.

## Boyun Lenf Nodu Büyümesi Değerlendirilmesi

Boyun lenf nodları muayenesinde inspeksiyon ve palpasyon çok önemlidir. Böylece lenf nodunun lokalizasyonu, büyüklüğü, kıvamı, yapışıklığı ve hassasiyeti değerlendirilir. Yetişkin bir hastada özellikle malign bir lenf nodu büyümesi söz konusuysa; olası bir baş boyun kanseri primer tümörünü belirlemek açısından, endoskopları da kullanarak, iyi bir KBB muayenesi yapılması çok önemlidir. Bu muayene sonucunda primer bir baş boyun kanseri tespit edildiyse; kontrastlı MR veya BT çekilmesi gerekir. Bu şekilde hem primer tümör hem de boyundaki lenf nodları değerlendirilir; büyüyen lenf nodunun durumuna göre metastatik olup olmadığına karar verilir. Lenf nodunun büyüklüğü, sınır düzensizliği, kontrast tutulumu bize önemli fikirler verir. Bu incelemelerde lenf nodunun metastatik olduğu açıksa boyun ultrasonu yapmaya gerek yoktur, bazen MR veya BT de çok büyümemiş ve sadece şüpheli olan lenf nodları için ultrason incelemesi yaptırılabilir. Lenf nodunun şekli (oval mi ? yuvarlak mı?), yağlı hilusu, ekojenite değerlendirilir. Eğer oval şekilde ise, kenarları düzenliyse, izoekoikse ve yağlı hilusu varsa





**Resim 1:** Boyunun derin lenf nodları açısından topografik haritalaması (I.-VII. bölgeler)

uzun aksı 3 cm e kadar varsa da lenf nodu büyük olasılıkla reaksiyoner yani benignidir. Yuvarlak şekil, hipo veya hiperekojenite (tiroid papiller ca), kalınlaşmış korteks, yağlı hilusun kaybı, nekroz, sınır düzensizliği, >3 cm den büyük çap (bazen 1 cm lik lenf nodu da metastatik olabilir, çap büyüdükçe malignite veya spesifik hastalık olasılığı artar), kistik dejenerasyon ve mikrokalsifikasyon (tiroid papiller ca metastazı) maligniteyi düşündürür. Eğer primer tümör tiroidde yerleşmişse öncelikli görüntüleme yöntemi yüksek rezolüsyonlu ultrason incelemesidir. Bu inceleme sırasında lateral boyun lenf nodları da değerlendirilmelidir. Ultrason incelemesinin diğer bir avantajı da, birlikte güvenilir bir şekilde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmesidir. Şüpheli durumlarda, eğer tedavinin akışını etkileyecekse lenf nodunun naturü hakkında emin olmak için iğne biyopsisi yapılabilir.

Baş boyun mukozal kanserli veya tiroid kanserli bir hastada; tedavi öncesi yapılan muayene ve radyolojik incelemeler sonucunda boyunda büyümüş/metastatik bir lenf nodu tespit edilemezse TNM sınıflandırmasına göre N0, tespit edilirse N+ olarak değerlendirilir. Bu TNM sınıflandırması klinik bir sınıflandırmadır ve baş boyun kanserlerinde genel olarak tedavi öncesi klinik sınıflandırma kullanılır. Tiroid kanserlerinde ise postoperatif olarak patoloji raporuna göre yapılan patolojik TNM kullanılır.

## Boyun Diseksiyonları Tanım ve Sınıflandırma

Boyun diseksiyonu; yüzeysel boyun fasyası ve prevertebral fasya arasındaki lenf nodları, yağlı ve fibrotik dokular içinde yer alan lenfatik damarların kompartmantal (seviyeler halinde) olarak çıkarılmasıdır. Hedef olan boyun seviyesindeki tüm lenf nodu ve lenfatik yapılar kompartman halinde çıkarılırken; büyük damarlar, kranial sinirler, brakial ve servikal pleksuslar korunur. Kompartman olarak diseksiyon yapılırken belirli bir boyun bölgesindeki tüm lenfatik yapılar bütün halinde çıkarılır, lenf nodlarının ayıklanıp çıkarılması ise kesinlikle kabul edilir bir yöntem değildir.

Boyun diseksiyonları ile ilgili, tanımlandığından günümüze yöntem ve amaçtaki gelişmelere paralel olarak, çeşitli sınıflandırmalar kullanılmıştır. 1990'lı yıllarda Amerikan Baş Boyun Kanseri Derneği nin kabul ettiği uzlaşma raporlarına paralel olarak klinik pratikte kolaylıkla uygulanabilecek bir yaklaşım kullanılabilir (3-6). Bu anlamda boyun diseksiyonları 2 temel grupta sınıflandırılabilir. Pratik uygulamada bir boyun diseksiyonunu tam ve doğru olarak tanımlamak için heriki gruptan da bir tanımlama seçmek gereklidir.

**1. Onkolojik sınıflandırma;** boyunun başlangıçta N0 veya N+ olmasına göre tedavinin amacına yönelik bir sınıflandırmadır. N+ boyunlarda zaten tedavi amaçlı boyun diseksiyonu uygulamak gereklidir ve bu amaçla yapılan diseksiyonlar tedavi edici (theurapathic) olarak isimlendirilir. N0 boyunlarda ise olası gizli (okült) metastazlar için de bazı durumlarda boyun diseksiyonu yapmak gerekebilir ve bu diseksiyonlar elektif (profilaktik) olarak isimlendirilir.

- i. Tedavi edici (therapeutic) B.D.; N+ boyunlar
- ii. Profilaktif (elektif) B.D.; N0 boyunlar

**2. Cerrahi sınıflandırma;** boyunda tanımlanmış olan lenf nodu bölgelerinin ne kadarının boyun diseksiyonu kapsamında yer alacağına göre isimlendirilir. Boyunda 5 lenf nodu bölgesinin tamamının çıkarılması kapsamlı (komprehensif) boyun diseksiyonu olarak isimlendirilir. En fazla 4 ve en az 1 bölgenin çıkarılmasını içeren boyun diseksiyonları ise selektif olarak isimlendirilir.

**i. Kapsamlı (komprehensif):** Günümüzde sadece N+ boyunlarda tedavi edici (therapeutic) amaçlı uygulanmaktadır. I-V bölgelerin tamamı çıkarılır, ve bu başlık altında iki temel ameliyat (herikisinin de bazı modifikasyonları olabilir) sıralanabilir. Kapsamlı boyun diseksiyonunun klasik tanımı içerisinde VI. bölge yer almaz, eğer yer alırsa genişletilmiş kapsamlı boyun diseksiyonu olarak adlandırılır.

- Radikal boyun diseksiyonu 1900 lü yıllarda ilk tanımlanmış, klasik ve kapsamlı en radikal boyun diseksiyonudur. I-V bölgelerin yanısıra; internal juguler ven, SKM adale, 11. sinir de çıkarılır. Günümüzde oldukça az

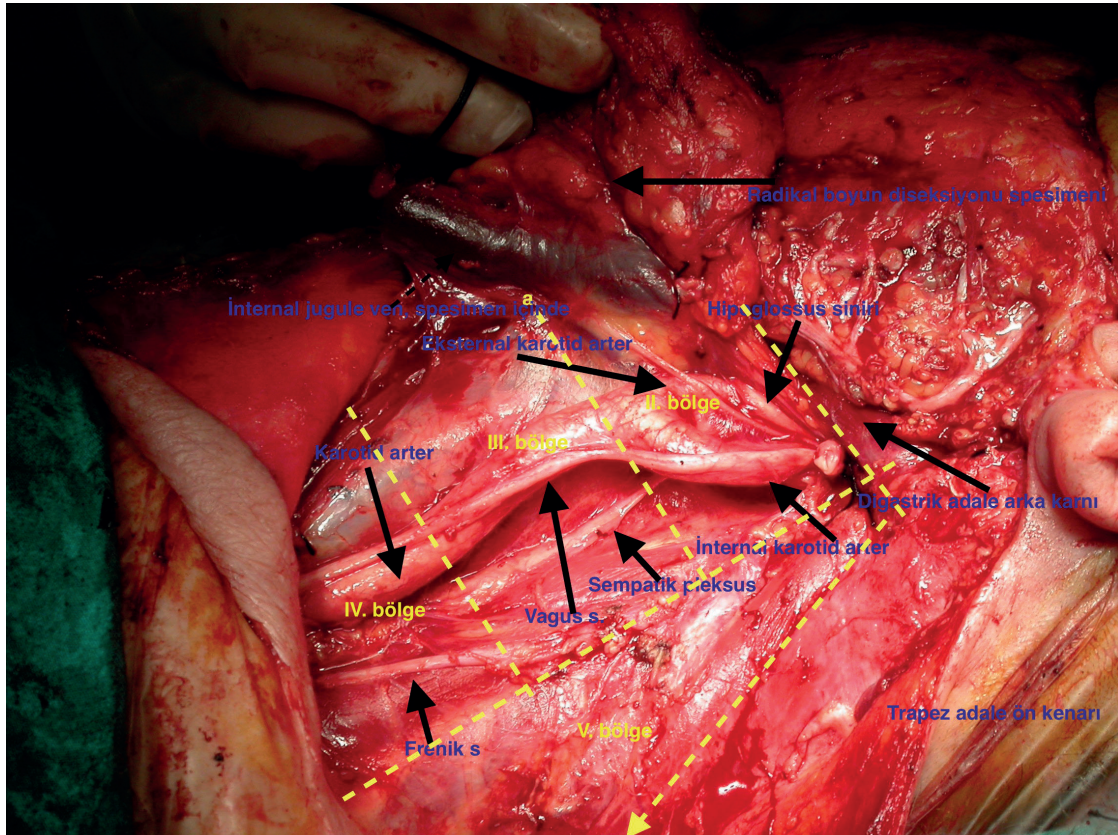
kullanılmaktadır. Sadece bahsedilen yapılar invaze ise uygulanmaktadır. Boyundaki hastalığın durumuna göre bazen önemli yapıların da çıkarılması gerekebilir. Karotid arter, bra-kiyal pleksus, vertebral korpuslar, paraspinal adaleler, boyun cildi ve oksipital bölge yapılarının çıkarılması söz konusu olabilir. Bu durum yine genişletilmiş (extended) radikal boyun diseksiyonu olarak adlandırılır (Resim 2).

- Modifiye radikal boyun diseksiyonu; internal juguler ven, SKM adale, 11. sinir korunurken I-V bölgeler çıkarılır. Günümüzde tedavi edici olarak N+ boyunlarda yaygın olarak uygulanmaktadır. Böylece yüzde ödem, omuz düşüklüğü ve ağrısı, kozmetik deformite gibi morbiditeler gelişmez.

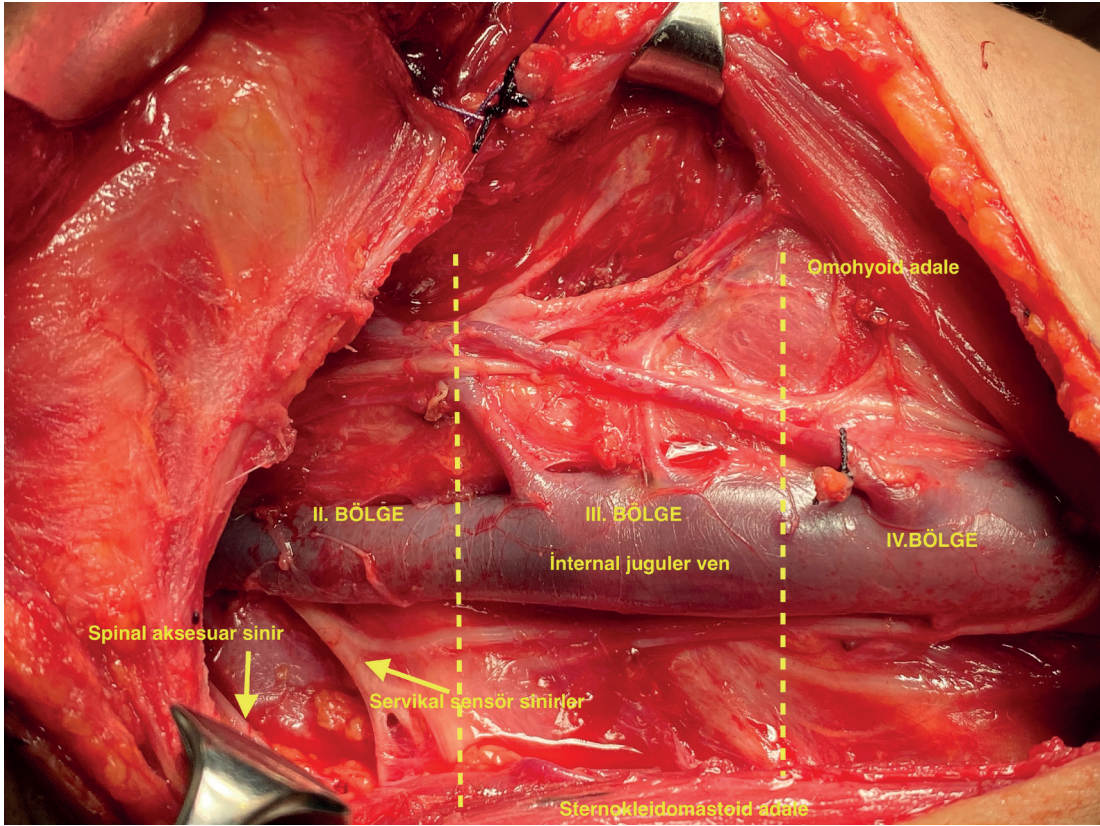
**ii. Selektif:** Günümüzde N0 boyunlarda ise profilaktif (elektif) amaçlı olarak selektif boyun diseksiyonları uygulanmaktadır. En az bir en fazla 4 boyun bölgesi çıkarılmaktadır ve buradaki amaç okült metastaz ihtimali için diseksiyon yaparken morbiditeyi en aza indirmektir. Primer tümörün yerleşim yerine göre çıkarılacak bölgeler deği-

şebilir. Örneğin larinks kanserleri için II, III, IV. bölgeler, oral kavite kanserleri için I, II, III. bölgeler çıkarılırken; tiroid kanserleri için VI. bölgenin çıkarılması yeterli olacaktır. Burada amaç primer tümörün lokalizasyonuna göre metastazın en çok olabileceği bölgelerin çıkarılmasıdır. Önemli retrospektif çalışmalara dayanarak farklı lokalizasyonlarda yerleşen baş boyun primer tümörlerinin metastaz yapma olasılığı en yüksek bölgeler belirlenmiştir (5,6). Son yıllarda selektif boyun diseksiyonları isimlendirmesinde çıkarılan bölgelerin numaraları kullanılmaktadır. Klasik tanımlamada ise aşağıdaki gibi isimlendirmeler de kullanılmaktadır (4)

- Lateral B. D. (II, III, IV); larinks, hipofarinks, orofarinks tümörleri (Resim 3)
- Supraomohyoid B. D. (I, II, III); oral kavite tümörleri
- Posterolateral B. D. (II, III, IV, V); parotis tümörleri
- Santral B. D. (VI); tiroid tümörleri



**Resim 2:** Radikal boyun diseksiyonu (Sol boyun): İnternal juguler ven, sternokleidomastoid adale ve spinal aksesuar sinir (11. Sinir) dahil olmak üzere I-V bölgelerin çıkarılmış olduğu sol radikal boyun diseksiyonu.



**Resim 3:** Lateral boyun diseksiyonu (Sağ boyun): Internal juguler ven, sternocleidomastoid adale ve spinal aksesuar sinir (11.sinir) korunarak II, III, IV bölge lenfatik yapıları tamamen çıkartılmıştır. T2 dil kanseri olan bir hastada profilaktif (elektif) amaçlı selektif bir diseksiyon yapılmıştır. Tiroid kanserinde lateral boyunda metastaz olduğunda teröpatik amaçlı olarak da lateral boyun diseksiyonu uygulanabilir.

## Tiroid Kanserleri ve Boyun Metastaz Paternleri

Tiroid kanserleri WHO 2017 dikkate alınarak histolojik olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (7).

1. İyi diferansiye tiroid kanserleri
  - Papiller kanser ve varyantları
  - Folliküler kanser
  - Hurthle hücreli kanser
2. Medüller tiroid kanseri
3. Az diferansiye tiroid kanseri
4. Anaplastik kanser

Tiroid kanserlerinin önemli bir kısmı bölgesel yani rejyonel lenf nodu metastaz yaparlar. Folliküler kanserlerin bölgesel metastaz olasılığı oldukça düşüktür. Papiller kanserde boyun metastaz oranı çok yüksektir; %20-50 oranında görülebilir (8-13). Bu oran mikrometastazlar da

dikkate alınınca %90 lara kadar çıkabilir (14-17). Hurthle hücreli kanserler ve medüller kanserler boyun metastazı yaparlar.

Tiroid kanserleri öncelikle santral bölge (VI. seviye) lenf nodlarına metastaz yaparlar ve bu nedenle santral bölge sentinel lenf nodu olarak kabul edilir. Genellikle lateral boyuna santral bölgeye metastaz yaptıktan sonra gider ve santral bölgede metastaz varlığı lateral boyuna metastaz olasılığını yaklaşık 7.5 kat artırır (18). Lateralde en çok III ve IV. bölgelere gider. Ancak bazı durumlarda, üst pol tümörlerinde, direkt lateral boyuna ve özellikle II. ve III. bölgelere gidebilir (skip metastaz) (19).

Daha önce de bahsedildiği gibi lenf nodu metastazlarında iki ayrı durum söz konusudur; birincisi okült yani gizli, ikincisi ise aşikar metastazdır. Gizli lenf nodu metastazlarının büyük kısmı histopatolojik olarak milimetrik boyuttadır. Histopatolojik olarak 2 mm ve altındaki lenf

nodları mikrometastaz olarak kabul edilmektedir (20). Üst aerodigestif sistem mukozasından kaynaklanan, skuamöz hücreli kanserlerde (larinks, oral kavite, orofarinks) muhtemel gizli metastazların da tedavi edilmesi hayati öneme sahiptir. Bu nedenle bazı durumlarda; ileri T, lokalizasyon vb özelliklere göre N0 boyunlar boyun diseksiyonu ve/veya radyoterapi ile tedavi edilir. Bu durum lokal nükslerin ve rejyonel önlenmesi dolayısıyla survi açısından çok önemlidir. Diferansiye tiroid kanserlerinde ise N0 boyunların tedavi gerekliliği tartışmalıdır. Çünkü gizli lenf nodu metastazlarının aşikar hale gelip, rejyonel/bölgesel nüks sebep olma olasılığı çok düşüktür (%7-8)(21). Bu nedenle lateral boyunda yerleşen ve malign özellikler taşımayan lenf nodları için elektif boyun diseksiyonu yapmaya gerek yoktur.

### Tiroid Kanserlerinde Profilaktik Boyun Diseksiyonları

N0 boyunlu diferansiye tiroid kanserlerinde; profilaktif lateral (II,III,IV) boyun diseksiyonu endikasyonu yoktur, santral (VI) diseksiyon ise tartışmalıdır. ATA 2015 rehberine göre (madde 36); VI. bölgede N+ ise tedavi edici santral bölge diseksiyonu yapılmalıdır (kuvvetli öneri)(22). Altıncı bölge N0 olduğunda; primer tümör T3-4 ise, veya lateral bölge N+ ise profilaktik santral bölge diseksiyonu yapılmalıdır (zayıf öneri). Folliküler kanserin lenf nodu metastazı yapma olasılığı düşüktür. Primer tümör folliküler kanser veya T1-2 papiller kanserse profilaktif santral diseksiyona ihtiyaç yoktur (kuvvetli öneri). Medüller tiroid kanserinde ise primer tümörün boyutuna bakmadan profilaktif santral boyun diseksiyonu önerilir, lateral elektif boyun diseksiyonu ise tartışmalıdır.

Okült metastaz oranı yüksek olduğu bilinmesine rağmen; mevcut mikrometastazların survi ve prognoz üstüne olumsuz etkisi olmadığı da bilinmektedir. Bu nedenle rutin elektif santral boyun diseksiyonu önerilmemektedir. Elektif santral boyun diseksiyonunda mikrometastaz tespit edildiğinde hastalar N1a olarak kabul edilmekte; 45 yaş altında evre I, 45 yaş üstünde ise evre III olarak sınıflanmaktadır (TNM sınıflaması AJCC-2009/2017)(2017 de 55 yaş sınır kabul edildi). Bu durumda adjuvant RAI tedavisi tartışması ortaya

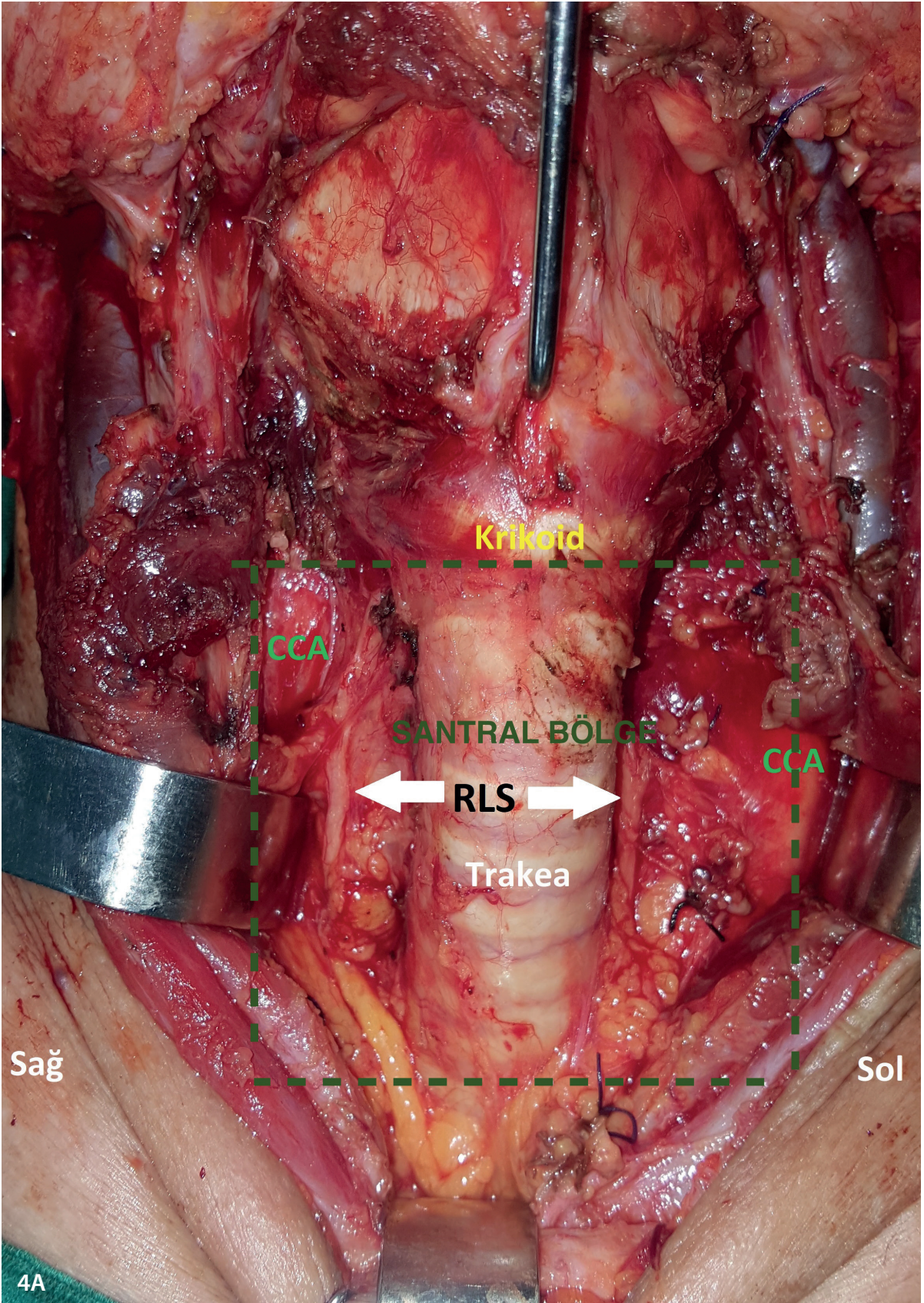
çıkılmaktadır. Bazı otörler lenf nodlarının çıkmasını küratif olarak kabul edip RAI önermezken, bazıları ise evre yükseldiği için RAI önermektedirler (23-25). Orta hat boyun diseksiyonu yapılmamış olanlarda mikrometastaz var olmuş olsa da, bu hastalar daha erken TNM sınıfında yer almakta ve adjuvant RAI veilmemektedir. RAI endikasyon ve uygulamaları açısından bakıldığında bu durum biraz paradoksal görünmektedir. SBD yapılarak mikrometastazlı lenf nodlarının çıkarılmış olması, diseksiyon yapılmayıp olası mikrometastazlı lenf nodlarının hastada kalmış olma durumundan daha olumsuz olarak kabul edilmektedir. Diğer taraftan elektif santral boyun diseksiyonu yapılması rejyonel nüks oranını azaltacaktır, ancak anlamlı derecede bir fark olmadığından bunun klinik önemi tartışmalıdır. Onbir çalışma ve 2318 hastayı içeren bir meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; papiller tiroid kanseri tanısıyla total tiroidektomi ve profilaktif santral boyun diseksiyonu yapılanlarla sadece total tiroidektomi yapılanlar karşılaştırıldığında rejyonel rekürrens sırasıyla %4.7 ve %7.9 olarak tespit edilmiştir (21). SBD yapıldığında bölgesel nüksler azalmaktadır. Ancak fark anlamlı değildir.

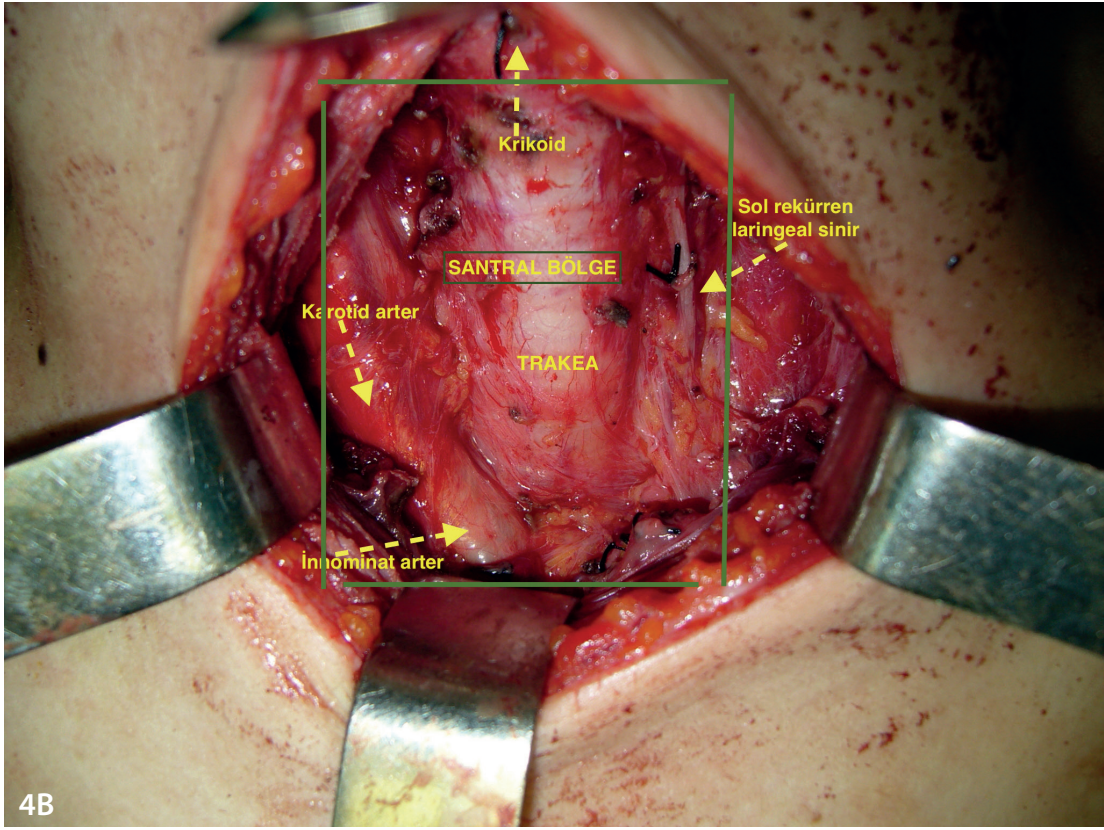
Santral boyun diseksiyonu (SBD) klasik tanımlamasında hyoid ve sternal çentikle heriki karotid arter arasında yerleşen bölge hedef alınmaktadır. Elektif boyun diseksiyonunun bu kadar tartışmalı olmasındaki en önemli konu morbiditesidir; hipokalsemi ve rekürren sinir yaralanması en önemli komplikasyonlardır. Bazı otörler; total tiroidektomiye SBD eklenmesinin bu komplikasyonları belli bir oranda artırdığını iddia ederken bazı otörler ise tecrübeli ellerde önemli bir artış olmadığını savunmaktadırlar. Bizim düşüncemize ve deneyimlerimize göre de bu komplikasyon oranlarında artış olmamaktadır. Bilindiği gibi tiroidektomi ameliyatı yaklaşık 100 yıldır yapılmaktadır. Günümüzde cerrahi deneyim çok artmış ve buna paralel olarak da komplikasyon oranları ciddi derecede düşmüştür. Ancak deneyim ve tekniğe bağlı olarak halen bu komplikasyonlar görülmektedir. Tiroidektomi tekniğinde 2 temel yaklaşımdan söz edilebilir. Birincisi ve daha eskiden gelen yöntemde rekürren sinirler bulunmaz; tiroid kapsülüne yakın ve sinirden uzak duvarlar sinirler korunmaya çalışılır. Subkapsüler

teknik olarak da adlandırılan bu yöntemde Berry ligamanı civarında 1 gr kadar yaklaşık 1-2 cm<sup>3</sup> lük tiroid bezi bırakılmak zorunda kalınabilir. Böylece Berry ligamanı, rekürren sinir ve tiroid bezi yapışıklıkları mevcutsa sinire zarar verilmemiş olur. Bu yöntemde rekürren sinir bulunmamış ve takip edilmemiş olduğu için yapışıklık sözkonusu olduğunda sinir riski çok artacağından, en güvenlisi bir miktar tiroid dokusu bırakmaktır. Bu şekilde yapılan tiroidektomi totale yakın tiroidektomi yöntemidir. Bu yöntemde, sinir hiç bulunmamış olduğundan orta hat diseksiyonu yapılmak istendiğinde sinir açısından yine önemli risk olacaktır. İkinci ve günümüzde daha popüler olan tiroidektomi tekniğinde ise heriki tarafta rutin olarak rekürren sinirler mutlaka bulunup takip edilir, Berry ligamanı bölgesinde yapışıklık olsa bile sinir itina ile korunup tiroid dokusu tamamen çıkarılır. Böylece sinir görülerek korunurken tam total tiroidektomi veya tam lobektomi yapmak mümkün olabilmektedir. Bu yöntemde sinir zaten elimizin altında iken orta hat diseksiyonu sırasında sinire fazladan zarar verme olasılığı çok düşüktür. Paratiroid bezleri açısından baktığımızda ise; birinci teknik daha güvenlidir. Çünkü siniri korumak için bırakacağımız tiroid bezinin altında üst paratiroid bezi de korunmuş olacaktır. İkinci teknik te ise paratiroid bezi damarıyla birlikte korunarak tiroid bezinden diseke edildiğinde; bezde geçici iskemiye bağlı yine geçici fonksiyon bozukluğu görülebilir. Total tiroidektomi sırasında hemen her zaman heriki üst paratiroid bezi görülüp korunur. Alt paratiroid bezlerinde ise çoğunlukla sadece biri, daha nadiren ise ikisi birlikte görülebilir. Bunun nedeni alt paratiroid bezlerinden birinin farklı bölgelerde yerleşmiş olma olasılığıdır (üst mediaten, timus içi, tiroid bezi içi, retro-öfageal vb). Santral boyun diseksiyonu yapıldığında gerçekten riske atılan bezler alt paratiroid bezleridir. Çünkü bu diseksiyonun hedef bölgesinde esas olarak alt paratiroid bezler yer alır. Her ne kadar SBD klasik tanımlamasında hyoid kemikten sternal çentiğe kadar olan alan olarak tarif edilmiş olsa da, pratik olarak krikoid seviyesi üstünde diseksiyon yapılmaz. Krikoid seviye hizasında başlanan diseksiyon inferiora doğru innominat artere kadar uzatılır; yani VII. bölge lenfatik yapıları da spesimene dahil edilir (**Resim**

4A, 4B). Zaten bilindiği gibi tiroid bezi ile ilgili santral bölge lenf nodları daha çok prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal, olarak rekürren sinir boyunca ve derininde yerleşmiştir. Bu lenf nodları innominat artere kadar yani VII. bölgeye de uzanmaktadır. Bu şekilde yaklaşıldığında üst paratiroid bezleri santral diseksiyon alanı dışında kalmakta ve böylece fazladan bir riske girmemektedir. Alt paratiroid bezlerinden damarıyla korunmuş olanlar ise SBD sırasında damarları ile birlikte laterale alınabilirse zarar görme olasılığı düşüktür. Hall CM ve arkadaşları SBD yapılan 266 hastada geçici ve kalıcı sinir paralizi oranlarını %3.4 ve %0.4 olarak; kalıcı hipokalsemi oranını ise %1.5 olarak vermiştir (26).

Profilaktif santral boyun diseksiyonunda; morbiditede bir artış olmuyorsa, diseksiyon yapılmasının ameliyat zamanını 30-60 dk kadar uzatması dışında bir olumsuzluğu yoktur. Tiroid mikrokanserlerinde tiroidektomi ve lobektomi tartışmasında durum farklıdır. İyi bir ultrasonografi ile karşı lobun normal olduğuna karar verirsek, lobektomi ile mevcut hastalığı tamamen ortadan kaldırmış oluyoruz. Böyle bir durumda karşı tiroid lobunun çıkarılmasının tedaviye herhangi bir katkısı olmayacaktır. Eğer böyle bir durumda total tiroidektomi yapılırsa öncelikle bir endokrin organını tamamen rezeke etmiş oluyoruz. Lobektomi yapılan hastaların %70-80 i uzun dönemde ötiroid kalabilmekte ve hormon replasmanına gerek olmamaktadır. Hormon replasmanı güvenilir bir yöntem olmakla birlikte; total tiroidektomi ile tiroid bezinin belki de bugün için bilmediğimiz fonksiyonlarını da bitirmiş oluyoruz. Bu nedenle lobektomi savunulduğu, sinir ve paratiroid bez komplikasyonlarının azalacağı da dikkate alınarak, oldukça önemli bir noktada durmaktadır. Gerçekten iyi seyretme olasılığı çok yüksek olan mikrokanserler için bir endokrin organın tamamen alınması günümüzde çok kabul edilir görünmemektedir. Santral bölge diseksiyonu bu açıdan bakıldığında hiçbir organ kaybına sebep olmamakta ve herhangi bir replasmanı gerektirmemektedir. Bu nedenle santral bölge lenf nodlarına bizim klinik yaklaşımımız ATA 2015 rehberine göre daha farklı ve bu konuda daha aktif hareket eden gruplar gibidir. Biz lobektomi yaparsak dahi o tarafta ki lenf nodlarına şu şekilde





**Resim 4: A,B:** Santral bölge diseksiyonu; Krikoid altında ve heriki karotid arter arasında kalan VI. bölge ve VII. bölge diseke edilmiş.

yaklaşıyoruz; 1 cm altındaki tiroid kanserleri için o tarafa santral bölge eksplorasyonu, 1 cm üstündeki tümörler için ise o tarafa santral bölge diseksiyonu yapıyoruz. Bu şekilde o taraftaki tüm cerrahi işlemlerimizi tek seferde bitiriyor ve bir nüks durumunda morbiditesi daha yüksek olan revizyon cerrahisine gerek kalmamış olmaktadır. Bu yaklaşım bugün için tartışmalıdır ancak, düşük morbidite ve yüksek onkolojik güvenilirlik açısından, geçerlidir.

### Tiroid Kanserlerinde Tedavi Edici (Terapötik) Boyun Diseksiyonları

Boyunda aşikar lenf nodu metastazı varlığı; muayene ve ultrason değerlendirmesi ile belirlenir. Klinik olarak bu hastalar N+ olarak sınıflandırılır; 2017 AJCC TNM sınıflandırmasına göre VI. bölgede metastatik LAP N1a, lateral boyunda tespit edilenler ise boyutuna, sayısına ve iki taraflı olmasına bakmadan N1b olarak sınıflandırılır. Yine 2017-AJCC sınıflanmasına göre N+ liğin klinik

önemi 55 yaş üstündedir (daha önce 45 yaş üstüydü). Ellibeş yaş altı N1a ve N1b hastalar TNM evre I olarak sınıflandırılır; dolayısıyla doğru ameliyat ve tedaviyle bu hastaların prognozu çok iyi seyreder. Ancak 55 yaş üstündeki hastalarda klinik seyir ve prognoz olumsuz yönde etkilenebilir.

Lenf nodunun metastatik potansiyelini değerlendirmede deneyimli bir endokrinolog/ radyologun yaptığı yüksek rezolüsyonlu bir ultrason incelemesinin rolü çok büyüktür (27-29). ATA 2015 e göre malignite veya kuşkusu için tiroidektomiye giden her hastada boyun lateral ve santral lenf nodları ultrasonla mutlaka değerlendirilmelidir (madde 32-kuvvetli öneri)(22). Hipo/hiperekojenite, yağlı hilus kaybı, mikrokalsifikasyon, artmış periferik vaskülarite, kenar düzensizliği, artmış boyut ve yuvarlak şekil metastazı düşündürür. Oval şekilli olup 25-30 mm ye kadar reaksiyoner lenf nodları olabilir. Ayrıca lenf bezinde kistik değişiklik ve nekroz bulunması da önemli olumsuz kriterlerdir. Spesifitesi en yüksek olan bulgu mikrokalsifikasyondur. Ultrasonla %20-30 oranında



şüpheli lenf nodları yakalanır ve %20 hastada tedavi planı değişir (30-33). Ancak ultrasonla yakalananlar cerrahi sırasında görülenlerin yarısı kadardır. Çünkü tiroid bezi lenf nodlarını örter. Şüpheli durumlarda ince iğne biyopsisi ile hem sitolojik inceleme, hem de tiroglobulin yıkama değerleri kesine yakın tanı koydurur. ATA 2015'e göre 8-10 mm ve daha büyük şüpheli lenf nodlarında iğne biyopsisi yapılmalıdır (madde 32-kuvvetli öneri). Lenf nodunda iğne biyopsisi ile tümör morfolojisinde ve/veya normal morfolojide tiroid dokusu görülmesi veya tiroglobulin yıkamanın pozitif olması kesin tanı koydurur. Ancak tiroid bezinin yerinde olduğu durumlarda; tiroid bezine yakın lenf nodlarında veya tiroid bezinin yumrular şeklinde çevresine doğru yaptığı benign tiroid dokusu içeren büyümeler (bazen esas tiroid bezine olan ince bağlantısı ultrasonla görülmeyebilir), yanlış pozitif durum yaratabilir. Burada ultrason incelemesi ve biyopsiyi yapan klinisyenin deneyimi çok önemlidir. Sitoloji ve tiroglobulin yıkaması neticesi yanlış negatif de olabilir. Genellikle ulaşması zor lokalizasyonda ve 1 cm altındaki lenf nodlarında bu durum görülebilir.

Yukarıdaki işlemlerde N+ olduğu tespit edilen hastalarda cerrah boyun diseksiyonundan önce kontrastlı BT veya MR istemelidir. Bu görüntülemeler, cerrahın diseksiyon sınırlarını ve metastatik lenf nodlarının önemli boyun yapıları ile olan ilişkisini tespit etmesi açısından çok önemlidir. Ayrıca ultrasonla retrofaringeal, parafaringeal, infraklaviküler ve mediastinal lenf nodlarının tespit edilmesi mümkün değildir. ATA 2015 e göre BT veya MR ın kontrastlı madde ile çekilmesine bir engel yoktur. ATA 2015-Madde 33; İleri primer tümör ve büyük/çok sayıda lenf nodu metastazı varsa, ultrasona ek olarak kontrastlı BT veya MR çekilmesi uygundur (kuvvetli öneri). Kontrastlı madde büyük vasküler yapıları belirginleştirdiği gibi tumor ve lenf nodu metastazları kontrast tutacağından dolayı; tumor yayılımı ve metastatik lenf nodları açısından çok değerli bilgiler verir. Bu avantaj, tüm vücut sintigrafisi ve radyoaktif tedaviyi etkileyip geciktireceği çekincesinden çok daha değerlidir (34). Kontrast maddedeki iyot 4-8 hafta içinde tamamen atılacaktır ve herhangi bir kuşku durumunda idrarda iyot-kreatinin oranına bakmak yeterli olacaktır. Primer tümörün tanısında, multifokalite ve bilateralitenin tespitinde

ultrason bulguları çok değerlidir. Ancak büyük tümör varsa (T3-4) ekstratiroidal yayılım olabilir; kontrastlı BT ile trakea, larinks, vasküler yapılar ve özefagus invazyonu varsa gösterilir.

ATA 2015 rehberine göre (madde 36); VI. bölgede N+ ise tedavi edici santral bölge diseksiyonu yapılmalıdır (kuvvetli öneri). Lateral boyun N+ ise; tedavi edici lateral boyun diseksiyonu endikasyonu vardır (madde 37/ kuvvetli öneri)(22).

Medüller tiroid kanserlerinde (MTK) metastatik lenf nodları varsa mutlaka tedavi edici boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Klinik olarak negative bile olsa mutlaka profilaktik (elektif) santral diseksiyon yapılmalıdır. Lateral boyun negatifken santral bölge pozitifse; santral bölgeye tedavi edici, lateral boyuna da profilaktik boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Burada karar verirken kalsitonin düzeylerine de bakılmalıdır. Kalsitonin düzeyleri için hem primer tümörün hacmi, klinik olarak pozitif lenf nodları, okült metastaz taşıyan lenf nodları ve uzak metastazlar rol oynar. MTK da lateral boyun pozitifse mutlaka kapsamlı yani 5 bölgeyi de içeren boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Diferansiye tiroid kanserlerinde ise lateral boyun pozitif de olsa seviye II,III ve IV ü içeren lateral boyun diseksiyonu yapmak yeterli olacaktır. Tedavi sonrası kalsitonin düzeyleri anlamlı derecede düşüyse, hem lokal hem bölgesel nükslerin takibi açısından kalsitonin düzeylerinin de takibi önemli olacaktır.

## Genel Değerlendirme

Tüm tiroid kanserleri cerrahi olarak tedavi edilen hastalıklardır. Bu hastalıkların küratif tedavisinde radyoterapi veya kemoterapinin hemen hiç yeri yoktur. Radyoaktif iyod tedavisinin remnant ve uzak metastaz ablasyonu ve mikroskopik hastalıkların adjuvant tedavisi yönünden rolü vardır. Radyoterapinin remnant hastalıkta ve kemoterapinin ise metastatik hastalıkta rolü olabilir. Mevcut bütün lokal (tiroid bezi) ve bölgesel (lenf nodu) hastalıkların cerrahi olarak temizlenmesi küratif hedefler açısından çok önemlidir. Bu amaçla tiroid kanserlerinde boyunun ayrıntılı değerlendirilmesi çok önemlidir. Klinik olarak pozitif lenf nodu/nodları tespit edildiğinde mutlaka tedavi edici boyun diseksiyonları yapılmalıdır.

Profilaktik boyun diseksiyonları ise tartışmalıdır. Bu nedenle tiroid kanseri cerrahisi yapan hekimlerin boyun cerrahi anatomisine ve boyun diseksiyonları yöntemlerine hakim olması çok önemlidir. Doğru endikasyonla, doğru ameliyat ve tedavilerle iyi diferansiye tiroid kanserlerinin

yüksek oranda ve çok düşük morbidite ile tedavi edilebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle yüksek volümlü ve deneyimli cerrahlar, gerek genel cerrahlar gerek KBB baş boyun cerrahları, tarafından ameliyatların uygulanması önemlidir.

## Kaynaklar

- Korkmaz H. Boyun Kitlelerine Yaklaşım. Önerci M-Korkmaz H, editörler. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları-Baş Boyun Cerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018, s23-28.
- Korkmaz H. Boyun Cerrahi Anatomisi. Önerci M-Korkmaz H, editörler. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Hastalıkları-Baş Boyun Cerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018, s1-11.
- Robins KT, Medina JE, Wolf GT, et al. Standardizing neck dissection terminology: official report of the Academy's Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117(6): 601-605.
- Robins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134 (5): 536-538.
- Spiro RH<sup>1</sup>, Strong EW, Shah JP. Classification of neck dissection: variations on a new theme. Am J Surg 1994 Nov;168(5):415-8.
- Shah JP<sup>1</sup>, Andersen PE. The impact of patterns of nodal metastasis on modifications of neck dissection. Ann Surg Oncol 1994 Nov;1(6):521-32.
- Sylvia L. Asa, MD, PhD. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin N Am 2019; (48): 1-22.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid nodules, Differentiated Thyroid cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19(11):1167-1214.
- Shi Y, Jin L, Zheng L. Partially cystic thyroid nodules on ultrasound: The associated factors for malignancy. Clinical Hemorheology and Microcirculation 2019; (91) 1-9.
- Kyle A. Zanicco, Max M. Wang, et al. Selective use of Molecular Testing Based on Sonographic Features of Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules: A Decision Analysis. World Journal of Surgery 2019; 26.
- Ma Y, Qian F, Wang J, et al. Primary accessory thyroid carcinoma with negative 99m TcO 4 - SPE-CT/CTimaging: a case report and literature review. Journal of International Medical Research 2019; (47):8, 3934-3939.
- Bongers PJ, Kluijfhout WP, Verzijl R, et al. Papillary Thyroid Cancers with Focal Tall Cell Change are as Aggressive as Tall Cell Variants and Should Not be Considered as Low-Risk Disease. Annals of Surgical Oncology 2019; (26):8, 2533-2539.
- Yoon SJ, Na DG, Gwon HY, et al. Similarities and Differences Between Thyroid Imaging Reporting and Data Systems. American Journal of Roentgenology 2019; 213:2, 76-84.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. Surgery 2003; 134(6):946-954.
- Shen WT, Ogawa L, Ruan D, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. Arch Surg 2010; 145(3):272-275.
- Gay S, Monti E, Antonelli CT, et al. Case report: lenvatinib in neoadjuvant setting in a patient affected by invasive poorly differentiated thyroid carcinoma. Future Oncology 2019; 15:(24); 13-19.
- Porcelli T, Sessa F, Gambale C, et al. Management of one patient with oligoprogressive thyroid cancer during treatment with lenvatinib. Future Oncology 2019; 15:(24), 21-25.
- Lan X, Sun W, Zhang H, et al. A meta-analysis of central lymph node metastasis for predicting lateral involvement in papillary thyroid carcinoma. Otolaryngology Head Neck Surg 2015; 153(5):731-8.
- Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2012; 36(4):743-7.
- Qubain SW, Nakano S, Baba M. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 2002; 131:249- 256.
- Wang TS, Cheung K, Farrokhvar F, et al. A meta-analysis of the effect of prophylactic central compartment neck dissection on locoregional recurrence rates in patients with papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 2013; 20(11):3477-3483.
- 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.
- Hughes DT, White ML, Miller BS, et al. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. Surgery 2010; 148(6):1100-6.
- Moo TA, McGill J, Allendorf J, et

- al. Impact of prophylactic central neck lymph node dissection on early recurrence in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010; 34(6):1187–1191.
25. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, et al. Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(13):4217–4222.
  26. Chad M. Hall, MD, Samuel K, et al. Routine central lymph node dissection with total thyroidectomy for papillary thyroid cancer potentially minimizes level VI recurrence *Surgery* 2016 Oct;160(4):1049-1058.
  27. Hanson MA, Shaha AR, Wu JX. Surgical approach to the substernal goiter. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33:4.
  28. Hartl DM, Hadoux J, Guerlain J, et al. Risk-oriented concept of treatment for intrathyroid papillary thyroid cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33:4.
  29. Staubitz JI, Musholt PB, Musholt TJ. The surgical dilemma of primary surgery for follicular thyroid neoplasms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 33:4.
  30. Xu B, Ghossein R. Critical Prognostic Parameters in the Anatomic Pathology Reporting of Differentiated Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinoma. *Cancers* 2019; 11:8, 1100.
  31. Aydemirli MD, Corver W, Beuk R, et al. Targeted Treatment Options of Recurrent Radioactive Iodine Refractory Hürthle Cell Cancer. *Cancers* 2019; 11:8, 1185.
  32. Lee YK, Lee H, Han S, et al. Association between Thyroid-Stimulating Hormone Level after Total Thyroidectomy and Hypercholesterolemia in Female Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine* 2019; 8:8, 1106.
  33. Marcin Barczyński, Małgorzata Stopa-Barczyńska. 2019. Hemithyroidectomy for benign euthyroid asymmetric nodular goitre. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 33:4, 101288. [Crossref]
  34. Li XJ, Mao XD, Chen GF, et al. High BRAFV600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Medicine* 2019; 98:28, e16343.

# BÖLÜM 12

## Diferansiye Tiroid Kanseri: Aktif Takip

■ Prof. Dr. Alptekin GÜRSOY

### Özet

Papiller tiroid mikrokarsinomlar çoğu kere rastlantısal saptanan  $\leq 10$  mm olan tiroid tümörleridir. Çoğu kez klinik açıdan sessiz, sıklıkla progresyon göstermeyen veya çok yavaş büyüyen tümörlerdir. Yapılan aktif takip çalışmalarının sonuçları çoğu olguda cerrahi yapılmasının gereksiz olduğunu göstermektedir. Cerrahi tedavinin getirebileceği morbidite ve maliyet göz önünde bulundurulduğunda, tüm dünya genelinde bu olguların “aktif takip strateji” dahilinde izlenebileceği görüşü hakim olmaya başlamıştır. Literatürden elde edilen veriler, aktif takip strateji yapılan hastaların izlemlerinde hiç birisinde uzak metastaz ve ölüm bildirmemiştir. Tümörü progresyon gösteren olgularda sonradan yapılacak cerrahi girişim baştan yapılan cerrahi girişime benzer kür ve rekürens oranlarına sahiptir. Kitabın bu bölümünde “aktif takip strateji” ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır.

## Giriş

Papiller tiroid mikrokarsinomlar (mPTK), intratiroidal yerleşimli boyutu  $\leq 10$  mm olan tiroid tümörleridir. Çoğu kez rastlantısal olarak saptanan mPTK'lerin klinik önemi ve tedavisiyle ilgili birçok tartışmalı konu vardır. Bu tartışmalı konuların özü; mPTK'ların çoğu kez subklinik bir patoloji olduğu, tanı konulmasının kişinin sağ kalımı üzerine çoğu kez anlamlı bir katkısı olmadığının bilinmesi, yapılan agresif bir tedavinin (Cerrahi) ek morbidite ve mortalite getirebilecek olması nedenlidir (1). Bu gerçeklik nezdinde "US Preventive Services Task Force (USPSTF)" asemptomatik bireylerde tiroid kanseri tarama amaçlı görüntülemenin aleyhinde görüş bildirmiştir. Benzer şekilde, Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) tiroid kanserine ait şüpheli ultrasonografik görüntüleme özellikleri olsa bile  $\leq 1$  cm tiroid nodüllerine ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmemesi gerektiğini bildirmiştir (2). ATA'nın bu önerisine rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde dahi günlük pratikte ultrasonografik riskli özellikler gösteren  $\leq 1$  cm tiroid nodüllerine sıklıkla iğne aspirasyon biyopsisi yapıldığı da bir gerçektir. Dünya genelindeki diğer tiroid cemiyetleri bu yaklaşımı radikal bulmuştur. Dünya genelindeki diğer tiroid dernekleri eğer biyopsi yapılmayacak ve hasta takibe alınacak ise mutlak bilgilendirilmiş olur gerektiğini bildirmektedirler.

Aktif izlem strateji; indolent (sessiz) bir patolojiyi tedaviye yönelik bir girişim yapmaksızın (örneğin cerrahi) düzenli aralıklarla izlem stratejisidir. Bu bağlamda, aktif izlem stratejisi prostat kanseri, duktal meme kanseri *in situ*, pankreatik nöroendokrin tümörler gibi düşük greydli kanserlerde bir tedavi opsiyonu olarak öne sürülmüştür. Önceki yıllarda mPTK'lerinde yapılan retrospektif değerlendirmelerde, mPTK'lerin progresyon gösterene kadar cerrahi yapılmaksızın izlenebileceği görüşü belirmiştir (1). Okült bu tümörlerin eğer yüksek risk özellikler yok ise prognozunun mükemmel olduğu iyi bilinmektedir.

## Epidemiyoloji

Son 30 yıldır, dünyada olduğu gibi ülkemizde de papiller tiroid kanseri insidansı giderek artmaktadır (3-5). İnsidans rakamlarındaki bu artış,

mPTK'in tanı sıklığının artışı ile ilgili gözükmektedir. Fakat bu artışa rağmen tiroid kanserine ait mortalite rakamlarının değişmemesi, klinik olarak sessiz veya başka bir tanımlama ile prognostik açıdan önemli olmayan bir kanser ile uğraştığımızı düşündürmektedir (5-7). Eğer bu insidans artışı gerçek bir insidans artışı olsaydı mortalitenin de artmış olması beklenirdi. Eğer bu insidans artışı daha geç aşamada yakalanacak bir tümörün daha erken yakalanmasına ait bir durum olsaydı da mortalitenin azalmış olması gerekirdi. mPTK tanı sıklığında ki bu artışın en önemli nedenler, olarak; ultrasonografi teknolojisindeki gelişmelerin tiroid bezi içerisindeki en küçük malign olasılıklı nodüllerin ayırımını yapabilmesi olanağını sağlaması, boyun ultrasonografinin ulaşılabilirliğinin ve yaygın kullanımının artması, tarama amaçlı boyun görüntülemelerinin sıklığının artması ve ince iğne aspirasyon biyopsi işleminin yaygınlaşması olarak sayılabilir (6). Ultrasonografi tarama çalışmalarında boyutu 3-10 mm arasında mPTK saptama sıklığı %0,5-5,2 gibi yüksek oranda bulunmuştur. Meme taraması nedeni ile hastaneye başvuru yapan sağlıklı olduğu bilinen 30 yaş üzeri Japon kadınlar üzerinde yapılan bir tarama çalışmasında mPTK sıklığı %3,3 olarak bulunmuştur (7). Bu oran, Japonya'da aynı zaman diliminde, tiroid kanseri kliniği başvurusu sonrası saptanmış olan klinik aşikar tiroid kanseri insidansına göre 1000 kat daha fazladır (8). Otopsi çalışmalarından elde edilen veriler de klinik olarak anlamlılık yaratmayacak bir durumu gün ışığına çıkarttığımız görüşünü desteklemektedir. Tiroid dışı nedenlere bağlı ölen kişilerin tiroid bezinde yapılan post-mortem incelemelerde alınan histolojik kesit sıklığına bağlı olarak değişen, %11,2 oranlarına varan sıklıkta mPTK saptanmaktadır (9). Otopsi serilerinde saptanan bu yüksek insidans varlığı klinik açıdan anlamlılığı olmayacak bir çok okült mPTK olgusunu modern teknolojinin sunduğu imkanlar neticesinde saptanır hale geldiği gerçeğini doğrulamaktadır. Bu durumun en tipik örneği; Güney Kore'de başlatılan "Ulusal Tiroid Kanseri Taraması" programı dahilinde kitlesel olarak yapılan tiroid ultrasonografi taraması sonrası yaşanan mPTK epidemisi (4). Tarama programının aktif olduğu 1993-2011 yılları arasında tiroid kanseri insidans sıklığı 15 kat artmış olarak hesaplanmıştır. Bu zaman diliminde tiroid kanser

mortalitesinde herhangi bir değişiklik olmamıştır (4). Benzer artış trendi dünyada birçok ülkede de yaşanmıştır. Ülkemizde de kanser kayıt sistemine bakıldığında benzer bir artış gözlemlenmiştir.

### Aktif Takip Strateji Tarihçesi

Otopsi çalışmalarında ve taramalar sonrası saptanan yüksek oranda okült mPTK sıklığı sessiz veya progresyon hızı çok düşük bir tümör ile karşı karşıya olduğumuz gerçeğini ortaya koymaktadır. İlk kez Japonya'dan Dr. Akira Miyauchi, mPTK'lerin cerrahi yapılmaksızın aktif takip stratejisi ile izlenebileceği hipotezini öne sürmüştür. Japonya'da mPTK hasta yoğunluğunun en fazla olduğu iki merkezde aktif izlem stratejisi protokolleri 1993 (Kuma Hospital) ve 1995 (Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research) yıllarında başlatılmıştır. Bu merkezlerden yapılan uzun süreli prospektif izlem çalışmalarının sonuçlarının yayınlanmasından sonra bu tip tümörlerde aktif takip stratejisinin yeri olabileceği literatürde kesinlik kazanmıştır (10-13). İlk kez 2010 yılında yayınlanan "Japon Tiroid Kanseri Klavuzu" içerisinde aktif takip stratejinin mPTK'lerde yeri olabileceği öngörülmüştür (14). Amerikan Tiroid Derneği (ATA) klavuzu ilk kez 2015 yılı içerisinde mPTK'lerinde aktif takip stratejinin yapılabileceğini bildirmiştir (2). ATA hadiseyi biraz daha rasyonelize etmek için  $\leq 10$  mm tiroid nodüllerine yüksek risk ultrasonografik özellikler olsa dahi ince iğne aspirasyon biyopsisinin yapılmasının gereksiz olduğunu bildirmiştir. Sonraki yıllarda Kore ve Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların Japonya'dan yapılan çalışmalar ile paralellik göstermesi üzerine tüm dünyada mPTK'lerinde aktif takip strateji genel kabul görmeye başlamıştır (15-17).

### Literatür Verisi Özeti

İlk prospektif aktif takip stratejisine ait Kuma Hospital verisi 2003 yılında yayınlanmıştır (10). Bu ilk veride, 162 hasta 8 yıl süre ile takip edilmiştir. Takip süresi boyunca %70'den fazla hastada mPTK lezyonunda boyut artışı veya eşlik eden lenfadenopati tutulumu saptanmamıştır. İzlemde

10 mm üzerine artış gösteren tümör oranı %10,2, lateral kompartmanda lenf nodu pozitifliği %1,2 olarak bulunmuştur. Aynı merkezden 340 hastaya ait 10-yıllık ikinci izlem verisi 2010 yılında yayınlanmıştır. İlk 5-yıllık izlemde tümör boyut artışı %6,4 hastada, 10-yıllık izlemde tümör boyut artışı %15,9 hastada saptanmıştır. Yeni nodal metastaz 5-yıllık izlemde %1,5 ve 10-yıllık izlemde %3,4 olarak bulunmuştur. Aynı merkeze ait son izlem verisi, daha büyük hasta sayısı (n=1235) üzerinde ortalama 60 aylık süreyi kapsayan takip verisi olarak 2014 yılında yayınlanmıştır (11). Bu çalışmada, İlk 5-yıllık izlemde tümör boyut artışı %4,9 hastada, 10-yıllık izlemde tümör boyut artışı %8 hastada saptanmıştır. Yeni nodal metastaz 5-yıllık izlemde %1,7 ve 10-yıllık izlemde %3,8 olarak bulunmuştur. Son çalışmada en önemli bulgulardan birisi mPTK progresyonu yaş ile ters ilişkilidir. Multi-varyant analizlerde, 40 yaş altı olmak tümörün progresyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durum klinik olarak aşikar papiller tiroid kanserindeki prognostik değerlendirmeden farklılık arz etmektedir. Bilindiği üzere, klinik aşikar papiller tiroid kanserlerinde >45 yaş kötü prognostik bir özelliktir. Aile hikayesi ve multifokalite risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu iki durumun varlığı artık bu merkezde aktif takip stratejiye bir engel olarak yer almamaktadır. Yaşlı bireylerde tümörün progresyon gösterme riski genç bireylere göre daha düşük olarak bulunmuştur. Hesaplanan 10-yıllık yaş gruplarına göre tümör progresyon hızı şu şekildedir:

- 20-30 yaş aralığı için %48,6
- 30-40 yaş aralığı için %25,3
- 40-50 yaş aralığı için %20,9
- 50-60 yaş aralığı için %10,3
- 60-70 yaş aralığı için %8,2
- >70 yaş için %3,5

Bu rakamlardan yapılacak çıkarım gençlerde tümörün progresyon hızı yaşlılara göre daha fazladır. Yaşlı hastalarda cerrahi gerekliliği daha az olasılıklıdır. Çocukluk çağında saptanan tümörlere ait aktif takip verisi olmadığı için bu yaş grubunda önerilmez.

Aktif takip stratejiye ait ciddi verinin geldiği ikinci bir merkezde yine Japonya'da "Cancer

Institute Hospital” dir (12). Bu merkeze ait ilk veri 2010 yılı içerisinde yayınlanmış olan 230 hastaya ait ortalama 5-yıllık izlem verisidir. Bu izlem süresinin sonunda yapılan değerlendirmede, %7 hastada tümör boyutunda artış ve %1 hastada lenf nodu metastazı saptanmıştır. Bu bulgular, Kuma Hospital’den bildirilen veriyi destekler niteliktedir.

Japonya dışında prospektif ilk aktif takip strateji verisi ilk defa 2017 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nden “Memorial Sloan Kettering Cancer Center” kliniğinden yayınlanmıştır (17). Tümör çapı  $\leq 15$  mm olan toplam 291 hasta ortalama 25 ay izlenmiştir. Tümör boyut artışı olarak volümetrik değerlendirme esas alındığında ( $>50$  volüm artışı) %12,7 hastada tümör volüm artışı saptanmıştır. Takipteki hastaların volümetrik değerlendirmesinde, %80,2’sinde stabil hastalık, %6,7’sinde tümör hacminde azalma saptanmıştır. Tümör çapı artışı  $\geq 3$  mm belirlendiğinde %3,8 hastada tümör boyutunda artış saptanmıştır. Aktif izlem periyodu boyunca hiçbir hastada lenf nodu veya uzak metastaz saptanmamıştır. Multi-varyant analizde genç yaş tümör progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada ilk defa 3-boyut ölçümü ile elde edilen volümetrik takibin tek boyut takibine göre tümör progresyonunun değerlendirilmesi açısından daha anlamlı olabileceği öne sürülmüştür. Diğer bir aktif takip stratejiye ait prospektif literatür verisi Güney Kore’den 2017 yılında yayınlanmıştır (15). Bu çalışmada diğer prospektif çalışmalardan farklı olarak cerrahi önerilmesine rağmen cerrahi kabul etmeyen veya eşlik eden diğer hastalıklarına bağlı olarak tiroid cerrahisinin öncelikli olmadığı veya genel anestezi riski olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenle, önceki prospektif aktif takip strateji hasta grubuna göre çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Ortalama 30 ay boyunca 192 hasta izleme alınmıştır. Tümörün volümetrik takibinde, tümör volüm artışı  $\geq 50$  olarak belirlendiğinde; %14 hastada tümör volümünde artış saptanmıştır. Tümörün maksimum çapında  $\geq 3$  mm artış tümör boyut artışı olarak tanımlandığında; %2,1 hastada tümör progresyonu saptanmıştır. Volümetrik boyut artışı kriteri (volüm artışı  $\geq 50$ ) olan olguların önemli bir kısmında (%85) tümör maksimum çapında  $\geq 3$  mm artış kriteri sağlanmamıştır.

Bu nedenle, volümetrik değerlendirmenin tek çap değerlendirmesine daha üstün olduğu öne sürülmüştür. Son çalışma 2019 yılı sonunda İtalya’dan yayınlanmıştır. Toplamda 93 hasta ortalama 19 ay süre ile izlenmiştir. Sadece 3 hastada (%3) tümör boyutunda  $\geq 3$  mm artış saptanmıştır (18). Tablo 1’de aktif takip stratejiye ait izlem çalışmalarından elde edilen veriler özetlenmiştir.

**Tablo 1** Aktif Takip Strateji İzlem Verilerinin Özeti

- Düşük risk mPTK’ler sıklıkla yıllar içerisinde sessiz kalır veya çok yavaş büyüme örneği gösterir. Az sayıda hastada zaman içerisinde tümör boyutunda küçülme görülebilir.
- Şu ana kadar yapılan aktif takip strateji izlemindeki hastaların hiç birisinde uzak metastaz veya ölüm saptanmamıştır.
- Aktif takip strateji dahilinde progresyon gösterip sonradan cerrahi olan hastaların hiç birisinde yaşamı tehdit edici rekürens veya ölüm bildirilmemiştir.
- Klinik olarak aşikar PTK’lerinden farklı olarak mPTK’lerinde artan yaşla birlikte tümörün progresyon hızı azalmaktadır. Bu durum tümörlerin biyolojik davranışının birbirinden farklı olabileceğini düşündürmektedir.
- Aktif takip strateji altındaki tümörlerde hamilelik sırasında az da olsa progresyon saptanabilir. Cerrahinin post-partum döneme ertelenmesinde sakınca yoktur.
- Deneyimli merkezlerde yapılsa dahi cerrahi ilişkili reküren sinir hasarı veya hipoparatiroidizm önemli bir sorundur.
- Ülkeler arası farklılıklar olsa bile cerrahiye ait maliyet aktif takip stratejiye göre daha fazladır.
- Hesaplanan yaşam boyu tümörün progresyon riski yaşla ters orantılıdır. Gençlerde tümörün boyut artışı riski yaşlılara göre daha yüksektir.

Aktif takip stratejiye ait çalışma sayısı halen sınırlıdır. Kısıtlı veri kaynağı nedeni ile meta-analiz değerlendirme sayısı da azdır. Yapılan 9 çalışmayı içeren bir meta-analiz değerlendirmesinde,  $\geq 3$  mm olarak tanımlanan tümör büyüme oranı %4,4 olarak bulunmuştur. Aktif izlem çalışmalarında izlem süresi boyunca servikal lenf nodu metastazı sıklığı %1,2 olarak hesaplanmıştır. Uzak metastaz olasılığı %0,04 olarak hesaplanmıştır. Hastalık ilişkili mortalite oranı %0,03 olarak bulunmuştur. Takipte cerrahi gereksinimi olan hasta oranı %9,9 olarak belirlenmiştir. Cerrahi gereksinimi tümör

boyut artışı, servikal metastaz varlığı ve hasta isteği nedeniyle olarak tanımlanmıştır. Geciktirilmiş cerrahi yapılan bu grup, tanı konulup cerrahi yapılan hasta grubundan morbidite ve mortalite olarak farklılık göstermemektedir. Tümör boyut artışı veya servikal lenf nodu metastazı nedeniyle geciktirilmiş cerrahi yapılan olgularda rekürens oranı %1,1 olarak bulunmuştur. Bu oran erken dönemde cerrahi yapılan olgular ile benzerdir.

Aktif takip strateji yapılan hastaların önemli bir oranı doğurganlık çağı kadın hastalardır. Hamilelik sırasında salgılanan aşırı insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -HCG) TSH alfa subunit benzerliği nedeni ile tiroid folliküler hücre proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle hamilelikte mPTK'lerin progresyonu görülebilir. Japonya verisinde hamile kalan 50 hastanın sadece 4 tanesinde (%8) mPTK progresyonu saptanmış (10). Bu 4 hastanın ikisinde doğum sonrası tiroidektomi yapılırken diğer ikisinde hamilelik sonrası tümör boyutu stabilize olduğu için aktif takip protokolünde kalmış.

TSH ile diferansiye tiroid kanserleri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. TSH supresyonu birçok hastada tedavi protokolünün bir parçası olarak yer almaktadır. Yapılan küçük çaplı bir çalışmada L-tiroksin ile TSH supresyonu yapılan hastaların hiç birisinde tümör progresyonu saptanmamıştır (11). Kore'den yapılan seride TSH yüksekliği tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Fakat Sugitani'nin yaptığı aktif takip strateji protokol sonuçlarında TSH düzeyi tümör progresyonu ile ilişkilendirilmemiştir (12). Şu ana kadar hiçbir çalışmada TSH supresyonu yapılan ile TSH supresyonu yapılmayan hastalara ait aktif takip verisi yoktur.

### Aktif Takip Strateji Endikasyonları ve Kontra-Endikasyonları

Bütün mPTK hastalarını aktif takip stratejisi dahilinde izlemek mümkün değildir. Hangi hastaların aktif takip stratejisine uygun olmadığını belirlemek öncelikli hedef olmalıdır. İki tip kontraendikasyon tanımlanmıştır (Tablo 2).

Birinci kontraendikasyon; yüksek risk özelliklerin varlığıdır:

1. Klinik olarak aşikar lenf nodu metastazı; ultrasonografi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile tipik metastaz görünümü doğrulanmış veya lüzumlu hallerde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile metastaz varlığı doğrulanmış tümörler.
2. Uzak metastaz varlığı; görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz varlığı doğrulanmış tümörler.
3. Reküren sinir paralizine bağlı semptomatik olgular.

Bu kontraendikasyonlara sahip mPTK olgularında mutlaka cerrahi yapılmalıdır. Ayrıca aktif takip strateji yapılan olgularda tümörde progresyon gösterir ise cerrahi yine mutlaka yapılmalıdır. Progresyon kriteri olarak bazı çalışmalarda tümör boyut artışı  $\geq 3$  mm veya volümetrik değerlendirilmede  $>50$  volüm artışı olarak tanımlanmıştır.

İkinci kontraendikasyon; tümörün tiroid bezi içerisinde riskli bölgede yerleşimidir:

1. Posterior tiroid kapsülüne yakın yerleşimli (reküren sinir invazyonu riski) tümörler. Reküren sinir trasesine uyan bölgede tiroid posterioruna yerleşik, posterior kapsül ve tümör arasında normal tiroid dokusunun izlenmediği tümörlerdir.
2. Trakeaya bitişik yerleşimli (trakeal invazyon riski) tümörler.

**Tablo 2** Papiller Tiroid Mikrokarsinom Hastalarında Aktif Takip Stratejinin Kontraendikasyonları

Tip	Kontraendikasyonları
Klinik yüksek risk özellikleri varlığı	NI veya M1 hastalık (çok nadir) Reküren sinir veya trakea invazyonuna ait semptom ve bulgu varlığı Agresif tümör histolojisi düşündürülen sitolojik bulgular (nadir) Aktif takip sırasında progresyon
Tiroid bezi içerisinde yüksek risk yerleşim	Trakeaya veya posterior tiroid kapsülüne yapışık tümör

Yukarıda tanımlanmış olan kontraendikasyonlara sahip olmayan olgularda aktif takip strateji yapılabilir.



Aktif takip stratejiyi kabul etmiş hastaların ilk kontrol ultrasonografi muayenesi 6 ay sonra yapılmalıdır. Eğer bir değişiklik yok ise her yıl düzenli olarak ultrasonografi muayenesi yapılmalıdır. Eğer başlangıç muayeneye göre 3 mm veya daha fazla boyut artışı var ise cerrahi önerilmelidir. İzlemede lenf nodu saptanır ise lenf nodu biyopsi ve tiroglobulin yıkama yapılmalıdır. Eğer metastaz saptanır ise total tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır.

### Aktif Takip Strateji ve Cerrahi Tedavi Seçeneklerinin Karşılaştırılması

Aktif takip strateji dahilinde tümörün progresyonunu sonrası yapılan geciktirilmiş cerrahiye ait hastalığa özgü morbidite ve mortalite oranları tanı anında tiroidektomi yapılan hastalara ait morbidite ve mortalite oranlarına benzerdir (10-12). Güney Kore'de kitlesel tarama programı sonrası ortaya çıkan mPTK epidemisine ait veriler, yapılan cerrahi girişim sonrası kalıcı hipotiroidizmin yanı sıra çok sayıda hastada kalıcı hipoparatiroidizm ve vokal kord hasarına yol açtığını göstermiştir (4). Çok muhtemel olarak, kişide ömür boyu sorun yaratmayacak bir mPTK varlığı, yapılan bir cerrahi müdahale sonrası morbidite ve mortalite artışına sebep olabilecek bir başka patoloji ile yer değiştirmiş olmaktadır. Düşük risk mPTK için yapılacak cerrahi girişim zor bir müdahale değildir. Mamafih, cerrahi komplikasyonlardan tamamen arınmış bir cerrahi müdahale de değildir. Kuma Hospital gibi tiroid kanser cerrahisinin üst düzeyde yapıldığı merkezlerde bile önemli oranda cerrahi komplikasyon rakamları bildirilmiştir (8). Reküren sinir monitorizasyonu altında yapıyor iken bile geçici vokal kord paralizi %4,1 hastada ve kalıcı vokal kord paralizi %0,2 hastada saptanabilmektedir. Yine aynı merkezde, %16,7 hastada geçici hipoparatiroidizm, %1,6 hastada kalıcı hipoparatiroidizm görülebilmektedir. Parsiyel cerrahi yapılmış olsa bile hastaların %66'sı yaşam boyu tiroid hormon replasman tedavisi almak zorunda kalmaktadır. En ileri deneyime ve teknolojiye rağmen tiroid cerrahisi sonrası ciddi komplikasyon oranı sifıra indirilememektedir. Tecrübesi daha sınırlı merkezlerde bu komplikasyonların görülme sıklığının daha fazla olacağı aşikardır.

Cerrahinin yol açabileceği skar dokusu veya keloid oluşumu gibi kozmetik sorunlarda ek morbidite yaratmaktadır.

Sağlık hizmetleri maliyeti açısından bakıldığında, az sayıda çalışmada aktif takip strateji ile cerrahiye karşılaştıran maliyet analiz değerlendirildiği görülmüştür. Maliyet analizlerin ülkeler arası farklılık göstermesi de olasıdır (19). Maliyet analizlerine sadece cerrahi maliyeti sokmak anlamlı değildir. Post-operatuar dönemde izlem maliyetini ve ömür boyu alınacak tiroid hormon tedavisi maliyetini de hesaplamak gereklidir. Japonya'dan yapılan bir maliyet analiz değerlendirmesinde 10 yıllık takip süresi ön görüldüğünde cerrahiye ait maliyet 4 kat daha fazla olarak hesaplanmıştır. Aktif takip strateji ve hemen yapılan cerrahi girişimin hastalığa özgü morbidite ve mortalite oranları benzerdir. Ülkeden ülkeye değişebilecek olmakla birlikte genel olarak bakıldığında aktif takip strateji daha ekonomik olarak gözükmektedir.

Tedavi seçimini etkileyebilecek diğer önemli bir unsur da yaşam kalitesi değerlendirmesidir. Tiroidektominin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Aktif takip stratejinin hemen yapılan cerrahi girişim ile karşılaştırmalı değerlendirildiği yaşam kalitesi çalışmaları verileri yeni gelmeye başlamıştır (20). Güney Kore'den yapılan prospektif bir izlem çalışmasında, toplamda 395 hastanın (203 aktif takip seçen hasta ve 192 hemen cerrahi seçen hasta) başlangıçta ve ortalama 8 ay takip süresinin sonunda fiziksel ve ruhi sağlık değerlendirmesi yapılmıştır. Bazal olarak yapılan fiziksel ve ruhi sağlık skorları değerlendirmesi her iki grupta benzer saptanırken takip süresinin sonunda aktif takip strateji kolunda daha iyi sağlık skorları derecelendirmesi yapılmıştır. Yorgunluk, genel vücut ağrısı, boyun bölgesinde rahatsızlık hissi, ses değişikliği, görünümlü algısı ve kendine güven skorlarında cerrahi grupta bozulmalar saptanmıştır. Tümör progresyonu, ikincil kanser, rekürens, uzak metastaz ve ölüm ilişkili anksiyete ve korku ölçeklerinden elde edilen skorlar her iki grup arasında benzer saptanmıştır. Yine Güney Kore'den daha az sayıda hasta üzerinde (43 aktif takip hastası ve 143 lobektomi hastası) yapılan bir çalışmada lobektomi yapılan hastalarda sağlık ilişkili problemler daha sık saptanmıştır (21). Normal beklenti olarak, aktif takip

strateji grubunda daha fazla hastalık ilişkili anksiyete ve korku öngörülür. Fakat yaşam kalitesi değerlendirmesine yönelik çalışmaların sonuçları bu öngörünün doğru olmadığını göstermektedir.

### **Aktif Takip Stratejinin Hasta ve Hekimler Tarafından Kabul Edilebilirliği**

Aktif takip strateji protokolüne ilk kez 1993 yılında Japonya Kuma Hospital'da bütün hekimlerin onayı ile başlanmıştır. Aslında o tarihte, mPTK'lerinde bu şekilde bir yaklaşımın uygunluğu ve güvenilirliği verisi yoktu. Birçok hekim aktif takip protokolünü temelde kabul etmelerine rağmen günlük pratiklerine yansıtma konusunda çekimser kalmıştır. Zaman içerisinde aktif takip stratejinin seçilmiş hasta grubunda etkinliğinin ve güvenilirliğinin doğrulanmasına rağmen aktif takip protokolünün başladığı ilk merkezde bile halen hekimler mPTK'lerinde cerrahi sıklıkla uygulamaktadırlar (22).

Hasta perspektifinden bakıldığında 1993-1997 yılları arasında aktif takip protokolü teklif edilen hastaların %30'u bilgilendirilmiş onay verirken 1998-2002 yılları arasında kabul onayı %51 olarak saptanmıştır. 2014 yılına gelindiğinde yayınlanan verilerin başarısına ait sonuçların çoğalmasına bağlı olarak hasta kabul oranı %88 rakamına ulaşmıştır (23). Memorial Sloan Kettering Cancer Center verisinde özel bir program dahilinde bilgilendirme yapılan hasta grubunda aktif takip strateji seçim oranının arttığı gösterilmiştir (17).

Hasta açısından başka tartışılmalı konular da; eğer cerrahi yapılmayacak, sadece takip yapılacak ise mPTK'lerde tanının konulması gerçekten gerekli midir? Hastaya ek stres ve kaygı kaynağı olur mu? Kanseri gibi korkulan bir tanı varlığında hasta cerrahi tedaviyi daha yoğunluklu düşünebilir mi? Bütün bu tartışmalar ATA'nın radikal bir karar alması sonucunu getirmiştir. Mevcut klavuzunda yüksek risk sonografik özellikler olsa bile  $\leq 1$  cm tiroid nodüllerine biyopsi önermemektedir. Mevcut tartışmaya ters açıdan bakıldığında, her ne kadar klinik açıdan önemli olmayan bir kanser olsa bile kanser tanısını bilmek hastanın hakkıdır. Kanseri olasılığı yüksek bir nodülde kanser tanısının konulmaması çoğu kere kabul edilebilir bir durum değildir. Hasta açısından, sıklıkla bir başka hekime veya hastaneye gitme tercihinin beraberinde getirecektir. Hastaya tanı koyma ayrıcalığı bir başka hekime geçecektir. Hastayı ilk gören hekim tanıyı atlamış olarak adlandırılacaktır. Bir başka sorun da kanser tanısı konulmamış bir hasta aktif izlem sürecine bir süre sonra uyum göstermek konusunda sorun yaşaması muhtemeldir. Hangi yaklaşımın doğru olduğu konusu halen tartışmaya açıktır. Fakat kesin olan yaklaşım; mutlaka hastaya mevcut durum çok net ve ayrıntılı bir şekilde anlatılmalı hastanın takip ve tedavi kararına ortak olması sağlanmalıdır.

Son 25 yıldır aktif takip stratejiye ait veri birikimi bu takip stratejinin etkinliğini ve güvenilirliğini rasyonel hale getirmiştir. Hasta seçimi kriterleri iyi değerlendirilerek bu güncel yaklaşım günlük klinik uygulamamızda yer edinebilir.

## Kaynaklar

1. Walgama E, Sacks WL, Ho AS. Papillary thyroid microcarcinoma: optimal management versus overtreatment. *Curr Opin Oncol*. 2019 Oct 16.
2. 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* 2015, 26:1–133. 2015.
3. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 2006, 295:2164–2167.
4. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic"—screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014, 371:1765–1767.
5. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014, 140: 317–322.
6. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid* 2015, 25: 1127–1136.
7. Takebe K, Date M, Yamamoto Y, et al. Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography [in Japanese]. *KARKINOS* 1994, 7:309–317.
8. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2016, 40: 516–522.
9. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, et al. Prevalence of differentiated thyroid cancer in autopsy series over six decades. *J Clin Oncol*. 2016 ;34(30):3672-3679).
10. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003, 13:381–387. 9.
11. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014, 24:27–34. 10.
12. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010, 34:1222– 1231. 11.
13. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, et al. Natural history of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: time-dependent changes in calcification and vascular vascularity during active surveillance. *World J Surg* 2016, 40:529–537.
14. Takami H, Ito Y, Noguchi H (eds.) 2010 Treatment of Thyroid Tumor. Japanese Clinical Guidelines. Springer, Tokyo.
15. Kwon H, Oh HS, Kim M, et al. Active surveillance for patients with papillary thyroid microcarcinoma: a single center's experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2017, 102:1917–1925.
16. Oh HS, Ha J, Kim HI, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: a multi-center cohort study in Korea. *Thyroid* 2018, 28:1587–1594.
17. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017, 143:1015–1020.
18. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, et al. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at one single Italian center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 25.
19. Miyauchi A, Ito Y. Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid-Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):215-226.
20. Kong SH, Ryu J, Kim MJ, et al. Longitudinal Assessment of Quality of Life According to Treatment Options in Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: Active Surveillance or Immediate Surgery (Interim Analysis of MAeSTro). *Thyroid*. 2019 Aug;29(8):1089-1096.
21. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al. Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma Managed by Active Surveillance or Lobectomy: A Cross-Sectional Study. *Thyroid*. 2019 Jul;29(7):956-962.
22. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, Oda H, et al. Trends in the Implementation of Active Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinomas at Kuma Hospital: Gradual Increase and Heterogeneity in the Acceptance of This New Management Option. *Thyroid*. 2018 Apr;28(4):488-495.
23. Davies L, Roman BR, Fukushima M, Ito Y, Miyauchi A. Patient Experience of Thyroid Cancer Active Surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Apr 1;145(4):363-370.

# BÖLÜM 13

## Tiroglobulin: Altın Molekül

- Doç. Dr. Cevdet AYDIN
- Doç. Dr. Abbas Ali TAM

### Özet

Tiroglobulin (Tg) tiroid glandından üretilen major glikoprotein olup, tiroid hormon sentezinde esansiyel rolü bulunmaktadır. Tg bir tümör belirteci olup diferansiye tiroid kanserinin (DTK) takibinde serumdaki seviyesinin ölçümü büyük bir önem taşımaktadır. Total tiroidektomi sonrası yükselmesi rezidü yada rekürren hastalık göstergesi olabilir. DTK olan hastalara serum Tg ölçümünün de yapıldığı uzun dönem takip gerekmektedir. Tg sekresyonun tirotropin (TSH) bağımlı olması nedeniyle serum Tg değerinin yorumlanması eş zamanlı TSH konsantrasyonunun da bilinmesini gerektirir. Sonuçların yorumlanmasında ölçüm yöntemine ait farklılıklar ve endojen antikorlarca oluşturulan interferans esas karışıklığa yol açan unsurlardır Anti Tg antikorları immünoimetrik asseylerde yalancı negatifliğe ve radyoimmünasseylerde yalancı pozitifliğe yol açabilirler. Dolayısıyla anti-Tg antikorunun da Tg ile birlikte eşzamanlı ölçülmesi önerilmektedir. DTK olan hastaların yönetiminde Tg'nin efektif olarak kullanılabilmesi ve seviyesinin yorumlanabilmesi için klinisyenin Tg asseylerinin teknik avantajlarını ve dezavantajlarını bilmesi oldukça önemlidir.

## Giriş

Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK) nedeni ile tedavi edilen hastaların çoğunda; normal yaşam beklentisiyle birlikte iyi bir prognoz söz konusudur. Yine de bazı hastalarda persistant hastalık veya rekürrens gelişmektedir. Dolayısıyla DTK olan hastaların ömür boyu takibi önerilmektedir (1-3).

DTK yönetiminde artan bir şekilde daha bireysel, risk odaklı yaklaşım uygulanmaktadır. Başlangıç tedavisinden sonra aşırı tedavi veya yetersiz tedavi uygulamaktan kaçınmak gerekir. Bunu başarmak için kullandığımız yöntemlerden biri tiroglobulin (Tg) ölçümüdür. Tg ölçümü DTK olan hastaların takip ve yönetiminin temel ve kıymetli parçasıdır (3). İşte bu nedenle Tg'nin altın molekül tanımlamasını hakkettiğini düşünmekteyiz

Tg bir glikoprotein olup sadece tiroid glandında üretilir ve tiroid folliküllerinde tiroksin (T4) ve tiroiyodotironin (T3) yapımında kullanılmaktadır. Sağlıklı bireylerin serumunda da T4 ve T3 ile birlikte sekrete edilen az bir miktarda Tg tesbit edilmektedir. Serumdaki Tg tiroid bezinin büyüklüğü ile orantılıdır ve tiroid dokusunun her bir gramına karşılık 0.5-1µg/L Tg konsantrasyonu bulunmaktadır (2).

Tg'nin kaynağı sadece tiroid hücreleri olması nedeniyle dolaşımdaki Tg, persistant veya rekürren DTK'lerinde bir tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Güncel rehberler, değerlendirme zamanı, hastanın bireysel risk seviyesi ve kullanılan Tg ölçüm tipine göre Tg ölçümünü LT4 tedavisi altındayken bazal koşullarda ya da uyarılmış olarak ölçümünü önermektedir (1,4,5).

Günümüzde teknolojik ilerlemelere paralel olarak yeni kuşak Tg assayleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte klinisyenin sonuçları sağlıklı bir şekilde değerlendirebilmesi için Tg ölçüm karakteristiklerini, sentez ve parçalanma ve klirens özelliklerini, Tg ölçümlerinin analitik karakteristiklerini ve tuzak noktalarını bilmesi önemlidir.

## Tiroglobulin

Tiroglobulini kodlayan gen 8. kromozomda yer almaktadır. Memeli türlerde iyi bir şekilde korunmuş olup insan Tg'si ile diğer hayvanlar arasında

bazı sekanslarda homoloji bulunmaktadır. Tg molekülü, türlerin evrimsel ilerlemesine paralel olarak gelişme göstermiştir. Tg ile ilgili derisi dikenliler, amfibiler, zebra balığı, ve vertebralılarda yapılan güncel karşılaştırmalı filogenetik analizler bu proteinin devam eden evrimine dair kanıtlar sunmaktadır (6).

Tg, hem normal tiroid dokusu hem de DTK hücrelerince sentezlenen; büyük (660 kDa) tiroid hormonlarının üretimine katkıda bulunan bir glikoproteindir (5). Tg tüm tiroid proteinlerinin %75'inden fazlasını oluşturmaktadır. Kolloidde ve bezin intrasellüler materyalinde bulunmaktadır (6). İyot tiroisit bazolateral yüzeyinden sodyum iyot simporter ile alınmakta transporter protein pendrin ile apikal yüzeye taşınmaktadır. Tg polipeptid zinciri düz endoplazmik retikulumun sitozolik yüzeyinde sentez edilir. Tg dimeri daha sonra karbonhidrat ünitelerinin modifiye edildiği ve sulfasyonun gerçekleştiği golgi kompleksine girer. Matür fakat iyonize olmayan Tg, golgi kompleksinde tiroisit apikal yüzeyine geçer. Egzositotik veziküllerde tiroid peroksidaz ve hidrojen peroksit aracılığıyla iyodinasyona uğrar. Daha sonra iyot Tg molekülünde ki tirozin rezidülerine kovalent bağlanarak mono iyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturulur. Tiroid peroksidaz ek olarak bu iyodo tirozin rezidülerinin tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) oluşması için kenetlenmeyi de katalize eder (7).

## Tiroglobülinin Posttranslasyonel Modifikasyonu

Tg yaygın bir şekilde glikozilasyon, iyodinasyon, ve fosforilasyonu da içerecek şekilde posttranslasyonel değişikliğe uğrar. Bu değişiklikler normal Tg ve tiroid hormon sentezini pek çok açıdan etkiler ve çeşitli patolojik süreçlerde rol oynar (6).

## Glikozilasyon

Tg'nin moleküler ağırlığının yaklaşık olarak %10'nu karbonhidrat rezidülerinden oluşmaktadır. Tg şekerlerin eklenmesi adım adım olmakta ve glukotransferaz enzimleri ile katalize edilmektedir. Oligosakkaritler çeşitli tiroid fonksiyonlarında rol oynamaktadır. Dikkat çekici olanları arasında iyodinasyon ve hormon sentezi üstündeki

etkisi, mikrozomlar ve membran reseptörleriyle etkileşimi, Tg'nin subsellüler ve ekstrasellüler kompartmanlara yönlendirmesi ve de Tg immün reaktivitesi de yer almaktadır. Sialik asit hormonogeneze katılmamaktadır. Fakat Tg'nin transmembran proteinine bağlanması için gereklidir. Tg'nin çözünürlüğü ve immün reaktivitesini etkilemektedir (6). Glikolizasyonun immünreaktiviteyle ilişkisini araştıran bir çalışma desializasyon sonrası immün reaktivitenin arttığını bunun da sialik asitin antijenleri maskeleyeceğini ortaya koymuştur (9).

## Sülfasyon

Sülfasyon golgi kompleksinde gerçekleşir. Sülfat rezidüleri karbonhidrat ünitelerinde ve özellikle tirozin olmak üzere bazı aminoasitlerde bulunmaktadır. Sülfat Tg'nin negatif yükünün önemli bir kısmından sorumludur (6). Emoto ve ark. papiller tiroid kanserinden elde edilen Tg'de normal Tg'ye göre sülfasyonun azaldığını göstermişler bunun tümör büyümesini etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (10).

## Fosforilasyon

Fosforilasyonun mekanizması tam olarak halen bilinmediği gibi şeker rezidülerinin fosforilasyonunun rolü de açık değildir. Muhtemelen mannoz rezidülerinin fosforilasyonu Tg'yi Golgi kompleksinden endozomlara ve nihayetinde de lizozomlara yönlendirmektedir. (6).

## İyodinasyon

İyodun vücuttaki durumuna göre Tg değişik miktarlarda iyot içermektedir. Tg'deki iyot miktarı türler arasında değişkenlik göstermekte olup %0.1-1 arasında değişmektedir. Glikozilasyonda olduğu gibi iyodinasyonda Tg'nin immünojenitesinde rol oynayabilir. Bir çalışma Tg'nin iyot içeriğinin onun yapısını değiştirebileceğini, polipeptidlerinin yapısını ve antijenik karakteristiklerini değiştirebileceğini göstermiştir (11). Bunun ötesinde iyot bazı antijenlerin tanınması için gereklidir. Böylelikle otoimmün tiroiditin patogeneze katkıda bulunmaktadır (6).

Tg yarı ömrü 65 saattir. Dolaşımdaki Tg konsantrasyonu var olan tiroid kitlesine bağlıdır. Vücutta 1gr tiroid dokusuna karşılık plazmada 1 ng/mL Tg bulunmaktadır. Normal tiroid glandının 20-25 gr olması nedeniyle genellikle referans aralık 20-25 ng/mL'dir. Bununla birlikte normal serum Tg seviyesi cinsiyet ve hastanın iyot alım seviyesine de bağlıdır (8). Cins spesifik referans aralık erkekler için 1.4-29.2 ng/mL, kadınlar için 1.5-38.5 ng/mL olarak belirtilmiştir (8). İyot eksikliği olan ülkelerde referans aralıklar daha da yüksek olabilir.

Tiroid hormon üretimi esnasında Tg üretildiği için; dolaşımda var olan Tg konsantrasyonu; TSH reseptör stimülasyonunun derecesine bağlıdır. Bu endojen veya rekombinant TSH, insan koryonik gonadotropin (gebelik boyunca) veya TSH reseptörünün antikor ile stimülasyonu yoluyla da olabilir. Serum Tg konsantrasyonu TSH reseptör stimülasyonunun derecesine bağlı olduğundan sağlıklı bir yorum yapılabilmesi için Tg ile eşzamanlı olarak TSH 'nın da ölçülmesi gerekir. Tg, TSH levotiroksin tedavisi altında baskılı iken ölçülebilir. Eğer daha yüksek tanısal duyarlılık isteniyorsa; levotiroksin kesilerek serum TSH>30 mIU/L seviyesine çıkarılarak yada rekombinant TSH uygulamak suretiyle TSH stimülasyonu sağlanarak da bakılabilir (5). DTK olan hastaların takibinde Tg ölçümü evrensel olarak önerilse de ölçüm zamanı için daha az açıklık vardır. Hastaların Tg molekülünde translyasyon sonrası farklılıklar olabileceğinden tiroidektomi sonrasındaki Tg yarı ömrü 2-4 gün arasında değişmektedir. RAİ tedavisi yapılanlarda Tg yarı ömrü 3 aya kadar uzayabilir (1). Tg ölçümü tiroidektomiden 6 hafta sonra yapılması uygundur. Etkin ablasyona rağmen bazı hastalarda 1 yılı aşan süre geçmesine rağmen serumda Tg ölçülebilir düzeyde kalabilir (12).

Total tiroidektomi sonrasında geride tiroid dokusu kalmaması nedeniyle teorik olarak Tg seviyesinin sıfıra düşmesi gerekir. Total tiroidektomi sonrası Tg varlığı saptanmaya devam ediyorsa birkaç olasılık söz konusudur. Bunlar DTK'lı olgularda metastaz, rezidü malign doku veya yeteriz cerrahiden kaynaklanan rezidü tiroid dokusu varlığıdır. Hemitiroidektomi sonrasında ise teorik olarak preoperatif seviyesinin %50'sine düşmesi gerekir. Totale yakın tiroidektomi sonrasında ise

TSH normalken 3-4 ng/mL ve TSH süprese iken 1.5-2 ng/mL Tg olması beklenir (8).

Cerrahi sonrasında Tg serum seviyesi rezidüel tiroid kitlesinin miktarını yansıtır. Metastatik hastalık yokluğunda cerrahi sonrasında geriye kalan tiroid artığının büyüklüğünü yansıtır. Hem benign hem de malign tiroid glandının Tg sekrete edebilmesi nedeni ile preoperatif dönemde tanınal değeri düşüktür. Yükselmiş Tg seviyeleri Graves hastalığı ve tiroidit gibi benign durumlarda görülebileceği gibi tiroid kanserinde de saptanabilir. 5000 ng/mL nin üzerindeki değerler uzak metastatik hastalığın işareti olabilir. (13). Ayrıca Tg geninde bir mutasyon varlığında; kanser veya TSH yüksek olmasına rağmen Tg ekspres olmayabilir (14).

## Tg Ölçümü

Normal koşullarda çok az miktarda Tg intratiroidal proteolizise uğramadan kan dolaşımına intakt halde geçer. Bu nedenle, ancak 1960'lı yılların sonlarına doğru radyoimmünassaylerdeki teknik gelişmelere bağlı olarak insan serumunda az miktarda Tg ölçümü mümkün oldu (15,16). Bu metod 1970'lerin başında Van Herle ve ark.'ın çalışmalarıyla rutin kullanıma girdi (17). Bununla birlikte monoklonal antikordaki gelişim bu alanda büyük bir gelişmeye yol açmış olup; modern otomatize, nonizotopik, two-site asseylerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Hem yüksek sensitivite hem de 0.1 ng/mL gibi düşük konsantrasyonlardaki Tg ölçümleri nedeniyle bu teknikler DTK takibinde devrime yol açmıştır (6).

Son kırk yıl boyunca Tg ölçümü farklı 3 metod ile yapıldı. 1970'ler boyunca radyoimmünassay (RIA), 1980'ler boyunca immünometrik assay (İMA) kullanıldı ve 2008'de likid-kromatografi-tandem mass spektrometre (LC-MS/MS) geliştirildi. Bu metodlar arasındaki esas farklar fonksiyonel sensitivite, heterofil antikordlar ve anti-Tg ile interferansa girme potansiyeli eğilimidir.

Tg ölçümlerini değerlendirirken kullanılan kitlere ait analitik performans özellikleri ile ilgili bazı kavram ve tanımlamalara değinmek gerekir. Bunlar analit, sensitivite, analitik sensitivite, blank limiti, tespit limiti, tayin limiti, fonksiyonel sensitivitedir.

**Analit:** Analiz yapılacak numunede analizi yapılacak kimyasal maddedir. Hasta serumunda ölçümünü yaptığımız Tg analite örnektir.

**Sensitivite:** Ölçüm işleminin analit konsantrasyonundaki küçük değişimleri saptama kapasitesidir

**Analitik Sensitivite:** Ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığını ifade eder. Analizi yapılan maddenin numunedeki konsantrasyonu değiştiğinde ölçüm sinyalindeki değişikliği de ifade eder

**Blank sınırı (Limit of blank):** Kör örnekte (analitin bu örnekteki konsantrasyonu sıfırdır) ölçülen en yüksek değeri ifade eder

**Tespit limiti (Limit of detection):** Analitin ölçüm yöntemi ile tayin edilebilecek en düşük konsantrasyonudur

**Tayin sınırı (Limit of quantification):** Ölçüm yönteminin ölçebildiği en düşük konsantrasyondur.

**Fonksiyonel sensitivite:** Ölçümler arası değişim katsayı (coefficient variation -CV) değerinin % 20 den düşük olması şartı ile analitin ölçülen en düşük miktarıdır. Bir ölçüm yönteminin Tg için fonksiyonel sensitivitesinin 0.1 µg/L olması şu anlama gelir. Söz konusu ölçüm kiti ile Tg içeriği farklı (örneğin 0.01, 0.03, 0.1, 0.2, 2,4,20,45,100,400 ng/ml gibi) olan kalibratör örnekleri tekrarlayıcı tarzda ölçülür (20 kez gibi). Ölçüm ortalamaları ve ortalamalar ile ilgili Standart sapma (SD) bulunur. Ortalamanın standart sapmaya bölünmesi ile % CV bulunur. % 20 CV ye denk gelen 0.1 ng/ml ortalama ölçümü bu kit için fonksiyonel sensitivite değeridir. Diğer bir deyişle X kiti örnekteki 0.1 ng/ml'lik değişikliği saptama gücüne sahip olduğu anlamına gelir .

Son jenerasyon Tg immünassaylar fonksiyonel sensitivitesi  $\leq 0.1$  µg/L olup sensitiv Tg assaylar olarak tanımlanmaktadırlar (1). Konvansiyonel assaylere göre sensitiv Tg assaylerin esas avantajları rekürrens erken tanısı ve TSH stimülasyonuna ihtiyaç bırakmamasıdır. Matür Tg molekülünün biyosentezi tümör hücrelerinde düzensiz olabilir ve bu dolaşımdaki Tg proteinin yapısında farklılıklara yol açabilir. Farklı Tg assayleri farklı epitoplara karşı değişen derecede spesifite gösteren birtakım Anti-Tg antikordları kullanılmaktadır. Potansiyel olarak bu hasta örneğinde farklı Tg

izoformlarının ölçülmesinde değişkenliğe neden olmakta ve sonuç itibarıyla bu da assayler tarafından raporlanan Tg konsantrasyonunda farklılığa yol açmaktadır (1).

Başlangıçtaki ortak uluslararası çalışmalar Tg konsantrasyonunda metodlar arasında %40-60'a varan oranlarda değişkenlik olduğunu ortaya koymuştur (18). Certified Reference Material'ın (CRM 457, Şimdilerde BCR 457 olarak tanımlanmaktadır, European Commission Institute for Reference Materials and Methods) tanıtımı ve kullanılmaya başlaması metodlar arası değişkenliği % 30 civarına çekmiştir ama tamamen ortadan kaldırmamıştır (1).

Tüm rehberler BCR 457 standardına uygun olarak kalibre edilmiş assay ile Tg ölçümünün yapılmasını önermektedir. Bu standardizasyona rağmen assayler arasında geniş değişkenliklerin olması nedeniyle; ATA, NACB rehberleri ve 2006 European Consensus tiroid kanserinin yönetiminde takip süresince aynı laboratuvarında aynı Tg ölçüm yönteminin kullanılmasını önermektedir (1, 19-21).

### Radyoimmünassay (RIA)

Bu metod 1970'lerde ilk kullanıma sunulmuştur ve başlangıçta fonksiyonel sensitivitesi 5-15 µg/L idi. Persistans hastalığı olan bazı hastaları saptamada yeterli değildi. Seçilen klinik eşik değer ve kullanılan assaye göre çalışmalar klinik sensitivitesinin %72-98 olduğunu raporlamışlardır (2). Günümüzde RIA-Tg yaygın olarak kullanılmaktadır ve DTK olan hastaların klinik bakımında kullanımı sınırlıdır. ABD'de klinik amaçlar için fonksiyonel sensitivitesi 0.5 µg/L olan RIA-Tg bulunmaktadır. Her ne kadar bu assayin fonksiyonel sensitivitesi suboptimal de olsa IMA-Tg Anti-Tg'nin interferans etkisini değerlendiren çalışmalar için yaygın olarak 'altın standart' olarak kabul edilmektedir. Anti-Tg'ye bağlansa bile Tg epitoplarını tanıyan poliklonal antikor kullanılması nedeniyle anti Tg interferansına dirençli bir assay ile olarak tanıtılmaktadır. RIA-Tg metodları, anti Tg ile interferansa dirençli olabilir; bununla birlikte bu metodla da halen antiTg interferansı devam ettiği için yalancı düşük veya yalancı yüksek değerler elde edilebilir (2).

### İmmünometrik Assay (İMA)

Günümüzde pek çok fonksiyonel sensitivitesi  $\leq 0.1$  µg/L olan Tg-İMA ticari ürünleri bulunmaktadır (ikinci jenerasyon). İkinci jenerasyon assaylerden önce Tg için en yüksek sensitiviteye tiroid hormon kesilmesi veya TSH stimülasyonu ile ulaşıyordu. TSH stimülasyonu ile bazal Tg seviyelerinde 5-10 kat artış olmaktadır ki bu; fonksiyonel sensitivitesi 0.5-1 µg/L olan assayler kullanıldığında; Tg tespit edebilmek için gereklidir. (3). Klinik pratikte 2. kuşak Tg İMA'ların kullanıma girmesi bazı DTK hastaların başlangıcında yada takibinde TSH-stimüle Tg konsantrasyonuna bakma ihtiyacını azalttı. Bazal Tg değerinin  $< 0.1$  µg/L olmasının negatif TSH stimüle Tg ( $\leq 2$  µg/L olarak tanımlanmıştır) açısından iyi bir işaret olduğu belirtilmiştir (22,23). Chindris ve ark. Tg  $< 0.1$  µg/L olan hastaların sadece %2.5'nun TSH stimüle Tg değerinin  $> 2$  µg/L olduğunu raporlamışlardır (23). Schlumberger ve ark. 521 serilik çalışmalarında ise bu rakam %1 olarak raporlanmıştır (24).

Tg İMA'nın en önemli kısıtlılığı anti-Tg ve heterofil antikor ile interferansdır. Anti-Tg yalancı olarak tespit edilemeyen Tg değerine sebep olup; hastalığı maskeleyebilir. Heterofil antikor ise yalancı olarak yüksek Tg değerine yol açıp hatalı olarak rezidüel hastalık veya rekürrensi düşündürülebilir.

Bazı ticari Tg İMA'lar endojen anti-Tg tarafından tanınmayan Tg molekülünün antijenik bölgelerine yönelen, monoklonal anti-Tg antikorlarının bir karışımını kullanır. Bununla birlikte DTK hastalarda gözlemlenen Anti-Tg 'deki heterojenite Tg İMA'nın bu antikorla olan interferansının üstesinden gelmede her zaman başarılı olmamaktadır (2).

### Kütle Spektrometri Assayleri (KS)

KS ile Tg ölçümü; Anti-Tg varlığında doğru Tg ölçümüne çözüm için ortaya çıkmıştır. Anti-Tg yokluğunda Tg KS yaygın olarak kullanılan Tg-İMA ile mükemmel uyum ve korelasyon göstermektedir. Pek çok anti-Tg pozitif örnekte Tg konsantrasyonları, KS ile ölçülenlerde İMA ile ölçülenlere göre göre anlamlı olarak daha yüksektir. Tg-KS assayi Tg İMA ile karşılaştırıldığında; tüm



Tg IMA'larda Tg ölçümünün olduğundan daha az ölçüldüğü bununla birlikte bu durumun kullanılan assaye göre de anlamlı oranda değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir (25). Bir Tg IMA'da gerçek Tg konsantrasyonunun olduğundan %86 daha az ölçüldüğü gösterilmiştir (25).

Daha da önemlisi Tg-KS assayleri anti-Tg varlığında tespit edilemeyen Tg'nin tanımlanmasını sağlamaktadır. Kushnir ve ark. Anti Tg'nin pozitif olduğu, immünassay ile Tg'nin tesbit edilemediği (< 0.1 µg/L) hastaların % 23'ünde Tg KS ile ölçüm yapıldığında Tg konsantrasyonunun 0.7-11 µg/L arasında değiştiğini göstermişlerdir (26).

Her ne kadar analitik olarak Tg-KS Tg-IMA ile karşılaşılan anti-Tg ile interferansın üstesinden gelmek için bir avantaj sunuyor gibi olsa da bu konuda sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Başlangıçta klinik kullanım için Tg-KS için fonksiyonel sensitivitenin 0.5-0.6 µg/L olmasının yeterli olduğu öngörülmüştür. Bununla birlikte klinik çalışmalar göstermiştir ki fonksiyonel sensitivitesi ≤ 0.1 µg/L olan Tg-IMA ile karşılaştırıldığında güncel Tg KS assaylerin anti-Tg pozitif olan hastalarda rekürren veya rezidüel tiroid kanserini tespit etmede daha üstün klinik sensitivite sağlayamamıştır. Aynı fonksiyonel sensitivite de (0.5 µg/L) Tg KS ve Tg-IMA kullanıldığında anti Tg pozitif hastalarda Tg -KS klinik performansı belirgin bir şekilde daha iyidir (2).

## İnterferans

Tg assaylerinin anti-Tg ile interferansı DTK hastaların takibinde Tg'nin bir tümör belirteci olarak kullanımını kısıtlamaktadır. Anti-Tg antikoları genel popülasyonda %10; DTK olan hastaların % 30'unda bulunabilmektedir (2). Anti-Tg IMA ile ölçümde yanlışlıkla düşük sonuçlara yol açabilir. Tg -RIA anti-Tg ile interferansa direçli olsa da yalancı düşük ve yüksek değerler raporlanmıştır (2). Bununla birlikte interferansın derecesi Anti-Tg'nin konsantrasyonuyla ilişkili değildir. DTK olan hastalarda Tg'nin güvenilirliğini artırmak için takip edilen hastalarda Tg ile birlikte Anti-Tg'nin de ölçülmesi gerekir. Yine DTK'sı olan hastaların uzun takiplerinde ideal olarak aynı laboratuarda aynı anti-Tg assayin kullanılması gerekir ve olası değişikliklerde laboratuvarın klinisyeni bilgilendirmesi gerekir.

Heterofil antikolar hayvan antijenlerine bağlanabilen insan antikolarıdır. IMA ile ölçülen Tg değerlerinde yalancı yüksekliğe yol açabilir. IMA ile ölçümün yapıldığı bir çalışma da 1106 örnek incelenmiş 32 (%2.9) örnekte Tg yalancı pozitif olarak saptanmıştır (27). İstisnai olarak yalancı negatiflik de görülebilir. Sonuç olarak eğer klinik bulgular ile örtüşmeyen artmış yada tespit edilemeyecek düşük seviyede Tg varlığında heterofil antikordan şüphe edilmelidir. Bu durumda Tg'nin farklı bir assay ile ölçülmesi düşünülmelidir. Netzel ve ark. heterofil antikoru olan hastalarda KS ile ölçülen Tg'nin doğru sonuç verebileceğini göstermişlerdir (28). Dolayısıyla heterofil antikolar assay spesifik oldukları için alternatif bir IMA veya RIA ile ölçüm şüphe edilen interferansın ortaya konmasına yardımcı olabilir.

## İnce İğne Aspirasyonunda Tg Ölçümü (İİAB-Tg)

DTK olan hastalarda lenf nodu metastazı ile benign reaktif lenfadenitin birbirinden ayırt edilmesi hem gereksiz tedaviden kaçınılması hem de malignitenin uygun bir şekilde tespiti açısından önemlidir. Her ne kadar lenf nodu metastazının tanısında ultrasonun doğruluk derecesi gelişmiş olsa da İİAB yüksek oranda nondiagnostik sonuçlar vermekte ve hayal kırıklığı yaratacak şekilde sensitivitesi %75-85 arasında değişmektedir. İİAB tanısal değerini artırmak için İİAB için kullanılan iğnedeki washout sıvısında Tg konsantrasyonun ölçümü kullanılmaktadır.

Yirmidört çalışmayı ve 2865 lenf nodunu kapsayan bir metaanalizde sensitivite %95 spesifite %94 olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte hasta seçimindeki farklılıklar, toplama tekniği, analitik metodlar klasifikasyon için kullanılan eşik değerlerdeki farklılıklar nedeniyle klinik sensitivite ve spesifite açısından çalışmalar arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. İİAB-Tg'nin tanısal performansı atireotik bireylerde daha fazladır. Tiroid glandı olan hastalarla yapılan çalışma da sensitivite ve spesifite sırasıyla %86.2 ve %90.2; sadece tiroid bezi alınmış olan hastalar göz önünde bulundurulduğunda ise sensitivite ve spesifite sırasıyla %96.9 ve %94.1 olarak bildirilmektedir (29). İntakt tiroid bezi olanlarda washout Tg' deki

yüksekliğin sebebi toplama esnasında kan kontaminasyonu nedeniyle serum tiroglobulinidir. İİAB-Tg'nin yorumlanmasında en iyi eşik değer halen tartışmalıdır. Retrospektif geniş bir seride malign ve benign lenf nodlarının ayırımında %93 sensitivite ve %96 spesifite ile cutoff değer olarak 1 µg/L tespit edilmiştir (30). Aydın ve ark. kan kontaminasyonun karıştırıcı etkisini mümkün olduğunca ortadan kaldırmak ve daha kesin bir parametre edebilmek için aspire ve nonaspire Tg washout ölçümlerine ek olarak ve eş zamanlı tam kan washout Tg ve serum washout Tg seviyeleri ve bunların oranlarını değerlendirmişlerdir. En iyi eşik değer için 4.21 ng/mL ile nonaspire-İİAB-Tg washout değeri bildirilmiş. Oranlar arasında ise en iyi eşik değerlerin 5.4 ve 3.28 ile sırasıyla nonaspire-İİAB-Tg/ tam kan washout-Tg ve nonaspire-İİAB-Tg /serum washout-Tg değerini saptamışlardır (31).

Sonuç olarak Tg, tiroid dokusuna ve diferansiye tiroid kanseri hücrelerine özgü bir protein olması ve ölçüm yöntemlerinin duyarlılığının aşık bir şekilde artması ile gerçekten kıymetli bir belirteçtir. Diferansiye tiroid kanseri olan hastalarda

ameliyat sonrası takipte amaç; küçük bir oranda da olsa rezidüel hastalığı olan veya rekürrens gelişecek olan hastaların erken tespitidir. Günümüzde artık düşük riskli hastaların tedavisinde RAİ tedavisi düşünülmemektedir. Hastalarda Tg ölçümü standart klinik yönetimin çok önemli bir parçasıdır. Eski asseyler ile karşılaştırıldığında modern Tg asseyler; TSH stimüleTg bakılması ihtiyacının üstesinden gelecek yeterli sensitiviteye sahiptirler. Bunlar ayrıca hastalığın erken evrede tespitine de olanak sağlamaktadırlar. Bununla birlikte düşük fakat ölçülebilir seviyedeki Tg değerinin klinik önemi tam olarak açık değildir. Böyle durumlarda klinisyene zaman içerisinde Tg konsantrasyonundaki seyri takip etmesi önerilebilir. Tg asseylerinin anti-Tg antikolarıyla interferans halen önemli bir kısıtlılıktır. KS ile Tg ölçümü bir çözüm getirebilir. Fakat klinikte kullanımına dair yayımlanmış veri azdır. Bu nedenle hastaların yönetiminde Tg ölçümü birtakım sınırlayıcı özelliklerine rağmen önemli bir yer tutmaktadır.

Tg molekülünün biricikliğinin , daha özgün daha duyarlı ölçüm ve yaklaşım seçeneklerine gebe olduğunu söylemek kehanet olmaz.

## Kaynaklar

- Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol* 2014;171(2):R33-46.
- Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55(3):205-18.
- Spencer C, LoPresti JS, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancers, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2014;21(5):394-404.
- Clark P, Franklyn J. Can we interpret serum thyroglobulin results? *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 4):313-22
- Evans C, Tennant S, Perros P. Thyroglobulin in differentiated thyroid cancer. *Clin Chim Acta* 2015;444:310-17.
- Xavier AC, Maciel RM, Vieira JG, et al. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60(1): 66-75.
- Luo Y, Ishido Y, Hiroi N, et al. Emerging Roles of Thyroglobulin. *Adv Endocrinol* 2014;2014(Article ID 189194):7.
- Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem* 2017;8(1):81-5.
- Salabè H, Dominici R, Salabè GB. Immunological properties of Tg carbohydrates: enhancement of Tg immunoreaction by removal of sialic acid. *Clin Exp Immunol* 1976;25(2):234-43.
- Emoto N, Kunii YK, Ashizawa M, et al. Reduced sulfation of chondroitin sulfate in thyroglobulin derived from human papillary thyroid carcinomas. *Cancer Sci* 2007;98(10):1577-81.
- Saboori AM, Rose NR, Bresler HS, et al. Iodination of human thyroglobulin (Tg) alters its immunoreactivity. I. Iodination alters multiple epitopes of human Tg. *Clin Exp Immunol* 1998;113(2):297-302.
- Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2748-53.
- Oltmann SC, Leverson G, Lin SH, et al. Markedly elevated thyroglobulin measurement in differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 1000 cases. *Thyroid* 2013;23(12):1577-81.

- lobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *J Surg Res* 2014; 187(1): 1-5.
14. Agretti P, De Marco G, Di Cosmo C, et al. Congenital hypothyroidism caused by a novel homozygous mutation in the thyroglobulin gene. *Eur J Pediatr* 2013; 172(7): 959-64.
  15. Roitt IM, Torrigiani G. Identification and estimation of undegraded thyroglobulin in human serum. *Endocrinology* 1967;81(3):421-9.
  16. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature* 1959;184 (Suppl 21):1648-9.
  17. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973;52(6):1320-7.
  18. Feldt-Rasmussen U, Schlumberger M. European inter-laboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest* 1988;11(3):175-81.
  19. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-03.
  20. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
  21. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid diseases. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
  22. Spencer C, Fatemi S, Singer P, et al. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(6):587-95.
  23. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, et al. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97 (8):2714-23.
  24. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7): 2487-95.
  25. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100 (8): E1074-E1083.
  26. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, et al. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem* 2013;59(6):982-90.
  27. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3069-74.
  28. Netzel BC, Grebe SK, Algeciras-Schimmich A. Usefulness of a thyroglobulin liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for evaluation of suspected heterophile interference. *Clin Chem* 2014;60(7):1016-18.
  29. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):1970-1982.
  30. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(3):1061-68.
  31. Aydın C, Ozdemir D, Sacikara M, et al. A new approach for standardization and increased accuracy of lymph node washout thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(3):177-86.

## Diferansiye Tiroid Kanseri Postoperatif Risk Sınıflaması: Risk Sınıflamasına Göre Tedavi Yaklaşımı

- Doç. Dr. Cevdet AYDIN
- Doç. Dr. F. Neslihan ÇUHACI SEYREK

### Özet

Diferansiye tiroid kanserli hastaların büyük çoğunluğunda prognoz mükemmel olmakla birlikte; % 10 hastada lokal nüks ve/veya uzak metastaz ve nadiren de mortalite görülebilmektedir. Bu nedenle vakaların çoğunluğunu oluşturan, hastalık spesifik mortalite ve morbidite açısından düşük riskli hastalarda aşırı tedaviden kaçınmak gerekir. Ayrıca yüksek riskli hastalarda yetersiz tedavi durumundan kaçınmaya dikkat edilmelidir. Bunun için uygun ve aktif bir izlem önemli hedeflerden biridir. Günümüzde tiroid kanser tedavisi tek tip bir yaklaşımdan ziyade, riske dayalı tedavi yaklaşımına doğru bir geçiş göstermiştir. Bu değişim, hastalık spesifik mortalite, yapısal hastalığın persistans/nüks riski, tedavi yetersizliği gibi durumları öngören ve erken takibi mümkün kılan risk değerlendirme araçlarının gelişmesi ile gerçekleşmiştir. Tiroid kanseri için birçok farklı sınıflama ve evreleme sistemi geliştirilmiştir. Dahası tanı, tedavi ve takibi için klinik pratikte birçok rehber yayınlanmıştır. Amerikan Tiroid Derneği'nin (American Thyroid Association) (ATA) 2009'da yayınladığı rehber tiroid kanser yönetiminde önemli bir etkisi olan yapısal hastalığın nüks ve persistans riskini dikkate alarak risk sınıflandırmasını kuvvetle önermiştir. 2015 yılında revize edilerek ve ek öneriler ile yeni ATA kılavuzu yayınlanmıştır. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Uluslararası Kanser Savaş Komitesi (International Union Against Cancer Committee (UICC)'nin önerdiği TNM sınıflaması ise mortalite riskini saptamak için kullanılır. Bu sınıflama literatürdeki kanıt düzeyine göre periyodik olarak güncellenen tek sınıflama sistemidir. AJCC/TNM Evreleme Sistemi, hastalık spesifik sağkalımı öngörmek için, ATA risk sınıflandırma sistemi ise hastalık nüks riskini tahmin etmek için dizayn edilmiştir. Bu riske dayalı yaklaşımda tedavi ve takip önerileri her hasta için bireyselleştirilmiştir. Diferansiye tiroid kanseri (DTK)'nin yönetimi, başlangıç risk derecesini dikkate alarak planlanmalıdır. Bu plan; riske göre tiroid uyarıcı hormon (TSH) baskı düzeyi, radyoaktif iyot kararı, izlem aralığı ve takip edilecek tetkikleri içermelidir. Diğer önemli ek yaklaşım tedaviye cevap ölçütlerini ve sonuçlarına göre dinamik risk değerlendirmesidir. Bu strateji, her bir hastanın hem klinik durumunun hem de her vizitdeki takip planının sürekli olarak yeniden değerlendirilmesini sağlayarak takibin bireyselleştirilmesini sağlar.

## Giriş

Diferansiye tiroid kanserleri tiroid follikül epitel hücrelerinden köken alan ve tiroid kanserlerinin %95'den fazlasını oluşturan, sodyum iyot simporter ekprese eden papiller ve folliküler kanserleri içermektedir (1,2). Tanısal metodların kullanımının artması nedeni ile insidansı tüm dünyada giderek artmaktadır (3). Diferansiye tiroid kanserinin prognozu mükemmeldir ve genel sağkalım oranı İzlem, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (Surveillance, Epidemiology and Results) (SEER) programı verilerine göre %90-95 oranındadır (4). Prognozu mükemmel olmasına rağmen, düşük oranlarda bile olsa, tedaviden sonra nüks ve mortalite olabilmektedir (1,2).

Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından sonra, kalıcı veya tekrarlayan hastalığı zamanında tanımlayabilmek için gerekli olan ek testlerin kapsamını ve uygun sıklığını en iyi şekilde sağlayacak bir takip yönetimi stratejisi belirlemek gerekmektedir (5-9). Başlangıçtaki tedavilere cevap olarak remisyona giren tiroid kanseri hastalarını belirlemek de önemli bir diğer noktadır. Böylelikle, çok düşük nüks riskine sahip olan hastaların takip yoğunluğu ve sıklığı en aza indirilebilir (10).

Artık DTK evrelemesi yönetiminde tek tip bir yaklaşımdan ziyade bireyselleştirilmiş bir yola doğru geçiş olmuştur (11). Bu değişiklikler çoğunlukla; hastalık spesifik mortalite, yapısal hastalığın persistans/nüks riski ve ayrıca tedavi yetersizliği gibi durumları öngören ve erken takibi mümkün kılan risk değerlendirme araçlarının gelişmesine bağlıdır (11). Çok sayıda kuruluş başlangıç yönetimine rehberlik etmek için kullanılacak başlangıç risk sınıflandırma sistemlerini onaylamış ve yayınlamıştır (10).

DTK'nin tanı, tedavi ve takibi için klinik pratikte birçok rehber bulunmaktadır. Avrupa Tiroid Derneği (European Thyroid Association) (ETA) DTK'nin tedavisi için 2013'de (12), Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme ve Avrupa Nükleer Tıp Birliği DTK'de radyoiod tedavisi için sırasıyla 2012 ve 2008'de (13,14), Japon Endokrin Cerrahisi Birliği ve Japon Tiroid Cerrahisi Derneği 2014'de (15), Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association) (ATA) erişkinler için DTK'nin tedavisi ile ilgili 2015'de (6) rehber

yayınlamışlardır. Bu değişikliklerin kilometre taşlarından biri 2009'da revize edilmiş ATA kılavuzudur. Bu kılavuz, tiroid kanser yönetiminde önemli bir etkisi olan yapısal hastalığın nüks ve persistans riskini dikkate alarak risk sınıflandırmasını kuvvetle önermektedir (16). Bu sınıflandırma histoloji, ilk cerrahinin kalitesi, postoperative Tiroglobulin (Tg) gibi faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca radyoaktif iyot (RAI) uygulaması ile ilişkili karar verme sürecinde de rol oynamaktadır (17).

Bu bireyselleştirilmiş takip yönetimi yaklaşımının temel taşı, uygun bir başlangıç risk sınıflaması yapmaktır. Bu sınıflama her bir hastanın remisyona, nüks, uzak metastaz, kalıcı hastalık ve ek tedavi gereksinimi olasılığını dikkate alıp tanımlamalıdır (18). Takip sırasında yeni veriler toplandıkça zamanla bu başlangıç risk tahminlerini modifiye etmek gerekmektedir. Hastalığın biyolojik davranışı tanı anında mevcut olan verilere dayalı değerlendirmelere göre farklılık gösterebilir. Dahası başlangıç tedavilerine cevap tahmin edilenden iyi veya kötü olabilmektedir. Bu nedenle başlangıç risk tahminleri değişikliğe ihtiyaç duyabilmektedir (10).

Sherman ve arkadaşları, DTK sınıflamasında 3 ana amacı vurgulamışlardır. Bunlardan ilki hastanın tedavisini planlama ve hastalığın prognozunu tahmin etmedir. İkincisi bireysel hasta veya hasta grupları arasında ortak tanımlamalar kullanarak klinisyenler ve merkezler arasında iletişimi kolaylaştırmaktır. Üçüncüsü ise retrospektif klinik çalışmalar, klinik çalışmaların analizi ve planlanması için uygun bir çevre yaratmaktır (2).

## Diferansiye Tiroid Kanseri İçin Prognostik ve Risk Sınıflandırma Sistemleri

### European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1979

David Byar ve arkadaşları, tiroid kanserli 507 hastanın çok değişkenli analizini yapmışlardır. Bu analize göre yaş, cinsiyet, histoloji, T-evresi ve metastaz varlığı veya yokluğuna dayanan skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Daha sonra hastaları 5 gruba sınıflamışlar ve sağkalımı öngörmek için

kohortlarında gözlemlenen sağkalım verilerini kullanmışlardır (19).

### Mayo Klinik-Age, Histologic Grade, Extent of tumor, Size (AGES) 1987

Mayo Klinik'den Ian Hay ve arkadaşları 1987'de yeni bir skorlama sistemi önermişlerdir. Sağkalımı öngörmek için yaş, tümör evresi, yayılımı ve boyutu kullanmışlardır (20).

### Lahey Kliniği-Age, Metastasis, Extent of tumor, Size (AMES) 1988

Lahey kliniği kendi evreleme sistemlerini 1988'de yayınlamışdır ve daha sonra AMES evreleme sistemi olarak adlandırmışlardır. Kohortlarındaki DTK'li 814 hastada yaş, uzak metastaz, yayılım ve primer tümörün boyutu mortalitenin belirleyicileri olarak saptanmıştır (21).

### Chicago Üniversitesi-Klinik Sınıflama 1990

Chicago Üniversitesindeki araştırmacılar takiben daha sonra klinik sınıf evreleme sistemi olarak isimlendirdikleri risk sınıflandırma sistemini yayınlamışlardır. Bu sistem, sadece hastalığın yayılımına ve yayınlığına dayanmaktadır: sınıf I; intratiroidal hastalık, sınıf II; servikal lenf nodu metastazları, sınıf III; ekstratiroidal invazyon ve sınıf IV; uzak metastazları olan hastalar olarak sınıflandırılmıştır (22).

### Mayo Klinik-Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size (MACIS) 1993

Ian Hay ve arkadaşları yayınladıkları AGES skorlama sisteminden 6 yıl sonra 1993'de yeni bir prognostik sistem yayınlamışlardır. AGES sisteminin geçerliliği iyi olmakla birlikte, birçok merkez papiller tiroid kanseri (PTK) için evre bildirmemiştir. Bu nedenle otörler daha genel uygulanabilen bir prognostik sistem geliştirmek istemişlerdir. Kohortlarındaki 1779 hasta tedavi tarihine göre: 764'ü 1940-1976 arasında opere olanlar, ve 1065'i 1965-1989 arasında opere olanlar şeklinde iki sınıfa ayrılmıştır. İlk grup prognostik model geliştirmek için kullanılmış, ikinci grup ise modeli test

etmek için kullanılmıştır. Model 5 değişken içermektedir: metastaz, yaş, rezeksiyonun tam olması, çevre yapılarına invazyon ve boyut. Formül; eğer yaş  $\leq 39$  ise 3.1 veya  $\geq 40$  ise  $0.08X_{\text{yaş}} + 0.3X_{\text{tümör boyutu (cm)}} + 1$  (eğer tamamen rezeke edilmemişse),  $+1$  (eğer lokal invazyon varsa) ve  $+3$  (eğer uzak metastaz varsa) şeklindedir. 20-yıllık hastalık spesifik sağkalım (disease specific survival) (DSS) oranları skor  $<6$ , 6-6.99, 7-7.99 ve  $+8$  için sırasıyla %99, %89, %56 ve %24 bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ) (23).

Lang ve arkadaşları 1979-2005 yılları arasında PTK için geliştirilen 14 farklı prognostik evreleme sistemini analiz etmiştir. MACIS skorlama sisteminin kendi kohortlarındaki PTK'li 587 hastanın hastalık spesifik sağkalımını en doğru şekilde öngördüklerini bulmuşlardır (24). D'Avanzo ve arkadaşları folliküler tiroid kanser (FTK)'li 86 hastayı analiz etmişler ve kohortlarındaki DSS'i MACIS skorlama sisteminin en doğru şekilde belirlediğini saptamışlardır (25). Başlangıçta PTK için geliştirilmiş olmasına rağmen, MACIS skorlama sistemi hem PTK, hem de FTK'ye uygulanabilmektedir. DTK'ler için en iyi prediktif model olarak kalmaktadır. ATA, 2015 rehberinde, Amerikan Kanseri Derneğinin tercih edilen evreleme ve prognostik sistemlerinden Tumor, Node, Metastasis (TNM) olarak bilinen evreleme sistemi ile birlikte MACIS sistemini de önermektedir (6).

### Bergen Üniversitesi-Sex, Age, Grade (SAG) 1993

MACIS skorlama sisteminin tersine, SAG skorlama sistemi tümör derecesini (grade) önemli bir prognostik özellik olarak vurgulamaktadır. Bu skorlama sistemi, Norveç'deki Bergen Üniversitesinden Lars Akslen tarafından yayınlanmıştır. Nükleer atipi, tümör nekrozu, ve vasküler invazyona dayanan histolojik derecenin güçlü bir prognostik faktör olduğunu bulmuştur (26).

### Ohio Eyalet Kriterleri 1994

Hem PTK hem de FTK için kullanılır. Hastaları tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, multifokallite, lokal tümör invazyonu ve uzak metastaza dayanan 4 grup veya evreye ayırmışlardır. Evre I'de hastaların tümör çapları  $<1.5$  cm, evre II'de

tümör boyutu 1.5-4.4 cm arasında veya servikal lenf nodu metastazı varlığı veya 3'den fazla intratiroidal tümör odağı, evre III'de tümör en az 4.5 cm çapında veya ekstratiroidal invazyon varlığı, ve evre IV'de uzak metastaz varlığı bulunmaktadır. Evreleme sistemleri, boyut, lenf nodu durumu ve metastaz gibi daha sık kullanılan faktörlere ek olarak multifokaliteyi de içermektedir. Ayrıca kanser spesifik mortaliteye ek olarak nüks oranını da bildirmişlerdir. Evre II ve Evre III papiller ve folliküler tiroid kanserli hastaların başlangıçta benzer hastalık yükü için benzer mortalite oranları olduğunu saptamışlardır (27).

### Noguchi 1994

Japonya'da Noguchi Araştırma Kliniğinden araştırmacılar 1994'de PTK'li 2192 hastanın kohortuna dayanan evreleme sistemlerini yayınlamışlardır. Evreleme sistemleri erkek ve kadınları cinsiyet, yaş, tümör boyutu ve büyük lenfadenopatiye dayanan 3 gruba ayırmıştır. Erkek ve kadınlar için sağkalımın farklı prognostik faktörlere bağlı olduğunu bulmuşlardır ve bu nedenle onları ayrı olarak sınıflandırmışlardır. Erkekler için yaş ve nodal durumun kadınlarda ise yaş ve büyük lenfadenopatiye ek olarak tümör boyutunun belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (28).

### Memorial Sloan Kettering (MSK) 1994

Bu skorlama sistemi tümör derecesi (grade), yaş, boyut ve uzak metastazı dikkate almaktadır. Hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır: düşük riskli hastalar; <4 cm tümörü olan, uzak metastazı olmayan, PTK'li 45 yaşından genç hastalardır. Orta riskli hastalar; uzak metastazı olan, tümörü > 4 cm veya patolojide FTK olan 45 yaşından genç hastalar veya uzak metastazı olmayan, tümörü < 4 cm olan ve PTK'li 45 yaşından genç hastalardır. Yüksek riskli hastalar; uzak metastazı olan, tümörü >4 cm olan, veya FTK'li 45 yaşından büyük hastalardır (29).

### Munster Üniversitesi 1997

Bu sınıflamada hastalar düşük ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmışlardır. Yüksek riskli hastalar T4 (lokal invazif) veya M1 (uzak

metastaz) hastalığı olanlardır. Diğerleri düşük riskli olarak değerlendirilmiştir (30).

### National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study (NTCTCS) 1998

NTCTCS, 14 üniversite merkezini kapsayan çok merkezli, prospektif bir çalışmadır ve 1987'den 1995'e kadar 1607 hasta kaydedilmiştir. Median takip süresi 40 aydır. Çalışma papiller ve folliküler tiroid kanserine ek olarak anaplastik ve medüller tiroid kanserli hastaları da içermektedir. DTK'li hastalar kohortun yaklaşık %93'ünü oluşturmaktadırlar. Değerlendirilen prognostik faktörler yaş, tümör boyutu, tümör tipi, ekstratiroidal invazyon, lenf nodu ve uzak metastazı içermektedir. Hastalar 4 klinik evreye sınıflandırılmıştır. Papiller kanser için prognozun en belirleyici faktörleri yaş, boyut, ekstratiroidal invazyon ve metastazı içermektedir. Folliküler tiroid kanseri için yaş, boyut, uzak metastaz ve kötü diferansiyasyon belirleyici olarak saptanmıştır. Hastalık spesifik sağkalım evre I için %99.8, evre II için %100, evre III için %91.9 ve evre IV için %48.9 bulunmuştur (31). 1998'de yayınlanmasından itibaren, NTCTCS evreleme sistemi bağımsız olarak doğrulanmıştır ve DSS'in öngörülmesinde en doğru evreleme sistemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir (32).

### Alabama Üniversitesi/MD Anderson 2000

Hastalar düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Tek değişkenli analizde, yaş, boyut, uzak metastaz ve agresif büyüme paterni (kan damarı invazyonu, lenfatik invazyon veya lokal invazyon)'nin hepsinin prognozu etkilediği bulunmuştur, ancak çok değişkenli analizde sadece yaş ve uzak metastaz istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak, sadece yaş ve uzak metastaz risk grubu sınıflandırmasında faktör olarak saptanmıştır. Düşük riskli hastalar, uzak metastaz kanıtı olmayan 50 yaşından küçük hastalardır, orta riskli hastalar uzak metastaz bulgusu olmayan 50 yaşın üzerindeki hastalar ve yüksek riskli hastalar uzak metastazı olan herhangi bir yaşta hastalardır (33).

## Murcia 2000

Prognostik skorlama sistemi, yaş, tümör boyutu, ekstrapireoidal yayılım ve histolojik varyantı içermektedir. Histolojik varyantlar daha kötü bir prognoza neden olan solid, tall cell ve az diferansiye varyantları kapsamaktadır. Hastalar düşük, orta ve yüksek risk grupları olarak sınıflandırılmıştır(34).

## Tokyo 2004

Dört prognostik faktör kullanmıştır: yaş (eşik değer 50), uzak metastaz, ekstrapireoidal yayılım ve büyük nodal metastazlar ( $\geq 3$  cm). Hastalar düşük ve yüksek riskli grup olarak sınıflandırılmışlardır. Yüksek riskli grup uzak metastazı olan 50 yaşından genç hastaları ve diğer üç prognostik faktörlerden (metastaz, ekstrapireoidal invazyon veya büyük nodal metastazlar) herhangi birisine sahip 50 yaşından büyük hastaları içermektedir (35).

## Ankara 2004

Hastalar; yaş, tümör boyutu, anjiyoinvazyon ve uzak metastaza dayanan çok düşük riskli, düşük riskli, yüksek riskli ve çok yüksek riskli olarak 4 grupta sınıflandırılmışlardır. Bu prognostik sistemde;  $[(0.2X \text{ cm cinsinden tümör boyutu}) + (\text{yaş } 45\text{'in üzerinde ise } 1) + (\text{primer tümörde anjiyoinvazyon varsa } 0.7) + (\text{prezentasyonda uzak metastaz varsa } 1)]$ , skor/1+skor olarak tanımlanan formül kanser spesifik mortalitenin tedavi öncesi olasılığını elde etmek için kullanılmıştır. Dört risk grubu; çok düşük riskli  $\leq 55$ , düşük riskli  $56-85$ , yüksek riskli  $86-95$  ve çok yüksek riskli  $\geq 96$  olarak tanımlanmıştır (36).

## Cedars Sinai Medical Center (CSMC) 2013

Bu prognostik model;  $> 45$  yaş için 12 puan, uzak metastaz için 11 puan, kapsüler invazyon için 5 puan (T3 veya T4 tümörler) ve vasküler invazyon için 4 puan olan bir skorlama sistemini kullanmaktadır. Düşük, orta ve yüksek riskli gruplar sırasıyla  $< 10$  puan, 10-19 puan ve 20 puan üzeri olarak tanımlanmışlardır. Otörler ayrıca kendi prognostik modellerini 13 diğer iyi bilinen prognostik modellerle karşılaştırmışlar ve kendi modellerinin ve NTCTCS modelinin hastalık

spesifik sağkalım'ın en iyi belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır (32).

## Tumor Node Metastasis (TNM)

TNM sistemi, tümörün (T) boyutunu, yaygınlığını, reyonel lenf nodu metastazının (N) yaygınlığını ve uzak metastazı (M) değerlendiren bir sınıflama sistemidir. TNM sistemi, malign tümörleri evreleme amacı ile 1943-1952 arasında Pierre Denoix tarafından geliştirilmiştir (2). TNM sınıflamasının 1. baskısı 1968'de, kanser için el kitabı olarak (The Livre de Poche) yayınlanmıştır (2). Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer) (AJCC), 1959'da klinik kanser evreleme sistemini geliştirmek için orjinal olarak kurulmuş ve TNM sınıflama sistemini kullanmaya karar vermiştir (2). Bakış açıları ve metodları farklı olmakla birlikte, Uluslararası Kanser Savaş Komitesi (International Union Against Cancer Committee) (UICC) ve AJCC birbirleriyle paralel olarak ve aynı amaç için çalışarak 1969'da Toronto'da bir toplantı yapmışlar ve sonuç olarak, her 2 grup da evreleme şeması yayınlamadan önce birlikte çalışmaya karar vermişlerdir (2). Diğer tümörlerden farklı olarak, tiroid kanserleri için TNM sistemi, AJCC ve UICC'nin fikir birliğinden sonra 1987'de UICC tarafından yayınlanan TNM sınıflama sisteminin 4. baskısında tanımlanmıştır (2). Bununla birlikte, tiroid kanserinde T,N,M kategorilerinin ilk tanımlamaları 1977'de AJCC tarafından yayınlanan kanser kılavuzunun ilk baskısında yapılmıştır (2). UICC ve AJCC baskı sayıları 1997'de yayınlanan 5. baskıda eşitlenmiş ve UICC/AJCC TNM sınıflaması olarak isimlendirilmeye başlanmıştır (2). 1987'den günümüze kadar 30 yılı aşkın süredir yayınlanan TNM versiyonunun her versiyonu önceki versiyondan bazı önemli farklılıklar içermektedir (2). Yedinci baskı, 1 Ocak 2010 tarihinden sonra tanı alan tüm kanserler için etkili olmuştur. 2003'de yayınlanan 6. baskının yerini almıştır. AJCC ve UICC, yeni elde edilen klinik verilere göre, prognoz tahminini geliştirmek ve risk faktörlerini güncellemek için TNM sistemini aralıklı olarak modifiye etmektedir (37). 2016' da yayınlanan 8. baskıda tiroid kanseri TNM evrelemesinde majör revizyon yapılmıştır. Bu durum evrelerin geçişinde önemli değişikliklere yol açmıştır (38).



AJCC/UICC TNM evrelemesi, prognoz ve sağkalımı öngörmedeki gücünün doğruluğu nedeni ile en çok kullanılan kanser evreleme sistemidir (38). Ayrıca literatürdeki kanıt düzeyine göre periyodik olarak güncellenen tek sınıflama sistemidir (39).

TNM sınıflaması, günümüzde araştırma ve epidemiyolojik çalışmalar ve mortalite riskini saptamak için sıklıkla kullanılan bir evreleme sistemidir (2). Bu bağlamda, ETA, ATA mortalite riskini belirlemek için TNM sistemini önermektedir (2). AJCC/TNM Evreleme Sistemi, DSS'i öngörmek için dizayn edilmiş olmakla birlikte (39-43), ATA ve ETA risk sınıflandırma sistemleri hastalık nüks riskini tahmin etmek için dizayn edilmiştir (6,44).

Tiroid kanseri için onyediy farklı sınıflama sistemi geliştirilmiştir. Genel olarak, TNM dışında bu sistemlerin çoğu merkezlerin kendi verilerine uyguladıkları özelliklerin çok değişkenli analizine dayanmaktadır (2). Bununla birlikte, bu şekilde geliştirilen bir sistemin farklı hasta gruplarına uygulandığı zaman prognostik belirleyici değeri azaltacağı öne sürülmüştür (45). Ayrıca, bu sistemlerin bazıları daha komplekstir ve pratikte uygulanması zordur. Bununla birlikte, kanser spesifik sağkalımı belirlemek için spesifik bir formül kullanan ve 500'den fazla vakayı içeren bir çalışmada, 14 farklı sınıflama sistemleri karşılaştırılmıştır. Tüm bu sistemlerin anlamlı öngörücü değere sahip olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (24). Bu çalışmada, sırasıyla MACIS, AJCC/UICC-TNM (6.baskı) ve EORTC sistemlerinin en iyi prediktif değere sahip olduğu ve MACIS sisteminin çok iyi bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (24). Daha sonra, TNM sisteminde yeni düzenlemelerle, bu sistemin DTK'de farklı hasta grupları için en tutarlı ve uygulanabilir evreleme sistemi olduğu gösterilmiş ve TNM sistemi diğer kanser türlerinde olduğu gibi, tiroid kanserlerinde de en sık kullanılan sınıflama sistemi olmuştur (2).

Son yıllarda tiroid kanserinde nüks hastalık riski tanımlaması üzerinde yoğunlaşmıştır. (46). DTK için sağkalım oranları diğer birçok kanserden daha fazladır, ancak nüks hastalık mortaliteye yol açmasa bile önemli morbiditeye neden olabilmektedir (46). ATA 2009 tiroid kanser rehberinde

bu yaklaşıma öncülük etmiştir (46). Bu durum nüks riskini değerlendiren 3 tabakalı klinikopatolojik risk sınıflandırma sistemini içeren 2015 rehberinde genişletilmiştir.

Son yıllarda DTK'li erişkin hastalarda başlangıç tedavisinden sonra persistan hastalık riski, yapısal veya biyokimyasal hastalık nüks riski, başlangıç tedavisini takiben remisyona girme ihtimali gibi predikte edici bilgi sağlayan ek modeller geliştirilmiştir (8,9,18,47-50). Ayrıca bu yeni modeller, sadece belirli bir zaman noktasında mevcut olan bilgileri kullanmak yerine zamanla yeni bilgiler elde edildikçe başlangıç risk değerlendirmesinin modifiye edildiği dinamik risk değerlendirmesinin önemini vurgulamaktadırlar. Bu dinamik risk değerlendirmesi altta yatan bireysel tümör biyolojisi ile tedaviye cevap değerlendirmesini birleştirerek hastalığın seyri sırasında herhangi bir noktada gerçek zamanlı risk değerlendirmesini sağlamaktadır. Böylelikle, bu yeni modellerde risk sınıflandırması şüpheli nodülün tanımlanması ile başlamakta (peri-diagnostik period) ve tanı, tedavi, adjuvan tedavi ve takip ile devam etmektedir (51).

## Mortalite Riskinin Değerlendirilmesi

Ölüm, genellikle kanser hastalarının postoperatif ilk vizite geldiklerinde taşıdıkları asıl endişe kaynağıdır. Bu nedenle, cerrahi sonrası ilk vizitte kullanılacak kanser-spesifik mortaliteyi öngören doğru bir sınıflama önemlidir (11). Diğer solid tümörlerde olduğu gibi, TNM olarak bilinen AJCC evrelemesi bu amaçla geniş çapta kullanılmaktadır. TNM evreleme sisteminin en son güncellenmiş baskısı 2018'da 8. baskı olarak yayınlanmıştır.

## TNM 8. Baskı 2016

7. ve 8. baskılar arasındaki en önemli değişiklikler tanı anındaki yaş eşiği, ekstrasitroidal yayılım (extrathyroidal extension) (ETE), N tanımı ve yeni T, N, ve M kategorilerine göre evrelerdeki değişiklikleri içermektedir (38,40) (Tablo 1).

<b>Tablo 1 Diferansiye Tiroid Kanseri'nde AJCC/UICC TNM evrelemesi 8. baskı</b>			
<b>Primer Tümör (T)</b>			
TX		Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0		Primer tümör kanıtı yok	
T1	T1a	Tümör ≤1 cm, tiroide sınırlı	
	T1b	Tümör >1 cm, ≤2 cm, tiroide sınırlı	
T2		Tümör >2 cm, ≤4 cm, tiroide sınırlı	
T3	T3a	Tümör >4 cm, tiroide sınırlı	
	T3b	Herhangi bir boyutta, strap kaslarına (sternohyoid, sternotiroid, omohyoid) gross ekstratiroidal yayılımı olan tümör	
T4	T4a	Herhangi bir boyutta, subkutan yumuşak dokulara, larinkse, trakea'ya, özefagusa veya rekürren laryngeal sinire gross ekstratiroidal yayılımı olan tümör	
	T4b	Herhangi bir boyutta, prevertebral fasias, mediastinal damarlara veya karotid artere yayılımı olan tümör	
<b>Rejyonel lenf nodu (N)</b>			
NX		Rejyonel lenf nodu değerlendirilemiyor	
N0		Rejyonel lenf nodu metastazı yok	
N0	N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak konfirme edilen benign lenf nodu	
	N0b	Radyolojik veya klinik olarak lokorejyonel lenf nodu metastazı bulgusu yok	
N1		Lenf nodu metastazı var	
N1	N1a	Santral boyun metastazı (pretrakeal, paratrakeal veya prelaringeal/Delfian)	Seviye 6
		Üst mediastinal metastaz	Seviye 7
	N1b	Aynı taraf boyun	Seviye I, II, III, IV, V
		Karşı taraf boyun	
		Bilateral boyun	
Retrofaringeal			
<b>Metastaz (M)</b>			
MX		Uzak metastaz değerlendirilemiyor	
M0		Uzak metastaz yok	
M1		Uzak metastaz	
<b>TNM Evrelemesi (S)</b>			
	<55 yaş	≥55 yaş	
Evre I	Herhangi bir T, N, M0	T1, N0/NX, M0 T2, N0/NX, M0	
Evre II	Herhangi bir T, N, M1	T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3a/b, herhangi bir N, M0	
Evre III		T4a, herhangi bir N, M0	
Evre IV	Evre IVA	T4b, herhangi bir N, M0	
	Evre IVB	Herhangi bir T, N, M1	

8. baskıdaki en önemli değişiklik yaş için önerilen sınırdır. Prognostik faktör olarak önceki baskılarda 45 olan eşik değer, 55 yaş altı ve üstü olarak güncellenmiştir (2). Günümüze kadar prognostik eşik olarak neden 45 yaşının seçildiği konusu tartışmalıdır (52). Bu konuya dikkat çeken ilk çalışma, Amerika'da, NTCTCS grubunun kayıtlarından elde edilen 3572 hastanın verilerinin kullanıldığı çalışmadır (53). Jonklaas ve arkadaşları (53) serilerde genellikle erkek ve kadınlarda genel DSS'in benzer olduğunu bulmuşlardır. Çok değişkenli analizlerde, 55 yaş altında kadın hastalarda erkek hastalara göre DSS'in daha iyi olduğu, 55 yaş üzerinde ise erkek ve kadın hastalarda benzer olduğu saptanmıştır. Otörler, bu verilerin var olan evreleme sisteminde yaş eşiğinin artırılıp artırılmayacağı sorusunu gündeme getirmişlerdir (53). Ganly ve arkadaşları (52), Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (MSKCC)'nde 1985'den 2010'a kadar kanser hastalarını değerlendirmişler ve 5 kategoriye ayırmışlardır. Yaş ile birlikte mortalitenin de lineer olarak arttığını bulmuşlardır. Kırk yaş altındaki guruplardan 70 yaş üzerindeki guruplara kadar mortalitenin 37 kat kadar artabileceğini saptamışlardır, ancak risk saptamasında bir eşik değer bulmamışlardır (52). Aynı merkezde yapılan bir başka çalışmada, DSS için eşik değer olarak 45 yaş yerine 55 yaşının TNM sisteminin uygunluğu için daha güçlü bir eşik olacağı belirtilmiştir (54). Ayrıca, 9484 hasta ile yapılan çok merkezli başka bir çalışmada, yaş limitinin 55'e çekilmesinin 45 yaş ile karşılaştırıldığında TNM sınıflamasının istatistiksel değerini artırdığı saptanmıştır (55). Kim ve arkadaşlarının (56) Güney Kore'de 6333 hasta ile yaptığı çalışmada DSS'i öngörmede optimal eşik değer ROC analizi ile 55.4 yaş olarak saptanmıştır. Bu çalışmalardan sonra 8. baskıda yaş limiti 55 olarak düzenlenmiştir. 45-54 yaş arasındaki uzak metastazı olan evre IV hasta evre II'e gerilemiştir. Ama bu grupta 10 yıllık DSS %68 bulunmuştur (55). Bununla birlikte, yüksek riskli bu küçük grup ve evrede indirgenme olmasının uzun süreli DSS üzerinde minimal etkileri olabileceği öne sürülmüştür (40).

Ayrıca, T-evrelemede T3 tanımındaki değişiklik dikkat çekicidir. 7. baskıda minimal ekstratiroidal yayılım (minimal extrathyroidal extension)

(ETE) ve peritiroidal yumuşak doku tanımlamaları kaldırılmıştır. 8. baskıda herhangi bir strap kasının makroskopik invazyonu T3 kategorisine alınmıştır. Minimal ekstratiroidal yayılımın nüks ve DSS'i etkilemediği saptanmıştır (57,58). Nixon ve arkadaşları (59) mikroskopik ekstratiroidal yayılımın 4 cm'in altındaki DTK'de nüks ve mortaliteyi anlamlı olarak etkilemediğini, mikroskopik ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda tiroidektominin yaygınlığı ve RAI tedavisinin 10 yıllık survival ve nüks üzerinde anlamlı etkisi olmadığını saptamışlardır. Ito ve arkadaşları (60) bu bulgulara paralel olarak 45 yaş üzerindeki PTK'li hastalarda mikroskopik ekstratiroidal yayılımın nüksü anlamlı olarak etkilemediğini bulmuşlardır. Bu çalışmalardan sonra, T-evrelemede minimal ekstratiroidal yayılımın yeri ile ilgili sorular gündeme gelmiş (57-60), 8. baskıda MEE çıkartılmıştır.

N evrelemede; 7. baskıda N1b olarak tanımlanan üst mediastinal lenf nodu tutulumu N1a'ya geçirilmiştir (2). 2012'de ATA'nın tiroid kanser nodal cerrahi çalışma grubunun yayınladığı bir çalışma (61), PTK'de lenf nodu metastazlarının prognostik önemini değerlendirmiştir. Buna göre; mikroskopik metastazlarla karşılaştırıldığında, klinik pozitif lenf nodu metastazı olanlarda ve/veya metastazik lenf nodları sayısı arttığı zaman, nüks riski anlamlı olarak artmaktadır. Ayrıca, lenf nodu metastazlarında ektranodal yayılım varsa, hem nüks riski artmakta, hem de hastalısız sağkalım (disease free survival) (DFS) azalmaktadır. Bu nedenle, TNM sınıflama sisteminde, PTK'de lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi ve evrelemede metastatik lenf nodu çapı, sayısı ve ektranodal yayılıma göre yeniden düzenlenmesi önerilmiştir (61). Bu veriye göre bu çalışmadan sonra TNM'nin sonraki baskısında lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinin değişebileceği beklentisi fazladır. Sekizinci baskı lenf nodu metastazı evrelemede tek bir kategoride değerlendirilmiştir. Tutulan lenf nodlarının sayısı, en büyük metastatik lenf nodunun çapı, lenf nodundaki metastatik odağın çapı, ektranodal yayılımın varlığı gibi özellikler bu sınıflamada yer almasa da, gelecek baskılarda bu özelliklerden bazılarının TNM sınıflama sistemine gireceği tahmin edilmektedir (40).

TNM sınıflamasında, 55 yaş üzeri için de önemli değişiklikler sözkonusudur. 7. baskıda T2N0M0 olan evre II, 8. baskıda evre I'e geçmiştir. Yani lenf nodu metastazı olmayan tüm intratiroidal tümörler 4 cm'e kadar evre I'de yer almaktadır. 7. baskıdaki T3N0M0, T1-3N1aM0 evre III'de ve T4aN0-1M0, T1-3N1bM0 evre IV'de iken 8. baskıda T3N0M0, T1-3N1M0 evre II olarak tanımlanmıştır. 8. baskıda lenf nodları N1a ve b olarak ayrı ayrı tanımlanmış olmasına rağmen N'nin bölgesel ayrımı evrelemeden çıkarılmış ve N evrelemesi bir seviye olarak tanımlanmıştır. T3N0-1M0 ve T1-2N1M0 tümörleri evre II olarak tanımlanmıştır. T4a, herhangi bir N, M0 evre III olarak tanımlanmıştır. 7. baskıdaki evre III ve IVAnın önemli bir kısmı evre II'e düşürülmüştür ve evre IVAdaki T4a tümörler evre III'e düşürülmüştür. 7. baskıdaki evre IVB ve IVC sırasıyla IVA ve IVB'e geçmiştir ve evre IVC evrelemeden kaldırılmıştır. Sekizinci baskıda genel olarak tüm evrelerde bir indirgenme görülmektedir (2).

TNM sınıflaması güncellendikten sonra bazı çalışmalar 7. ve 8. baskıyı karşılaştırmıştır. Bu çalışmalardan en geniş çaplı olanları; 2004-2012 arasında elde edilen USA SEER çalışmasındaki 64342 hastanın verileri ve Ulusal Kanser Veri Tabanı (National Cancer Database) (NCDB) çalışmasındaki 179698 hastanın verilerini içermektedir. SEER verilerindeki %23 hastanın ve NCDB verilerindeki %24 hastanın evresi indirgenmiştir. Her iki verilerin evrelerinde oranlar ve geçiş oranları benzerdir. Hem 7, hem de 8. baskıda DSS ve toplam yaşam tanı anındaki evre ile ilişkilidir. 8. baskıda, prognoz evre III ve IV hastalarında 7. baskıya göre daha kötüdür. Araştırmacılar, bu geniş değerlendirme ile 8. baskının yaşam beklentisini öngörmede daha iyi olduğunu saptamışlardır (41). Ayrıca, klinik serilerin yeniden evrelendirildiği 3 çalışmada, 8. baskının DSS'i öngörmede 7. baskıya göre daha uygun olduğu bulunmuştur. (62-64). Bu çalışmalarda, 8. baskıda yaklaşık %40 hasta da evrede indirgenme olduğu belirtilmiştir (62,64). İleri evre (Evre III/IV) hastaların oranlarının anlamlı olarak azaldığı görülmektedir (62). Kim ve arkadaşları (62), 7. baskı ile karşılaştırıldığında 8. baskıda, evre I hastalarının %61.9'dan %81'e, evre II hastalarının %1.7'den %16'a arttığını

saptamışlardır. Evre III hasta oranının %27.6'dan %2.3'e ve evre IVB hastalarının (7. baskıda evre IVC) oranının %0.8'den %0.5'e gerilediğini saptamışlardır. Bu çalışmada 10-yıllık DSS 7. baskıda sırasıyla evre I, II, III ve IVAda %99.1, %92.5, %97.5 ve %91.1 olarak bulunmuştur. Mortalite oranı evre III'de evre I'den yüksek, evre II'den düşüktür. 8. baskıda; 10-yıllık DSS evre I, II, III ve IVAda sırasıyla %99, %94, %80.4 ve %66.7 olarak değişmiştir. Evre III'de DSS azalmıştır, Kaplan-Meier yaşam eğrisini geçmemiştir ve evre II'nin altında bulunmuştur.

### *Sekizinci baskının sınıflamasındaki değişiklikler özetlenecek olursa (2);*

1. 55 yaşın altındaki hastalarda, uzak metastazı olanlar evre II, uzak metastazı olmayanlar evre I olarak tanımlanmıştır.
2. 55 yaş üzerinde uzak metastazı olan hastalar evre IVb olarak tanımlanmıştır.
3. 55 yaş üzerinde uzak metastazı olmayanlar diğer klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Evre I; 4 cm'nin altında (T1, T2) intratiroidal tümörü olup, lenf nodu metastazı olmayanlar, evre II; lenf nodu metastazı olanlar olarak tanımlanmıştır. Lenf nodu durumundan bağımsız olarak (N0 veya N1), intratiroidal tümörü olup 4cm'den büyük olanlar evre II olarak tanımlanmıştır. Makroskopik ekstratiroidal yayılımı olan tümörler; lenf nodu metastazından bağımsız olarak, eğer tümör sadece strap kasına yayılmışsa evre II, subkutan dokuya, larynx, trakea, rekürren laryngeal sinir ve özefagus'a yayılmışsa evre III, prevertebral fascia, mediastinal damarlar veya çevre karotid artere yayılmışsa evre IVA olarak tanımlanmıştır.
4. TNM'nin 8. baskısı, önceki baskılara göre, DTK'li hastaların büyük bir kısmını mortalite için düşük risk grubunda evrelemektedir. TNM sınıflaması DTK'de mortaliteyi öngörmede yararlı bir metoddur. Bununla birlikte, mortalite ve nüks seyri birbirlerine paralel değildir. Bu nedenle, TNM evrelemesine ek olarak, hastalar ATA kılavuzunun önerdiği gibi, nüks riski için ayrıca değerlendirilmelidirler (6,40)

## Başlangıç Risk Değerlendirmesi

Birçok kanserin aksine, DTK'de nüks riski mortalite riskine paralel değildir (65). Çoğu hastada, nüks riski hastalık spesifik mortalite riskini çok fazla aşmaktadır. Bu nedenle, tiroid kanserinde mortaliteyi öngörmek için dizayn edilen evreleme sisteminin hastalık nüksünü tahmin etmesi beklenmemelidir. Bu sorunu çözmek için, risk sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. İlk tedavi süresince elde edilen bilgilere dayanarak yapısal hastalık nüks riskini öngörmek için geçerli kılınmıştır (8-10,18,47-50,66,67). Bu orjinal sınıflandırma sisteminin modifiye versiyonu 2009 ATA rehberinde onaylanmış ve 2015 yılında revizyon ve ek öneriler ile yeni ATA kılavuzu yayınlanmıştır (6).

ATA, 2009'da histopatoloji özellikleri, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, iyot uygulandığı zaman tedavi sonrası iyot taramalarının sonuçları, Tg değerleri ve kesitsel görüntülemeler gibi postoperatif değerlendirmelerden elde edilen bazı bilgilere dayanan sınıflandırmayı önermiştir (11). 2015 yılında revize edilen ATA rehberi, aynı sınıflandırmaya yeni veriler eklemiş ve lenf nodu metastazının sayısı ve boyutu, vasküler invazyon, spesifik histolojiler, ve moleküler profil ile ilişkili risk tahminlerinin yeniden düzenlenmesinde kullanılabilen ek risk faktörleri gibi ek değişkenler ekleyerek, modifiye etmiştir. Modifiye edilmiş 2009 ATA risk sınıflandırma sistemini kullanarak, hastalar düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2) (6).

**Tablo 2** Önerilen Modifikasyonlarla Birlikte ATA 2009 Risk Sınıflandırma Sistem

Düşük riskli (tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları)	Lokal veya uzak metastaz yok
	Tüm makroskobik tümör rezeke edilmiş
	Lokorejyonel dokulara veya yapılar tümör invazyonu yok
	Agresif histopatolojik alt tipte olmaması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi)
	Eğer I-131 tedavisi verildiyse, tedavi sonrası ilk I-131 tüm vücut tarama (TVT) da tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olmaması
	Vasküler invazyon olmaması
	Klinik N0 veya $\leq 5$ patolojik N1 mikrometastaz (en büyük capı $< 0,2$ cm)*
	Intratiroidal eFVPTK*
	Kapsüler invazyonu olan ve $< 4$ vasküler invazyon odağı olan intratiroidal iyi differansiye FTK*
Orta riskli (özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)	Intratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom, eğer biliniyorsa BRAFV600E mutasyonlu olanlar dahil*
	Tümörün peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyonunun olması
	RAI tedavi sonrası ilk TVT'de boyunda tiroid yatağı dışında RAI tutan metastatik odak olması
	Agresif histopatolojik alt tiplerde olması (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli gibi)
	Vasküler invazyonu olan PTK
Yüksek riskli (özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)	Klinik N1 veya $> 5$ patolojik N1 ancak tutulan tüm lenf nodlarının en büyük capı $< 3$ cm*
	Çok odaklı papiller mikrokarsinom ancak ekstratiroidal uzanım var, ve eğer biliniyorsa BRAFV600E mutasyonu varlığı*
	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskobik tümör invazyonu (gross ETE)
	İnkomplet tümör rezeksiyonu
	Uzak metastaz (M1)
Yüksek riskli (özelliklerden en az birini taşıyan PTK vakaları)	Uzak metastaz düşündürülen postoperatif serum Tg yüksekliği
	En büyük capı $\geq 3$ cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)*
	Yaygın vasküler invazyonu olan ( $> 4$ adet) folliküler tiroid kanseri*
*2009 başlangıç risk sınıflandırma sisteminde mevcut değil, önerilen modifikasyonlar PTK; papiller tiroid kanseri, RAI; radyoaktif iyot, eFVPTK; enkapsüle folliküler variant papiller tiroid kanseri, FTK; folliküler tiroid kanseri, ETE; ekstratiroidal yayılım	

DTK'de lenf nodu metastazının klinik önemi halen tartışmalıdır (6,61). Çoğu çalışma, lenf nodu metastazı varlığının genel sağkalım üzerinde küçük bir etkiye sahip olduğunu, tüm yaş gruplarında yaşam kalitesinde bozulma ve nüks/persistans oranları üzerinde büyük etkisi olmasına rağmen yaşlı hastalarda bunun daha önemli olduğunu göstermiştir (68,69). Geçmişte, nodal metastaz varlığı ve boyundaki lokalizasyonu, nodal hastalığın sınıflamasında değerlendirilen faktörler iken (40), günümüzde, etkilenen lenf nodlarının sayısı, boyutları ve lokasyonu ve ekstranodal yayılım (extranodal extension) (ENE) varlığının nodal hastalığın persistans/nüks riskinin tahmininde önemli olduğu gösterilmiştir (55). 2015 yılında, ATA; klinik nodal metastaz kanıtı yokluğu (cN0) veya 5 veya daha az lenf nodunda mikrometastaz (< 2 mm) varlığında düşük riskli hastalık tanımının kullanılmasını önermiştir. Klinik lenf nodu olan hastaların (cN1) ve/veya 5'den fazla lenf nodu olan hastaların, hepsi < 3 cm ise, orta riskli olarak sınıflandırılmasını önermiştir. Metastatik lenf nodları 3 cm'den büyük olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Ekstranodal yayılımın varlığı bağımsız bir risk faktörüne dahil edilmemiştir. Ancak ekstranodal yayılımı olan 3 veya daha fazla lenf nodunun varlığı, %40 nüks/persistans hastalık riski taşır. Bu nedenle durum yüksek riskli özellik olarak kabul edilmektedir (6). Vasküler invazyonun derecesi folliküler tiroid kanserinde önemli bir değişkendir (4 veya daha fazla vasküler invazyon odağı varsa yüksek risklidir). Eğer yapılmış ise risk sınıflandırmasını düzenlemek için mutasyon ile ilgili bilgi de kullanılabilir.

Ghaznavi ve arkadaşları (70), TNM 8. baskı ve ATA sınıflandırma sistemini hasta bazlı risk sınıflandırmasını geliştirmek için birleştirmeyi önermişlerdir. AJCC evresi, ATA riski ve yaşa dayalı 6 kohort tanımlamışlardır. Altı yıllık takip sonunda sırasıyla DFS oranlarını göstermişlerdir (11):

- Evre I/ATA düşük risk, daha genç ve yaşlı, % 100 DFS (17)
- Evre I/ATA orta risk, daha genç ve yaşlı, %98 DFS (8)
- Evre I/ATA yüksek risk, daha genç, %95 DFS (68)

- Evre I/ATA yüksek risk, daha yaşlı, % 89 DFS (69)
- Evre II/ATA yüksek risk, daha genç, % 78 DFS (40)
- Evre II/ATA yüksek risk, daha yaşlı, %61 DFS

Özellikle yüksek riskli grup için bu yaklaşım çeşitlilik göstermektedir. Bunun anlamı gelecekte daha fazla bireyselleştirmeye açık olmasıdır (70).

Yaş, hastalık nüksü/persistansı için majör belirleyici faktör olarak genellikle dikkate alınmaz. Bununla birlikte, bazı gruplarda önemli rolü olabilmektedir. Shah ve Boucai (71), ATA-yüksek riskli hastalar için, 55 yaşından küçüklerde yaşlı hastalardan 2 katı kadar mükemmel cevap şansı olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle otörler yaşın tedaviye cevapta ve ATA-yüksek riskli tiroid kanser hastalarında DSS'de anahtar belirleyici olabileceğini düşünmüşlerdir (11).

İlk tedaviyi tamamladıktan sonra (tiroid cerrahisini takiben RAI alsın veya almasın), ATA risk sınıflandırması için gerekli bilgiler, ameliyat öncesi elde edilen bilgilerin yanı sıra intraoperatif ve postoperatif bulguları içerecek şekilde titizlikle toplanmalıdır (10). Bu nedenle operasyon patoloji raporu aşağıdaki bilgileri içermelidir (6);

- Tümör çapı ve histolojik alt tiplendirme,
- Vasküler invazyon varlığı ve sayısı,
- İncelenen ve metastatik çıkan lenf nodu sayısı, bu lenf nodlarının büyüklüğü, lenf nodu içindeki en büyük metastazın çapı,
- Metastatik tümörün ekstranodal yayılımının olup olmadığı
- Kapsül invazyonu ve vasküler invazyon olup olmadığı,
- Cerrahi sınırdaki tümör varlığı,
- Tümörün lenf nodu kapsülünün dışına çıkıp çıkmadığı,
- Kötü prognozlu (PTK'nin tall cell/columnar/hobnail varyantları, yaygın invazif FTK, az diferansiye karsinom) veya daha iyi prognozlu (enkapsüle folliküler varyant PTK, minimal invazif FTK) (kuvvetli öneri),
- Ailesel sendromlarla ilişkili histopatolojik varyantlar (zayıf öneri).

Ameliyattan yaklaşık 6 hafta sonra elde edilen non-stimule serum Tg değerleri de ilk risk sınıflandırma sisteminde göz önünde bulundurulmalıdır (6). Tiroidektominin tamamlanmasından 6 haftadan daha fazla bir süre sonra 5 ng/mL'nin üzerinde non-stimule Tg, klinisyene, ameliyattan sonra kalan reziduel tiroid bezi veya metastatik hastalığın olup olmadığı konusunda uyarıcı olmalıdır. Bu ilk statik risk değerlendirmeleri, yaklaşık olarak birinci yıl için takip sıklığı ve yoğunluğunu planlamak için kullanılmaktadır. Yeni veriler elde edildikçe yönetim şeklinin değişebileceğini kabul etmektedir (18).

**Düşük riskli hastalar için başlangıç takip planı;** hedef tiroid stimüle edici hormon (TSH)'un 0.5--1.5 mIU/L aralığında (referans aralığının alt sınırı 0.5 mIU/L olan laboratuvarlarda) olmasını içeren takibi içermektedir (6). Çoğu hastada, ultrasonografi (US)'nin faydası kanıtlanmamış olmakla birlikte, serum Tg'i takip sırasında ölçülemeyecek düzeylerde ise, gerçek hastalıktan ziyade yanlış pozitif sonuçların saptanmasına neden olabilmesine rağmen 12 aylık takip süresince boyun US'i planlanmalıdır. Düşük riskli hastaların takibinde tanısal değeri düşük olduğu için tanısal RAI taramalarına nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalarda neredeyse tüm nüksler serum Tg ve boyun US'i ile tanımlanabilmektedir. Bu hastalar için erken takibin birincil amacı, çok daha az yoğun bir takip programına hızlı bir şekilde geçilebilecek olan tedaviye cevabı mükemmel olan hastaları belirlemektir (10). Bu hastalarda nüks oranı %3-13'dür (8,50).

**Orta-riskli hastalar için başlangıç takip planı;** başlangıçta hedef TSH değerinin 0,1-0,5 mIU/L arasında olduğu 6 aylık aralıklarla takibi içermektedir. Çoğu vakada, 6 aylık zaman süresince bir boyun US'i yapılmaktadır (başlangıç değerlendirmede kapsamlı metastatik lenf nodu tutulumu varsa 1 yıllık zaman süresince başka bir US yapılmalıdır). Ek olarak, retrofarengeal bölge gibi boyun ultrasonografisi ile yeterince görülemeyen boyun bölgesini değerlendirmek için başlangıçta yaygın lateral boyun metastatik lenfadenopatisi olan hastalarda kontrastlı boyun bilgisayarlı tomografi (BT)'si 6-12 aylık takipte düşünülmelidir. Tanısal RAI taramaları nüks/persistan hastalık için

tarama amacı ile rutin olarak kullanılmamaktadır. Bununla birlikte, RAI taramaları, takip sırasında tanımlanan yapısal hastalığın fonksiyonel durumunu veya belirgin şekilde yükselmiş veya yükselen serum Tg seviyelerinin kaynağını belirlemek için kullanılabilir. Bu ilk yıl boyunca elde edilen sonuçlara bağlı olarak ek testler gerekli olabilmektedir. Orta riskli hastalar için takibin amacı, hızlı bir şekilde remisyona girecek ve daha az yoğun izleme geçilebilecek bu hastaların % 30'unu ve remisyona girmeyen ve ek gözlem, görüntüleme veya müdahaleden fayda sağlayabilecek hastaların % 70'ini belirleyebilmektir (10). Bu hastalardaki nüks oranı %21-36'dır (8,50).

**Yüksek riskli hastalar için takip planı;** yüksek riskli hastaların çoğunluğunun, başlangıç tedavisinden sonra kalıcı hastalığı olduğu akılda tutulmalıdır. İlk yıl boyunca kullanılan görüntülemelerin sıklığı ve türleri vakadan vakaya değişmektedir. Genel olarak, çoğu yüksek riskli hastada, başlangıçtaki tedaviden 2-3 ay sonra başlangıç görüntüleri tekrarlanmaktadır. Bu genellikle boyun ve göğsün yanı sıra başlangıç tedavisinden sonra kalan, bilinen herhangi bir hastalığın kesitsel görüntülemesini içermektedir. RAI'un yapısal hastalıkta düzelme sağlaması aylar sürdüğü için bu erken taramalar, başlangıç tedavisinin etkinliğini saptamadan ziyade başlangıç tedavisi başarısız olan hastaları (erken hastalık progresyonu olanlar) tanımlamak için daha fazla kullanılmaktadır. Bu hastaların takibinde tanısal RAI taraması, sıklıkla başvuru bir yöntemdir. Özellikle başlangıç tedavisinde RAI avid hastalığı olan grupta bu durum sözkonusudur. Ancak akciğer metastazı gibi uzak metastazlı olgularda tanısal tarama değil, ek doz tedavi sonrası taramalar uygun bir kılavuz olacaktır. Yüksek riskli hastalarda erken takibin birincil amacı, başlangıç tedavisine cevabı doğru bir şekilde değerlendirmek ve tümörün altında yatan biyolojik davranışını anlayabilmektir. İlk birkaç ay boyunca, klinik seyir çok daha güvenli bir şekilde tanımlanabilmektedir. Hastanın ko-morbid durumları kontrendikasyon oluşturmadığı sürece, yüksek riskli hastalarda hedef TSH genellikle <0.1 mIU/L'dir (10). Nüks oranı %68'dir (8,50).

## Tedaviye Cevabın Değerlendirilmesi

Hastalığın biyolojik davranışı ve başlangıç tedavisine cevabın değişkenliğinden dolayı zamanla risk tahminlerinin yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. 2010'da MSKCC tiroid kanser gurubu, takip sırasında elde edilen klinik verilere dayanan başlangıç risk tahminlerini modifiye etmek için kullanılabilir olan terminoloji ve dinamik risk sınıflandırma sistemini önermişlerdir (8). Bu sistemde, takip sırasında herhangi bir noktada elde edilen kümülatif verilere dayanarak hastalar; tedaviye mükemmel, indetermine veya inkomplet cevap (biyokimyasal ve yapısal) olarak sürekli olarak yeniden sınıflandırılmaktadırlar (Tablo 3) (6). Bu tanımlamalar şöyledir;

**Mükemmel cevap;** hastalığın klinik, biyokimyasal veya yapısal kanıtı yoktur (6).

**Biyokimyasal inkomplet cevap;** yapısal olarak tanımlanabilen bir hastalık yokluğunda serum Tg düzeyinde (suprese veya stimule) yükseklik veya antiTg antikor düzeylerinde artış olmasıdır (6). Biyokimyasal inkomplet cevabın tanımı spesifik serum tiroglobülin değerlerini içermemektedir. Çünkü anormal olarak kabul edilenlerin tanımı, ilk tiroid ameliyatının kapsamı ve radyoaktif iyot

ablasyonu yapıp yapılmadığı gibi başlangıç tedavisine bağlı olarak değişmektedir (10).

**Yapısal inkomplet cevap;** anormal Tg veya antiTg antikor olsun veya olmasın, persistan veya kesitsel ve/veya nükleer görüntüleme ile yeni tanımlanan hastalıktır. Tedavi kararları hastalığın kalıcı mı yoksa tekrarlayan mı olduğundan ziyade yapısal hastalığın varlığına veya yokluğuna daha fazla dayanmaktadır. Bu nedenle yapısal inkomplet kategori, kalıcı bir hastalığı (başlangıç tedavisinden bu yana mevcut) tekrarlayan hastalıktan (daha önce tedaviye mükemmel bir cevap vermiş olarak sınıflandırıldıktan sonra tanımlanan) ayırt edememektedir. Her iki durumda da, kalıcı veya tekrarlayan olarak sınıflandırılıp sınıflandırılmadığına bakılmaksızın, yönetime rehberlik eden durum yapısal hastalığın yeri ve ilerleme hızıdır (10).

**Indetermine cevap;** Güvenilir bir şekilde benign veya malign olarak sınıflandırılmayan non-spesifik biyokimyasal veya yapısal bulgular (8). Görüntüleme nonspesifik bulguları olan, mükemmel veya yapısal inkomplet olarak güvenle sınıflandırılmayan hastalar, çoğu durumda dikkatli bir gözlemi gerektiren tedaviye indetermine cevap olarak sınıflandırılabilirler.

**Tablo 3** Total Tiroidektomi ve RAI Tedavisini Sonrası Tedaviye-Cevap Kategorileri

Kategori	Tanımlama
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ve Suprese Tg < 0.2 ng/ml veya Stimule Tg < 1 ng/ml (Anti-Tg antikor yokluğunda)
Biyokimyasal inkomplet cevap	Negatif görüntüleme ve Suprese Tg ≥ 1 ng/ml veya Stimule Tg ≥ 10 ng/ml (Anti-Tg antikor yokluğunda) veya Artan anti -Tg antikor düzeyleri
Yapısal inkomplet cevap	Anti-Tg antikor olsun veya olmasın; herhangi bir Tg düzeyi ile birlikte yapısal veya fonksiyonel hastalık kanıtının olması
İndetermine cevap	Görüntüleme çalışmalarında nonspesifik bulgular RAI taramasında tiroid yatağında zayıf tutulum Nonstimule Tg ölçülebilir düzeyde ancak < 1 ng/ml Stimule Tg ölçülebilir düzeyde ancak < 10 ng/ml veya Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları

RAI; radyoaktif iyot, Tg; tiroglobülin



Aynı şekilde, serum tiroglobülin değerleri çok düşük aralıkta olup mükemmel yanıt tanımını karşılamayan, ancak biyokimyasal eksik yanıt için de yeterince yüksek olmayan hastalar da indetermine yanıt olarak sınıflandırılmaktadırlar. Zaman içinde ek veriler elde edildikçe, indetermine cevabı olan hastaların çoğu diğer 3 cevap kategorilerinden birine tekrar sınıflandırılmakta, sadece % 20'si gerçekten kalıcı hastalığa sahip olarak sınıflandırılmaktadır (10).

Serum Tg değerleri güvenilir bir şekilde ölçülemiyorsa (örneğin yanıtıcı anti Tg antikoru varlığında) veya tümör zayıf Tg üretiyorsa (az diferansiye kanserler), başlangıç risk sınıflandırması zor ve muhtemelen de daha az doğrudur. Bu nedenle, anti-Tg antikoları olan hastaların çoğu, titreler zamanla sürekli olarak artmadıkça indetermine olarak sınıflandırılmaktadırlar. Zayıf Tg üretenlerin çoğu nispeten agresif tümörlerdir ve tedaviye indetermine veya yapısal inkomplet olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bununla birlikte, bilinen yapısal hastalığın yokluğunda, zayıf Tg üretimi durumunda hatalı bir şekilde tedaviye mükemmel cevap olarak sınıflandırılması da mümkündür. Bu nedenle, potansiyel olarak zayıf Tg üretimi durumunu tedaviye mükemmel yanıt olarak sınıflandırmadan önce, en azından baş ve boyun bölgelerinin kesitsel görüntülemeleri (BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) düşünülmelidir (10).

ATA risk sınıflandırma sisteminin, klinik uygulamada performansı iyidir; düşük riskli hastalar %80-90 hastalık kanıtı göstermezken, biyokimyasal inkomplet cevap %15, ve yapısal inkomplet cevap %3-5 oranında görülebilmektedir. Orta riskli hastaların yaklaşık %60'ı mükemmel cevap gösterirken, bu hastalarda biyokimyasal inkomplet cevap %15-20 ve yapısal inkomplet cevap yaklaşık %20'dir. Yüksek riskli hastalar nadiren hastalık kanıtı göstermezler (< %30) ve genellikle yapısal inkomplet cevap (%50-75) veya biyokimyasal inkomplet cevap (% 10-15) gösterirler (51). İlginç olarak tedaviye cevabın majör belirleyicisi hastanın yaşıdır. ATA-yüksek riskli hastalarda, mükemmel cevap verenlerin oranı genç hastalar arasında (< 55 yaş) yaşlı hastalara göre ( $\geq 55$  yaş) anlamlı daha yüksek bulunmuştur (% 40.3 vs %27.5,  $p=0.02$ ). Yapısal inkomplet cevap verenlerin oranı yaşlı hastalarda

genç hastalara göre anlamlı daha yüksektir (% 53 vs % 33;  $p=0.002$ ). Ayrıca, tedaviye yapısal inkomplet cevabı olan ATA yüksek risk genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha iyi DSS oranları vardır (sırasıyla % 74 vs % 12,  $p< 0.001$ ) (71).

Bu tedaviye yanıt sisteminin en önemli yönlerinden biri, AJCC / TNM evrelemesinden farklı olarak, MACIS skorunun veya ATA başlangıç risk sınıflandırma sisteminin aksine dinamik olması ve bireysel bir hasta için zaman içinde yeni veriler biriktikçe değişebilmesidir (18). Örneğin, biyokimyasal inkomplet yanıtı olan bir hastanın serum tiroglobülin değerlerinin zaman içinde giderek azalması ve mükemmel yanıtı olarak yeniden sınıflandırılması çok sık görülebilmektedir (50). Tersine, başlangıçta mükemmel bir yanıt gösteren az sayıda hasta, zaman içinde anormal tiroglobülin değerleri geliştirebilir veya takip sırasında küçük lenf nodu metastazları tanımlanabilir. Bu durumda takip sırasında biyokimyasal veya yapısal inkomplet olarak yeniden sınıflandırılmaktadırlar. Sistemin bu dinamik doğası, klinisyenlerin belirli bir hasta için klinik seyrin ne zaman değiştiğini fark etmelerini ve yönetimi buna göre adapte etmelerini sağlamaktadır (10).

### Total Tiroidektomi ve RAI Ablasyonu ile Tedavi Edilen Hastalarda Tedaviye Cevap Kategorilerinin Yönetim Uygulamaları

**Başlangıç tedavisine mükemmel yanıt veren hastalarda;** nüks riskinin çok düşük olduğu göz önüne alındığında, takipde sınırlı bir yaklaşım uygulanmalıdır (10). ATA 2015 rehberi tedaviye bir kez mükemmel yanıt alındı ise, nüks riski düşük olduğu için (%1-4), takip sıklığı ve yoğunluğunun erken dönemde azaltılmasını ve TSH supresyonunun derecesinin azaltılmasını önermektedir (6). Tedaviye mükemmel yanıt veren hastalar yıllık olarak takip edilebilir ve her 1-2 yılda bir fizik muayene ve serum tiroglobülin değerleri ile primer olarak takip edilebilmektedirler. Yanlış negatiflik riski yapısal hastalık bulunma ihtimalini neredeyse aştığı için bu hastalarda rutinde boyun ultrasonografisi veya kesitsel görüntülemenin çok az rolü vardır. Bu grupta TSH supresyonunun rolü yoktur (TSH hedefi yaklaşık 0.5-2 mIU/ml) (referans aralığının alt sınırı 0.5 mIU/L olan laboratuvarlarda) (6).

**Biyokimyasal inkomplet yanıtı olan hastalarda;** baskılanmış serum tiroglobülinindeki eğilim tarafından belirlenen kesitsel ve fonksiyonel görüntülemenin zamanı ve sıklığı ile birlikte TSH genellikle 0.5-1.0 mIU/L aralığında tutulmaktadır. Zaman içinde azalan serum Tg'i olan hastalarda, her 2-3 yılda bir ara sıra boyun US'i ile gözlem yapmak makul bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, eğer serum tiroglobülini artıyorsa, tiroglobülin ikiye katlanma süresi olarak ifade edilen, tiroglobülin seviyesinin magnituduna ve zamanla artış oranına bağlı olarak, genellikle ek görüntülemeler istenmesi gerekmektedir (72).

**Indetermine cevap;** genellikle zaman içinde hafif anormal tiroglobülin veya kesitsel görüntüleme spesifik olmayan değişiklikleri takip etmek için seri gözlemi zorunlu kılmaktadır. Böylece hastanın sonunda mükemmel veya biyokimyasal/yapısal inkomplet cevap olarak yeniden sınıflandırılması mümkün olabilmektedir. Zamanla bu hastaların yaklaşık %15-20'i ek tedavi gerektiren yapısal hastalık geliştirmektedirler. Geri kalanlarda ise non-spesifik değişiklikler ya stabil kalır ya da çözülür. Bu hastaların çoğu zamanla mükemmel cevaba sahip olanlar şeklinde tekrar sınıflandırılırlar (6). Biyokimyasal inkomplet cevaba benzer olarak, bu grupta hastalarda da TSH genellikle 0.5-1 mIU/ml arasında tutulmaktadır (10).

En zorlayıcı grup yapısal inkomplet cevabı olan hastalardır. Hastalığın yerleşimine, yapısal ilerlemenin hızına, RAI aviditesine, Floro deoksi glukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) aviditesinin düzeyine ve önceki tedavilere yanıtına bağlı olarak, yönetim seçenekleri gözlemden cerrahi girişime, external ışın radyasyonuna ve sistemik tedavilere kadar değişebilmektedir. Tedaviye yapısal inkomplet cevabı olan hastalarda karar vermek, hastaların çoğunluğunun ek tedavilerle bile tamamen hastaliksız olamayacakları için klinisyen ve hastanın ek tedavinin yarar ve risklerini dikkatli bir şekilde değerlendirmesini gerektirmektedir. Diğer medikal durumlar nedeni ile kontrendikasyon olmadıkça yapısal inkomplet cevabı olan hastalarda TSH hedefi genellikle yaklaşık 0.1 mIU/ml'dir (10).

Tahmin edildiği gibi, başlangıç risk değerlendirmesinden ilişkisiz olarak, ilk 2 yıl içinde tedaviye mükemmel cevap veren hastalar, tedaviye inkomplet cevap gösterenlerden (mükemmel cevap veren grupta <%3-5 vs yapısal inkomplet grupta >%85) önemli oranda daha düşük persistan/nüks hastalık riskine sahiptirler. Bu veriler dünya çapındaki kohortlarla da desteklenmiştir (5,9,45).

Tedaviye cevap kategorileri başlangıçtaki risk tahminleri ışığında yorumlanmalıdır. Bu durum, tedaviye mükemmel yanıt veren ve başlangıçta yüksek riskli olarak sınıflandırılan hastalarda en belirgindir. Tedaviye mükemmel yanıt vermelerine rağmen, nüks riski, mükemmel yanıtı olan ve başlangıçta düşük riskli olarak sınıflandırılan hastalarda görülen %1-2 nüks riskinin aksine, yüksek risk özelliklerine bağlı olarak % 5-15 düzeyinde olabilmektedir (18). Klinisyenler, bu yüksek riskli hastaların bazılarının, yetersiz Tg üretimi nedeni ile veya standart başlangıç görüntülemesinde kolayca görülmeyen metastatik bölgelere sahip oldukları için tedaviye mükemmel cevap veren şeklinde uygun olmayan bir şekilde sınıflandırılabileceğini akılda tutmalıdır (10).

Diğer yandan ATA, orta ve düşük riskli hastalar için daha az agresif başlangıç yaklaşımı önermiştir. Bununla birlikte, bu tanımlamalar total tiroidektomiye takiben RAI tedavisi alan hastalar için geliştirilmiştir. Bu her hasta için standart bir tedavi değildir. Düşük-riskli hastalar rutin olarak RAI ile tedavi edilmemektedirler, örneğin; lobektomi küçük intratiroidal tümör için bir seçenek olabilmektedir.

Momesso ve arkadaşları (73) total tiroidektomiye göre daha sınırlı cerrahi yapılan ve RAI almayan hastalar için de dinamik risk ölçütlerini yayınlamışlardır (Tablo 4). Beklenildiği gibi, tedaviye mükemmel cevap ATA-riskine dayanan nüks/persistan yapısal hastalık risk derecesini dramatik olarak aşağı inmiştir. Düşük ve orta risk gruplarında sırasıyla % 2.5 ve % 9.5'dan % 0'a düşmüştür. Aynı şekilde, RAI'siz tedaviye indetermine cevap, başlangıç ATA risk tahminlerine dayanan nüks riskinde de aşağı iniş söz konusudur (11).

**Tablo 4** RAI Tedavisi Almamış Total Tiroidektomi veya Lobektomi Yapılmış Hastalarda Tedaviye Cevap Değerlendirmesi

Tedaviye cevap kategorisi	RAI tedavisi olmaksızın sadece total tiroidektomi yapılanlar	Lobektomi yapılanlar
Mükemmel cevap; Klinik, biyokimyasal veya yapısal hastalık kanıtı yok	Non-stimule Tg < 0.2 ng/ml veya Stimule Tg < 2 ng/ml ve Negatif anti-Tg ve Negatif görüntüleme	Stabil, non-stimule Tg < 30 ng/ml ve Negatif anti-Tg antikoru ve Negatif görüntüleme
Biyokimyasal inkomplet cevap; Lokalize edilebilen hastalık yokluğunda anormal yüksek serum Tg veya artan anti-Tg düzeyleri	Non-stimule Tg > 5 ng/ml veya Stimule Tg > 10 ng/ml veya Benzer TSH düzeylerinde, zamanla artan Tg değerleri veya Artan anti-Tg düzeyleri ve Negatif görüntüleme	Non-stimule Tg >30 ng/ml veya Benzer TSH düzeylerinde, artan Tg değerleri veya Artan anti-Tg düzeyleri ve Negatif görüntüleme
Yapısal inkomplet cevap; Anormal Tg veya anti-Tg olsun veya olmasın persistan veya yeni tanımlanmış lokorejyonel veya uzak metastaz	Tg veya Tg antikorumdan bağımsız yapısal veya fonksiyonel hastalık kanıtı	Tg veya anti-Tg antikorumdan bağımsız yapısal veya fonksiyonel hastalık kanıtı
İndetermine cevap; Güvenilir bir şekilde benign veya malign olarak sınıflandırılmayan nonspesifik biyokimyasal veya yapısal bulgular	Görüntüleme çalışmalarında nonspesifik bulgular veya RAI taramasında tiroid yatağında zayıf tutulum veya Non-stimule Tg 0.2-5 ng/ml veya Stimule Tg 2-10 ng/ml veya Yapısal veya fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg düzeyleri	Görüntüleme çalışmalarında nonspesifik bulgular veya Yapısal veya fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg düzeyleri

RAI; radyoaktif iyot, Tg; tiroglobulin, TSH; tiroid stimule edici hormon

## Terapötik Yetersizlik Riskini Değerlendirme

Klinisyenler, ilgilenilen birincil son nokta olarak nüks, uzak metastaz ve hastalığa bağlı ölüm riskini düşünmektedirler. Ancak klinik önem açısından bakıldığında; tahmin edilmeye çalışılan gerçek risk, başlangıç tedavisinin başarısız olma riskidir. Başlangıç tedavilerine iyi cevap veren

yüksek riskli hastalığı olan (major boyun yapılarının çıkarılmasına ihtiyaç duyulsa bile tümörün tamamen çıkartıldığı, RAI-avid metastatik lezyonlar) az sayıdaki yaşlı hastaların prognozu, tedaviye cevap vermeyen persistant hastalığı olan benzer yaşlılardan daha iyidir (11). Bu anlamda, tümörün tedaviye nasıl cevap vereceğini ve her vaka için tekrar nasıl bireyselleştirileceğini

anlamak için bazı ek değerlendirmeler önerilmektedir (11).

Rehberler, başlangıç tedavisinden sonra, tüm kesitsel görüntülemeleri negatif olup, serum Tg düzeyi yüksek kalanlarda veya Tg'si artma eğilimi olan hastalarda FDG-PET/BT'nin yararlı olabileceğini önermişlerdir (6). Ancak, sensitivite (Sn)'si yüksek olmasına rağmen (%85-%100), spesifite (Sp)'si hala düşüktür (%75 civarında) ve tümör yüküne bağlıdır (74).

Son zamanlarda FDG-PET/ BT prognostik bir araç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Wang ve arkadaşları (75) FDG-PET/BT'de pozitif lezyonu olan hastaların RAI'nin yüksek dozlarına daha az cevap verdiklerini göstermişlerdir. Aynı grup ayrıca, FDG-PET/BT pozitif metastatik hastaların RAI-aviditesine rağmen negatif olanlara göre daha kötü prognozlu olduğunu bildirmişlerdir (76).

Flip-flop fenomeni, tümörün artık iyot tutmadığını veya bu tutulumun düşük olduğunu ve yoğun glukoz uptake ve metabolizması nedeni ile FDG-avid durumunu tanımlamaktadır. Bu tümörler FDG-negatif tümörlerle karşılaştırıldıklarında daha büyük ve invazif (77), daha agresif histolojide (78) ve daha fazla mutasyona sahip (79) olma eğilimindedirler. Günümüzde, RAI-refrakter tümörleri öngörmede FDG-PET/BT yararlı bir araçtır.

Risk sınıflandırması, hastalık spesifik mortalite riskinin tek bir postoperatif statik risk değerlendirmesinden, şüpheli tiroid nodülünün saptanmasından başlayarak hastanın yaşamı boyunca devam eden, zamanla modifiye edilen, hastanın tüm bilgilerini kapsayan değerlendirmeye evrilmiştir (51). Daha fazla bireyselleştirme için, tiroid kanserinde risk sınıflandırma ölçütlerine genetik perspektifin eklenmesi de sözkonusu olacaktır. Böylece prognostik doğruluğu artabilecektir (11). Çalışmalar, örneğin, RAS mutasyonunu taşıyan tümörlerin BRAF+TERT mutasyonu taşıyanlar ile karşılaştırıldığında daha çok RAI-avid olduklarını öne sürmüşlerdir (80-83). AJCC DTK Komitesi AJCC prognostik evreleme tanımlamalarında moleküler belirteçlerin (özellikle BRAF<sup>V600E</sup> ve TERT promoter mutasyonları) dahil edilme ihtimalini değerlendirmişlerdir (40,84,85). DTK'de saptanan mutasyonlar, kötü klinik gidişin bir

göstergesi olabilir. Özellikle mutasyonlar bir arada saptanmışsa bu öngörü söz konusudur. Fakat klasik anatomik evrelemeye katkıları çok sınırlıdır. Ayrıca, esas olarak kabul ettiğimiz TNM risk evrelemesinde denk gelen evreyi bir üst evreye taşımamıza neden olacak kadar güçlü faktörler değildir (86-91). Yine de, ATA risk sınıflandırma sisteminde kullanılan yaklaşıma benzer olarak, moleküler sonuçlar, risk kategorileri veya evreleri içinde riski düzeltmek ve bireyselleştirmek için kullanılabilir (6).

## Yönetim Stratejileri

Tiroid kanser tedavisi, tek tip yaklaşımından riske dayalı tedavi yaklaşımına doğru esaslı bir geçiş göstermiştir. Bu yaklaşımda cerrahinin yaygınlığı, RAI kullanımı, TSH supresyon hedefi ve takip önerileri her hasta için bireyselleştirilmiştir (6,18,73,92-94). Geçmişte, intratiroidal papiller mikrokarsinomlu hastalar hariç, tüm hastalarda yoğun bir tedavi uygulanmaktaydı (profilaktik santral boyun diseksiyonu ile veya diseksiyonsuz total tiroidektomi, RAI tedavisi, uzun süreli TSH hormon supresyonu, ve son derece yüksek yoğunlukta takip). Günümüzde hem ATA, hem de Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network) (NCCN) tiroid kanser rehberleri seçilmiş uygun hastalarda daha düşük yoğunlukta tedavi seçeneklerine izin vermişlerdir. (gözlem veya RAI tedavisi veya TSH supresyonuna gerek olmadan tiroid lobektomisi) (6,95).

## Postoperatif RAI Uygulaması

DTK'li hastalar için total tiroidektomi sonrasında postoperatif RAI tedavisi konusunda da farklı yaklaşımlar söz konusudur; 1- RAI tedavisi hastalık spesifik sağkalımı iyileştirmek, hastalık nüksünü azaltmak, başlangıç evrelemesini kolaylaştırmak ve daha duyarlı takibe izin vermek için DTK'li tüm hastalara rutin olarak önerilmelidir (intratiroidal papiller mikrokarsinomu olanlar hariç). 2- DTK'de tedavide RAI kullanımında seçici olunmalıdır; bireysel olarak hastalık nüks riskine, hastalık spesifik mortalite riskine, postoperatif hastalık durumuna, klinik sonuçlar üzerindeki etkisine, ek postoperatif evreleme ihtiyacına, yan

etki profiline ve hastalığı yöneten ekibin tedavi stratejisine ve hastanın tercih ve değerlerinin değerlendirilmesine dayanmalıdır (95)

RAI'nin tedavi hedefleri; remnan ablasyon, adjuvan tedavi veya bilinen rezidüel veya nüks hastalığın tedavisi olarak tanımlanmalıdır (96);

**Remnan ablasyon;** normal rezidüel fonksiyonel tiroid dokusunun belirtilen amaçlarla I-131 kullanılarak tahrip edilmesidir; (1) takip eden serum Tg seviyelerinin yorumlanmasını kolaylaştırmak, (2) takip eden takip RAI tüm vücut taramalarında lokorejyonel ve/veya metastatik hastalığın saptanmasının duyarlılığının artırılması, (3) takip eden herhangi bir I-131 tedavisinin terapötik etkisini maksimize etmek, (4) ablasyon öncesi taramada tanımlanmayan veya ablasyon öncesi tarama yapılmadığında şüphelenilen durumlarda ek hastalık bölgelerini tanımlayan postablatif taramayı kolaylaştırmak (6,97).

**Adjuvan tedavi;** tiroid kanserinin potansiyel nüksünü ve mortalitesini azaltmak için bilinmeyen mikroskopik tiroid kanser ve/veya şüphelenilen ancak kanıtlanamayan rezidüel tiroid kanserini tahrip etmek için I-131'in kullanılmasıdır (6,97). Böylelikle hastalık nüksünü azaltır, hastalık-spesifik sağkalım'ı iyileştirir (6,95)

**Tedavi;** Tiroid kanserinin potansiyel nüksünü ve mortalitesini azaltmak ve/veya palyasyonu amacıyla bilinen lokorejyonel ve/veya uzak metastazların I-131 kullanılarak tahrip edilmesidir (6,97). Böylelikle remisyona girmeyi kolaylaştırabilir, DSS'ı ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirebilir (6,95)

Ablasyon ve adjuvan RAI uygulaması için 2015 ATA rehberinde (6) özetle ; 1- Düşük riskli

DTK'de rutin olarak RAI ablasyonu önerilmemektedir (nüks riskini değiştirecek bireysel faktörler, hastalığın takibinde kolaylık sağlamak ve hastanın tercihleri de dikkate alınmalıdır) 2-Kötü özellikler yokluğunda unifokal PTMK'de RAI rutin önerilmemektedir (kuvvetli öneri), 3-Kötü özellikler yokluğunda multifokal PTMK'de RAI rutin önerilmemektedir (zayıf öneri). 4-Orta riskli DTK'de RAI düşünülebilir. 5-Yüksek riskli hastalarda RAI rutin önerilmektedir.

## Sonuç

Son 10-20 yılda düşük riskli tiroid kanseri prevalansındaki çarpıcı artış DTK için geleneksel "tek tip yaklaşımının" yeniden değerlendirilmesine bağlanmıştır. Hasta yönetiminde daha bireyselleştirilmiş yaklaşıma doğru olan bu geçiş DTK'li hastalarda tanı, başlangıç tedavisi, adjuvan tedavi ve takipde daha fazla risk temelli yaklaşıma yol açmıştır (6). Bu durum hastalık spesifik mortalite ve yapısal/biyokimyasal hastalık nüks riskini öngörmeye yönelik yaklaşımımızın kapsamlı bir değerlendirmesine gerektirmektedir.

Sonuç olarak, risk sınıflandırması temel ve etkin bir yaklaşımdır. AJCC sistemi ile hastalık-ilişkili ölüm riskinin, ATA sistemi ile nüks/persistans riskinin tahmin edildiği çok basamaklı bir süreçtir. Başlangıç yönetim önerilerine şekil vermek için kullanılmaktadır. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi ile elde edilen veriler dinamik risk sınıflandırmasına olanak sağlamaktadır. Dinamik risk değerlendirmesine göre hasta yönetimi hem yetersiz tedavi hem de aşırı tedavi durumlarını engelleyecektir.

## Kaynaklar

- Schmidbauer B, Menhart K, Helwig D, et al. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci* 2017;18(6). doi: 10.3390/ijms18061292.
- Mehmet Uludag, Adnan Isgor. What has Changed About the Eight Edition of the Differentiated Thyroid Carcinomas TNM Classification System? How will it Effect the Clinical Practice? Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(4):255-65.
- Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388(10061):2783-95.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. *JAMA* 2017;317(13):1338-48.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3):441–6.
- 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 Can-

- cer. *Thyroid* 2016;26 (1):1-133
7. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14(6):764-74.
  - 8- Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20(12):1341-9.
  9. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21(12):1317-22.
  10. Tarasova VD, Tuttle RM. A Risk-adapted Approach to Follow-up in Differentiated Thyroid Cancer. *Rambam Maimonides Med J* 2016;7(1). doi: 10.5041/RMMJ.10231.
  - 11- Vaisman F, Tuttle RM. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;8(1):99-108.
  12. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur. Thyroid J* 2013;2(3):147-59.
  13. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131 I 3.0. *J. Nucl. Med* 2012;53(10):1633-51.
  14. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008;35(10):1941-59.
  15. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japan Association of Endocrine Surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. *World J. Surg* 2014;38(8):2002-10.
  16. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
  17. Rondeau G, Tuttle RM. Similarities and differences in follicular cell-derived thyroid cancer management guidelines used in Europe and the United States. *Semin Nucl Med* 2011;41(2):89-95.
  18. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):401-21.
  19. Byar DP, Green SB, Dor P, et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979;15(8):1033-41.
  - 20- Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102(6):1088-95.
  21. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104(6):947-53.
  22. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):414-24.
  23. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. 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;114(6):1050-7; discussion 1057-8.
  24. Lang BH, Lo CY, Chan WF, et al. Staging systems for papillary thyroid carcinoma: a review and comparison. *Ann Surg* 2007;245(3):366-78.
  25. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, et al. Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid* 2004;14(6):453-58.
  26. Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72(9):2680-85.
  27. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
  28. Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. *World J Surg* 1994;18(4):552-57.
  29. Saha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116(6):1036-40; discussion 1040-1.
  30. Lerch H, Schober O, Kuwert T, et al. Survival of differentiated thyroid carcinoma studied in 500 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2067-75.
  31. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyrocarcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998; Sep 1;83(5):1012-21.
  32. Wong RM, Bresee C, Braunstein GD. Comparison with published systems of a new staging system for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23(5):566-74.
  33. Beenken S, Roye D, Weiss H, et al. Extent of surgery for intermediate-risk well-differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 2000;179(1):51-6.
  34. Sebastian SO, Gonzalez JM, Paricio PP, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg* 2000;135(3):272-7.
  35. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery* 2004;135(2):139-48.
  36. Yildirim E. A model for predicting outcomes in patients with differentiated thyroid cancer and model performance in comparison with other classification systems.

- J Am Coll Surg 2005;200(3):378-92.
37. Vrachimis A, Gerss J, Stoyke M, et al. No significant difference in the prognostic value of the 5th and 7th editions of AJCC staging for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(6):911-7.
  - 38- Tae Yoon Lee, Sohee Lee, Ja Seong Bae. Staging of Differentiated Thyroid Cancer from a Single Institution: Comparison of the 7th and 8th Editions of AJCC/UICC Staging. *J Endocr Surg* 2017; 17(2):80-88.
  39. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1471-4.
  40. 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;27(6):751-6.
  41. Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, et al. Projecting Survival in Papillary Thyroid Cancer: A Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Commission on Cancer/Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts. *Thyroid* 2017;27(11):1408-16.
  42. Shteinshnaider M, Mualllem Kalmovich L, Koren S, et al. Reassessment of Differentiated Thyroid Cancer Patients Using the Eighth TNM/AJCC Classification System: A Comparative Study. *Thyroid* 2018;28(2):201-9.
  43. Van Velsen EFS, Stegenga MT, van Kemenade FJ, et al. Comparing the Prognostic Value of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer/Tumor Node Metastasis Staging System Between Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018;28(8):976-81.
  44. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.: European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
  45. Hannequin P, Liehn JC, Delisle MJ. Multifactorial analysis of survival in thyroid cancer. Pitfalls of applying the results of published studies to another population. *Cancer* 1986;58(8):1749-55.
  - 46- Black J and Kim L. Differentiated Thyroid Cancer: Prognostic and Risk Assessment Systems. In: A.T. Mancino, L.T. Kim (eds.). *Management of Differentiated Thyroid Cancer*. USA, Springer; 2017.p.189-204
  47. Lee YM, Cho JW, Hong SJ, et al. Dynamic risk stratification in papillary thyroid carcinoma measuring 1 to 4 cm. *J Surg Oncol* 2018;118(4):636-43.
  48. Ozkan E, Soydal C, Nak D, et al. Dynamic risk stratification for predicting the recurrence in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2017;38(12):1055-59.
  49. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, et al. Outcome of patients with differentiated thyroid cancer risk stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013;23(11):1401-7.
  50. Vaisman F, Momesso D, Bulzico D, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(1):132-8.
  - 51- Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2019. doi: 10.1210/jc.2019-00177.[Epub ahead of print]
  52. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from differentiated thyroid cancer: What has age got to do with it? *Thyroid* 2015;25(10):1106-14.
  53. Jonklaas J, Noguera-Gonzalez G, Munsell M, et al; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):E878-87.
  54. Nixon IJ, Kuk D, Wreesmann V, et al. Defining a Valid Age Cutoff in Staging of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(2):410-5.
  55. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(3):373-80.
  56. Kim M, Kim YN, Kim WG, et al. Optimal cut-off age in the TNM Staging system of differentiated thyroid cancer: is 55 years better than 45 years? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(3): 438-43.
  57. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, et al. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery* 2016;159(1):11-9.
  58. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006;30(5):780-6.
  59. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2011;150(6):1242-9.
  60. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. *Surg Today* 2006;36(1):12-8.
  61. Randolph G, Duh QY, Heller KS, et al. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma can be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension ATA Surgical Affairs Committee's Taskforce on Thyroid Cancer Nodal Surgery. *Thyroid* 2012;22(11):1144-52.
  62. Kim TH, Kim YN, Kim HI, et al. Prognostic value of the eighth edition AJCC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma. *Oral Oncol* 2017;71:81-6.
  63. Suh S, Kim YH, Goh TS, et al.

- Outcome prediction with the revised American joint committee on cancer staging system and American thyroid association guidelines for thyroid cancer. *Endocrine* 2017;58(3):495-502.
64. Kim M, Kim WG, Oh HS, et al. Comparison of the Seventh and Eighth Editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2017;27(9):1149-55.
  65. 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):1447-63.
  66. Pitoia F, Erika A, Tala Jury HP, et al. Biochemical persistence in thyroid cancer: is there anything to worry about? *Endocrine* 2014;46(3):532-37.
  67. Sung TY, Cho JW, Lee YM, et al. Dynamic Risk Stratification in Stage I Papillary Thyroid Cancer Patients Younger Than 45 Years of Age. *Thyroid* 2017;27(11):1400-07.
  68. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997;79(12):2414-23.
  69. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):55-63.
  70. Ghaznavi SA, Ganly I, Shaha AR, et al. Using the ATA risk stratification system to refine and individualize the AJCC 8th edition disease specific survival estimates in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2018;28(10):1293-300.
  71. Shah S, Boucai L. Effect of age on response to therapy and mortality in patients with thyroid cancer at high risk of recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(2):689-97.
  72. 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.
  73. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2692-700.
  74. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Thyroid* 2001;11(12):1169-75.
  75. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, et al. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001;11(12):1169-75.
  76. Richard RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Larson 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.
  77. Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):2006-13.
  78. Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, et al. Histopathologic characterization of radioactive iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer* 2008;113(1):48-56.
  79. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA, et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct Clinical Assessment and Risk Stratification 107 pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11): 4885-93.
  80. Yang X, Li J, Li X, et al. TERT Promoter mutation predicts radioiodine-refractory character in distant metastatic differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2017;58(2):258-65.
  81. Penna GC, Pestana A, Cameselle JM, et al. TERTp mutation is associated with a shorter progression free survival in patients with aggressive histology subtypes of follicular-cell derived thyroid carcinoma. *Endocrine* 2018;61(3):489-98.
  82. Liu R, Bishop J, Zhu G, et al. Mortality risk stratification by combining BRAF V600E and TERT promoter mutations in papillary thyroid cancer: genetic duet of BRAF and TERT promoter mutations in thyroid cancer mortality. *JAMA Oncol* 2017;3(2):202-8.
  83. Xing M, Liu R, Liu X, et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2718-26.
  84. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2018;68(1):55-63.
  85. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9.
  86. Jin A, Xu J, Wang Y. The role of TERT promoter mutations in postoperative and preoperative diagnosis and prognosis in thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(29): e11548
  87. Kim TH, Ki CS, Kim HS, et al. Refining Dynamic Risk Stratification and Prognostic Groups for Differentiated Thyroid Cancer With TERT Promoter Mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(5):1757-64.
  88. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, et al. Prognostic implication of BRAF and TERT promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma-A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;87(5):411-17.
  89. Vuong HG, Duong UN, Altibi AM, et al. A meta-analysis of prognostic roles of molecular markers in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Connect* 2017;6(3):R8-R17.
  90. Xing M. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thy-



- roid cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321(1):86-93.
91. Yin DT, Yu K, Lu RQ, et al. Clinico-pathological significance of TERT promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85(2):299-305.
92. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, et al. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev* 2017;38(4):351-78.
93. Tuttle RM, Sabra MM. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a practical approach to clinical decision making. *Oral Oncol* 2013;49(7):676-83.
94. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm. *Journal of thyroid research* 2013;2013:398194
- 95- Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med* 2018;59(8):1187-94.
96. Van Nostrand D. Selected Controversies of Radioiodine Imaging and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(3):783-93.
97. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):1381-91.

## Diferansiye Tiroid Kanserinde Tiroid Hormon Süpresyonu

- Doç. Dr. Abbas Ali TAM
- Prof. Dr. Reyhan ERSOY

### Özet

DTK yönetiminde tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) ve tiroid hormon süpresyon tedavisi (THST) olmak üzere üç önemli ayak bulunmaktadır. THST yaygın kullanılmasına rağmen kanıta dayalı faydalarının yanı sıra osteoporoz, kırık, atriyal fibrilasyonu da içerecek şekilde kardiyovasküler hastalık gibi potansiyel riskleri de bulunmaktadır.

DTK olan hastalarda hem başlangıç hem de takip sürecinde TSH süpresyonu derecesini belirlemede diferansiye tiroid kanserinin risk evresi ve ilaca bağlı tirotoksikozun riskleri dikkate alınmalıdır. Yüksek riskli hastalarda tam TSH süpresyonu gerekirken düşük riskli hastalarda kısmi TSH süpresyonu uygundur.

DTK'li hastalarda hastanın tedaviye cevabı, hastalığın progresyon riski, THST bağlı potansiyel yan etkiler göz önünde bulundurularak ihtiyaç duyulan levotiroksin dozu ve süresine her hasta için bireysel olarak karar verilmelidir. Daha da önemlisi dinamik risk değerlendirmesine göre uygun zamanda gerekli en düşük tiroid hormon dozuna inilmelidir.

## Giriş

Total tiroidektomi, radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ve tirotropinin (TSH) uzunca bir süre levotiroksin ile süpresyonu diferansiye tiroid kanserinin (DTK) geleneksel tedavisini oluşturmaktadır. Tiroid hormonunun DTK'de kullanımı klinik ve deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Tiroid hormon süpresyon tedavisine (THST) dair ilk veriler 1930'lu yıllara dayanmaktadır. Bu ilk verilere göre tiroid ekstraktı verilen iki papiller tiroid kanserli hastada tümör regresyonunun olduğu gösterilmiştir (1). THST'nin arkasındaki gerekçe hipofiz bezinden sekrete edilen TSH'nin tiroid kanser hücrelerinin büyümesi ve proliferasyonunu etkilediği bilgisine dayanmaktadır (2). Pek çok epidemiyolojik çalışma normal aralıkta da olsa yüksek TSH değerlerinin tiroid nodülü olan hastalarda DTK gelişim riskini artırdığını ayrıca tiroid kanseri olan hastalarda da daha agresif bir gidişe yol açtığını göstermiştir (3,4).

Bu teori bir mutant fare modeli ile desteklenmiştir ki kronik yüksek TSH seviyesine yol açacak şekilde tiroid hormon reseptör sinyali değiştirildiğinde bu farelerde daha sık metastatik tiroid kanseri gelişmiştir (5). Başka bir fare modelinde ise; TSH reseptör knock out farelerde tiroid kanser gelişimi önemli oranda yavaşlamıştır. Çalışmada TSH reseptör ekspresyonu yokluğunda bu hayvanlarda çok yüksek düzeyde TSH değerleri bildirilmiştir. Her ne kadar bu hayvanlarda tiroid kanseri gelişse de bu kanserler daha az agresifdi. Bu veri bize TSH'nin tiroid kanseri başlangıcında gerekli olmadığını, TSH sinyalizasyonun tümörün progresyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Diğer taraftan muhtemelen TSH reseptör ekspresyonundaki takip eden tümör ilişkili değişiklikler nedeniyle, V600E mutasyonu olan hayvanlarda TSH süpresyonu, tümörün yayılımını önlememiştir (6). Ayrıca tümör gelişiminde büyüme faktörleri ve RET/PTC, BRAF ve RAS ailesi gibi aktive onkogenlerin tümör gelişiminde etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Sıcak/ toksik tiroid nodülü, tiroid hücre büyümesinin TSH'den bağımsız olduğunu gösteren bir klinik model olup süregen mitojenik kaskad aktivasyonunun TSH tarafından kontrol edilmediğini göstermektedir (7).

## Klinik Çalışmalar

DTK olan hastalarda THST uygulanmasına dair klinik kanıtlar genellikle retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. 1970 ve 1990'larda yayınlanmış olan 10 çalışmayı içeren ve 2002 yılında yayınlanan bir metaanaliz, THST'nin tiroid kanser morbidite ve mortalitesini azaltmada etkili olduğunu öne sürmüştür. Fakat sıkça atıf alan bu metaanalize bakıldığında; çalışmaların eski (30'lu 40'lı yılların verisi de bulunmakta), ultrasonografi, tiroglobulin (Tg) ölçümü gibi modern teknolojiden yoksun, küçük hasta gruplarının ve muhtemelen aynı araştırıcı gruplarının da olması nedeniyle aynı hastaların tekrar alındığı serileri içermesi gibi pek çok kısıtlılığının olduğu görülmektedir (7-9). 2006 yılında Jonklaas ve ark. bu terapötik yaklaşımın etkinliğini derecelendirdikleri raporlarında, Stage 1'de TSH süpresyonun genişliği ile sağ kalım arasında bağlantı olmadığını; Stage 2'de TSH seviyesi 3 mU/L'nin üzerinde olması ile sağ kalım arasında direkt ilişki bulunduğunu; Stage 3 ve 4'de ise THST ile sağ kalım arasında belirgin korelasyon olduğunu bildirmiştir (10).

2010 yılında Sugitani ve Fujimoto, THST'nin etkinliğini değerlendirmek için o yıla kadarki tek randomize prospektif çalışmayı yayınlamıştır. Bu çalışmada DTK nedeniyle ameliyat edilmiş olan 400 hasta iki gruba ayrılmış, ilk gruba TSH süpresyonu amacıyla, ikinci gruba ise TSH'yi normal aralıkta tutmak için levotiroksin verilmiştir. Yedi yıllık takip sonrasında yazarlar, iki grup arasında hastalısız zaman, relaps, relaps zamanı, uzak metastaz, tüm nedenlere bağlı mortalite ve spesifik mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (11).

ABD'deki National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group'tan yapılan çalışmalar THST'nin düşük riskli hastalarda rekkürrens açısından bir faydasının olmadığını fakat yüksek riskli hastaların bu tedaviden fayda gördüğünü ortaya koymuştur (10,12). Yakın zamanda yapılan 5000 hastanın ortalama 6 yıl takip edildiği, orta derecede TSH süpresyonun sağlandığı yani subnormalden (0.1-0.4 mU/L) normal aralığa (0.4-4 mU/L) kadar olan hastaların, serum TSH değeri normalin üstünde olanlara göre, tüm hastalık evrelerinde daha iyi sonuçlarının olduğunu

göstermiştir. Bununla birlikte THST'nin faydası 5. yıldan sonra gözlenmemiştir (13).

## Tiroid Hormon Süpresyon Tedavisinin Yan Etkileri

THST; tipik olarak TSH'nin düşük serbest T4'ün yüksek yada yüksek normal olduğu ve serbest T3'ün normal olduğu bir subklinik hipertiroidi durumudur. Genellikle tiroid bezi bulunmayan bireylerde normal TSH seviyesinin sağlanması için günlük 1.6-1.8 µg/kg, TSH süpresyonunu sağlamak içinse 2-2.2 µg/kg levotiroksine ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte doz gereksinimleri; beden kitle indeksi, beraberinde alınan ilaçlar, ilaç biyoyararlığı gibi pek çok faktöre bağlıdır (6). THST konsepti son yıllarda değişikliğe uğramıştır; çünkü DTK oldukça yüksek bir sağ kalım oranına sahiptir ve son yıllarda özellikle küçük papiller tiroid kanserlerinin prevalansı artmaktadır. Bununla birlikte bu tedavi özellikle yaşlılarda daha belirgin olmak üzere, başta kalp ve iskelet sistemi olmak pek çok sistem üstünde potansiyel yan etkileri de barındırmaktadır.

## Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonlarının kalp ve kan damarları üstünde önemli fizyolojik etkileri vardır ve kardiyovasküler sistem tiroid disfonksiyonuna oldukça duyarlıdır (7). THST'nin kalp üstündeki potansiyel zararlı etkilerini araştıran çalışmalar kesin sonuçlara varamamıştır. Pek çok retrospektif çalışma, THST'nin kalp hızını ve sol ventrikül kitlesini artırdığını, miyokardiyal strain ve bozulmuş diastolik fonksiyona yol açtığını ve arteriyel elastisitede, kardiyak rezervde ve egzersiz kapasitesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (14,15).

Kısa dönemde THST hafif ventriküler disfonksiyona yol açarken uzun süreli tedavide ventriküler disfonksiyon daha belirgin hale gelmektedir (16). DTK hastalarda atriyal fibrilasyon ve protrombotik durum en önemli yan etkileri oluşturmaktadır ve kardiyovasküler hastalığa bağlı hastaneye yatış açısından yüksek riskten de sorumludur. Kardiyovasküler hastalık ve disritmi

riski, yaşla beraber artmaktadır. 136 hastayla yapılan bir çalışmada daha yaşlı grupta daha yüksek atriyal fibrilasyon riski bulunmuştur (60 yaş üstünde ve altında sırasıyla %18 ve %8) (17). Buna karşılık TSH seviyesi ile atriyal fibrilasyon arasında ilişki bulunmamıştır (6,16).

## İskelet Sistemi

Tiroid hormon fazlalığının kemik yapım ve yıkım döngüsü üstünde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte THST'nin kemik üstündeki etkisini araştıran çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. DTK'li postmenapozal kadınlarda kemik kaybı varken, premenapozal kadınlarda ve erkeklerde kemik kaybı yok yada çok az düzeydedir (16). Prospektif bir çalışmada 0.4 mU/L'nin altında TSH süpresyonu yapılan hastalarda süpresyon yapılmayanlara göre daha yüksek oranda osteoporoz riski olduğu ve TSH süpresyonu uzadıkça osteoporoz riskinin de arttığı (hazard ratio: 2.1) gösterilmiştir (18). Dolayısıyla TSH süpresyon süresi göz önünde bulundurulmalıdır.

Kırık riski açısından bakıldığında ise genel popülasyonla karşılaştırıldığında levotiroksin ile tedavi edilen ve TSH 0.1 mU/L'nin altında olan postmenapozal kadınlarda 2-4 kat artmış osteoporotik kırık riski tespit edilmiştir. Buna karşılık hem erkek ve kadınlarda riskin artmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (7).

## Yaşam Kalitesi

Süpresyon dozunda levotiroksin alan, replasman dozunda levotiroksin alan ve hiç tedavi almayan kadınlarla yapılan bir çalışmada, replasman ya da süpresyon tedavisi alanlarda almayanlara göre yorgunluk ve depresyon daha fazla görülüyor iken kognitif fonksiyonlarda bozulma gözlenmemiştir (19). THST alan 153 hastayla yapılmış olan bir çalışmada hastalara doğruluğu kanıtlanmış 4 yaşam kalitesi anketi uygulanmış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 16 kategorinin 11'inde daha kötü yaşam kalitesi skorları elde edilmiştir. Buna karşılık TSH değerleri ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki tespit edilmemiştir (20).

## Glukoz Metabolizması

Randomize kontrollü bir çalışmada THST alan hastalarda bu tedavinin glukoz ve lipid metabolizmasına olan etkisi analiz edilmiştir. Altı aylık takip sonrasında glukoz toleransı, insülin sensitivitesi, lipid profili ve glukoregülatuar hormon seviyeleri açısından süpresyon tedavisi alan hastalar ile ötiroid bireyler arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (21).

Başka bir çalışmada ise Mittal ve ark. 50 DTK olan hastada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; DTK grubunda serum glukozunun daha düşük, insülin seviyesinin ise anlamlı olarak yüksek olduğunu raporlamıştır (22).

Rezzonico ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada insülin ve glukoz değerleri, bazal ve standart bir yemek sonrası 2. saatte de daha yüksek bulunmuştur (23).

## Koagülasyon

Horne ve ark. THST alan hastalarda koagülasyonla ilişkili olarak; faktör 8, antitrombin, doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitör seviyelerinde artma olduğunu göstermişlerdir. Buna karşılık plazmin-antiplazmin kompleksleri daha düşük bulunmuştur. Bulgular TSH süpresyonu boyunca ki trombotik sürecin kanıtı olarak bildirilmiştir (24).

## İmmünoloji

Yirmi iki DTK hastanın alındığı bir çalışmada, TSH süpresyonun interlökin-18, soluble interlökin-2 ve natural killer hücre oranında anlamlı olarak artışa yol açtığı gösterilmiştir (25).

## ATA (American Thyroid Association) Önerisi

2015 ATA tiroid nodülleri ve diferansiyel tiroid kanseri kılavuzuna göre başlangıçta ve takipte TSH süpresyon önerileri özetle aşağıdaki gibidir.

## Başlangıçta TSH Süpresyonu

Öneri 59; A) Yüksek riskli hastalarda  $<0.1$  mU/mL, B) İntermediate riskli hastalarda  $0.1-0.5$  mU/mL, C) Düşük riskli hastalarda, remnant ablasyonu yapılmış yada yapılmamış ve Tg seviyesi tespit edilemeyecek kadar düşük olan hastalarda  $0.5-2$  mU/mL, D) Düşük riskli olup, remnant ablasyonu almış olsun yada olmasın düşük fakat ölçülebilecek seviyede Tg değeri olanlarda  $0.1-0.5$  mU/mL, E) Düşük riskli olup lobektomi yapılanlarda TSH'nın  $0.5-2$  mU/mL aralığında tutulması önerilmektedir.

## Takipte TSH Süpresyonu

ATA, özellikle rekürrens ve ölüm riski düşük olan düşük riskli tiroid kanserleri de dahil olmak üzere tüm DTK hastalara agresif TSH süpresyonu yapılmamasını dereceli algoritm uygulanmasını önermektedir.

Buna göre; Öneri 70; A) İnkomplet yapısal yanıtı olan hastalarda TSH  $0.1$  mU/L altında, B) Biyokimyasal inkomplet yanıtı olan hastalarda TSH  $0.1-0.5$  mU/L (başlangıçtaki ATA risk sınıflaması, Tg değeri Tg trendi ve TSH süpresyon riski göz önünde bulundurulmalıdır), C)Yüksek riskli fakat mükemmel veya indetermine yanıtı olanlarda TSH  $0.1-0.5$  mU/L, D) özellikle rekürrens açısından düşük riskli olan mükemmel veya indetermine yanıtı olanlarda TSH  $0.5-2$   $0.1-0.5$  mU/L, E) Remnant ablasyonu yapılmayan normal ultrasonografisi olan, çok düşük yada tespit edilemeyen süprese Tg olan, Tg veya anti-Tg'nin artmadığı mükemmel veya indetermine yanıtı olan hastalarda TSH  $0.5-2$  mU/mL aralığında olacak şekilde doz ayarlaması önerilmektedir (26).

Ayrıca menopoz, osteopeni, osteoporoz, taşikardi, atrial fibrilasyon varlığında uzun dönemde takipte mükemmel yanıtı olanlarda TSH hedefi  $0.5-2$  mU/mL, indetermine ve biyokimyasal inkomplet yanıtı olanlarda  $0.1-0.5$  mU/mL ve yapısal inkomplet yanıtı olanlarda  $< 0.1$  mU/mL olarak önerilmektedir (26).

## TEMD (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği) Önerisi

### Erken Dönem Takipte

Başlangıç tedavisi sonrasında levotiroksin dozunun ayarlamada ilk yıl için hedef TSH;

Total tiroidektomi yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi <0,2 ng/mL olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda 0,5-2 mU/mL aralığında, ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda 0,1-0,5 mU/mL aralığında, yüksek riskli hastalarda ise <0,1 mU/mL olmalıdır.

Levotiroksin tedavisine başladıktan sonra TSH 2-3. ayda ölçülmeli, hedefe ulaşamamış ise genellikle 25 µg/gün doz artışı ile 2-3 ay sonrasına yeni TSH ölçümü planlanmalıdır. Uygun doza ulaşıldıktan sonra TSH ölçümleri 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır.

### Uzun Dönem Takipte

Düşük riskli grupta, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış

ise TSH'nin 0,5-2mU/mL aralığında tutulmaya devam edilmesi,

Orta riskli grupta başlangıçta süpresyon yapılsa da uzun dönemde tekrar değerlendirme ile mükemmel cevap sağlanan hastalarda, TSH hedefi 0,5-2 mU/mL aralığında olacak şekilde levotiroksin doz azaltılmasına gidilmesi,

Yüksek riskli grupta, ilk tedaviden sonra 9-12 ay arasında yapılan değerlendirmede, stimüle Tg düzeyine göre mükemmel cevap kabul edilen hastalarda, tam süpresyonun kaldırılması, ancak TSH'nin en az beş yıl 0,1-0,5 mU/mL aralığında, hafif süprese tutulması önerilmektedir.

Yapısal yetersiz cevabı olan hastalarda her zaman TSH <0,1 mU/mL, biyokimyasal yetersiz cevabı olan hastalarda risk grubu, Tg düzeyleri, Tg seyri ve TSH süpresyonunun riskleri göz önüne alınarak TSH 0,1-0,5 mU/mL aralığında tutulmalıdır.

Hızla yükselen veya belirgin yüksek Tg düzeyi olan hastalarda, düşük risk grubunda dahi olsa TSH <0,1 mU/mL, indetermine cevabı olan düşük riskli grupta TSH 0,5-2 mU/mL aralığında, yüksek riskli grupta ise 0,1-0,5 mU/mL aralığında tutulabilir (27).

## Kaynaklar

- Dunhill TP. Surgery of the thyroid gland (The Lettsomian Lectures). *BMJ* 1937;1:460-61.
- McLeod DS. Thyrotropin in the development and management of differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(2):367-83.
- McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682-92.
- Haymart MR, Repplinger DJ, Leverson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:809-14.
- Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(4):1615-20.
- Biondi B, Cooper DS. Thyroid Hormone Suppression Therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019 ;48(1):227-37.
- Reverter JL, Colome E. Potential risks of the adverse effects of thyrotropin suppression in differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Nutr* 2011;58(2):75-83.
- Pacini F, Schlumberge M, Dralle H, Elisei R, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154(6):787-803.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16(12):1229-42.
- Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(10):4576-83.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients

- with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8(9):737–44.
13. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3270–9.
  14. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with Levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(12):4224–8.
  15. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin mild thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):159–64.
  16. Klein Hesselink EN, Links TP. Radioiodine treatment and thyroid hormone suppression therapy for differentiated thyroid carcinoma: Adverse effects support the trend toward less aggressive treatment for low-risk patients. *Eur Thyroid J* 2015;4(2):82–92.
  17. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med* 2012;35(3):152–6.
  18. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low-and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(3):300–7.
  19. Samuels MH, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Janowsky JS, Schuff KG. The effects of levothyroxine replacement or suppressive therapy on health status, mood, and cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(3):843–51.
  20. Hoftijzer HC, Heemstra KA, Corssmit EP, van der Klaauw AA, Romijn JA, Smit JW. Quality of life in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(1):200–03.
  21. Heemstra KA, Smit JW, Eustatia-Rutten CF, et al. Glucose tolerance and lipid profile in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomised controlled trial. *Clin Endocrinol* 2006;65(6):737–44.
  22. Mittal A, Poudel B, Pandeya DR, Gupta SP, Sathian B, Yadav SK. Metabolic changes enhance the cardiovascular risk with differentiated thyroid carcinoma—a case control study from Manipal Teaching Hospital of Nepal. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(5):2335–38.
  23. Rezzonico J, Niepomniszcz H, Rezzonico M, Pusiol E, Alberto M, Brenta G. The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis. *Thyroid* 2011;21(9):945–49.
  24. Horne MK, Singh KK, Rosenfeld KG, et al. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4469–73.
  25. Botella-Carretero JI, Prados A, Manzano L, et al. The effects of thyroid hormones on circulating markers of cell-mediated immune response, as studied in patients with differentiated thyroid carcinoma before and during thyroxine withdrawal. *Eur J Endocrinol* 2005;153(2):223–230.
  26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guide-lines 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.
  27. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu.4. Baskı. 2019:163-213.

## Diferansiye Tiroid Kanserinde Sintigrafik Görüntüleme : Evreleme, Risk Belirleme ve Tedavi Yönetimindeki Yeri

■ Prof. Dr. Şeyda TÜRKÖLMEZ

### Özet

Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK) tanı ve tedavisinde radyoaktif iyot izotopları uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Radyoaktif iyot (RAI) ile sintigrafik görüntülemeye tiroidektomi sonrası normal bakiye tiroid dokusu, rezidü tümör veya bölgesel ve uzak metastazların görüntülenmesi sağlanmaktadır. RAI sintigrafisi tanısal ve tedavi sonrası olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Tanısal RAI sintigrafisinde düşük doz Iyot-131 veya Iyot-123 kullanılarak görüntüleme yapılmaktadır. RAI tedavi sonrası sintigrafide ise ablasyon dozu veya yüksek doz I-131 tedavisi uygulanan hastalarda tedaviden 3-10 gün sonra sintigrafik görüntüleme yapılmaktadır. Konvansiyonel planar RAI sintigrafisinde yanlış yorumlamalara neden olabilecek metastazı taklit edebilen bulgular sıklıkla karşımıza çıkabilmekte ve yorumlama güçlüklerine neden olmaktadır. Planar sintigrafide gördüğümüz RAI tutulumlarının doğru lokalize edilmesi için anatomik korelasyon da sağlayan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) yönteminden faydalanılması çok değerlidir. SPECT/BT radyoaktivite tutulum odağının lokalizasyonunu kesin olarak göstermekte, RAI tutulumunun anatomik karşılığını göstererek lezyonların benign/malign karakterizasyonunu sağlamaktadır. Evreleme, risk, prognoz ve takip stratejilerini belirleme DTK'li hastaların yönetiminde temel faktörlerdir. RAI sintigrafisi DTK'li hastalarda evreleme, risk sınıflandırması ve prognoz ile ilgili çok değerli bilgiler vererek tedavi yönetiminde önemli değişikliklere yol açması nedeniyle rutin görüntüleme modalitesi olarak önerilmektedir.



## Giriş

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) tüm tiroid malignitelerinin büyük çoğunluğunu oluşturmakta olup histopatolojik olarak papiller ve folliküler kanser alt gruplarını içermektedir (1). DTK'nde 5 yıllık sağkalım oranları lokalize tümörlerde %99,8, bölgesel metastatik olgularda %97 ve uzak metastaz olan olgularda ise %57,3'tür (2). Bu kanserlerde prognoz genel olarak oldukça iyi olmakla birlikte uzun yıllar sonra lokal nüks ve uzak metastaz gelişebileceği bildirilmektedir (3). Bu nedenle DTK tanısı alan hastalarda evreleme, risk belirleme ve tedavi yönetimi önemlidir.

DTK tiroid folliküler epitelinden köken almakta ve sağlıklı tiroid dokusunun sodyum iyot simporter (NIS) ekspresyonu gibi spesifik iyot tutulumu için önemli olan temel biyolojik özelliklerini taşımaktadır (4). Uzun yıllardan beri DTK tanı ve tedavisinde radyoaktif iyot (RAI) izotopları kullanılmaktadır. RAI ile sintigrafik görüntüleme kullanılan iyot izotopları Iyot-131 (I-131) ve Iyot-123 (I-123)'tür. RAI sintigrafisinde patolojik tutulum olmayan ancak serum Tiroglobulin (Tg) düzeyi yüksek olan hastalarda 18Flor-fluorodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET ile görüntüleme yapılmaktadır. DTK'nin takibinde ve yeniden evrelemesinde geçmişte Teknesyum 99m (Tc-99m) ile işaretli tümör görüntüleme ajanları (Tc-99m sestamibi ve tetrofosmin) ve Talyum-201 kullanılmış olmakla birlikte artık tercih edilmemektedirler (5). Günümüzde DTK hastalarında cerrahi sonrası fonksiyone tiroid dokusu varlığının ve lokalizasyonunun saptanması, nüks ve metastazlarının belirlenmesi, RAI ablasyon ya da tedavi sonrası takibinde RAI sintigrafisi ve serum Tg düzeyi ölçümü kullanılmaktadır.

## Radyoaktif Iyot Sintigrafisi

Diferansiye tiroid kanserlerinde RAI sintigrafisi ile normal bakiye tiroid dokusu, rezidü tümör veya metastazların görüntülenmesi sağlanmaktadır. RAI sintigrafisi tanısız ve tedavi sonrası olmak üzere iki şekilde yapılabilir.

## Tanısal RAI Sintigrafisi

Tanısal sintigrafi düşük doz RAI kullanılarak yapılan sintigrafik görüntüleme işlemidir. Tanısal RAI görüntüleme I-123 (1.5-3 mCi) veya I-131 (3-5 mCi) kullanılabilir. I-123'ün gama enerjisi düşük (159 keV) ve yarı ömrü kısadır (13.2 saat). Görüntüleme düşük enerjili geniş görüş alanlı kolimatör kullanılır. I-123 kullanıldığında yüksek rezolüsyonlu kolimatör ile yüksek kaliteli imajlar sağlanmaktadır. I-123 fiyatının yüksek olması dezavantajdır. I-131 ise gama enerjisi yüksek (364 keV) ve yarı ömrü uzundur (8.02 gün). I-131 ile görüntüleme yüksek enerjili geniş görüş alanlı kolimatör kullanılarak görüntü elde edilir. I-131 beta enerjisinin de olmasından dolayı tedavi ajanı olarak da kullanılmaktadır (6).

Tanısal sintigrafi, RAI ablasyon veya tedavisinin etkinliğini değerlendirme ve iyot tutulumu gösteren rezidü doku veya metastazlara ek I-131 tedavisi gerekliliğinin saptanmasında fayda sağlamaktadır (7). Tanısal sintigrafi; I-123'ün oral yolla uygulanmasından sonra 24. saatte, I-131'in oral yolla uygulanmasından sonra 24-72. saatte tüm vücut görüntülerinin ve boyundan ve gerekli görülen diğer vücut bölgelerden statik görüntülerin (planar sintigrafi) ve gerekli durumda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) görüntülerinin alınması ile gerçekleştirilmektedir (8).

## Tedavi Sonrası RAI Sintigrafisi

Ablasyon veya metastaz tedavisi amacıyla yüksek doz RAI uygulanmasından (30-100 mCi ve üstü) 3-10 gün sonra gerçekleştirilen sintigrafik görüntüleme RAI tedavisinde tedavi ajanı olan I-131 kullanıldığı için tedavi sonrası görüntüleme tedavi edici etkisi olmayan I-123 kullanılamamaktadır. I-131 total tiroidektomi sonrası rezidüel ya da bölgesel/uzak metastatik hastalığın saptanması, prognoz belirlenmesi ve ilave tetkik gereken hastaların seçilmesini sağlamak yoluyla hem görüntüleme hem de tedavi de kullanılmaktadır.

## Hasta Hazırlığı

RAI'nin fonksiyone tiroid dokusunda konsantrasyonunu etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar içinde en önemlileri tiroid hormon ilaçları ile iyot

içeren gıdalar ve ilaçlardır. Hastaya RAI verilmeden önce uyulması gereken diyet ve kullanılması gereken ilaçlar konusunda hasta bilgilendirilmelidir (Tablo 1). Sintigrafide tanısal duyarlılığı artırmak için endojen veya ekzojen Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH) stimülasyonu sağlanmalıdır. RAI sintigrafisinin duyarlılığı TSH seviyesi > 30 mIU/L düzeyinde optimumdur. Endojen TSH stimülasyonu 3 hafta tiroksin (T4) preparatının, 10-14 gün triiyodotironin (T3) preparatının kesilmesi ile sağlanmaktadır. Ekzojen TSH stimülasyonu için ise ardışık iki gün intramusküler 0.9 mg rekombinan insan TSH (Thyrogen) uygulanmaktadır.

### RAI Biyodağılımı

RAI normal ve neoplastik tiroid dokusu tarafından konsantre edilebilmektedir. Oral yolla alınan RAI hızla duodenumdan %90'dan fazla absorbe olur, kana geçer ve büyük kısmı böbreklerle ekskrete edilir. Alınan RAI aktif olarak transmembran glikoprotein olan NIS aracılı süreç ile tiroid

folliküler hücreleri tarafından alınır. RAI ekstratiroidal dokular tarafından az konsantre edilmekle birlikte, tükürük bezleri, mide, barsaklar, mesane ve laktasyonda meme dokusunda sıklıkla fizyolojik RAI tutulumu görülmektedir. Bu dokularda NIS saptanabilir olup, folliküler hücrelere göre daha az ekspresedir (9).

Fazla miktarda rezidü doku varlığında RAI sintigrafisinin duyarlılığı azalır, rezidü doku verilen iyotun büyük kısmını konsantre eder ve küçük metastatik lezyonlar gözden kaçabilir (10). Ayrıca uzak metastazlı hastaların 2/3'ünde görülebilen bir durum olan tümörün RAI konsantre etme yeteneğini kaybetmesi de söz konusu olabilir (11).

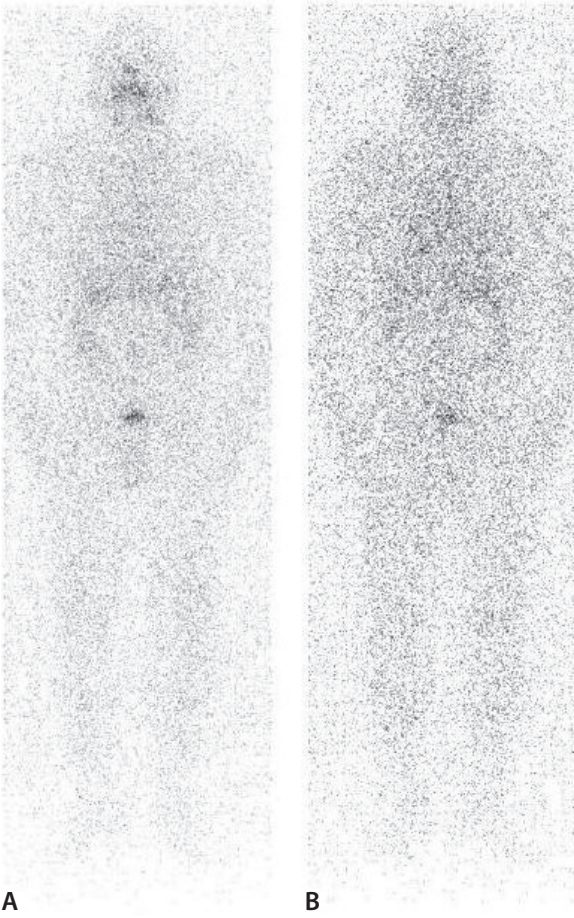
### Sintigrafi Protokolü

Konvansiyonel planar RAI sintigrafisi anterior ve posterior pozisyonda, yüksek enerjili kolimatör ile 5-15 cm/dk hızda yapılmaktadır (Resim 1). Ardından boyun, gerekirse toraks ve diğer gerekli bölgelerden 10-15 dakikalık statik görüntüler alınmaktadır. Boyun görüntülemesinde pinhole kolimatör kullanılarak alınan görüntüler tercih edilmektedir. SPECT görüntüleri 64 × 64 veya 128 × 128 matrikste ve 60, 64 veya 72 frame olarak 360° derecede 20-60 saniyelik projeksiyonlar halinde alınmaktadır (12). SPECT görüntüleri genellikle boyun ve torakstan ayrıca fizyolojik olmayan RAI tutulum alanlarından alınmalıdır. SPECT'den sonra BT görüntüleri alınmalı ve füzyon yapılmış SPECT/BT görüntüleri kesitlere ayrılarak değerlendirilmelidir.

### Stunning

Tiroid stunning (sersemleme) etkisi, ablasyon/ tedavi öncesi gerçekleştirilen tanısal sintigrafide kullanılan yüksek dozda I-131'in, tedavide kullanılan I-131'in tutulumu ile yarışmaya girerek tedavi etkinliğinde azalmaya neden olabilmesi durumudur. Hu ve ark. RAI ablasyondan 4-11 gün öncesinde 5 mCi I-131 verilmesinin ablasyon başarısızlığında artmış riske neden olduğunu ve Muratet ve ark. 100 mCi I-131 tedavisinden 9 gün önce 3 mCi ve 1 mCi I-131 uygulamasının karşılaştırıldığı çalışmalarında tedavi başarısının 3 mCi doz uygulanan grupta daha düşük olduğunu bildirmektedirler (13, 14). Bununla birlikte tiroidi

<b>Tablo 1</b> Radyoaktif İyot Tutulumunu Azaltan İlaç ve Gıdalar	
İyot içeren ilaç/gıda	Kesilmesi önerilen süre
İyotlu tuz	2 hafta
Deniz ürünleri	2 hafta
Süt ve süt ürünleri	2 hafta
İşlenmiş et ürünleri	2 hafta
Konserveler	2 hafta
İspanak, marul vb yeşil yapraklı sebzeler	2 hafta
İyot içeren multivitaminler	7-10 gün
Tiroid hormon preparatları Triiyodotironin Tiroksin	10-14 gün 3 hafta
Lugol solüsyonu	2-3 hafta
Topikal iyot içeren preparatlar	2-3 hafta
Intravenöz kontrast ajanlar Suda eriyen Yağda eriyen	6-8 hafta 1-6 ay
Amiadaron	3-6 ay



**Resim 1:** TSH: 60 uIU/mL iken Tg: 0.05 ng/mL olan opere papiller ca'lı hastanın tanısal anterior (A) ve posterior (B) pozisyonda tüm vücut I-131 sintigrafisinde bulguların normal sınırlarda olduğu, boyunda ve diğer vücut bölgelerinde patolojik aktivite tutulumu izlenmediği görülmektedir.

sersemletici etkinin <2 mCi dozda yapılan I-131 sintigrafisinde tedavi 72 saat içinde verildiğinde belirgin olmadığı bildirilmektedir (15-17). Benzer şekilde Morris ve ark. ablasyondan 2-5 gün önce 3-5 mCi I-131 verilen grupta verilmeyen gruba göre ablasyon başarısında azalma olmadığını bildirmektedir (18). I-123 ile tanısal tarama yapıldığında stunning etkisi görülmemektedir (19). Tedavi öncesi yapılacak tanısal sintigrafide görüntüleme özellikleri I-131'den daha iyi olan I-123 tercih edilebilir (20). Ancak I-123'ün pahalı olması ve temininin kolay olmaması gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda tanısal sintigrafide düşük doz RAI kullanıldığı için tanısal duyarlılığın düşük olup %45-75 ve özgüllüğün %96-100 olduğu

bildirilmektedir (21-24) Ancak son 10 yılda gama kamera enstrümantasyonunda belirgin gelişmeler söz konusu olmuştur. Modern gama kameralarda uzaysal ve kontrast rezolüsyonundaki iyileşme sonucu tanısal sintigrafilerin tedavi sonrası sintigrafilerle görüntü kalitesi açısından yüksek uyum gösterdiği bildirilmektedir. McDougall ve ark. 280 hastayı içeren çalışmalarında 2 mCi I-131 ile yaptıkları tanısal sintigrafi görüntüleri ile tedavi sonrası 8.günde alınan görüntüler arasında %98 uyum olduğunu bildirmektedirler (25). Avram ve ark. 1 mCi dozla gerçekleştirdikleri tanısal sintigrafi ile tedavi sonrası 2.günde yaptıkları görüntüleme arasında %92 uyum olduğunu ve tedavi sonrası taramada %6 hastada saptanan ek odak olmakla birlikte sadece % 1.4 hastada bulguların klinik olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (26).

DTK'nde tanı anında %3, takipte %10 ve altında oranda metastaz görülmektedir (27-29). Bu nedenle Amerikan Tiroid Derneği (ATD) rutin tanısal sintigrafiyi takipte persistan veya nüks hastalık riski ve ekstraservikal metastaz riski orta veya yüksek olan olgularda önermektedir (10). Tanısal sintigrafi, tedavi sonrası sintigrafide görülen uzak ve bölgesel RAI tutulum alanlarının takibinde de faydalıdır. Ayrıca anti-Tg Ab pozitifliği durumunda serum Tg ölçümü güvenilir olmadığından metastaz araştırılmasında bir seçenektir (10). Tanısal RAI sintigrafisi tedavi dozunun hesaplanmasında da kullanılmaktadır (30). RAI sintigrafisi tiroid bakiye dokusunun saptanmasında, ablasyon değerlendirilmesinde ve metastazların erken dönemde saptanmasında en duyarlı yöntemdir (31, 32).

### RAI Sintigrafi Kararı

RAI tedavi kararının verilmesinde postoperatif tanısal RAI sintigrafisi gerekliliği konusu hala tartışmalıdır. Hastalık durumu ile ilgili önemli bilgiler veren bu inceleme varsa bakiye dokuda RAI tutulumu ve RAI tutan metastazların saptanarak hasta tedavi planlamasında önemli faydalar sağlamaktadır.

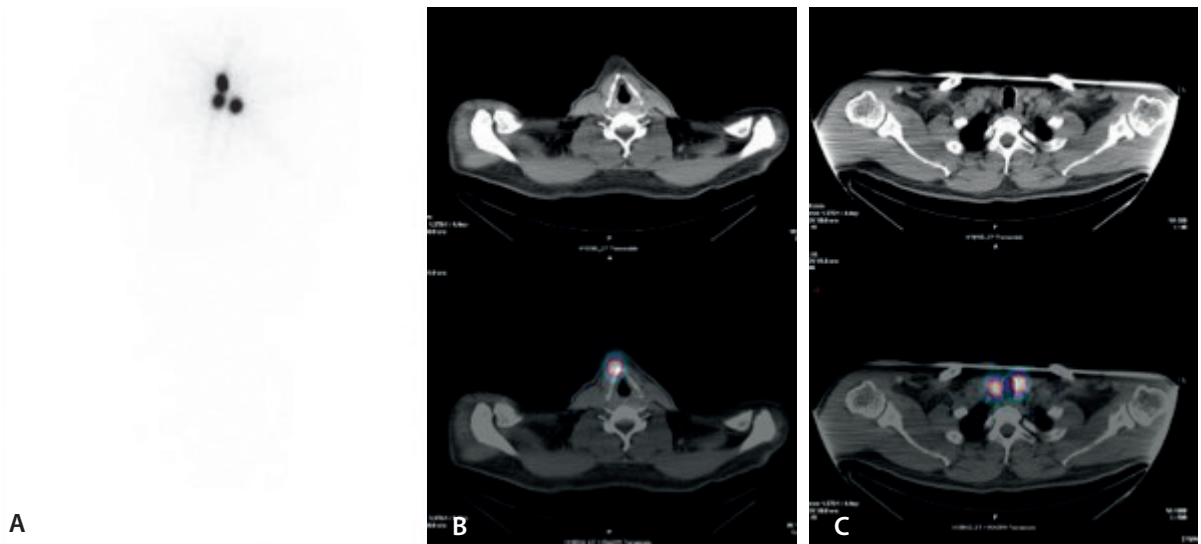
Yakın zamana kadar sıklıkla I-131 tedavisinden sonra hasta takibinde tanısal sintigrafi 6-12 ay aralarla yapılmaktaydı. Ancak boyun

ultrasonografisinde (US) kalite artışı ve serum Tg ölçümünün duyarlılığı nedeniyle tanısal sintigrafiye artık daha az başvurulmaktadır (19, 33-40). Total tiroidektomi tecrübeli cerrah tarafından gerçekleştirildiyse, cerrahi sonrası klinik olarak tümör delili olmayan düşük riskli hastalar başta olmak üzere tanısal tarama her zaman gerekli değildir (41, 42). ATD kılavuzuna göre RAI ablasyon ya da tedavi sonrası ilk sintigrafiden sonra düşük riskli ve orta riskli (düşük risk özellikleri taşıyan) hastalarda; saptanamaz düzeyde süprese Tg, negatif anti-Tg antikörleri ve negatif boyun US varlığında takipte rutin tanısal RAI sintigrafisi gerekmemektedir (10). Yüksek riskli ve orta riskli (yüksek risk özellikleri taşıyan) RAI tedavi almış hastalarda tedaviden 6-12 ay sonra RAI sintigrafisinin I-123 veya düşük doz I-131 ile yapılması önerilmektedir. RAI ablasyon veya tedavisinden sonra tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında RAI tutulumu yoksa takipte tanısal sintigrafi duyarlılığı düşüktür ve rezidü tümörü olmayan ve boyun US negatif olan, saptanabilir süprese Tg düzeyi olmayan hastalarda genellikle gerekli değildir (35, 36, 37, 38). Tedavi sonrası sintigrafide; tiroid yatağı dışında anormal RAI tutulumu varsa, yüksek miktarda RAI tutulumu gösteren rezidü tiroid dokusu varlığında boyunda olası lenf nodlarında RAI tutulumu net ayrılmıyorsa ve US'de herhangi şüpheli bulgu olmamasına

rağmen anti-Tg antikörleri varlığında tanısal RAI sintigrafisi endikedir.

### RAI Sintigrafi Yorumlama

RAI sintigrafisi fonksiyone bakiye tiroid dokusu veya nodal/uzak metastazlar için özgül olsa da görüntülerin yorumlanmasını pekçok faktör etkilemektedir. RAI birçok dokuda aktif transport ile konsantre olmakta ve sekresyonlarda birikebilmektedir. Bu durumlar RAI görüntülemenin özgüllüğünü azaltmaktadır (43-48). Tiroidektomi sonrası RAI sintigrafisinin yorumlanmasında ilk olarak boyun bölgesi dikkatle değerlendirilmelidir. Boyunda orta hatta bakiye tiroid dokusu ya da tiroglossal kanal artığına bağlı RAI tutulumları görülebilmektedir. Bakiye tiroid dokusu RAI sintigrafisinde boyunda düşük ya da yoğun düzeyde fokal aktivite tutulumu şeklinde görülmektedir. SPECT/BT'de bakiye tiroid dokusu sıklıkla unilateral veya bilateral fokal paratrakeal aktivite tutulumu olarak görülürken, tiroglossal kanal artığı ise santral boyunda orta hatta embriyolojik tiroid bezinin iniş yolunda hiyoid kemik ucundan başlayarak uzanım gösteren aktivite tutulumu olarak görülür (49, 50) (Resim 2). Santral boyun aktivitelerinin benign ya da rezidüel tümör olarak yorumlanmasında RAI SPECT/BT görüntüleri lokal yapılarla tümör invazyonu olup olmaması açısından

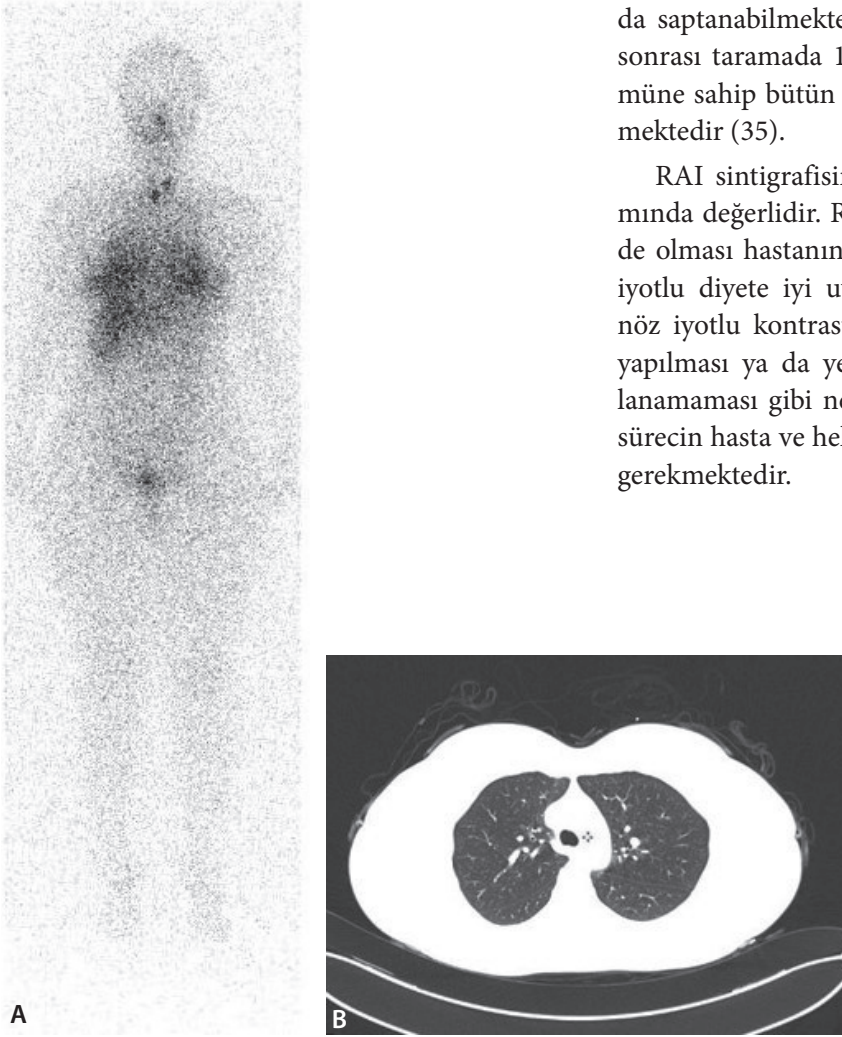


**Resim 2:** TSH: 54,8 uIU/mL iken Tg: 1,2 ng/mL olan opere papiller ca'lı hastanın tedavi sonrası anterior pozisyonda tüm vücut I-131 sintigrafisinde (A) boyunda 3 odakta aktivite tutulumu görülmektedir. Alınan SPECT/BT görüntüsünde aktivite tutulumlarının (B) tiroglossal kanal ve (C) her iki tiroid lob lojunda rezidü dokuya ait olduğu görülmüştür. Metastaz ile uyumlu patolojik aktivite tutulumu yoktur.

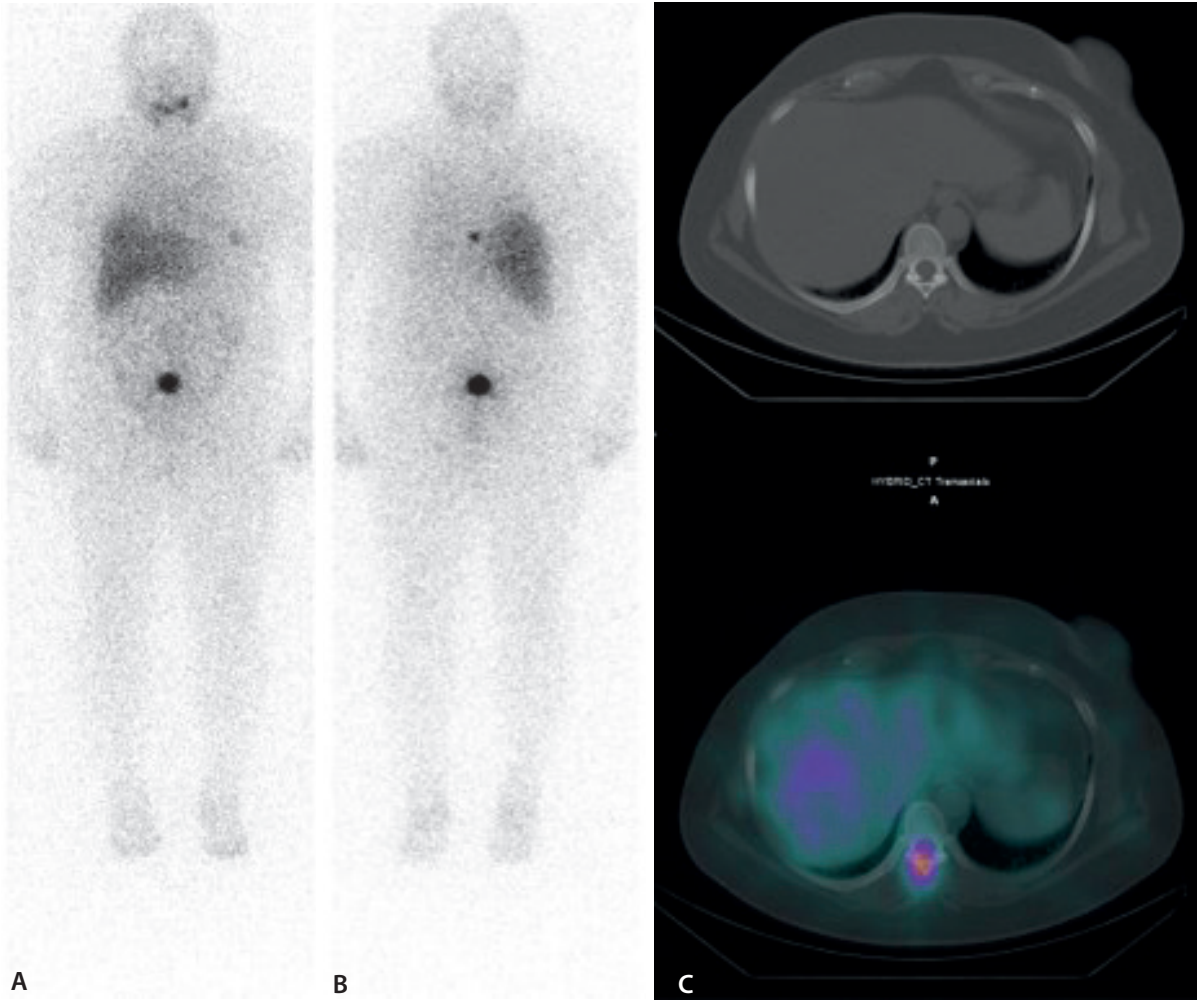
ve cerrahi rezeksiyonun yeterliliği açısından mutlaka patoloji raporu ile birlikte değerlendirilmelidir (50). Patoloji incelemesinde cerrahi sınırlar negatifse ve total tiroidektomi spesimeninde ekstratiroidal tümör invazyonu bulgusu yoksa fokal paratrakeal santral boyun aktiviteleri tiroid bakiye dokusu olarak değerlendirilmelidir (51-53). Boyunda lenf nodu metastazlarına ait fokal aktivite tutulumları görülebilmekte olup doğru lokalizasyon ve karakterizasyonda SPECT/BT'nin önemi büyüktür. DTK'de en sık uzak metastaz bölgeleri olan akciğer ve kemiklerin değerlendirilmesinde de RAI sintigrafisi yardımcı olmaktadır. Akciğer metastazları RAI sintigrafisinde fokal (makronodüler hastalık) veya diffüz (mikronodüler hastalık) aktivite tutulumu görünümünde

olabilir (Resim 3). RAI sintigrafisinde kemik metastazları kemikte fokal aktivite tutulum odakları olarak görülmektedir (Resim 4). Bakiye tiroid veya tümör dokusundan salınan radyoiyodine tiroid hormonlarının karaciğerde metabolize olması RAI sintigrafisinde diffüz karaciğer aktivite tutulumu görünümüne yol açabilir. Bu görünüm benign karaciğer tümörlerinin ya da karaciğer metastazlarının yol açtığı fokal aktivite tutulumu görünümü ile karıştırılmamalıdır (54). RAI sintigrafisinde bakiye tiroid veya tümör dokusu tarafından belirgin bir RAI tutulumu görülmeden diffüz homojen hepatik tutulum görülmesi olası gizli metastaz yönünden anlamlıdır. Diffüz hepatik radyoaktivite tutulumu tümör tarafından sekrete edilen I-131 işaretli Tg fragmanlarının karaciğerde metabolize olduğunu gösteren bir bulgudur (55). RAI sintigrafisinde beyin metastazları da saptanabilmektedir. Çoğu olguda RAI tedavi sonrası taramada 1 cc'nin üzerinde tümör volümüne sahip bütün fonksiyone odaklar görülebilmektedir (35).

RAI sintigrafisinin kalitesi tanısal bilgi anlamında değerlidir. RAI sintigrafisinin kötü kalitede olması hastanın tarama öncesi süreçte düşük iyotlu diyete iyi uyum sağlayamaması, intravenöz iyotlu kontrast madde ile radyolojik tetkik yapılması ya da yeterli TSH yüksekliğinin sağlanamaması gibi nedenlerle olabilmekte olup bu sürecin hasta ve hekim tarafından iyi yönetilmesi gerekmektedir.



**Resim 3:** TSH: 98,6 uIU/mL iken Tg: 147,8 ng/mL opere papiller ca'lı hastanın tedavi sonrası anterior pozisyonda tüm vücut I-131 sintigrafisinde (A) boyunda iki odakta rezidü doku ve her iki akciğerde metastaz ile uyumlu diffüz aktivite tutulumu görülmektedir. Hastanın BT görüntülerinde (B) akciğer parankiminde patolojik bulgu izlenmemektedir.



**Resim 4:** TSH: 113 uIU/mL iken Tg:16707 ng/mL opere papiller ca'lı hastanın tedavi sonrası anterior ve posterior pozisyonda tüm vücut I-131 sintigrafisinde (**A** ve **B**) karaciğerde diffüz artmış aktivite tutulumu ve alt torakal bölgede fokal artmış aktivite tutulum alanı izlenmektedir. SPECT/BT görüntülerinde alt torakal bölgede fokal artmış aktivite tutulum alanının T8 vertebra spinöz çıkıntısı ile uyumlu alanda olduğu görülmüştür. Kemikte izlenen I-131 aktivite tutulum alanında BT'de kemikte patoloji izlenmemektedir.

RAI taramalarda yanlış yorumlamalara neden olabilecek normal biyodistribüsyon dışında tutulumlar sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Bu alışılmamış tutulum alanları bazen metastazı taklit ederek yorumlama zorluklarına yol açabilir. Bu durumları en aza indirebilmek için yorumlamaları yaparken klinik bilgi ve bulgulardan faydalanmak, özellikle serum Tg ve TSH düzeyini bilmek önemlidir. Taramalarda gördüğümüz radyoiyot tutulumlarının doğru lokalize edilmesi için anatomik korelasyon da sağlayan SPECT/BT yönteminden faydalanılması çok değerlidir (43, 47). Ayrıca yanlış pozitif iyot tutulumuna yol açabilecek nedenler ve yanlış negatiflik nedenleri çok iyi bilinmelidir. Lokal kontaminasyon (giysi, cilt, saç, kolimatör, yatak), asimetrik tükürük

bezi aktivitesi, böbrek aktivitesi, dental patoloji, özofageal ve hava yolu sekresyonları, hiatal herni, barsak divertikülleri, meme dokusunda tutulum, kistlerde iyot retansiyonu, bronşiektazi, timus, struma ovarii, menstruasyonda uterus gibi durumlar yanlış pozitif yorumlamalara yol açabilen durumlardan bazılarıdır (50, 56-61). RAI sintigrafisinde yanlış negatiflik %22'ye varan olguda görülebilmektedir. Bu durum küçük lezyon boyutuna bağlı ve iyot tutmayan hastalık durumunda (%20-30 hasta) Hurthle hücreli tiroid kanseri, kötü prognozlu tiroid kanserleri (uzun hücreli, kolumnar hücreli ve kribriform varyantlarda) ve az diferansiye tiroid kanserlerinde (trabeküler, insuler ve solid varyantlarda) görülebilmektedir (62).

## RAI SPECT/BT

DTK nüks ve metastazlarının saptanmasında planar RAI görüntüleme anatomik korelasyon olmaması, düşük sayım istatistiği nedenleri ile radyoaktivite tutulum odağının kesin lokalizasyonunun yapılması güç olmakta, anatomik işaretler olmadığı için değerlendirmede bazı sıkıntılar yaşanmakta ve duyarlılığın düşük olduğu bilinmektedir (21, 22, 63-66). Boyun bölgesinde özellikle fazla miktarda rezidü doku varlığında metastatik lenf nodlarının ayrımı, akciğer metastazları ile süperpoze alandaki kosta metastazları ayrımı, barsak ya da mesanede RAI birikiminin pelvik kemik metastazlarından ayrımı yaşanabilecek problemlerden olup SPECT/BT ile çözüme ulaşılabilmektedir. SPECT imajlarında kontrast rezolüsyonu planar imajlara göre daha iyidir (67). SPECT/BT ise hibrid görüntüleme modalitesi olup fonksiyonel ve anatomik bilgiyi birarada sağlamaktadır. Radyoaktivite tutulum odağının lokalizasyonunu kesin olarak göstermekte, RAI tutulumunun anatomik karşılığını göstererek lezyonların benign/malign karakterizasyonunu sağlamakta ve tiroid kanser evrelemesinin tamamlanmasında kullanılmaktadır (63, 68, 69). SPECT/BT görüntülerinde BT tabanlı atenüasyon düzeltilmesi uygulanmakta olup daha fazla sayıda ve daha küçük boyutlu lezyonların gösterilmesi mümkün olmaktadır. SPECT/BT görüntülemenin avantajlarından biri de olabilecek radyoyot negatif lezyonların saptanabilmesidir. Böylelikle hastanın RAI dışındaki tedavi yöntemlerine yönlendirilmesine imkan sağlamaktadır. SPECT/BT'nin bir diğer katkısı lezyonda radyoyot tutulumunun SPECT ile kantifikasyonu ve tümör volümünün BT ile hesaplanması ile tümörde absorbe edilen dozun hesaplanmasını sağlamasıdır. Bu şekilde SPECT/BT ile doz hesaplamaları yapılabilir. SPECT/BT ile tedavi cevabı değerlendirmesi ve tümör boyut küçülmesi takip edilebilir (71, 72). Bununla birlikte SPECT/BT'nin birtakım dezavantajları da vardır. Bunlar arasında ek görüntüleme zamanı, hasta konforunda azalma, küçük lezyonlarda kısmi hacim etkisi ile kısıtlanmış düşük uzaysal rezolüsyon, SPECT/BT'nin gantrysi nedeniyle klostrofobi, finansal durumlar ve BT'ye ait hastaya ek radyasyon dozu (yaklaşık 0,6 mSv baş-boyun için ve 2,6 mSv tüm vücut için) sayılabilir. Bu ek radyasyon dozu 100

mCi I-131 tedavisi ile hastanın aldığı radyasyon dozu olan 50 mSv dolaylarında doz ile kıyaslandığında çok düşüktür (71, 72).

## Evreleme, Risk Belirleme ve Tedavi Yönetimi

DTK'nde başlangıç tedavisinin temel hedeflerinden biri doğru evreleme ve risk belirlemesinin yapılmasıdır. Evreleme, risk, prognoz ve takip stratejilerini belirleme DTK'li hastaların yönetiminde temel faktörlerdir (74, 75). DTK'li hastalarda prognoz hastalık evresi ile yakın ilişkilidir. Evre 1 DTK'lerinde tanı sonrası 20 yılda nedene özgü mortalite yaklaşık %1 iken, bu oran evre 3-4 hastalıkta 10 yılda %25-35'lere ulaşmaktadır (75-78). Ayrıca hastaların 1/3'üne varan kısmında tanı anındaki evreye kısmen bağlı olarak nüksler görülebilmektedir. Evreleme ve risk belirleme, tiroid kanserli hastaların cerrahi sonrası yönetiminde RAI tedavisi ya da diğer tedavi seçeneklerine ihtiyacını olduğu kadar uzun dönem takip stratejilerini belirlemede de yer almaktadır. DTK'li hastalarda RAI sintigrafisi ile daha doğru evreleme, risk belirleme ve hasta yönetimi yapılabilmektedir.

Günümüz tiroid kanser kılavuzlarında RAI tedavisinde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları vurgulanmaktadır. ATD kılavuzunda DTK'leri düşük riskli, orta riskli ve yüksek riskli risk gruplarına ayrılarak değerlendirilmekte (Tablo 2) olup hastaya risk grubuna göre yaklaşımda bulunmak çok önemlidir (10). Düşük riskli hastalarda tedavi önerilmezken, orta riskli hastalarda seçici tedavi kullanımı ve yüksek risk grubunda postoperatif RAI tedavisi önerilmektedir (10, 79).

DTK'de evrelemede sıklıkla Amerikan Kanser Komitesi tarafından önerilen tümör, nod, metastaz (TNM) sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem nüks olasılığının değil ölüm riskinin tahmin edilmesine dayanmaktadır (80, 81). ATD kılavuzunda DTK'li hastalarda cerrahi sonrası takibin klinik ve patolojik kriterlere dayanan evre ve risk değerlendirmesi doğrultusunda yapılması önerilmekle birlikte postoperatif tanısal RAI sintigrafisi evreleme ve risk belirlemenin tamamlanmasına katkıda bulunarak RAI tedavi stratejisini etkilemektedir.

<b>Tablo 2</b>	<b>ATD 2015 Risk Belirleme Sistemi</b>
<b>Düşük Risk</b>	Aşağıdakilerle beraber olan papiller tiroid kanseri *Lokal veya uzak metastaz yok *Makroskopik tümörün tamamı çıkartılmış *Çevre doku ve yapılar tümör invazyonu yok *Agresif tümör histolojisi yok (uzun hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi) *I <sup>131</sup> verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok *Vasküler invazyon yok *Klinik olarak N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı <0.2 cm) İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid kanseri İntratiroidal, iyi diferansiyel folliküler tiroid kanseri, kapsüler invazyonlu ve vasküler invazyon olmaksızın veya minimal vasküler invazyon (<4 odak) İntratiroidal papiller mikrokarsinom, tek veya multifokal, BRAF <sup>V600E</sup> mutasyonu (biliniyorsa)
<b>Orta Risk</b>	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu Vasküler invazyon olan papiller tiroid kanseri I <sup>131</sup> tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulum Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnail varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi) Klinik olarak N1 veya en büyük çapı <3 cm olan >5 patolojik N1 Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroid dışına yayılım ve BRAF <sup>V600E</sup> mutasyonu (biliniyorsa)
<b>Yüksek Risk</b>	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu (geniş ekstratiroidal yayılım) İnkomplet tümör rezeksiyonu Uzak metastaz Uzak metastaz düşündürülen, postoperatif serum Tg yüksekliği Herhangi birinde en büyük çapı ≥3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu Yaygın vasküler invazyon gösteren folliküler tiroid kanseri (>4 odak)

Cerrahi sonrası I-131 ablasyon/tedavisinin uygulanmadığı durumlarda sintigrafik evreleme ve stimüle Tg ölçümü olmadan yapılan evrelemenin nüks riskini belirlemede yetersiz kalacağı bildirilmektedir (81). Evreleme ve risk değerlendirmesinde ablasyon/tedavi sonrası RAI sintigrafisinin önemli yeri bulunmaktadır (81). Postoperatif Tg değeri remisyon veya kalıcı ya da nüks hastalık hakkında çok değerli bilgiler vermektedir. Ancak postoperatif Tg<10 ng/mL nodal hastalık ile tiroid remnant doku ayırımını yapamamaktadır. Postoperatif stimüle veya suprese Tg<1 ng/mL olması tedavi sonrası RAI sintigrafisinin metastaz saptama olasılığını tamamen dışlayamaz. Postoperatif Tg >5-10 ng/mL olması tedavi sonrası taramada RAI tutan metastaz saptama olasılığını artırır (82-85). Bu durumda hastanın RAI sintigrafisi ve SPECT/BT ile değerlendirilmesi faydalı bilgiler sağlayacaktır (86).

### Evreleme, Risk Belirleme ve Tedavi Yönetiminde Tanısal RAI Sintigrafisinin Yeri

Çalışmalar ablasyon öncesi tanısal sintigrafilerin tiroid kanserli hastaların evrelemesini etkilediğini ve hasta yönetiminde değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Sintigrafi sonucuna göre RAI tedavisine, cerrahi tedaviye ya da Tg yüksekliği olup iyot tutulumu görülmeyen durumlarda diğer görüntüleme yöntemlerine başvurulmasına karar verilmektedir. Ayrıca tanısal RAI sintigrafisi ile olguların %58'inde belirlenen I-131 tedavi dozunun değiştiği bildirilmektedir (67).

RAI sintigrafisi normal boyutlu servikal lenf nodlarında metastazı tespit edebilir, akciğer grafisi ve BT'de saptanamayan pulmoner mikrometastazları ayırdedebilir, kemik metastazlarını kortikal bütünlük bozulmadan ve direk grafide görülmeden önce erken dönemde saptayabilir.



Çoğu osteolitik olan tiroid kanser metastazları Tc-99m Metilendifosfonat kemik sintigrafisinde ve/veya F-18 Sodyumflorid PET/BT'de sıklıkla daha ileri dönemde belirginleşmektedir. Oysa ki metastatik lezyonların erken saptanması başarılı tedavi için esastır (53, 87).

DTK'lerinde tanısal RAI sintigrafisi önemi, evreleme, risk belirleme ve hasta yönetiminde yeri ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Barwick ve ark. I-123 planar sintigrafi, SPECT ve SPECT/BT görüntüleme yaptıkları 79 hastada SPECT/BT'nin %42 hastada ek tanısal bilgi verdiğini ve planar sintigrafide görülen tutulumların %70'ine lezyon karakterizasyonu sağladığını bildirmişlerdir. Planar sintigrafi, sadece SPECT ve SPECT/BT görüntülemelerin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %41 ve %68; %45 ve %89; ve %50 ve %100 olarak bildirilmektedir (88). SPECT/BT'nin planar görüntülemeye katkısının değerlendirildiği başka bir çalışmada %25 olguda hasta yönetiminde değişiklik olduğu görülmüştür (89). DTK'li hastalarda ablasyon öncesi sintigrafi ile %53 hastada tedavi yaklaşım değişikliği olduğu bildirilmiştir (90). Ablasyon öncesi SPECT/BT stimule serum Tg değerleri ile birlikte %15 hastada risk sınıflandırmasını değiştirmiş ve klinik yönetimde %29.4 hastada strateji değişikliğine yol açmıştır (91). Spanu ve ark.'nın 117 hastayı içeren çalışmalarında SPECT/BT ile 158 lezyon saptanırken, planar sintigrafi ile 116 lezyon saptanmıştır. Bu çalışmada SPECT/BT ile % 35.6 hastada tedavi yaklaşımında değişiklik görülmüştür. Ayrıca planar sintigrafi sonuçlarına göre I-131 tedavisi planlanan %20 hastada SPECT/BT bulguları doğrultusunda I-131 tedavisine gerek olmadığına karar verilmiştir (92). Ablasyon sonrası ilk taramada I-131 SPECT/BT'den alınan bilgilerin taktipte RAI pozitif servikal nodal metastaz gelişme ve sebat etme durumunu belirlediği bildirilmektedir. 0.9 ml'den küçük nodal metastazların %94 oranında ablasyon sonrasında kaybolduğu, daha büyük olanların ise tamamen kaybolma şansının daha az olduğu ve bu nedenle cerrahi tercih edilmesinin daha uygun olacağı bildirilmektedir (53). Tharp ve ark. 71 hastanın bulunduğu 54 tedavi sonrası ve 17 tanısal taramayı içeren çalışmalarında hastaların %57'sinde SPECT/BT'nin planar sintigrafie tanısal üstünlüğünü göstermişler ve tanısal

sintigrafi yapılan grupta SPECT/BT bulguları ile %41 hastada tedavi yaklaşımında değişiklik olduğunu bildirmişlerdir (64).

Ablasyon öncesinde I-131 SPECT/BT'nin evreleme ve risk sınıflandırmasını tamamlamak için histopatolojik incelemeye ek olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (67). Bu çalışmada 48 hastada düşük doz (1 mCi) I-131 kullanılarak ablasyon öncesi sintigrafik görüntüleme (planar ve SPECT/BT) yapılmıştır. Evreleme TNM sistemine göre histopatolojik bulgular ve akciğer grafisi ile yapılmış ve sonra planar I-131 sintigrafisi ve SPECT/BT kullanılarak yeniden evreleme yapılmıştır. Yeni evreleme ile hastaların %21'inde evrenin değiştiği görülmüştür. Verilecek radyoaktivite dozu ise evrelemede I-131 sintigrafisi kullanıldığında (planar ve SPECT/BT) sadece histopatolojik risk sınıflandırmasına göre %58 hastada değişmiştir (67). Avram ve ark.'nın ablasyon öncesi I-131 sintigrafisi yapılan 320 hastayı içeren çalışmalarında, I-131 sintigrafisi ve SPECT/BT'nin bölgesel nodal metastazları %22 ve uzak metastazları %8 hastada saptayarak histopatolojik TNM evrelemesine göre < 45 yaş olgularda %4 ve ≥45 yaş olgularda %25 evre değişikliğine yol açtığı bildirilmiştir (93).

RAI tedavi kararı ve dozu, histopatoloji, stimüle Tg ve tanısal sintigrafi bulgularına göre belirlenebilir. Avram ve ark. düşük riskli hastalarda 30 mCi ile ablasyon önerirken, histopatolojik risk faktörleri olan ve tanısal RAI sintigrafisinde normal tiroid rezidü dokusu görülen hastalarda olası şüpheli mikroskopik odakları ortadan kaldırmak için 50-100 mCi RAI dozu önermektedirler. Tanısal sintigrafide servikal lenf nodu metastazı saptanması durumunda 150 mCi ve uzak metastaz varlığında ise genellikle ≥ 200 mCi doz önermektedirler (94).

Tanısal amaçlı SPECT/BT ile fokal santral boyun aktivite tutulumu varlığında patoloji raporunda ekstratiroidal tümör yayılımının görülmemesi ve cerrahi sınırların negatif olması durumunda aktivitenin benign tiroid rezidü dokusuna bağlı olduğunu rahatlıkla söyleyerek hastaya düşük doz I-131 (30 mCi) ile ablasyon planlaması yapılabilir, hatta minimal rezidü doku varlığında ve çok düşük ya da saptanamaz Tg seviyelerinde I-131 ablasyon yapılmayabilir (62). SPECT/BT görüntüleme anatomik lokalizasyon dışında cerrahi ya

da RAI tedavi kararı verilmesinde önemli bilgi veren metastatik lezyon boyutlarının ölçümü için de faydalıdır. Metastaz boyutunun <1cm olması halinde RAI tedavi daha etkin iken, büyük metastatik lezyonlarda RAI öncesinde cerrahi önerilmektedir (53, 87).

Takipte SPECT/BT tanısal planar RAI sintigrafisine tercih edilmektedir. Bu konuda çeşitli çalışmalar mevcuttur. İlk tedaviden sonra takipte tanısal planar sintigrafi yapılan hastalarda SPECT/BT ile planar görüntülemeye kıyasla tanısal değer artışı %65, tedavi yaklaşımında değişiklik %41 olarak bildirilmiştir (64). Spanu ve ark. da planar görüntülemeye tanısal üstünlüğü olan, tedavi yaklaşımında değişikliğe neden olan SPECT/BT'yi tiroidektomi yapılan hastalarda özellikle planar sintigrafi tanısal değilse önermektedirler (92). Bir grup araştırmacı I-123 ile yaptıkları çalışmalarında I-123 SPECT/BT'nin planar sintigrafide ve yalnızca SPECT'e göre tanısal doğruluğunun yüksek olduğunu bildirmişlerdir (88). Blum ve ark. tedavi sonrası takipte planar sintigrafide aydınlatılmayan bulguların SPECT/BT ile aydınlatıldığını ve böylece gereksiz tedavilerin önüne geçilebildiğini bildirmişlerdir (95). SPECT/BT özgüllüğünün planar sintigrafiden belirgin yüksek olduğu ancak duyarlılıklarının eşit olduğunu bildirilmektedir (96). SPECT/BT'nin üstün tanısal performans sağladığını ancak diğer çalışmalardan farklı olarak planar sintigrafisi negatif olan hastalarda tanısal değerinde artış olmadığını bildirmişlerdir (92).

Tanısal RAI sintigrafisinden elde edilen bilgiler evreleme ve risk sınıflandırmasını, RAI tedavi kararını ve uzun süreli takip stratejisini etkileme potansiyeline sahiptir. Tümörde absorbe edilen doz tedavi başarısının belirleyicisi olduğu için hastaya uygulanan ilk RAI tedavisi rezidüel ve/veya metastatik kanseri yok etmeyi hedeflemelidir. DTK'li hastalarda rezidüel nodal ve/veya uzak metastaz odaklarının saptanması başarılı RAI tedavisi için çok önemlidir. Tanısal RAI sintigrafisinde metastazlarda RAI tutulumu görülmesi bu metastazların RAI tedavisine yanıt vereceğini de bize göstermektedir. Rezidü doku ya da metastaz saptanmayan olgularda veya RAI tutulumu göstermeyen metastaz odaklarında gereksiz RAI tedavisinden kaçınılmaktadır.

## Evreleme, Risk Belirleme ve Tedavi Yönetiminde Tedavi Sonrası RAI Sintigrafisinin Yeri

DTK'li hastalarda evrelemeyi tamamlamak ve rezidü hastalıkta RAI tutulumunu göstermek için RAI tedavi sonrası planar sintigrafi ve/veya SPECT/BT önerilmektedir. DTK'li hastalarda evrelemede planar RAI sintigrafisi, fonksiyonel ve anatomik bilgiyi birarada sağlayan SPECT/BT ile birlikte kullanıldığında bölgesel ve uzak metastazların saptanmasında güçlü bir tanısal yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tedavi sonrası RAI sintigrafisi yapılan hastalarda SPECT/BT ile yalnızca SPECT'e göre olguların %88'inde tanısal değerlendirmede iyileşme bildirilmektedir (97). Wang ve ark. 94 hastayı içeren çalışmalarında %7 hastada planar sintigrafide saptanmayan metastazların SPECT/BT'de saptanabildiğini ve %23 olguda tedavi yaklaşımında değişiklik olduğunu bildirmişlerdir (98). Mustafa ve ark. T1 papiller tiroid kanserli ve mikrokarsinomlu hastaların ¼'ünde lenf nodu metastazı olduğunu ve SPECT/BT'nin planar sintigrafide göre daha doğru nodal evreleme sağladığını bildirmişlerdir. Lenf nodu diseksiyonu yapılmayan T1 papiller tiroid kanserli hastalarda ablasyon sonrası SPECT/BT'yi hasta yönetiminde rutin görüntüleme modalitesi olarak önermektedirler (52). Maruoka ve ark. lenf nodu ve uzak metastazların saptanmasını ve lokalizasyonunu iyileştirdiği için tedavi sonrası yüksek riskli DTK hastalarında SPECT/BT'yi rutin olarak önermektedirler (99). SPECT/BT ile, serum Tg düzeyi yüksek olan %8.6 hastada ek bulgu elde edildiği ve planar sintigrafide sadece tiroid yatağında aktivite tutulumu olan yüksek serum Tg düzeyine sahip hastalarda gizli metastazların saptanmasında SPECT/BT yapılması gerekliliği bildirilmektedir (100). Bu çalışmalar SPECT/BT'nin planar sintigrafide tanısal üstünlüğünü ve tedavi yaklaşımındaki değişikliklere neden olarak hasta yönetimini değiştirdiğini göstermektedir.

SPECT/BT'nin planar sintigrafide karşılaşılan şüpheli sonuçları aydınlattığı bilinmektedir. Aide ve ark. tedavi sonrası planar I-131 sintigrafisi ile %29 oranında olan şüpheli sonuçların SPECT/BT ile %7 oranında olduğunu bildirmiştir (101).

Başka bir çalışmada ise planar sintigrafide aydınlatılmayan şüpheli tutulumların %85'inin SPECT/BT ile karakterize edilebildiği ve hasta yönetiminde %41 oranında değişikliğe yol açtığı bildirilmektedir (102).

Schmidt ve ark. tarafından 57 hastada ablasyon sonrası lenf nodu durumunu belirlemede SPECT/BT'nin üstünlüğü belirtilmiş, planar sintigrafide metastaz olarak belirtilen 6/11 lezyonun SPECT/BT ile benign olarak yorumlandığı ve planar sintigrafide şüpheli olan 11/15 lezyonun SPECT/BT'de nodal metastaz olduğu ve böylelikle nodal evrelemede %35 oranında katkı ve risk sınıflandırmasında %25 hastada değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (68). Benzer şekilde, 41 hastalık bir çalışma grubunda SPECT/BT görüntüleme ile olguların %36,4'ünde N evresinin değişerek %24,2'sinde tedavi yaklaşımının değiştiği ve olguların %21,1'inde M evresinin değişerek %10,1'inde tedavi yaklaşımının değiştiği bildirilmiştir (103).

I-131 SPECT/BT'nin ATD risk sınıflandırmasında etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada 148 hastada RAI tedavi sonrasında SPECT/BT ile postoperatif hastalarda lenf nodu durumunda %15, rekürrens ya da hastalık devamı şüphesi olan hastalarda ise %21 değişiklik olduğu ve SPECT/BT bulgularına göre ATD risk sınıflandırmasında % 6.4 değişiklik olduğu bildirilmiştir. SPECT/BT'nin BT datası ile iyot tutmayan metastazlar %22 oranında saptanmış ve ek radyolojik inceleme gereksinimi %48 hastada ortadan kalkmıştır. Yazarlar orta ve yüksek riskli hastalarda tedavi sonrası dönemde SPECT/BT'yi önermektedirler (51).

Ciappucinni ve ark. çalışmalarında ablasyon sonrası sintigrafinin prognostik önemini vurgulamışlardır. Ortalama 29 ay takip edilen 170 hastada planar sintigrafi ve SPECT/BT yapılmış, takipte hastaliksız olan olguların hepsinde ilk sintigrafinin negatif veya şüpheli olduğu bildirilirken; persistan veya rekürren hastalık saptanan olguların %78'inde ablasyon sonrası SPECT/BT'nin pozitif olduğu bildirilmiştir. Takipte hastalık görülen %22 hastada ablasyon sonrası sintigrafinin negatif oluşu iyot tutmayan metastazların olmasına işaret edebilmektedir. Bu durum başka yazarlar

tarafından da %20-30 (51, 104) oranında bildirilmektedir. Ablasyon sonrası sintigrafinin nüks ve metastatik hastalığı öngörmeye %78 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu ve hastaliksız yaşam için tek bağımsız prognostik değişken olduğu bildirilmektedir (105).

Çalışmalar ışığında görülmektedir ki RAI tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası sintigrafide rezidüel hastalık değerlendirilmesinde, nüks saptanmasında, tedavi planlamasında, evreleme tamamlanmasında ve risk sınıflandırmasında önemli bir görüntüleme modalitesidir. Planar RAI sintigrafisine SPECT/BT eklenmesi ile farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda %11-58 oranında hasta yönetiminde değişiklikler olduğu bildirilmektedir (64, 67, 88, 89, 92, 98, 102, 103). Bu değişiklikler kapsamında RAI tedavisi verme kararı, cerrahiye yönlendirilecek hastada cerrahi alanını belirleme, radyoterapi için hasta seçimi, alternatif görüntüleme yöntemlerine hasta yönlendirilmesi gibi durumlar bulunmaktadır.

SPECT/BT planar sintigrafide izlenen artmış aktivite tutulum odaklarının daha doğru anatomik lokalizasyon ve karakterizasyonunu sağlayarak metastatik lezyon ile fizyolojik tutulum ayırımının yapılabilmesi ve atenüasyon probleminin ortadan kalkması ile daha küçük lezyonların da gösterilebilmesini sağlamakta ve radyoiodin afinitesi göstermeyen lezyonları da saptayarak tanılabilirliği ile birlikte özgüllük artışı sağlamaktadır.

RAI ablasyon ile ilgili hasta seçimi, endikasyonlar, verilecek I-131 dozu ile ilgili tartışmalar olsa da tedavi kararının verilmesi ve takipler için doğru evrelemenin önemli olduğu konusunda fikir birliği vardır.

Sonuç olarak RAI sintigrafisi DTK'li hastalarda evreleme, risk sınıflandırması ve prognoz ile ilgili çok değerli bilgiler vermektedir. Günümüzde planar RAI sintigrafisi görüntülerinin SPECT/BT eşliğinde değerlendirilerek planar sintigrafide şüpheli sonuçların ortadan kalkması mümkün olmaktadır. Planar RAI sintigrafisi ve SPECT/BT; evreleme, risk sınıflandırması, prognoz belirlemedeki katkıları ve tedavi yaklaşımında belirgin değişikliklere yol açması nedeniyle DTK'inde hasta yönetiminde günümüzde rutin görüntüleme modalitesi olarak önerilmektedir.

## Kaynaklar

- Enewold L, Zhu K, Ron E, et al. Rising thyroid cancer incidence in the united states by demographic and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009;18(3):784-91.
- 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; 62(2):118-28.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71, 414-24.
- Eskandari S, Loo DDF, Dai G, et al. Thyroid Na<sup>+</sup>/I Symporter – mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem* 1997;272 (43): 27230-8.
- Unal S, Menda Y, Adalet I, et al. Thallium-201, technetium-99m-tetrofosmin and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998; 39:1897- 1902.
- Panagiotidis E. Radionuclide Imaging in Thyroid Cancer. In: Bomanji JB, Gnanasegaran G, Fanti S, Macapinlac HA, Vinjamuri S, eds. *Clinicians' Guides to Radionuclide Hybrid Imaging - PET/CT in Thyroid Cancer*. 1<sup>st</sup> edition. Liverpool: Springer; 2018. p. 35-44
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, et al. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 175-8.
- Xue YL, Qiu ZL, Perotti G, et al. SPECT/CT: a one-station imaging modality in the management of differentiated thyroid cancer *Clin Transl Imaging* 2013; 1:163-173
- Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther* 2012 ; 135, 355-70.
- 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.
- Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* 2013; 23: 1058-1069.
- Xue YL, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of 131-I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40: 768-78.
- Hu YH, Wang PW, Wang ST, et al. Influence of 131I diagnostic dose on subsequent ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma: discrepancy between the presence of visually apparent stunning and the impairment of successful ablation. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 793-797.
- Muratet JP, Daver A, Minier JF, Larra F. Influence of scanning doses of iodine-131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:1546-1550
- Sisson JC, Avram AM, Lawson SA, et al. The so-called stunning of thyroid tissue. *J Nucl Med* 2006; 47(9):1406-1412
- Silberstein EB. Comparison of outcomes after (123)I versus (131)I preablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48(7):1043-1046
- McDougall IR, Iagaru A. Thyroid stunning: fact or fiction? *Semin Nucl Med* 2011; 41(2):105-112
- Morris LF, Waxman AD, Braustein GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in 131I-scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3507-3511
- Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, et al. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 1994; 4:49-54.
- Mandel SJ, LK Shankar, F Bernard, et al. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2001; 26:6-9.
- van Sorge-van Boxtel RA, van Eck-Smit BL, Goslings BM. Comparison of serum thyroglobulin, 131I and 201Tl scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 365-72.
- Filesi M, Signore A, Ventroni G, et al. Role of initial iodine-131 whole-body scan and serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma metastases. *J Nucl Med* 1998; 39: 1542-6.
- Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, et al. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 446-51.
- Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S, et al. Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1994; 35: 257-62.
- McDougall IR. 74 MBq radioiodine 131I does not prevent uptake of therapeutic doses of 131I (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 1997; 18(6):505-512
- Avram AM, Fig LM, Frey KA, et al. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3):1163-117
- Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; (98): 636-642.
- Elisei R, Molinaro E, Agate L, et al. Are the clinical and pathological features of differentiated thyroid carcinoma really changed over the last 35 years? Study on 4187 patients from a single Italian institution to answer this question. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; (95): 1516-1527.
- Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Differentiated thyroid cancer presenting with distant metastases: a population analysis over two decades. *World Journal of Surgery*

- 2013; 37:1599–1605.
30. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, et al. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 849–855.
  31. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 926–932.
  32. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and 131I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid* 2011; 21: 49–53.
  33. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12(1):37–43.
  34. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 87:1490–1498.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Taylor H, Hyer S, Vini L, et al. Diagnostic I whole body scanning after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5):649–653.
  39. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, et al. Serum thyroglobulin and I-131 whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(1):19–24.
  40. Torre EM, Carballo MT, Erdozain RM, et al. Prognostic value of thyroglobulin serum levels and (131) I whole-body scan after initial treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2004; 14(4):301–306.
  41. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005; 46:28S–37S.
  42. Mazzaferri EL. Empirically treating high serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med.* 2005; 46:1079–88.
  43. 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.
  44. Carlisle MR, Lu C, McDougall IR. The interpretation of 131-I scans in the evaluation of thyroid cancer, with an emphasis on false positive findings. *Nucl Med Commun* 2003; 24(6):715–735.
  45. Greenler DP, Klein HA. The scope of false-positive iodine-131 images for thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1989;14(2):111–117.
  46. McDougall IR. Whole-body scintigraphy with radioiodine-131: a comprehensive list of false-positives with some examples. *Clin Nucl Med* 1995; 20(10): 869–875.
  47. Mitchell G, Pratt BE, Vini L, et al. False positive 131-I whole body scans in thyroid cancer. *Br J Radiol* 2000;73(870):627–635.
  48. Sutter CW, Masilungan BG, Staldnik RC. False-positive results of I-131 whole-body scans in patients with thyroid cancer. *Semin Nucl Med* 1995; 25(3):279–282.
  49. Glazer DI, Brown RK, Wong KK, et al. SPECT/CT evaluation of unusual physiologic radioiodine biodistributions: pearls and pitfalls in imaging interpretation. *Radiographics* 2013; 33:397–418
  50. Wong KK, Zarzhevsky N, Cahill JM, et al. Hybrid SPECT-CT and PET-CT imaging of differentiated thyroid carcinoma. *Br J Radiol* 2009; 82:860–876
  51. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, et al. The effect of posttherapy 131-I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2010; 51(9):1361–1367
  52. Mustafa M, Kuwert T, Weber K et al. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(8):1462–1466
  53. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by (131)ISPECT/CT at the first radioablation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(4):699–705
  54. Omur O, Akgun A, Ozcan Z, et al. Clinical implications of diffuse hepatic uptake observed in postablative and post-therapeutic I-131 scans. *Clin Nucl Med* 2009 ;34(1):11–14
  55. Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, et al. Clinical significance of hepatic visualization on iodine-131 whole-body scan in patients with thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:1191– 1195.
  56. Wong KK, Avram AM. Posttherapy I-131 thymic uptake demonstrated with SPECT/CT in a young girl with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2008;18: 919–20.
  57. Dumcke CW, Madsen JL. Usefulness of SPECT/CT in the diagnosis of intrathoracic goiter versus metastases from cancer of the breast. *Clin Nucl Med.* 2007; 32:156–9.
  58. Macdonald W, Armstrong J. Benign struma ovarii in a patient with invasive papillary thyroid cancer: detection with I-131 SPE-CT/CT. *Clin Nucl Med.* 2007; 32:380–2.
  59. Thust S, Fernando R, Barwick T, Mohan H, Clarke SE. SPECT/CT identification of post-radioactive

- iodine treatment false- positive uptake in a simple renal cyst. *Thyroid*. 2009; 19:75–6.
60. Rachinsky I, Driedger A. Iodine-131 uptake in a menstruating uterus: value of SPECT/CT in distinguishing benign and metastatic iodine-positive lesions. *Thyroid*. 2007; 17:901–2.
  61. Jong I, Taubman K, Schlicht S. Bronchiectasis simulating pulmonary metastases on iodine-131 scintigraphy in well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2005; 30:688–9.
  62. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med*. 2012; 53:754–64.
  63. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, et al. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med*. 2009; 50:184–90.
  64. Tharp K, Israel O, Hausmann J, et al. Impact of 131I-SPECT/CT images obtained with an integrated system in the follow-up of patients with thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(10):1435–42.
  65. Delbeke D, Schoder H, Martin WH, Wahl RL. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT): improving therapeutic decisions. *Semin Nucl Med*. 2009; 39(5):308–40.
  66. Lind P, Kohlfurst S. Respective roles of thyroglobulin, radioiodine imaging, and positron emission tomography in the assessment of thyroid cancer. *Semin Nucl Med*. 2006; 36(3):194–205.
  67. Wong KK, Sisson JC, Koral KF, et al. Staging of differentiated thyroid carcinoma using diagnostic 131-I SPECT/ CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195:730–6.
  68. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, et al. Impact of 131-I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med*. 2009; 50:18–23.
  69. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiology* 2012; 265:902–909.
  70. Song H, He B, Prideaux A, et al. Lung dosimetry for radioiodine treatment planning in the case of diffuse lung metastases. *J Nucl Med*. 2006; 47:1985–94.
  71. Prideaux AR, Song H, Hobbs RF, et al. Three-dimensional radiobiologic dosimetry: application of radiobiologic modeling to patient-specific 3-dimensional imaging-based internal dosimetry. *J Nucl Med*. 2007; 48:1008–16.
  72. Buck AK, Nekolla SG, Ziegler SI, Drzezga A. SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2008; 49(8):1305–19.
  73. Montes C, Tamayo P, Hernandez J, et al. Estimation of the total effective dose from low-dose CT scans and radiopharmaceutical administrations delivered to patients undergoing SPECT/CT explorations. *Ann Nucl Med* 2013; 27:610–617.
  74. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Thyroid carcinoma as an example*. *Cancer* 1997; 79:2414–2423.
  75. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002; 26:879–885.
  76. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229–1242
  77. 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* 2005; 63:418–427
  78. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113:241–260
  79. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol* 2017; 78(3):162–175
  80. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. *Lancet Oncol*. 2017; 18(7): 849–851.
  81. Dietlein M, Verburg FA, Luster M, et al. One should not just read what one believes: The nearly irresolvable issue of producing truly objective, evidence-based guidelines for the management of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:793–798.
  82. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:843–847
  83. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, et al. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2013; 23:436–442.
  84. de Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, et al. Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope* 2005; 115:264–267.
  85. Oyen WJ, Verhagen C, Saris E, et al. Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2000; 41:643–646.
  86. Avram AM, Fig LM, Frey KA, et al. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1163–1171.
  87. 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; 91:2892–9.
  88. Barwick T, Murray I, Megadmi H, et al. Single photon emission

- computed tomography (SPECT)/computed tomography using Iodine-123 in patients with differentiated thyroid cancer: additional value over whole body planar imaging and SPECT. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162:1131–9.
89. Ruf J, Lehmkuhl L, Bertram H, et al. Impact of SPECT and integrated low-dose CT after radioiodine therapy on the management of patients with thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2004; 25: 1177–82.
  90. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins E, et al. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19: 849–55.
  91. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1895–902.
  92. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, et al. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med.* 2009; 50: 184–90.
  93. Avram AM, Doherty GM, Fig LM, Wong KK. Diagnostic 131I fusion SPECT/CT Imaging in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *Thyroid* 2011; 21:193
  94. Lassmann M, Hanscheid H, Chiesa C, et al. 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 Imag* 2008; 35(7):1405–1412
  95. Blum M, Tiu S, Chu M, et al. I-131 SPECT/CT elucidates cryptic findings on planar whole-body scans and can reduce needless therapy with I-131 in post-thyroidectomy thyroid cancer patients. *Thyroid.* 2011; 21:1235–47.
  96. Menges M, Uder M, Kuwert T, Schmidt D. 131I SPECT/CT in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2012; 37:555–60.
  97. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, et al. Clinical usefulness of fusion of 131I SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2003; 44:1905–10.
  98. Wang H, Fu HL, Li JN, et al. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Imaging.* 2009; 33:49–54.
  99. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiology* 2012; 265:902–9.
  100. Jeong SY, Lee SW, Kim HW, et al. Clinical applications of SPECT/CT after first I-131 ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:445–51.
  101. Aide N, Heutte N, Rame JP, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation (131I) scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2075–84.
  102. 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.
  103. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, et al. Posttherapeutic (131I) I 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.
  104. Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no 131I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:108–16.
  105. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131I) scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:961–9.

# BÖLÜM 17

## İlk Teranostik: Radyoaktif İyot, Radyoaktif İyot Tedavisi Tarihsel Gelişim, Etki Tarzı ve Riskleri

■ Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR

### Özet

Radyoaktif iyot izotopları tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Radyoaktif iyot izotoplarının hem görüntüleme hem tedavi amaçlı kullanılabilmesi hasta yönetimine önemli katkı sağlar. Diferansiye tiroid kanserinde İyot-131 tedavisi cerrahi sonrası ablasyon tedavisi ve adjuvant tedavi amacıyla veya bölgesel-uzak nüks ve metastazların tedavisinde kullanılmaktadır. Genel olarak hastaların iyi tolere ettiği bir tedavi olmakla birlikte I-131'in farklı dokularda fizyolojik tutulumu ve tümör dokusunda tutulumuna bağlı gelişen yan etki ve komplikasyonların bilinmesi, tedavi sürecinde gerekli önlemlerin alınması ve tedavi sonrasında hastaların olası riskler açısından takibi açısından önemlidir.



## Giriş

İyot bir eser element olup; tiroid hormonlarının temel bileşenlerindedir. Vücuttaki iyotun %70-80'i tiroid bezinde depolanır. Sodyum iyodür simporter (NIS) sistemi aktif transport ile plazmadaki iyotun iyodür formunda kapillerlerden tiroid follikül hücrelerine geçmesini sağlar (1). Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) tiroidin folliküler epitel hücrelerinden kaynaklanan ve sağlam tiroid dokusuna benzer biyolojik özellikler gösteren tümörlerdir. Normal tiroid dokusu gibi NIS ekspresyonu göstermeleri folliküler hücreler gibi iyotu akümüle etmelerini sağlamaktadır. İyotun normal tiroid dokusu ve DTK hücrelerinde akümüle edilebilmesi sayesinde farklı radyoaktif özelliklere sahip iyot izotopları tiroid hastalıkları ve tiroid kanserinin radyonüklid görüntülenmesi ve radyonüklid tedavisinde kullanılabilir. Radyoaktif iyot tedavisi tiroid kanserinde cerrahi sonrası ablasyon amaçlı uygulanabileceği gibi adjuvant tedavi olarak ve bölgesel-uzak nüks ve metastazların tedavisinde de kullanılmaktadır. Diğer radyonüklid tedavilerde olduğu gibi nükleer tıbbın temel prensibi olan ALARA (As Low As Reasonably Achievable) prensibi ile mümkün olan en düşük dozların kullanılması, tedavi öncesi risk belirlemeye özen gösterilerek doğru endikasyonlarda uygulanması tedaviye ait risk ve komplikasyonların azaltılması açısından önemlidir.

## Radyoaktif İyotun Tarihsel Gelişimi

İyot 19. Yüzyılın başlarında Fransız bilim insanları Bernard Courtois ve Joseph-Louis Gay-Lussac tarafından keşfedilmiştir (2). 19. yüzyılda iyot alımı ve guatr gelişimi arasındaki ilişki farklı araştırmacılar tarafından da araştırılmış ve 1896'da Bauman ve arkadaşları iyotun tiroid bezinde konsantr edildiğini göstermişlerdir (2). 1936 yılında Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT) başkanı Karl Compton'ın öncülüğünde kısa yarı ömürlü radyoaktif iyot (I-128, t<sub>1/2</sub>:25 dk) üretimi üzerine çalışmalar başlamıştır. Amaç Massachusetts Hastanesi ile işbirliği ile tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde radyoaktif iyotu (RAI) kullanabilmektir (3). Ekip ilk çalışmalarını tavşanlar

üzerinde yapmış ve 1938 yılında yayınlamışlardır (4). Takip eden süreçte hem MIT grubu hem de Berkeley grubu daha uzun yarı ömürlü RAI izotoplarının (I-130, t<sub>1/2</sub>: 12,5 saat, I-131, t<sub>1/2</sub>: 8 gün) üretimi üzerine çalışmışlardır (3). 1939 yılında Berkeley grubu insanda normal tiroid bezinde iyot konsantrasyonunu I-131 ile göstermiştir. İnsanlarda tedavi amaçlı RAI kullanımı ilk kez 1941 yılında MIT grubundan Hertz ve Roberts tarafından uygulanmış olup; I-130 ile hipertiroidi hastalarını tedavi etmiş ve RAI üretiminin başlangıç amacına ulaşmışlardır (5). Birkaç ay içerisinde de Berkeley grubu I-131 ile tedavi uygulamış ve 1942 yılında aynı kongrede çalışmalar sunulmuştur (5,6). RAI'nin tiroid kanserinde ilk kullanımı ise 1941 yılında Albert Keston ve ark. tarafından MIT'den temin ettikleri I-130 ile gerçekleştirilmiştir. 1942'deki yayınlarında hastalarının tiroidinde %6 gibi düşük uptake izlenirken, şaşırtıcı bir şekilde sağ femurdaki metastazda %30 tutulum izlediklerini bildirmişlerdir (7). Daha önceki çalışmalarda tiroid kanserinin metastazlarında tutulum olmadığı gözlenmiş ancak parsiyel tiroidektomili bu hastanın metastazında tutulum olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalar ve elde edilen bulgular ilerleyen yıllarda RAI tedavisinin tiroid kanserinde ve metastazlarında etkin bir şekilde kullanımının temellerini oluşturmuştur. RAI'nin ilk kullanımı 2. Dünya Savaşı'nın ortasında olması nedeniyle yaygın üretimi ve kullanımı gecikmiş, savaş sonrası yıllarda gerçekleşebilmiştir (3). Günümüzde güncel kılavuzların da önerisi ile RAI tiroid kanseri hastalarında görüntüleme ve tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır.

## Teranostik Kavramı, RAI'un Tiroid Kanserinde Kullanımı

“Teranostik” kelimesi ilk olarak 1998 yılında John Funkhouser tarafından firmasının geliştirmekte olduğu spesifik tedavilerin uygulanmasına katkı sağlayan tanısal testleri tanımlamak için kullanılmış olup; “therapeutics” ve “diagnostics” kelimelerinin birleştirilmesiyle üretilmiştir (8). Nükleer Tıp'ta “teranostik yaklaşım” hastalıklara özgül moleküler hedeflerin belirlenmesi ve bu hedeflere yönelik tanısal radyonüklid görüntülemenin radyonüklid tedaviye ve takip sürecine yol göstermesi

olarak tanımlanmaktadır. Tıpta bireyselleştirilmiş yaklaşım için önemli olan teranostik kavramının radyonüklid görüntüleme ve tedavide uygulamaları 1940'larda radyoaktif iyot izotoplarının tiroid hastalıklarında kullanılması ile başlamıştır.

Tiroid hücrelerinin ve DTK hücrelerinin NIS eksprese etmesi ve dolaşımdaki RAI'ı yakalamaları RAI'un DTK'de kullanımına imkan vermektedir. RAI normal tiroid dokusunun ablasyonunda, rezidüel hastalık ve DTK metastazlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tiroid kanserinde postoperatif RAI tedavisi rezidüel mikroskopik tümör dokusunu yok ederek rekürrensi azaltır ve normal tiroid dokusunun ablasyonu sayesinde tiroglobulinin takipte kullanımını sağlayarak hastanın takip koşullarını optimize eder. Bunlara ek olarak yüksek duyarlılığa sahip tedavi sonrası tarama ile doğru evrelemeye katkı sağlar. NIS ekspresyonu tiroid kanserinin diferansiyasyonu ile ilişkili olup; iyi diferansiye tümörler artmış RAI tutulumu gösterirler (9). Az diferansiye ve dediferansiye tiroid kanseri hücrelerinde ise iyot konsantre etme yeteneği azalır. Dediferansiye olarak iyot konsantre etme yeteneği azalan hücrelerin glukoz kullanımının arttığı gösterilmiş ve tiroid kanserinde F<sup>18</sup>-FDG ve RAI tutulumları arasındaki bu ters etki 'flip-flop fenomeni' olarak tanımlanmıştır (10). NIS ekspresyonunun olması da olmaması da teranostik yaklaşımda tedavi seçimi ve hasta yönetiminde önem taşımaktadır. RAI ile tüm vücut tarama (TVT) ve Flor<sup>18</sup>-floro-deoksi-glukoz (F<sup>18</sup>-FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntülemeler DTK hastalarında hasta yönetimi ve prognoz belirleme açısından kritik önem taşıyan birbirini tamamlayıcı tanısal modalitelerdir. 16. ve 20. bölümlerde bu iki tanısal yöntem ile ilgili detaylı bilgi yer almaktadır.

### RAI Etki Mekanizması

Tiroid kanserlerinde görüntüleme ve tedavi amacı ile RAI'un farklı fiziksel özelliklere sahip olan radyoizotopları kullanılmaktadır (11). İyot-131 (I-131) en uzun süredir kullanılan RAI olup; sintigrafik görüntüleme ve radyonüklid tedavide kullanılmaktadır. İyot-123 (I-123) sintigrafik görüntüleme için kullanılırken, İyot-124 (I-124) ise PET görüntüleme için kullanılmaktadır. I-131

yaygın olarak bulunması ve ucuz olması avantajlarına sahip olmakla birlikte, yüksek gamma enerjisi nedeniyle görüntü kalitesi düşüktür ve hastaya ve çevresine radyasyon maruziyeti yüksektir. I-123'ün görüntü kalitesi daha iyi olmakla birlikte yaygın bulunmaması ve yüksek maliyeti kullanımını kısıtlamaktadır. I-124 ise PET görüntüleme için kullanılarak iyot tutan lezyonların volumlerinin belirlenmesi ve iyotun vücuttan ve lezyonlardan klirensinin hesaplanması ile dozimetri çalışmalarına imkan vermektedir.

Radyonüklid tedavide biyolojik etki radyonüklidlerden salınan ve absorbe edilen radyasyonun enerjisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nükleer Tıpta sintigrafik görüntüleme için gamma ışınları kullanılırken, radyonüklid tedaviler için beta partikülleri, alfa partikülleri veya auger elektronlarına sahip radyonüklidler kullanılır.

Tiroid kanseri tedavisinde kullanılan I-131 hem gamma enerjisi, hem beta partiküllerine sahip olup; bu özellikleri ile görüntüleme ve tedavi amaçlı kullanılabilir. Beta partikülleri çekirdekte kaynaqlanan yüksek enerjili elektronlardır, dokuda 1-2 cm mesafe ilerleyebilir ve yüksek enerji bırakırlar. I-131'in beta enerjisi normal tiroid bezinde ve tiroid kanseri hücrelerinde radyasyonun temel kaynağıdır. Gama enerjisi ise görüntülemeye imkan vermesi ile tedavi yönetimine önemli katkı sağlamakla birlikte, gamma enerjisi nedeniyle hastanın yatış süreci ve sonrasında hastane personeli ve hasta yakınlarına radyasyon maruziyeti yaratmakta ve tedavi süreçlerinde hasta izolasyonu gerektirmektedir. I-131'in fiziksel yarı ömrü 8,02 gün, beta enerjisi 0,61 MeV, ortalama doku mesafesi 0,4mm, gama enerjisi ise 364 keV'tur. İyonize radyasyon hücrelerde direkt ve indirekt olarak iki türlü etki gösterir (12). Direkt etkide hücrelerdeki moleküller ile direkt etkileşim ve DNA'da tek veya çift sarmal kırıklar oluşturarak hücre ölümüne neden olur. İndirekt etkide ise doku ile etkileştiğinde hücrelerdeki atomlarda iyonizasyona neden olur, oluşan iyonların hücredeki moleküllerle etkileşimi sonucu serbest radikaller oluşur. Oluşan serbest radikaller DNA hasarı meydana getirir (12). İyonizasyon düzeyi radyoaktivitenin enerjisi ile orantılıdır. Dokudaki enerji absorbe edilen radyasyon dozu olarak adlandırılır. Radyonüklid tedavinin etkinliği hastaya

verilen doza, radyoaktivitenin lineer enerji transferine ve hedef hücrelerin radyasyona duyarlılığına bağlıdır.

İyonizan radyasyonun biyolojik etkileri deterministik ve stokastik etkiler olarak sınıflandırılır. Deterministik etkide radyasyona bağlı hasar belli bir eşik değer üzerinde ortaya çıkar ve derecesi doz ile artar. Tiroid kanseri tedavisinde tedavinin amacı olan rezidüel tiroid dokusu ve kanser hücrelerinin ölümü deterministik etkilerdir. Kemik iliği supresyonu da deterministik bir etki olup; ortaya çıkma olasılığı ve derecesi absorbe edilen doz ile ilişkilidir. Stokastik etkiler ise radyasyona bağlı gelişme olasılığı olan etkilerdir. Olasılık dozla artar, ancak etkinin derecesi doz ile ilişkili değildir. Stokastik etkiler için eşik değer yoktur. Tiroid kanseri tedavisine bağlı olarak bazı malignitelerin gelişmesi stokastik bir etkidir. Absorbe edilen radyasyon dozu arttıkça bazı hücrelerde kanser gelişme olasılığı artar. Kanser DNA mutasyonu gelişmesine bağlı ortaya çıkar ancak ciddiyeti doz ilişkili değildir.

### RAI Tedavisi Uygulama Amaçları

Güncel kılavuzlarda tiroid kanserinde radyoaktif I-131 tedavisi üç farklı amaçla önerilmektedir (13). Postoperatif RAI ablasyon tedavisi rezidüel mikroskopik tümör dokusunu yok ederek rekürrensi azaltır ve normal tiroid dokusunun ablasyonu sayesinde tiroglobulinin takipte kullanımını sağlayarak hastanın takip koşullarını optimize eder (14,15,16). Ablasyon tedavisinde diğer radyonüklid tedavilerden farklı olarak hedef hücreler kanser hücreleri değil, rezidü tiroid dokusudur. RAI tedavisinde bir diğer amaç mikrometastatik hastalığın adjuvant tedavisi olup; rekürrens riskini azaltmak açısından önem taşımaktadır (16,17). Son olarak da bilinen persistan hastalık ve rekürren lokal veya uzak metastazların tedavisinde RAI tedavisi kılavuzlarca önerilmekte ve uzun yıllardır uygulanmaktadır (13,18). Bunlara ek olarak RAI tedaviden 3-7 gün sonra yapılan yüksek duyarlılığa sahip tedavi sonrası tüm vücut tarama ile rezidüel hastalığın değerlendirilmesi, risk sınıflandırılması, tedavi sürecinin planlanması doğru evrelemenin tamamlanması sağlanır (19).

### Stunning Etkisi

RAI izotoplarının DTK'de hem görüntüleme hem de tedavi amaçlı kullanılması evreleme, risk belirleme, tedavi planlamada önemli avantajlar sağlamakla birlikte 'stunning etkisi' DTK'e teranostik yaklaşımda tedavi başarısını azaltma riski açısından dikkat edilmesi gereken bir radyobiyojik fenomendir. RAI tedavisi uygulanan hastalarda tedavi dozundan önce yapılan tanısal RAI görüntüleme dozunun etkisiyle tiroisitlerin iyot yakalama fonksiyonunda geçici baskılanma stunning etkisi olarak tanımlanmaktadır (20). Tartışmalı bir konu olup; farklı iyot izotoplarında ortaya çıkması, stunning etkisine neden olan doz eşik değeri ve bu etkinin tedaviye etkisi konusunda farklı görüşler mevcuttur (20,21). Tanısal görüntülemeye uygulanan ve dokunun absorbe ettiği doz hedef hücrelerde kalıcı hasar yaratmasa da geçici fonksiyon azalmasına neden olabilmektedir. Norden ve ark. tiroid hücre kültüründe yaptıkları çalışmada stunning etkisinin NIS ekspresyonunun downregülasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (22). Dokunun maruz kaldığı radyasyon dozu arttıkça stunning etkisi artar, stunning ortaya çıkmasında "ya hep ya hiç" kuralı geçerli olmayıp, stunning etkisinin ciddiyeti absorbe edilen doz ile ilişkilidir (20,23-25). Düşük doz (1.1mCi) I-131 ile yapılan tedavi öncesi tanısal taramada stunning etkisinin ortaya çıkmadığı, yüksek dozlarda (5mCi) ise ortaya çıktığı bildirilmiştir (23,24). Park HM ve ark. 3, 5 ve 10mCi I-131 ile yaptıkları çalışmalarında vizüel olarak stunning etkisi ortaya çıkma sıklığını sırasıyla %40, %67 ve %89 olarak bildirmişlerdir (25). 2mCi ile yapılan iki farklı çalışmanın birinde stunning etkisinin ortaya çıkmadığı, diğerinde ise I-131 uptake'inde %40 azalma olduğu bildirilmiştir (26-27). Mevcut literatür verisi I-131 için stunning etkisine neden olan eşik doz değeri belirlemek için yeterli değildir. I-123 sadece gamma enerjiye sahip olup; dokuda absorbe edilen radyasyon dozu I-131'in %1'i düzeyindedir. Tedavi öncesi yapılan I-123 tarama bulguları I-131 tedavisi sonrası tarama ile yüksek uyum göstermektedir (20,28). Ancak I-123'ün pahalı olması ve yaygın bulunmaması kullanımını kısıtlamaktadır. Hastalara RAI tedavisi öncesi tanısal tarama yapılacaksa temin edebilen merkezlerde I-123 kullanılması, I-131 kullanılacaksa

düşük dozların tercih edilmesi ve tedavi dozunun stunning etkisi ortaya çıkmadan tanısal tarama sonrası mümkün olan en kısa sürede (<72 saat) uygulanması önerilmektedir (13,20).

## RAI Tedavisi Risk ve Komplikasyonları

RAI tedavisi genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilebilen bir tedavidir. Tedaviye bağlı yan etkiler çeşitli organlarda iyotun fizyolojik tutulumuna veya tümör dokusunda tutulumuna bağlı olarak gelişebilir. Tedaviye sekonder yan etki ve komplikasyonlar ortaya çıkış zamanına göre erken ve geç dönem etkiler olarak sınıflandırılabilir (29). Tablo 1'de RAI tedavisine sekonder erken ve geç dönem yan etki ve komplikasyonlar ile yüksek dozlarda tedaviye bağlı nadir görülen yan etkiler izlenmektedir. İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı ve derecesi hastaya uygulanan I-131 dozu, I-131'in hastadaki klirens hızı, uygulanan tedavi sayısı, tedavi intervalleri, total kümülatif doz, I-131 tutulumu gösteren lezyonların lokalizasyonu, sayısı, boyut ve yaygınlığı ile lezyonlardaki I-131 uptake düzeyleri ile ilişkilidir.

**Gastrit, Bulantı, Kusma:** I-131 oral uygulama sonrasında mide ve ince barsaktan hızla absorbe olup, sistemik dolaşıma geçer. Daha sonra aktif mide mukozasında konsantrasyonu ve sekresyonu gerçekleşir. Bulantı hastaların yaklaşık %30'unda

izlenir (29). Genellikle I-131'in oral alımından 4-12 saat sonra ortaya çıkar ve 36 saat içerisinde düzelir. Gastrointestinal yan etkiler hastaların büyük kısmında antiemetik premedikasyonla kontrol edilir. Kusma durumunda ortaya çıkabilecek radyoaktivite kontaminasyonu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

**Akut-Kronik Sialoadenit, kserostomi:** Tükürük bezleri iyotu serum konsantrasyonunun 7-700 katına kadar konsantre edebilirler. Yüksek düzeyde I-131 konsantrasyonu özellikle tedavi sonrasında ilk 12 saatte dokuda yüksek doz absorpsiyonuna neden olur. Tükürük bezlerindeki radyasyon maruziyeti akut-kronik sialoadenit, kserostomi, tükürük kanallarında tıkanma ve tükürük bezlerinin malign neoplazmına neden olabilir. Radyasyona bağlı akut sialoadenit RAI tedavisinin en sık izlenen komplikasyonudur (30). RAI tedavisine sekonder sialoadenit gelişiminin sıklığı akut sialoadenit için %24-77, kronik sialoadenit için %11-61,1 arasında bildirilmiştir (31). Sialoadenitte klinik bulgular ağrı, hassasiyet, şişlik, ağız kuruluğu ve tat değişiklikleridir. İyi hidrasyon, limon suyu, sakız ve şeker ile tükürük sekresyonunu arttırmak tükürük bezlerindeki istenmeyen etkilerin gelişimini ve şiddetini azaltmak açısından önemlidir. Amifostin malign olmayan dokularda selektif olarak radyoprotektif etki gösteren bir organik tiofosfat bileşiğidir. Radyasyona bağlı sialoadenit için

**Tablo 1** RAI Tedavisine Bağlı Yan Etki ve Komplikasyonlar

Erken Yan Etki ve Komplikasyonlar	Geç Yan Etki ve Komplikasyonlar	Yüksek Doz Tedaviye Sekonder Nadir Komplikasyonlar
Gastrit, bulantı-kusma	Lösemi ve sekonder maligniteler	Beyin Ödemi
Radyasyon Tiroiditi	Radyasyona bağlı pulmoner fibrozis	Kord kompresyonu
Sialoadenit, kserostomi	Kalıcı kemik iliği supresyonu	Rekurren laringeal sinir paralizisi
Tat ve koku kaybı/ değişiklikleri	Genetik Etkiler	Özofageal striktür
Kemik iliği supresyonu	Kronik göz kuruluğu	Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları
Hipospermi	Kronik sialadenit ve kserostomi	Sistit
Gebelik ve ovaryan fonksiyonla ilgili komplikasyonlar	İnfertilite	Hipokalsemi
Kuru göz		
Nazolakrimal obstruksiyon		

koruyucu kullanımının katkısı olduğunu bildiren yayınlar ile birlikte koruyucu etkisinin bulunmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (31-33). Sialoadenit tedavisinde antiinflamatuvar ilaçlar önerilmekte olup, eğer kanalda tıkanıklık gelişirse sialoendoskopik girişimler uygulanmaktadır.

**Kuru Göz, Lakrimal Kanal Tıkanıklığı:** Göz kuruluğu ve lakrimal bez fonksiyonlarında bozulma I-131 tedavisine sekonder gelişen ve genellikle geçici olan bir diğer komplikasyondur. Nazolakrimal kanal mukozasında ve lakrimal glandda I-131 tutulumu ödeme ve hastaların bir kısmında fibrozise neden olur. Nazolakrimal kanalda tam tıkanma gelişen hastalarda epifora gözlenir. Nazolakrimal kanal obstrüksiyonu kümülatif dozu >300mCi olan hastalarda anlamlı olarak artar (34). RAI tedavisine bağlı göz kuruluğu genellikle kendiliğinden geriler ya da yapay gözyaşı damlaları ile semptomlarda azalma izlenir. Kronik kurulukta ve nazolakrimal obstrüksiyonlarda oftalmolojik değerlendirme gereklidir ve endoskopik girişimler gerekebilir (30).

**Erkek Hastalarda Hipospermi/ İnfertilite:** I-131 tedavisi sonrasında geçici testiküler fonksiyon bozukluğu gelişmekte olup; serum follikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde artış ve sperm sayılarında azalma izlenir. RAI tedavisinde testislerin absorbe ettiği doz 0,5-1,5 rad/mCi düzeyindedir (29). Spermatogenezde 20-48 ay içerisinde düzelme beklenir. Ortalama 115mCi I-131 tedavisi uygulanan 52 hastalık bir çalışmada tedavi sonrası 6, 12 ve 18. ay serum FSH, LH ve testosteron düzeyleri değerlendirilmiştir (35). Altıncı ayda tüm hastalarda serum FSH düzeyleri belirgin yüksek iken, 12. Ayda hastaların %71'inde, 18. Ayda ise tamamında bazal değerlere döndüğü bildirilmiştir. Tedavi sonrasında en az altı ay kontrasepsiyon radyasyona maruz kalmış spermatozoaların maruz kalmayanlarla değişmesi ve fetal anomali riskini azaltmak açısından önemlidir. Tekrarlayan RAI tedavileri ve yüksek kümülatif dozlarda kalıcı gonadal disfonksiyon riski vardır (36). Tekrarlayan tedavilerin planlanacağı hastalarda tedavi öncesi sperm veya embriyo dondurma önerilebilir. Gonadal komplikasyonları azaltmak için olabilecek en düşük dozlar uygulanmalı, RAI tedavisi sonrası iyi hidrasyon ve sık miksiyon

sağlanarak mesaneden kaynaklanan radyasyona maruz kalma durumu azaltılmalıdır.

**Gebelik ile ilgili riskler:** Gebelik RAI tedavisi için mutlak kontrendikasyondur. Bütün kadın hastalarda RAI tedavisinden 24 saat önce  $\beta$ -hCG testi ile gebelik dışlanmalıdır. İmplantasyon öncesi 100mGy (10 rad) düzeyini aşan radyasyona maruz kalma embriyo ölümü ve abortusa neden olur (37). İmplantasyon öncesi dönemde 50mGy (5 rad) düzeyinin altındaki dozlara maruz kalınmasının fetus ve embriyodaki yarattığı risk minimal düzeydedir. Organogenezis (gestasyondan 2 hafta sonra) ve tiroidogenezis (gestasyondan 2 hafta sonra) dönemlerinde radyasyona maruz kalma fetal tiroide ablasyon, büyüme geriliği, metal retardasyon, tiroid kanseri ve diğer kanserlere neden olabilir. 10-11. Haftalarda RAI plasentadan geçerek fetal tiroide konsantr edilir ve fetal tiroid fonksiyonlarında azalma ortaya çıkar. Fetal absorbe edilen dozun 10 rad'ın altında olması durumunda radyasyon nedeniyle gebelik terminasyonu önerilmez (37). Atom bombasından etkilenen gebelerde yapılan araştırmalar gebeliğin 8-15. haftalarında radyasyona maruz kalınmasının beyin gelişiminde ciddi etkiler yarattığını göstermişlerdir (38). RAI tedavisine sekonder gelişen IQ düşüklüğü ve mental retardasyonda radyasyon maruziyetine ek olarak fetal hipotiroidi de etkilidir. Gebelikte RAI tedavisi fetal malformasyonlara da neden olmakta olup; gelişecek malformasyonun tipi radyasyona maruz kalınan gebelik haftası ile ilişkilidir. 5 rad'ın altındaki dozlarda fetal malformasyon riski minimal iken, 15 rad üzerinde fetal absorbe edilen doz ile risk anlamlı olarak artmaktadır (37). Radyasyon ve RAI'a maruz kalan fetus ve çocuklar için bir diğer risk tiroid kanseri gelişimidir. 1986 yılında meydana gelen Çernobil kazası sonrasında yaygın çevresel I-131 kontaminasyonu olmuş ve bu dönemde I-131'e maruz kalan fetüslerde ve çocuklarda tiroid kanseri insidansında artış olduğu gözlenmiştir (39,40). Radyasyona maruz kalınması sonucu diğer kanserlerin gelişme riski doz ile ilişkili olsa da maruz kalınan herhangi bir radyasyon düzeyinin stokastik etki ile kansere neden olabileceği teorik olarak bilinmektedir. İntrauterin dönemde 100mGy (10rad) üzerinde fetal doz absorpsiyonu çocukluk döneminde lösemi ve solid tümör riskinde artış

ile birlikte hayat boyu kanser gelişim riski %1-2 düzeyinde tahmin edilmektedir (41).

Total tiroidektomi sonrasında RAI tedavisi alan ve almayan 111.549 hastayı takip eden bir araştırmada takipte 10.842 (%9.7) gebelik tespit edilmiştir (42). RAI tedavisi alan ve almayan hastalar abortus, preterm eylem ve konjenital malformasyonlar açısından karşılaştırıldığında RAI almayan hastalarda abortus %30.7, preterm eylem %12.8, konjenital malformasyon %8.9; RAI alan hastalarda ise abortus %32.1, preterm eylem %12.9, konjenital malformasyon %9 olarak bildirilmiş ve anlamlı fark tespit edilmemiştir. ( $p>0.005$ ). Her üç durumun hastalara uygulanan RAI dozu ile ilişkisi saptanmamıştır. RAI sonrası ilk 5 ayda gebe kalan hastalarda abortus oranı daha geç gebe kalanlardan yüksek bulunmuştur, ancak 6-11 ay arasında ve 12-23 ay arasında gebe kalan gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Erken dönemde abortus riskinin artmasında radyasyon etkisi ile beraber tiroid hormon seviyesindeki düzensizlikler de etkili olabileceği için konu ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Güncel kılavuzlar RAI tedavisinden 6-12 ay sonra gebelik önerse de pek çok klinik tedavi sonrasında 12 ay süre ile gebelik önermemektedir (13).

**Ovaryan fonksiyon bozuklukları:** RAI tedavisi alan hastaların %20-27'sinde 4-10 ay içerisinde düzelen geçici amenore veya oligomenore izlenebilmektedir (29). Radyasyona bağlı olarak oositlerin foliküle mature olamamasından kaynaklanan bu etki hastaların büyük kısmında 1-3 siklusu etkilemektedir. RAI tedavine bağlı bir diğer risk erken menapoz etkisidir ancak az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Ceccarelli C ve ark. 257 kadın hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında menapoz başlangıç yaşını RAI tedavisi alan hasta grubunda 49.5, kontrol grubunda ise 51 olarak bildirmişlerdir (43). İyi hidrasyon, sık miksiyon ve konstipasyon için laksatiflerin kullanımı overler ve diğer pelvik organların absorbe edeceği radyasyon dozunu azaltılmasına katkı sağlar.

**Kemik İliği Supresyonu:** Sıklıkla geçici olup; insidansı %25'tir (29). Beyaz küre ve trombositlerde 6-10 haftaya kadar süren düşüklük ile karakterizedir. Görülme sıklığı multiple kemik metastazı olan ve kümülatif dozu yüksek (500-600mCi) hastalarda artar. Böbrek fonksiyon bozukluğu da

kemik iliği supresyonunu arttıran bir faktördür. Tedavi öncesi kemik iliği supresyonu RAI tedavisi için özellikle yüksek dozlarda rölatif kontrendikasyondur (44). Dozimetrik yaklaşımda tüm vücut dozimetrisinde kemik iliği dozu <200cGy olacak şekilde RAI dozu belirlenir (44). Yüksek doz tedavi uygulanacak uzak metastazlı hastalarda tedavi sonrası 3-6. haftalar arasında kan sayımı takibi önerilir (30). Ciddi kemik iliği supresyonu gelişmesi durumunda koloni stimüle edici faktörler ve transfüzyon gerekebilir, Bu hastalarda takip ekibine onkologların da dahil edilmesi önemlidir. Kronik myelosupresyon çok nadir izlenmekle birlikte, hafif düzeyde beyaz küre ve trombosit düşüklüğü tekrarlayan yüksek doz RAI tedavisi almış hastalarda izlenebilmektedir (29).

**Pulmoner Komplikasyonlar:** DTK'de uzak metastaz nadir görülmekte olup; en sık uzak metastaz akciğerlerde izlenir. ATA kılavuzu akciğer metastazları için RAI konsantre ettiği sürece 6-12 aylık aralıklarla tekrarlayan I-131 tedavisi önermektedir (13). Akciğerlerde I-131 tutulumuna bağlı gelişen akut radyasyon pnömonisi (ARP) ve pulmoner fibrosis (PF) RAI tedavisinin nadir izlenen ancak ciddi komplikasyonlarıdır. Her ikisinin de gelişimi akciğer metastazlarının yaygınlığı, I-131 uptake düzeyi, hastaya verilen tedavi dozu ve tedavi intervalleri ile ilişkilidir (29). Diffüz akciğer metastazları, kısa aralıklarla tekrarlanan ampirik yüksek doz tedaviler riski artırır. ARP tedaviden sonraki 1-20 hafta içerisinde gelişebilir. Radyografik bulgular diğer pnömonilerle benzer olup; bilgisayarlı tomografi (BT) direkt grafiden daha duyarlıdır. PF, ARP'nin geç bulgusu olarak gelişebileceği gibi akut hastalık geçirmemiş tekrarlayan yüksek kümülatif doz almış hastalarda da gözlenebilir. PF geri dönüşümsüz, kronik ve progresif bir klinik tablodur. BT'de akciğer volümlerinde progresif azalma izlenir. Solunum fonksiyon testlerinde de (SFT) başlangıçta hafif düzeyde bozulma izlenir. Literatürde radyasyona sekonder ARP ve PF ile ilgili verilerin büyük kısmını eksternal radyoterapi ile ilişkili komplikasyonlar oluşturmakta olup, I-131'e sekonder PF ile ilgili sınırlı veri mevcuttur (30). Güncel kılavuzlarda RAI tedavisine sekonder ARP ve PF'i önlemek için akciğer metastazlarının tedavisinde tekrarlayan ampirik sabit dozlar yerine dozimetrik

yaklaşım önerilmektedir (13,44). Önerilen tedavi sonrası 48. saatte vücutta kalacak dozun <80mCi, kemik iliğinin absorbe edeceği dozun <200 rad düzeyinde olacağı dozlar ile tedavi uygulanmasıdır (44).

### **Akciğer metastazlı hastalarda komplikasyonların azaltılması için öneriler (30):**

- Tedavi öncesinde hastaların mevcut akciğer hastalıkları açısından detaylı anamnezinin alınması, varsa daha önce yapılmış SFT'lerinin değerlendirilmesi
- Kontrastsız BT veya PET/BT ile akciğer metastazlarının yaygınlığının değerlendirilmesi
- Tedavi öncesi SFT ile solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Tek akciğer metastazı olan hastalarda başka uzak metastaz olmaması durumunda metastazektomi uygulanması
- Tekrarlayan tedavilerden önce direkt grafi, BT, SFT ile değerlendirme
- SFT' de bozulma varsa I-131 dozunun azaltılması
- PF ile uyumlu bulgular varsa derecesinin belirlenmesi için akciğer biyopsisi
- Yüksek sabit doz uygulanan hastalarda tedavi aralıklarının 12 aya uzatılması veya başlangıçta empirik 200mCi alan hastalarda sonraki tedavilerde dozimetrik yaklaşım ile tedavi dozunun belirlenmesi
- Tedavi sonrası yakın izlem, hastaların öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlar açısından eğitimi
- Mikronodüler-miliyer tipte akciğer metastazlarında tedavi sonrası tüm vücut taramasında I-131 tutulumu izlenirse, hastaların 1-2. ayda erken kontrolü. Bu kontrolde pulmoner etkiler nedeniyle SFT'de bozulma izlenebileceği gibi tedavi etkisine bağlı iyileşme de olabilir.
- 6-12 ay aralıklar ile SFT takibi

RAI tedavisine bağlı gelişen PF'in tedavisinde göğüs hastalıklarının takibine giren hastalarda başlangıç tedavisinde non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve inhale steroidler önerilir (30). Daha sonra oral veya intravenöz steroidler kullanılır. Radyasyona sekonder son dönem akciğer hastalığı

gelişmesi durumunda hastalar transplantasyon açısından değerlendirilmelidir.

### **RAI tedavisine bağlı ikinci primer malignite gelişme riski:**

DTK sağkalımının yüksek olduğu bir malignite olup; radyasyon etkisine bağlı ikinci primer solid kanser veya lösemi gibi hematolojik malignitelerin gelişme riski mevcuttur (30). Radyasyona bağlı solid kanserlerin gelişimi için latent periyot uzunken (>10 yıl), lösemi için latent periyot daha kısadır (2 yıl) (45). Yüksek kümülatif dozların riski arttırdığı düşünülse de bir eşik değer belirlenmemektedir.

Sawka ve ark. Kuzey Amerika (SEER datası) ve Avrupa'dan çok merkezli iki değerlendirmenin sonuçlarını inceledikleri metaanalizlerinde RAI tedavisi alan DTK hastalarında almayanlara göre ikinci primer malignite için rölatif riskin arttığını bildirmişlerdir (46). RAI alan hastalarda ikinci primer malignite gelişimi için rölatif risk 1.19 (%95 güven aralığı: 1.04-1.36, p=0.01), lösemi için ise rölatif risk %2.5 (%95 güven aralığı: 1.13-5.53, p=0.024) olarak bildirilmiştir. Molenaar ve ark. ise 148.215 DTK hastasını hematolojik maligniteler açısından takip etmişlerdir (median takip süresi:6.6 yıl) (47). Hastaların %54'üne sadece tiroidektomi yapılmış, %46'sına tiroidektomiyi takiben RAI tedavisi verilmiştir. Takipte RAI grubunda 77 hastada myelodisplastik sendrom, 66 hastada myeloproliferatif neoplazi gelişmiş olup; risk normal popülasyondan ve RAI almayan gruptan yüksek bulunmuştur. Rölatif risk myelodisplazi için 3.85 (%95 güven aralığı:1.7-7.6, p:0.0005), myeloproliferatif neoplazi için 3.13 (%95 güven aralığı:1.1-6.8, p:0.012) olarak bildirilmiştir. Riskin RAI tedavisi sonrası 2-3. yıllarda arttığı gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada lösemi için artmış riskin <45 yaş hastalarda (5.32 [%95güven aralığı 2.75-9.30]), >45 yaş hastalara göre daha yüksek (2.26 [%95 güven aralığı1.43-3.39]) olduğu bildirilmiştir (48). Bu yayınlarla birlikte RAI tedavisi sonrası malignite riskinin artmadığını bildiren yayınlar da mevcut olup; Gandhi ve ark. 8614 hastalık serilerinde ikinci primer malignite riskinde artış olmadığını bildirmişlerdir (49).

Literatürde RAI ile ilişkili artmış risk gösterilmekle birlikte gelişen sekonder malignitenin

RAİ'e bağlı bir komplikasyon mu, koinsidans mı ya da malign sürecin kendisine ait ikincil bir malignite riskinde artışa neden olması mı ayırt etmek zordur. Genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler ve hastaların yakın izlemde olması da kanser riskini ve tespit edilmesini etkilemektedir. İkinci primer kanser gelişim riski kümülatif doz ile ilişkilidir (50). RAI tedavisi alan DTK hastaları hasta yaşı ve kümülatif doz da dikkate alınarak ikinci primer kanser gelişimi açısından uygun takip programına alınmalıdır.

**Beyin Ödemi ve Kord kompresyonu:** Beyin metastazlarında öncelikle önerilen tedavi seçenekleri cerrahi veya sterotaktik radyocerrahidir (13). Beyin metastazlarında RAI tedavisine sekonder inflamasyon serebral ödeme neden olur, aynı şekilde tedavi öncesi TSH yüksekliği de lezyonlarda boyut artışı, kanama ve ödem açısından riski artırır. RAI planlanacak hastalarda öncesinde eksternal radyoterapi uygulanması ve RAI tedavisinden saatler önce başlayarak 5-7 gün süre ile deksametazon verilmesi ödem riskini azaltmak açısından önemlidir (51). Spinal kord metastazları ise RAI tedavisi sonrasında myelopati açısından risklidir (52). Beyin metastazlarında olduğu gibi

TSH artışına sekonder lezyonlarda boyut artışı ve ödem meydana gelerek semptomları ve basıyı arttırabilir. Vertebra metastazlarında da kord kompresyonu riski nedeniyle radyoterapi ve dekompresyon cerrahisi açısından değerlendirmek gereklidir. Beyin ve spinal kord metastazlı olgularda MR görüntüleme tercih edilmeli ve hastalar beyin cerrahisi ve radyasyon onkologlarının da ekpte yer aldığı multidisipliner yaklaşım ile değerlendirilmelidir.

**Sonuç:** RAI tedavisi DTK tedavisinde uzun yıllardır uygulanan genel olarak güvenli, iyi tolere edilebilen ve etkin bir tedavidir. Tedavi kararı ve doz belirlenmesinde bireysel risk belirlenmesi ve hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi gereklidir. Takipte ve tekrarlayan tedavilerin planlanmasında ise dinamik risk değerlendirmesi önerilmektedir. Tedavide tümörün absorbe edeceği dozu arttırırken yan etkileri en az düzeyde tutacak bir optimizasyon gereklidir. Tüm onkolojik tedavilerde olduğu gibi DTK'de uygulanan RAI tedavisinde de hasta merkezli ve multidisipliner yaklaşım ile fayda ve risklerin değerlendirilmesi hastalık yönetiminde önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

- Ahad F, Ganie SA. Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. *Indian J Endocrinol Metab.* 2010;14(1):13-17.
- Rebecca L. Weiss and Angela M. Leung. Initial Radioiodine Ablation  
In: Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Sanziana A. Roman, Julie Ann Sosa, Carmen C. Solórzano. Eds. Springer. 2017; p. 297-313 ISBN 978-3-319-43616-6.
- Becker DV, Sawin CT. Radioiodine and Thyroid Disease: The Beginning. *Sem Nucl Med.* 1996;3:155-164.
- Hertz S, Roberts A, Evans RA. Radioactive iodine as an indicator in the study of thyroid physiology. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1938; 38:510-13.
- Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Graves Disease. *J Clin Invest.* 1942;21:624 (abstr).
- Hamilton JG, Lawrence JH. Recent clinical developments in the therapeutic application of radio-phosphorus and radio-iodine. *J Clin Invest.* 1942;21:624 (abstr).
- Keston AS, Mall RP, Franz VK, et al. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science* 1942;95:362-363.
- Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug Chem* 2011;22:1879-903.
- Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. *Br J Radiol.* 2018 Nov;91(1091):20180136.
- Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H & Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1996 37 1468-1472.
- Andrei Iagaru and Iain Ross McDougall. PET/CT and PET in Well-Differentiated Thyroid Cancer. In *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management.* Third edition. Leonard Wartofsky and Douglas Van Nostrand. Eds. Springer 2016. p 487-504.
- Baskar R, Dai J, Wenlong N, Yeo R, Yeoh KW. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci.* 2014 Nov 17;1:24.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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.



14. 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.
15. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jan;152(1):33-7.
16. Bal CS, Padhy AK. Radioiodine Remnant Ablation: A Critical Review. *World J Nucl Med.* 2015 Sep-Dec;14(3):144-55. doi: 10.4103/1450-1147.163240. PMID: 26420983; PMCID: PMC4564915.
17. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1529-36.
18. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2019 ISBN: 978-605-4011-37-7
19. Frank B. Atkins and Douglas Van Nostrand. Radioiodine Whole-body imaging. In: Wartofsky L. and Van Nostrand D. (Eds.) *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management.* Third edition. Springer 2016. p.133-152.
20. Park HM., Gerard S.K. Stunning: Untoward Effect of <sup>131</sup>I Thyroid Imaging Prior to Radioablation Therapy. In: Wartofsky L. and Van Nostrand D. (Eds.) *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management.* Third edition. Springer 2016. p.225-235.
21. Woolfenden JM. Thyroid stunning revisited. *J Nucl Med.* 2006 Sep;47(9):1403-5.
22. Nördén M, Larsson F, Tedeling S, Carlsson T, Lundh C, Forssel E, Aronsson I, Nilsson M. Down-regulation of the Sodium/Iodide Symporter Explains <sup>131</sup>I-Induced Thyroid Stunning. *Cancer Res* Aug 1 2007 (67) (15) 7512-7517
23. Yap BK, Murby B. No adverse affect in clinical outcome using low preablation diagnostic (<sup>131</sup>I) activity in differentiated thyroid cancer: refuting thyroid-stunning effect. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7):2433-40.
24. Dam HQ, Kim SM, Lin HC, Intenzo CM. <sup>131</sup>I therapeutic efficacy is not influenced by stunning after diagnostic whole-body scanning. *Radiology.* 2004 Aug;232(2):527-33.
25. Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Shnute RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of <sup>131</sup>I. *Thyroid.* 1994;4:49-54
26. McDougall IR. 74 MBq <sup>131</sup>I does not prevent uptake of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 1997;18:505-12.
27. Medvedec M, Pavlinovic Z, Dodig D. 74 MBq radioiodine <sup>131</sup>I does prevent uptake of therapeutic activity of <sup>131</sup>I in residual thyroid tissue. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1013.
28. Urhan M, Dadparvar S, Mavi A, Houseni M, Chamroonrat W, Alavi A, Mandel SJ. Iodine-123 as a diagnostic imaging agent in differentiated thyroid carcinoma: a comparison with iodine-131 post-treatment scanning and serum thyroglobulin measurement. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Jul;34(7):1012-7
29. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, Eftekhari M. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2014 Aug;35(8):808-17.
30. Van Nostrand D, Freitas JE, Sawka A and Tsang RW. Side Effects of <sup>131</sup>I for Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma. In: Wartofsky L. and Van Nostrand D. (Eds.) *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management.* Third edition. Springer 2016. p.671-708
31. Hoffman, H.T., Chaudhry, U.S., Menda, Y. et al. *Curr Otorhinolaryngol Rep* (2014) 2: 70. <https://doi.org/10.1007/s40136-014-0041-1>
32. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, Mester J, Henze E, Clausen M. Salivary gland protection in high-dose radioiodine treatment: results of a double blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 1998;16:3542-9.
33. Kim SJ, Choi HY, Kim IJ, Kim YK, Jun S, Nam HY, et al. Limited cytoprotective effects of amifostine in high-dose radioactive iodine <sup>131</sup>I-treated well-differentiated thyroid cancer patients: analysis of quantitative salivary scan. *Thyroid.* 2008;18:325-31
34. Fard-Esfahani A, Farzanefar S, Fallahi B, Beiki D, Saghari M, Emami-Ardekani A, et al. Nasolacrimal duct obstruction as a complication of iodine-131 therapy in patients with thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2012; 33:1077-1080.
35. Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al. Testicular dose and fertility in men following I-131 therapy for thyroid can. *Clin Endocrinol.* 2002;56:755-8.
36. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol.* 2008;68:610-7.
37. Hyer S, Pratt B, Newbold K, Hammer C. Outcome of Pregnancy After Exposure to Radioiodine In Utero. *Endocr Pract.* 2011 Jan 17:1-10.
38. Otake M & Schull W. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. *Br J Radiol.* 1984;57:409-414.
39. Averkin JI, Abelin T, Bleuer JP. Thyroid cancer in children in Belarus: ascertainment bias? *Lancet.* 1995;346:1223-4.
40. Hatch M, Brenner A, Bogdanova A et al. A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:899-906.
41. International Commission on Radiological Protection. *Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus).* New York: Pergamon Press. ICRP Publication 90, 2003.
42. Kim HO, Lee K, Lee SM, Seo GH. Association Between Pregnancy Outcomes and Radioactive Iodine Treatment After Thyroidectomy Among Women With Thyroid Cancer. *JAMA Intern Med.* 2019

- Oct 21. doi: 10.1001/jamaintern-med.2019.4644.
43. Ceccarelli C, et al. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3512-5.
  44. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Oct;35(10):1941-59.
  45. Hall EJ, Giaccia AJ. *Radiobiology for the radiologist.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2006.
  46. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Briereley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2009 May;19(5):451-7.
  47. Molenaar RJ, Sidana S, Radivojevitch T, Advani AS, Gerds AT, Carraway HE, Angelini D, Kallaycio M, Nazha A, Adelstein DJ, Nasr C, Maciejewski JP, Majhail NS, Sekeres MA, Mukherjee S. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 20;36(18):1831-1839.
  48. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011; 117:4439-4446.
  49. Gandhi S, Abhyankar A, Basu S. Dual malignancies in the setting of differentiated thyroid carcinoma: their synchronous or metachronous nature, impact of radioiodine treatment on occurrence of second malignancy and other associated variables. *Nucl Med Commun.* 2014;35:205-9.
  50. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1638-1644.
  51. Chiu AC, Delpass ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3637-42.
  52. Murakami H, Kawahara N, Yahata T, et al. Radiation myelopathy after radioactive iodine therapy for spine metastasis. *Br J Radiol.* 2008;79:e45-9



# BÖLÜM 18

## Diferansiye Tiroid Kanseri Radyoaktif İyot Tedavisinde Güncel Yaklaşım

■ Doç. Dr. Nilüfer YILDIRIM

### Özet

Radyoaktif  $I^{131}$  (RAI), bilinen ilk teranostik ajan olup yaklaşık 70 yıldır diferansiye tiroid kanseri (DTK)'nin tedavisinde sağ kalımı iyileştirmek, persistan hastalık veya rekürrense bağlı morbidite riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Gelişen tanı yöntemleri ve değişen hastalık insidansı nedeniyle DTK tedavi yönetimi gibi radyoaktif iyot tedavisi (RAIT) prensipleri de güncellenmeye devam etmektedir. Dinamik risk belirleme süreci temelindeki güncel yaklaşımda, RAIT'in gerekli hastaya, gereken zamanda ve dozajda uygulanması öne çıkmaktadır. Buna paralel olarak Endokrinoloji ve Nükleer Tıp alanındaki birçok saygın kuruluş düşük riskli hasta grubunda RAIT uygulamasını kısıtlayacak önerilerde bulunmuştur. Ayrıca radyoprotektif bu yaklaşım; kümülatif dozu yüksek olan, yaygın metastatik hastalık nedeniyle yüksek dozaj RAIT endikasyonu olan veya radyasyona maruz kalma açısından hassas olan çocuk hastalarda kantitatif değerlendirme ve dozimetrik çalışmaları da hızlandırmıştır. Mevcut önerilerin hastalık prognozuna ve toplam sağ kalıma etkisini belirlemek için planlanan prospektif randomize klinik çalışmaların bazıları sonuçlanmış, büyük bir kısmı ise devam etmektedir. DTK'nın yavaş seyirli karakteri nedeniyle uzun yıllar takip gerekse de, klinik çalışmaların erken sonuçlarına göre, rekürrens riski yüksek ve/veya metastatik olan hasta grubu dışında RAIT seçici olarak uygulanmalıdır. Bu bölümde Endokrinoloji ve Nükleer Tıp alanındaki güncel kılavuzlar ışığında DTK'da RAIT için hasta seçimi, dozimetri ve tedavi prensipleri özetlenmektedir. Mevcut önerilere ait deneyimler ve veriye dayalı yeni kanıtlar sayesinde bu alanda yeni güncellemeler olması kaçınılmazdır. Bu nedenle, belirtilen prensipler kişiselleştirilmiş hasta takibinde öneri niteliğindedir.

## Giriş

Tiroid kanseri metastazlarının RAI ile tedavisi hakkındaki ilk araştırma 1946 yılında yayınlanmış olup, o tarihten beri RAI, DTK tedavisinde klasik bir yöntem haline gelmiştir (1). Bu tedavinin temelinde tiroid folikül hücrelerinden kaynaklanan tümörün iyot konsantrasyonunu etme yeteneği bulunur. Teranostik uygulamanın ilk örneklerinden olan RAI, DTK'da sadece tedavi amaçlı değil, aynı zamanda evreleme, doz hesaplaması ve takibinde de başarıyla kullanılmaktadır. Teranostik terimi; terapi ve diagnostik (tedavi ve tanı) kelimelerinden türetilmiştir. Teranostik yaklaşımda tedavi için uygun moleküler hedefin aynı kimyasal özellikteki tanısal ajan ile belirlenmesi, biyodüzenlenim/tedavi dozunun hesaplanması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amaçlanır (2,3). Post-operatif RAIT'in temel amacı; etkin takip süreci ve prognozu iyileştirmek için tiroid kalıntısının, olası mikroskobik kanser odaklarının ve persistan kanser dokusunun selektif internal radyoterapi yöntemiyle yok edilmesidir (4-6).

Malignitelerde, mortalite riskini ve sağ kalımı öngörmede yaygın olarak kabul gören başlangıç evreleme sistemi -tümör nod metastaz (TNM) evreleme sistemi- 2017 yılında güncellenerek 8. sürümü yayınlanmıştır (7). DTK'da mortalite riski düşük olduğundan, prognoz açısından persistan hastalık veya rekürrens riski daha önemli bir kriterdir. Bu nedenle başta ATA olmak üzere birçok kuruluş tekrarlama riskini belirlemek için sınıflama önerilerinde bulunmuştur (5,8-10). Tekrarlama riskine göre sınıflama sistemi ilk olarak 2009 yılında yayınlanan revize ATA kılavuzunda öne çıkmış, 2015 yılında yayınlanan son ATA kılavuzunda ise netlik kazanmıştır (11,12). Böylece histolojik tip, cerrahi tedavinin etkinliği, post-operatif tiroglobulin (Tg) değerleri de tekrarlama riskini belirlemede ve dolayısıyla RAIT kararında etkili olmaya başlamıştır. Ayrıca risk sınıflamasının dinamik bir süreçte ilerleyerek başlangıç tedavi yanıtına göre yenilenmesi de gündeme gelmiştir (8,13) . Dinamik risk sınıflamasına göre tedavi yönetimindeki amaç, rekürrens ve mortaliteyi azaltırken, gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınarak gerekli durumda gerektiği kadar RAIT uygulamaktır (8,13,14).

## Radyoaktif İyot Tedavisinde Amaç ve Endikasyonlar

### Amaç

Post-operatif RAIT uygulamasının üç temel amacı; ablasyon tedavisi, adjuvan tedavi ve persistan hastalık veya rekürrens tedavisidir (4-6). Bu amaçlardan ilk ikisini birbirinden keskin sınırlar ile ayırmak mümkün değildir, ablasyon amacıyla uygulanan RAI mikroskobik kanser dokusu için adjuvan tedavi sağlayabilir veya adjuvan tedavi amaçlı uygulanan RAI tiroid bakiyesini de ablate edecektir. Yine de multidisipliner yaklaşımdaki iletişimi ve kılavuzların uygulanmasını kolaylaştırmak için ortak bir jenerik oluşturmak önemlidir.

1. Bakiye doku ablasyonu: Tümör rezeksiyonu yapılmış hastalarda post-operatif fonksiyonel tiroid dokusunu ortadan kaldırmak amaçlanır. Böylece rekürrens tespitinde önemli olan serum Tg düzeyi ve tüm vücut iyot tarama (TVIT)'nin duyarlılığı ve özgüllüğü artar. Ayrıca tedavi sonrası yapılan tarama okkült metastazların değerlendirilmesinde ve hastalığın evrelendirilmesinde düşük doz ile yapılan standart TVIT'e göre daha etkilidir (4,10,15) .
2. Adjuvan Tedavi: Cerrahi olarak tümör rezeksiyonu yapılmış, rezidüel doku tespit edilmeyen ancak rekürrens açısından yüksek riskli hastalarda progresyonsuz sağ kalımı arttırmak amacıyla uygulanır (4,10,15,16) .
3. Persistan hastalık veya rekürrens tedavisi: Bölgesel veya uzak metastazı bilinen yüksek riskli hastalarda kür sağlamak ve böylece sağ kalımı arttırmak amacıyla uygulanır (4,10,15,17).

### Endikasyonlar

Aynı terapötik ajan kullanılarak aynı hastalık tedavi edilse de RAIT'e hasta seçim kriterleri zaman içinde ve ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir. Yavaş seyirli bir kanserde prospektif randomize çalışmaların uzun dönem sonuçlarına ulaşmak güç olduğundan, genellikle retrospektif data kaynaklı olan risk sınıflamaları çeşitlilik göstermektedir (5,8,18,19). DTK'da endikasyon belirlerken post-operatif risk sınıflaması, serum

Tg düzeyi, varsa tanısız TVIT ve moleküler belirteçler kullanılarak güncel kılavuzların önerileri dikkate alınmalıdır. Bunun yanında tedavi verilen merkezin hasta tedavi yönetim ekolü, cerrahi tedavi seçimi, laboratuvar testlerinin ölçüm güvenliği ve hastaya bağlı faktörler de bütüncül değerlendirmede önemlidir.

### Post-operatif Risk Sınıflaması

RAIT'in temel amacı rekürrens riskini azaltarak prognozu iyileştirmektir. Rekürrens riski açısından önemli olan post-operatif kriterler; tümör çapı ve yayılımı, histolojik tip, cerrahi sınırların durumu, lenf nodu veya uzak metastaz varlığı olarak özetlenebilir (10,20,21). Buna göre düşük riskli olan (tümör çapı < 1cm, agresif davranışlı histoloji içermeyen, tümör invazyonu ve metastazı olmayan) hastalara RAIT önerilmez (8,10,22,23). Persistan/metastatik hastalığı olan yüksek riskli hastalarda ise RAIT endikasyonu nettir, oysa bu iki gruba dahil olmayan hastalarda ablasyon ve adjuvan tedavi kararında değişken risk sınıflama kriterleri nedeniyle değişken öneriler bulunmaktadır (5,19,20). ATA kılavuzuna göre tümör çapı 1-4 cm olup ekstra-tiroidal uzanımı veya lenf nodu metastazı olmayan ve düşük risk sınıfına dahil olan hastalarda önerilen lobektomi alternatifi post-operatif RAIT uygulanmasını kısıtlamaktadır (8,19). Diğer yandan aynı hasta grubunda total tiroidektomi ve ablasyon/adjuvan RAIT'i öneren kılavuzlar çoğunluktadır (5,6,10,18). Veriye dayalı yeterli kanıtlar oluşana kadar, bu grupta bireysel klinik/histopatolojik faktörlerin kombinasyonu dikkate alınarak RAIT kararı verilmelidir (24). Erken evreli hastalarda RAIT kararını etkileyecek, halen devam eden üç prospektif randomize çalışma bulunmaktadır. Bunlar; Etude Stimulation Ablation-2 (ESTIMABL-2) (Fransa): Erken evre papiller ve foliküler/hurtle hücreli karsinomda RAIT (30 mCi) verilen ve tedavisiz takip edilen hastaların 5 yıllık bulgularını karşılaştırmak amaçlanmıştır (25). IoN çalışması (İngiltere): İntra-tiroidal veya non-invaziv/minimal invaziv foliküler karsinom veya hurtle hücreli karsinomlarda 30 mCi RAIT ve tedavisiz takibin 5 yıllık progresyonsuz sağ kalıma etkisi araştırılmaktadır (26). CLERAD-PROBE çalışması (Almanya): Erken evredeki hastalarda I<sup>124</sup> PET bulgularına

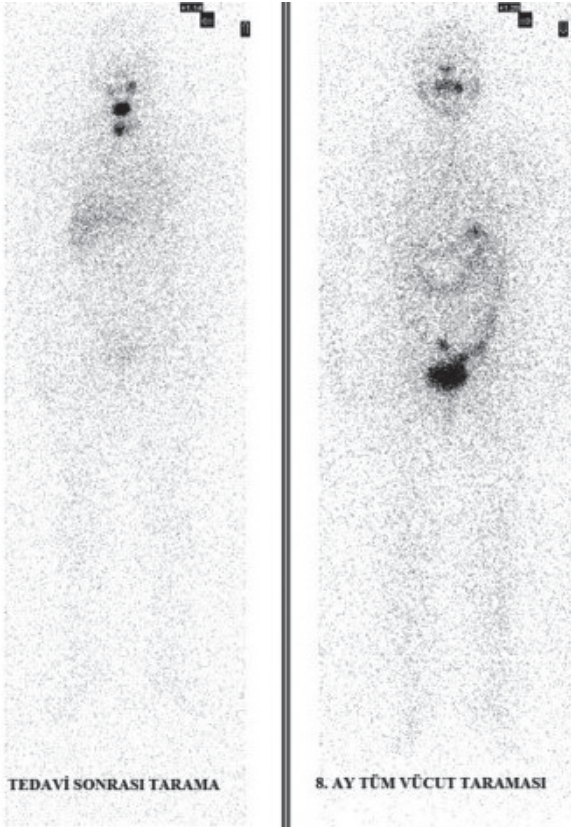
göre planlanan ablasyon tedavisi ve tedavisiz takibin progresyona ve yaşam kalitesine etkileri araştırılmaktadır (27).

### Serum Tg Düzeyi

Post-operatif ek tedavi kararında, persistan veya rekürrens riski ile ilişkili olan serum Tg yüksekliği önemli bir belirteçtir. Yüksek Tg değerleri (>10–30 ng/mL) kötü prognoz ve düşük sağ kalım ile ilişkilidir, ileri tetkik ve genellikle ek tedaviler gerektirir. Oysa Tg <1 ng/mL olduğunda hastalığın tekrarlama oranı %1'in altına düşmektedir (8,28–30). Kesin bir eşik değer belirlenememiş olmakla birlikte post-operatif uyarılmış Tg düzeyi >2 ng/mL olduğunda rekürrens artışı saptanmıştır. Vaisman ve ark. düşük riskli DTK hastalarında RAIT endikasyonu için Tg eşik değerini >5 ng/mL olarak önermiştir (31). Postoperatif stimüle veya suprese Tg değeri özellikle düşük-orta riskli hasta gruplarında ablasyon amaçlı RAIT kararında önemlidir (Resim 1). Oysa yüksek riskli hastalarda Tg düzeyi düşük de olsa hastalık varlığı dışlanamaz ve RAIT uygulanır. Bu bağlamda Tg düzeyi ablasyon tedavisi gerekmeyen hastayı seçmekten çok ablasyon tedavisinden fayda görecektir hastayı seçmede daha çok yol göstericidir (32–35).

### Tanısal TVIT

Tedavi etkinliği üzerine olası sersemletici (stunning) etkisi ve düşük duyarlılığı nedeniyle RAIT öncesinde TVIT yapılması tartışmalıdır. TVIT ile karşılaştırıldığında hastaların %6-13'ünde TST'de yeni odak saptandığı bildirilmiştir (36,37). Persistan hastalık riski olan ancak diğer görüntüleme yöntemleriyle belirlenemeyen hastalarda özellikle RAIT kararını etkileyecekse veya dozimetrik planlama yapılacaksa yararlı olabilir. Bu durumda düşük dozajda RAI ile (<5 mCi) yapılmalı ve stunning etkisini azaltmak için ilk 72 saat içinde tedavi dozu uygulanmalıdır (5,6,20). Stunning etkisini azaltmak için alternatif olarak farklı izotoplar kullanılabilir; bunlar arasında en iyi bilinen izotop radyoaktif I<sup>123</sup>tür. Ancak RAI'ye oranla duyarlılığı daha düşük, maliyeti ise yüksektir. Bir pozitron emisyon tomografisi (PET) ajanı olan I<sup>124</sup>, yüksek görüntü kalitesi ve kantitatif değerlendirme imkanı ile özellikle dozimetrik çalışmalarda umut vaat edicidir. Ancak yüksek



**Resim 1:** 4 ay önce sol lobda malign nodül nedeniyle bilateral total tiroidektomi operasyonu olan 51 yaşındaki kadın hastanın patolojisi; sol lobda 12 mm çaplı papiller karsinom, onkositik varyant ve sağ lobda 2 mm çaplı papiller mikrokarsinom olarak raporlanmıştır. Post-operatif stimüle Tg düzeyi: 2,15 ng/mL olan hastaya ablasyon amacıyla 50 mCi RAIT verildi. Tedavi sonrası taramasında; tiroid bezi lojunda rezidüel doku ile tiroglossal kanala ait olabilecek aktivite tutulumu saptandı. Hastaya ait 8. ay takip TVIT negatif olup stimüle Tg düzeyi: 0,04 ng/mL idi.

maliyetli bir yöntem olan  $I^{124}$  -PET'in negatif prediktif değeri TVIT'e göre oldukça düşüktür ve stunning etkisi hakkında henüz yeterli bilgi yoktur (9,38–41).

## Kontrendikasyonlar

### Mutlak Kontrendikasyonlar

Tüm radyoaktif uygulamalarda olduğu gibi gebelik RAIT'de mutlak kontrendikasyondur. Radyasyonun mutajenik etkileri yanında fetal tiroid bezinin ablasyon riski de olduğundan gebelik çağındaki tüm kadın hastalarda tedavi öncesinde gebelik dışlanmalıdır. Bu amaçla serum

beta- human chorionic gonadotropin (b-hCG) testi ideal olarak tedaviden önceki 24 saat içinde yapılmalıdır. Hasta post-partum dönemde ise emzirme sonlandırılmalı ve memenin radyasyon dozunu azaltmak için en az 3 ay beklenmelidir. Tedavi için mutlak kontrendikasyon olmasa da ertelenmesine neden olacak bazı durumlar da vardır; bunların başında idrar iyot düzeyi'nin  $>200 \mu\text{g/L}$  olması gelir (5,6,8).

### Rölatif Kontrendikasyonlar

Klinik olarak belirgin Kİ depresyonu, akciğer metastazı varlığında pulmoner fonksiyon bozukluğu (solunum sıkıntısı), inflamasyon veya obstrüksiyon kaynaklı tükürük bez fonksiyon bozukluğu (ağız kuruluğu), beyin metastazı varlığında nörolojik semptomlar dikkate alınmalıdır. Özellikle metastatik ileri evre DTK hastalarında yüksek doz RAIT planlanıyorsa gerekli steroid premedikasyon ve dozimetrik hesaplama yapılarak yakın klinik takip ile tedavi uygulanmalıdır. Tedaviye bağlı inflamasyon, ödem ve fonksiyon bozukluğunu azaltmak amacıyla kortikosteroidler (deksametazon, prednizon) kullanılabilir. Deksametazon 2-4 mg x 3 veya Prednizon 30 mg x 1 şeklinde RAIT öncesi ve sonrası 1 hafta boyunca uygulanır (5,6).

## Tedavide Doz Planlanması

Radyoaktif uygulamalarda sıklıkla birbirinin yerine kullanılan 'dozaj' ve 'doz' terimleri karışıklığa yol açabilir. Ortak terminoloji ve uygulama kolaylığı için öncelikle bu terimleri tanımlamak gerekir. Dozaj, uygulanan radyoaktif madde miktarını ifade eder ve miliCurie (mCi) veya Becquerel (Bq) birimi ile ölçülür. Doz ise doku ve organlar tarafından absorbe edilen radyasyon miktarıdır ve rad veya gray (Gy) birimi ile ölçülür (5,42).

DTK'da RAIT uygularken hastaya verilecek RAI miktarını belirlemede iki temel yaklaşım bulunur; ampirik sabit dozaj uygulaması ve dozimetrik yaklaşım. Her iki yaklaşımda da maksimum etki ve minimum yan etkiyi sağlayacak dozajın uygulanması amaçlanır (5,42). Radyasyonun istenmeyen etkilerini azaltmanın bir yolu fraksiyone (bölünmüş) tedavi yöntemidir. Ancak eksternal radyoterapinin aksine RAIT'de fraksiyone uygulamalar birçok yönden dezavantajlıdır;

bunların başında dokunun RAI hassasiyetinin azalması ve her tedavi için hastanın hipotiroidi semptomlarına maruz kalması gelir. Bu nedenle RAIT'de optimum etkili dozun ilk seferde ve tek dozda verilmesi hedeflenir (4,42).

### Ampirik Sabit Dozaj Yöntemi

Ampirik yöntem, tedavide etkili olan çeşitli faktörler dikkate alınarak hekimlerin deneyimleri ile zaman içinde belirlenmiş sabit bir dozajda RAI uygulanmasını ifade eder. Bu faktörlerin başında tedavinin amacı (ablasyon, adjuvan ve ya hastalık tedavisi), hastalığın evresi, histopatolojik özellikleri ve hastanın yaşı gelmektedir. Hastanın tedavi öncesi hazırlığı, aktivite siparişi ve tedavinin uygulanması pratik olduğundan yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Post-operatif dönemde biyokimyasal testler (tiroksin-T4, tiroglobulin-Tg, AntiTg, tiroid stimulan hormon-TSH) ve radyoaktif iyot uptake testi yapılarak tedavi amacına uygun olarak belirlenmiş dozajda RAI hastaya uygulanır. Tedavi öncesinde stunning riski taşıyan tanısal TVIT'e gerek yoktur (5,15,18).

Ablasyon tedavisinde, yıllarca sabit yüksek dozaj (75-100 mCi) RAI kullanılmış olup güncel radyoprotektif yaklaşımda daha düşük dozaj önerileri gündemdedir. Düşük riskli hastalarda farklı ablasyon dozajlarının (30 mCi ve 100 mCi) tedavi başarısına etkisini karşılaştıran HiLo ve ESTIMABL çalışmaları sonucunda tedavi etkinliğinde belirgin fark saptanmamıştır (43,44). Diğer yandan düşük dozaj ablasyon tedavisinde ikinci tedavi gerekliliğinin daha çok olduğunu belirten çalışmalar da yayınlanmıştır (45-47). Mevcut durumda, bakiye dokunun özelliklerine (büyüklük, negatif prognostik özellikler, vb.) göre 30-50 mCi ablasyon dozajı uygulaması yaygındır(4,10,20).

Rezidüel hastalık saptanmamış ancak rekürrens açısından riskli olan hastalarda ablasyon ve/veya adjuvan RAIT amacıyla önerilen dozaj ortalama 100-175 mCi'dir. Genel olarak rekürrens/metastaz riski veya hastalığın yaygınlığı arttıkça uygulanan dozaj da arttırılır. (15,16,20,48).

DTK'da rezidüel hastalık veya bölgesel lenf nodu metastazı varlığında ilk tedavi tercihi tamamlayıcı cerrahi ve/veya boyun diseksiyonudur. Ancak özellikle havayolu invazyonu olan lokal

invaziv DTK'da, geniş boyun diseksiyonu yapılmış hastalarda veya boyuna radyoterapi öyküsü olanlarda küratif cerrahi şansı düşüktür. Ayrıca bu hasta grubunda başarılı cerrahi sonrası bile bölgesel rekürrens riski yüksektir. Bu nedenle invaziv DTK hastalarında lokal hastalığın kontrolü ve doku/organların korunması dikkate alınarak multidisipliner yaklaşım ile vaka bazlı tedavi yönetimi önemlidir (4,49,50). Cerrahi tedavi yanında RAIT, eksternal radyoterapi (EBRT) ve diğer lokal tedaviler algoritmaya eklenebilir. Trakea invazyonu ve solunum sıkıntısı olan hastalarda olası riskler nedeniyle EBRT gecikmeden RAIT öncesinde uygulanabilir. Agresif histolojik tip gibi kötü prognostik özellikler bu grup hastalarda daha sıktır ve bu özellikler RAIT yanıtını azaltır, yine de adjuvan tedavide RAIT ihmal edilmemelidir. Lokal invaziv DTK tedavisinde hastalığın yaygınlığına göre 100-150 mCi RAI uygulanır ve tam yanıt alınmazsa tedavi tekrarlanır (5,18,50).

DTK'nın uzak metastaz hedefi sıklık sırasına göre akciğer, kemik, beyin, karaciğer ve cilttir. Uzak metastaz varlığında çeşitli klinik faktörlere bağlı olarak (ileri yaş, agresif histoloji, düşük RAI afinitesi, vb.) mortalite oranı 10 yılda %75'e kadar çıkmaktadır (4,49,51). Metastatik DTK'da sistemik tedavi seçeneği günümüze kadar oldukça kısıtlı olduğundan, bu hasta grubunda uzun yıllar boyunca RAIT yaygın olarak ve tekrarlayan dozajlarda uygulanmıştır. Retrospektif araştırmalar ile metastatik DTK'da RAIT başarısını etkileyen faktörler araştırılmış ve günümüzde hasta seçim kriterlerini yönlendirmeye başlamıştır (4,5,18,49,51).

Pulmoner metastazlı hastalarda tedavi dozajı 150-200 mCi'dir ve hastalığın ilerlemesi/tedavi yanıtına göre 6-12 ay arayla tekrarlayan seanslar da uygulanabilir. İleri yaş (>40-45), ekstra-pulmoner metastaz varlığı ve makronodüler karakter RAIT başarısını azaltan özelliklerdir. Makronodüler metastazlarda alternatif veya kombine tedavide cerrahi rezeksiyon ve lokal ablasyon tedavileri de değerlendirilmelidir. Mikronodüler/infiltratif tarzda metastaz varlığında tekrarlayan tedavilerde pulmoner fibrozis riskini azaltmak için dozimetrik yaklaşım önerilir. Diffüz pulmoner metastazlı hastalarda RAI dozajı 48 saat sonra tüm vücut dozu 80 mCi ve kemik iliği dozu 2 Gy'i aşmayacak şekilde planlanır (6,49,52,53).



Kemik metastazlarında RAI afinitesi kadar hastalığın yaygınlığı ve lezyonun boyutu da RAIT başarısını etkiler. Özellikle yapısal değişiklik oluşmamış mikrometastazların tedavisi oldukça başarılıdır ve bu nedenle erken tespit önemlidir. Kemik metastazı tedavisinde hastalığın yaygınlığı, yaş ve böbrek fonksiyonları, hematolojik parametreler dikkate alınarak 200-300 mCi RAI dozajı uygulanabilir. İzole makrometastazlarda sağ kalımı arttıran ilk sıradaki tedavi tam cerrahi rezeksiyon olsa da tam olarak çıkarılamayan hastalarda farklı tedavi kombinasyonları planlanmalıdır. Cerrahi rezeksiyon yanında RAIT, EBRT ve bölgesel girişimsel tedaviler de küratif ve palyatif amaçlar ile uygulanabilir. EBRT; tümör yükünü azaltarak nörolojik komplikasyon gelişimini önlemede ve ağrı palyasyonunda önemlidir ancak nörolojik yapılar ile yakın komşuluk nedeniyle özellikle spinal metastazlarda SBRT tercih edilmelidir (5,8,48,54).

Beyin metastazı genellikle yaşlı hastalarda ve yaygın metastatik hastalıkta gözlenir. Bu nedenle küratif tedavi seçenekleri kısıtlı olsa da izole soliter metastazda sağ kalımı arttıran en önemli tedavi cerrahi rezeksiyondur. Beyin metastazı tedavisindeki diğer alternatifler ise SBRT ve RAIT'dir. RAI afinitesi olan serebral lezyonlarda tedaviye bağlı ödem gelişebilir, nörolojik komplikasyonları azaltmak için bu hastalarda steroid premedikasyonu önerilir (5,49,55).

Metastatik hastalarda kümülatif RAIT dozajı için belirlenmiş bir limit yoktur, genel olarak tedavi yanıtı oldukça devam edilmesi önerilir. Bu süreçte RAI afinitesini kaybeden veya RAIT'e rağmen progresyon gözlenen hastalar ise RAI dirençli olarak kabul edilmeli ve alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (6,8,19). Kümülatif doz ve RAIT etkinliği ilişkisini araştıran çalışmalarda yaşın önemli bir belirleyici faktör olduğu bildirilmiştir. >45 yaş hastalarda 600 mCi, <45 yaş hastalarda ise 800 mCi kümülatif doza ulaşıldığında radyasyonun istenmeyen etkileri ve hayat kalitesi dikkate alınarak multidisipliner bir yaklaşımla hasta değerlendirmesi önem kazanır (56,57).

## Dozimetrik Yaklaşım

Dozimetrik yaklaşımın temeli tedavi öncesinde en güvenli ve etkin dozajın kişiye özgü olarak belirlenmesidir. İnternal radyoterapide tedavi etkinliği için, uygulanan dozaj kadar ve hatta daha çok önemli olabilecek başka faktörler de vardır. Bu faktörlerin başında, hedef dokudaki RAI tutulumu ve efektif yarı ömrü gelir. Dokudaki efektif yarı ömür ise tümör dokusunun diferansiyasyonu, radyosensitivitesi ve vaskülarizasyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle dozaj-yanıt ilişkisi hastadan hastaya değişkenlik gösterir (42,58). Gün geçtikçe önemi artan kişiselleştirilmiş tedavi kavramı, geliştirilen yeni matematiksel modeller ve yazılımlar sayesinde dozimetrik uygulamalar yaygınlaşmaktadır. Ampirik ve dozimetrik dozajlamanın hasta sağ kalımına etkisini karşılaştıran prospektif randomize çalışma olmadığından güncel kılavuzlarda dozimetrik yaklaşım için net öneriler bulunmamaktadır. Günlük rutinde uygulanması zahmetli de olsa seçilmiş hastalarda; özellikle yüksek riskli metastatik hastalarda, tekrarlayan tedavilerde ve çocuk yaş grubunda teorik avantajları nedeniyle bu yaklaşım tercih edilebilir. Dozimetrik hesaplamalar için iki farklı yöntem tanımlanmıştır (4,5,8,15).

## En Yüksek Güvenli Doz Yöntemi

Yetersiz tedavi yanıtına neden olan düşük doz tedavilerin tekrarlanması tümör biyokinetiği üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Benua ve ark. tarafından 1962 yılında tarif edilen bu yöntemde amaç, hasta için güvenli olan en yüksek dozu hesaplamaktır (59). Bunun için lezyon boyutundan bağımsız olarak radyasyon maruziyeti açısından kritik organ dikkate alınarak kan örnekleri ölçümleri ile hesaplanır. RAIT'de kritik organ olan kemik iliğine verilebilecek radyasyon dozu miktarı başlangıçta 2 Gy ile sınırlandırılmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda daha yüksek dozlar uygulanarak kemik iliği toksisitesi araştırılmış olup günümüzde güvenli sınır 3 Gy'e kadar çıkmaktadır (58,59). Bu yöntemin etkinliğini ampirik yaklaşım ile karşılaştıran prospektif randomize çalışma yoktur ancak retrospektif araştırmalarda toplam sağ kalım oranlarında

belirgin üstünlüğü olmadığı, lokal invaziv hasta grubunda tam remisyon oranında ise artış olduğu bildirilmiştir (60,61).

### Hedef Doku Dozimetri Yöntemi

Mason ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilen bu yöntemde hedef dokuda yeterli klinik cevap oluşturacak radyasyon dozunu (Gy) dozimetrik tekniklerle hesaplamak amaçlanır. Minimum etkin dozu belirlemek için yapılan çalışmalarda bakiye tiroid dokusuna 300-350 Gy, metastazlara 80 Gy veya daha üstü radyasyon dozu verildiğinde yeterli klinik sonuç alınmıştır (62). Hesaplama için gerekli olan lezyonun radyosensitivitesi TVT ile, hacmi ise yapısal/fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile belirlenir. Hacim hesaplaması uzun yıllar USG ile yapılmış olup, günümüzde hibrid görüntüleme sistemleri ve bilgisayar yazılımları sayesinde daha kolay ve güvenli hale gelmiştir (SPECT/BT ve/veya PET/BT). Sindirim solunum sistemini invaze eden lokal ileri hastalıkta veya MSS metastazlarında özellikle EBRT ile kombine tedavide toksisiteyi azaltmak için dozimetrik yaklaşım önerilir (6,42,58,63,64). Dozimetrik çalışmalarda ideal olanı tedavide uygulanacak izotopu kullanmaktır, ancak stunning etkisini azaltmak için farklı RAI izotopları kullanılabilir ( $I^{123}$ ,  $I^{124}$ ) (9,39). Ayrıca dozimetrik çalışmada ve tedavide hastanın aynı metabolik durumda olması için hipotiroidi/ötiroidi durumu ve endojen/ekzojen TSH stimülasyon seçimi de dikkate alınmalıdır (65). Bu yöntemin etkinliği açısından da karşılaştırmalı randomize çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle hasta sağ kalımına etkisi veya farklı izotopların kullanımı konuları netliğe kavuşmamıştır (48).

## Tedavi Süreci

### TSH Stimülasyonu

Post-operatif hastada TSH stimülasyonu sodyum-iyodür simporter (NIS) ekspresyonunu artırarak RAI'nin tiroisitlerde tulumunu ve bu yolla RAIT etkinliğini artırır. TSH stimülasyonu için hasta hipotiroidi durumuna getirilebilir (endojen stimülasyon) veya tirotropin alfa (rekombinant human tiroid stimulan hormon-rhTSH)

enjeksiyonu yapılabilir (ekzojen stimülasyon). Genel olarak RAIT öncesinde TSH düzeyinin  $>25$   $\mu$ IU/ml olması önerilir ancak RAIT başarısını etkileyen faktörleri araştıran veya farklı TSH düzeylerinde RAIT etkinliğini araştıran çalışmalarda farklı öneriler bulunmaktadır (47,66-71). RAIT için optimum TSH düzeyini belirlemek güçtür çünkü tedavi etkinliğini belirleyen bir çok faktör bulunur. Ayrıca post-operatif bakiye tiroid dokusu TSH stimülasyonunda belirleyici rol oynamaktadır. Sonuç olarak RAIT'e yıllardır kabul gören şekliyle TSH düzeyinin  $> 30-50$   $\mu$ IU/ml olması tercih edilir (66-69).

### Endojen TSH Stimülasyonu

Bu yöntemde hastanın tiroid hormonundan yoksun bırakılması ve iyottan fakir diyet uygulaması ile endojen TSH stimülasyonu sağlanır. Endojen stimülasyon için tiroidektomi sonrasında 3 hafta beklemek veya tedavi başlanmış ise levotiroksin sodyum (LT4) tedavisini 3-4 hafta kesmek yeterlidir. Endojen TSH stimülasyonu yaygın olarak uygulanan bir yöntem olsa da uygun düzeye ulaşmak zaman alır, ayrıca hipotiroidizme bağlı semptomların oluşması da önemli bir dezavantajdır. Hipotiroidide, tiroid ilişkili veya sistemik birçok istenmeyen etki ortaya çıkabilir ve hastanın hayat kalitesini bozabilir. Bu belirtilerin başında ödem, konstipasyon, halsizlik, uyku bozuklukları ve depresif ruh hali gelir. Hastada hipotiroidi süresini kısaltmak için tiroid hormon replasmanına daha kısa etkili levotriiodotironin (LT3) preparatları ile devam edilebilir, bu durumda RAIT'e iki hafta kala LT3 bırakılmalıdır (28,72,73). Hipotiroidi semptomlarına hassas olan hastalarda, özellikle düşük-orta riskli ise ekzojen stimülasyon önerilir ancak metastatik/yüksek riskli hastalarda güçlü endojen stimülasyon önemini korumaktadır (8).

### Ekzojen TSH Stimülasyonu:

Endojen TSH stimülasyonunun uygun olmadığı durumlarda TSH dışarıdan uyarılabilir. Bu amaçla sığır (bovin) TSH'sı, insan TSH'sı ve tirotropin salıcı hormon (TRH) uygulamaları denenmiş olup alerjik reaksiyonlar, prion ilişkili merkezi sinir sistemi hastalıkları veya yetersiz yanıt nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Tirotropin alfa

(rhTSH) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen heterodimerik bir glikoproteindir ve doğal TSH ile benzer biyokimyasal özelliklere sahiptir. rhTSH, güvenliği ve etkinliği geniş klinik çalışmalar ile kanıtlanmış bir ekzojen TSH stimulan ajanı olarak yaklaşık 25 yıldır tanınan TVIT'de kullanılmaktadır (74-76). Başlangıçta tanınan testler için lisanslanmış olsa da RAIT'de kullanılması da gecikmemiştir (77-79). Uygulamada farklı protokoller önerilmiş olup yaygın olarak uygulanan şekliyle iki gün ardışık 0,9 mg tirotropin alfa enjeksiyonu ile yeterli stimülasyon sağlanabilmektedir (78,79). RAIT öncesinde hipotiroidizmin riskli olabileceği ko-morbid hastalıklar, endojen stimülasyon sağlanamayacak hipofizer hastalık veya bakiye doku varlığı, gecikmeden tedavi verilmesi gereken durumlar ve bazı sosyal faktörler bu yöntemin tercih sebebidir. rhTSH uygulaması bulantı, baş ağrısı gibi hafif yan etkileri ile genellikle iyi tolere edilebilen bir uygulamadır ve bovin aşırı duyarlılığı olan hastalar dışında kontrendikasyonu yoktur. Uygulama öncesinde tiroid hormon tedavisinin kesilmesi ile ilgili farklı öneriler bulunmaktadır, RAIT başarısına etkisi net olarak bilinmemekle birlikte yaygın olarak uygulama öncesinde 2-3 gün gibi kısa süreli tiroid hormon yoksunluğu önerilir (74-77,80). RAI ablasyon tedavisinde ekzojen TSH stimülasyonunun etkinliği endojen stimülasyon ile karşılaştırıldığında belirgin farklılık yoktur (43,44). ESTIMABL çalışmasının 5 yıllık sonuçları da bu bulguları desteklemekte, rhTSH ile RAIT özellikle Avrupa'da büyük oranda kabul görmektedir (19,81). Adjuvan ve metastaz tedavisinde kullanımı henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almamış olsa da birçok çalışmada endojen TSH stimülasyonu ile benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (82-84). Yine de yeterli klinik kanıt oluşana kadar, özellikle yüksek riskli ve/veya metastatik hastalarda stimülasyon yöntemi vaka bazlı değerlendirilmeli, metastaz lokalizasyonu ve ek hastalıklar da dikkate alınmalıdır (76,85).

## RAIT Öncesi İyot Alımının Kısıtlanması

RAI tutulumunu etkileyen bir diğer faktör de hastanın iyot havuzudur. Stabil iyot, NIS ile etkileşime girerek RAIT'in etkinliğini azalttığı için tedavi öncesinde iyottan fakir diyet (<50 µg/gün) önerilir (5,6,8). Ancak diyet alışkanlıkları ve yiyeceklerin iyot içeriği bölgesel farklılık gösterdiğinden, iyot kısıtlamasının optimal içeriği ve süresini belirlemek güçtür. İdrardaki iyot konsantrasyonu vücudun iyot durumunu belirlemek için idrarda iyot atılımı laboratuvar testlerinden yararlanılabilir. Altın standart olarak kabul edilen test; 24 saatlik idrarda iyot konsantrasyonudur, ancak bu test hasta açısından zahmetlidir ve zaman alır. Pratik ve çabuk sonuçlanan spot idrarda iyot konsantrasyonu ise idrar dilüsyonundan etkilenip, gün içinde değişkenlik gösterdiğinden güvenilir sonuç vermez (86,87). 24 saatlik idrarda iyot konsantrasyonunu yansıtan bir diğer test de spot idrar iyot/kreatinin (I/Cr) oranıdır. Pratik ve güvenli olan bu testte <66.2 µg/gCr değeri idrar iyot konsantrasyonunun <150 µg/L olduğunu gösterir ve bu durum da yeterli iyot kısıtlamasını yansıtır (5,88). Bu düzeyi sağlamak için 1 hafta iyot kısıtlamasının yeterli olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (86,89). Kılavuzlarda ise 1-2 hafta süreyle düşük iyotlu diyet önerilir ve günlük pratikte genellikle 2 hafta diyet uygulanır (5,6,8). Tiroid hormonu kesilen hastalarda düşük iyotlu diyet sırasında hiponatremi ile ilişkili sorunları önlemek için iyotsuz tuzun kısıtlanmaması önemlidir. Hiponatremi açısından risk faktörü olan (>65 yaş, kadın, tiyazid grubu diüretik kullanımı) hastalarda sodyum düzeyinin takibi yapılmalıdır (90).

İyot havuzunun azaltılması için hastalar iyot içerikli ilaçlar konusunda da uyarılmalıdır. RAI tutulumunu azaltan ilaçlar/kimyasallar ve tedavi öncesinde önerilen bırakma süresi tablo 1'de özetlenmiştir. İyotlu kontrast madde, iyodinize cerrahi dezenfeksiyon ve iyodinize saç boyaları gibi daha yüksek stabil iyot içerikli uygulamalar varsa idrarda iyot atılımı ölçülerek tedavinin 2-3 ay ertelenmesi önerilir (5,90).

**Tablo 1** RAI Tutulumunu Azaltan İlaçlar/Kimyasallar ve Tedavi Öncesinde Önerilen Bırakma Süresi

İlaçlar ve kimyasal uygulamalar	Önerilen Bırakma Süresi
Tiroid hormon replasmanı Tiroksin (T4 preparatları) Triiyodotironin (T3 preparatları)	3 hafta 10-14 gün
Tiyonamidler (propiltiyourasil, metimazol, karbimazol, v.b..)	3 gün
İyot içerikli multivitaminler, gıda takviyeleri	7-10 gün
İyot içerikli antiseptikler (Lugol solüsyonu)	2-3 hafta
İyot içerikli anti-aritmikler (Amiodaron)	3-6 ay
İyot içerikli radyografik kontrast maddeler	6-8 hafta
İyot içerikli saç boyaları	4-6 hafta

### Tedavinin Uygulanması

RAIT'nin post-operatif dönemde uygulanma zamanı tedavi merkezinin ekolü, sosyal, çevresel ve hastaya bağlı faktörler nedeniyle değişkenlik göstermektedir ve kılavuzlarda optimum süre için net bir öneri bulunmamaktadır (91,92). Post-operatif inflamatuvar süreç yaklaşık 4-6 hafta devam eder ve RAI bu süre içinde uygulandığında operasyon bölgesinde yumuşak dokuda yaygın ve düşük düzeyde bir tutulumu neden olabilir (93). Bu nedenle inflamasyonun azalması ve endojen TSH stimülasyonu için genellikle ilk 4 haftanın geçmesi beklenir. Literatür incelendiğinde RAIT zamanlaması ile ilgili araştırmalarda post-operatif ilk 3 ay 'erken dönem', 3-6 ay ise 'geç dönem' olarak kabul edilmiştir. Erken dönemde ve geç dönemde uygulanan RAIT'nin tedavi başarısına etkisinin olmadığını savunan yayınlar olduğu gibi gecikmiş tedavide sağ kalım oranının azaldığını bildiren araştırmalar da bulunmaktadır. Ancak tüm bu çalışmalar retrospektif özellikle olup konunun niteliği nedeniyle prospektif kontrollü çalışma planlamak güçtür. Mevcut durumda, hastaya bağlı faktörler ve lojistik imkanlar dikkate alınarak post-operatif 1-6 ay içinde uygulanması uygundur (92,94-96).

Uygulama gününde, tüm radyoaktif uygulamalarda olduğu gibi hastaya radyasyon güvenliği ve tedavi konusunda detaylı bilgi verilerek yasal onayı alınır. Gebelik, RAIT'de mutlak kontrendikasyondur, bu nedenle doğurganlık çağındaki tüm kadın hastalarda beta-hCG testi uygulanarak

gebelik dışlanmalıdır. RAI'nin etkili emilimi için uygulamadan önce 4-6 saatlik ve sonrasında 1 saatlik açlık önerilir ve RAI kapsül veya sıvı şekilde oral olarak uygulanır. Tedavi dozu ve diğer mediko-sosyal faktörlere göre hasta 1-3 gün izole radyoaktif iyot tedavi odasında hospitalize edilir. Bu süreçte fizyolojik RAI tutulumunu azaltmak için oral hidrasyon önemlidir. Hastanın yaydığı radyasyon düzeyi 1 metreden yapılan ölçümde 20  $\mu$ Sv/saat düzeyine düşünce taburcu edilir (5,6,8).

### Komplikasyonlar ve Olası Yan Etkiler

RAIT genel olarak iyi tolere edilebilen bir tedavi olmasına karşın bazı olası yan etkilere sahiptir. Kısa vadeli-geçici yan etkiler yanında uzun vadeli-kalıcı riskler de mevcuttur. Tedavi öncesinde yarar-zarar oranı değerlendirilmeli ve hasta riskler konusunda bilgilendirilmelidir. RAIT sonrası istenmeyen etkilerin ciddiyeti ve sıklığı genel olarak uygulanan kümülatif dozaja bağlıdır. Ancak düşük dozajlarla ciddi komplikasyonların oluşabileceği de gözlenmektedir. Çünkü verilen dozajın yanı sıra bireysel radyosensitivite, absorbe edilen doz ve yaş gibi diğer etkenler de önemlidir (5,51,97). Tiroid bezi olmayan bir hastada en çok radyasyona maruz kalan doku/organlar; mesane duvarı, böbrekler, distal kolon duvarı, gonadlar ve midedir. Ayrıca fizyolojik tutulum nedeniyle tükürük bezleri ve lakrimal bezler de radyasyona maruz kalır. Tükürük bezi disfoksiyonu RAIT sonrası en sık görülen komplikasyon olup (%16-54) genellikle erken dönemde ve geçici

olmasına rağmen kalıcı olma ihtimali de vardır. Tükürük bezi fonksiyonunu arttırarak boşaltımı hızlandıran limonlu şeker/içecekler ve sakız çiğnenmesi uygulama sonrası >24 saatte önerilir. Ayrıca Amifostin veya E Vitamini gibi radyoprotektörler kullanılması önerilse de bu uygulamaların etkinliğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Gastrointestinal sistemde en sık gözlenen etkiler gastrit (%30), oral mukozit, bulantı, tat duyusu kaybıdır. GIS'in radyasyon maruziyetini azaltmak için oral hidrasyon, mide koruyucular ve hafif laksatifler kullanılabilir. Bakiye doku hacmi büyük olan hastalarda, RAIT sonrasında inflamasyon ve tiroidite (%10-20) bağlı olarak boyunda baskı ve ağrı oluşabilir. Bu amaçla anti-inflamatuar ilaçlar veya daha riskli hastalarda steroid profilaksisi uygulanabilir. Lakrimal bez disfonksiyonu da genellikle asemptomatik olmakla birlikte sık oluşur (%11-41) (97). Gonadlara radyasyon maruziyeti sonucu geçici testiküler disfonksiyon gözlenebilir ve yüksek kümülatif dozlarda kalıcı gonad hasarı riski vardır. RAIT uygulanan kadın hastalarda geçici amenore gözleendiği bildirilmiştir ancak hipotiroidi ve hormonal dengesizlik durumunda gonadal fonksiyonun değerlendirilmesi güçtür. RAIT alan kadın hastalarda over rezervinin azaldığını veya diğerlerine oranla daha erken menopoza girdiğini gösteren çalışmalar olsa da gonadal disfonksiyon ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yine de gebelik planlayan hastalarda, radyasyonun mutajenik etkilerinden korunmak için RAIT sonrasında en az 6 ay kontrasepsiyon önerilir (98,99). Uzun vadeli yan etkiler arasında en sık görülen kronik sialadenit, göz kuruluğu ve kronik tat duyusu değişiklikleridir. Kalıcı kemik iliği depresyonu ve kronik sterilite ile yaygın akciğer metastazlarında görülen pulmoner fibrozis ise daha nadir görülür. Hastaların çoğu erken evrede olduğundan ve kısıtlı doz RAI uygulandığından, sekonder malignite gelişme riskinde RAIT alan hastalarda diğer hastalara oranla belirgin artış saptanmamıştır (100). Yüksek kümülatif dozlarda lösemi başta olmak üzere ikinci maligniteler ortaya çıkabilir (5,6,8) .

Tiroid dışı malignitelerin DTK ile birlikteliği nadir değildir. Ayrıca tekrarlayan RAIT alan DTK hastaları genellikle ileri evrededir ve karsinojenik genetik profilde olan hastalardır, bu nedenle

sekonder malignitelerin RAIT ile ilişkili olduğunu kanıtlamak güçtür (94,96).

## Kombine Tedaviler

DTK'da lokal komplikasyon riski yüksek ve/veya semptomatik metastazların tedavisinde cerrahi dışında bir çok lokal tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Özellikle beyin, akciğer, karaciğer ve kemik metastazlarında lokal komplikasyonları azaltan tedaviler yaşam kalitesini arttırarak toksik yan etkileri fazla olan sistemik tedavilerin uygulanmasını geciktirir. Klinik durumu iyi olmayan, postoperatif değişiklikler nedeniyle cerrahi planlamanın güç olduğu veya cerrahi kabul etmeyen hastalarda ise daha önemli bir yeri vardır. RAIT ile kombine uygulanabilecek tedavilerin başında eksternal radyoterapi, girişimsel radyolojik işlemler (termal ablasyon) ve kemik ağrı palyasyonu için uygulanan radyonüklid tedaviler gelir. (8,18,49).

Lokal ileri hastalık ve metastazlı hastalarda, özellikle solunum ve sindirim sistemi tutulumu varsa veya beyin, medulla spinalis tutulumunda kombine RAIT ve external beam radyoterapi (EBRT) ve stereotaksik radyoterapi (SBRT) uygulanabilir. Eksternal radyoterapinin RAI afinitesini azalttığına dair kanıt yoktur, bu nedenle klinik aciliyeti olan hastalarda öncelikle EBRT uygulanabilir. Kombine radyoterapide merkezi sinir sistemindeki ödemi önlemek için kortikosteroid profilaksisi ve radyasyonun istenmeyen etkilerini azaltmak için dozimetrik yaklaşım önerilir. Böylece her iki tedavi yönteminin biyolojik etkin dozu ile toplam absorbe edilen doz hesaplanabilir (6,63).

Yaşam kalitesini düşüren ağrılı iskelet sistemi metastazlarında lokal tedaviler yanında beta yayan radyofarmasötikler (Sr<sup>89</sup> veya Sm<sup>153</sup>-lexidronam) de RAIT ile kombine olarak uygulanabilir. Tedavi öncesinde osteoblastik metastazları tespit etmek için kemik sintigrafisi yapılır (6).

Perkütan termal ablasyon ile dokudaki ısıyı arttırarak (radyofrekans ablasyon-RFA) veya azaltarak (kriyoablasyon) geri dönüşümsüz hücresel hasar yaratmak amaçlanır. Toksisitesi genel olarak düşük bir yöntem olsa da DTK metastazlarında uygulanması ile ilgili deneyimler sınırlıdır (8).

## Tedavi Sonrası Takip

RAIT sonrası 3-7 günde yapılan tüm vücut tarama sintigrafisi (TST) tedavi etkinliğini göstermenin yanında bakiye tiroid dokusunu ve metastazları belirlemede duyarlı bir incelemedir. Tanısal TVIT'ye göre daha yüksek dozaj ile yapıldığından daha önce tespit edilemeyen fonksiyonel tiroid dokuları saptanabilir ve teranostik yaklaşım ile RAIT'e yanıt vereceği öngörülebilir. Son yıllarda yaygınlaşan hibrid SPECT/CT gama kameraları sayesinde lezyonların üç boyutlu olarak görüntülenmesi ve anatomik lokalizasyonu da mümkün olmaktadır. RAIT etkinliğini değerlendirmek için serum Tg ve AntiTg düzeyleri, boyun US ve gerekli görülürse 6-8 ay sonra TVIT yapılır. Dinamik risk belirleme sürecinde tüm bu sonuçlara göre; mükemmel yanıt, biyokimyasal yetersiz yanıt, yapısal yetersiz yanıt ve belirsiz yanıt veren hastalara uygun takip protokolü oluşturulur. DTK yavaşı

ilerleyen ve nispeten yüksek rekürrens oranlı bir malignite olduğundan bu yüzden bu hastalarda ömür boyu takip önerilmektedir. (8,10,19,101).

RAIT sonrası persistan hastalıkta, rekürrens ve metastaz varlığında RAI tutulumu varsa tekrarlayan tedaviler yapılabilir. Genel olarak, yüksek evreli hastalık (evre III ve IV), 45-55 üstü yaş ve agresif histolojik alt tip içeren tümörlerde daha fazla doz gereklidir. RAI direnci gelişmedikçe tam remisyon sağlanana kadar tedaviye devam edilebilir. Maksimum güvenli kümülatif doz konusunda belirgin bir eşik değer belirlemek güçtür. 1Ci 'ye kadar tedaviye devam etmeyi destekleyen araştırmalar olsa >45 yaş hastalarda 600 mCi, <45 yaş hastalarda ise 800 mCi kümülatif doza ulaşan hastalarda RAIT'in riskleri ve hayat kalitesi üzerine etkisi dikkate alınarak diğer tedaviler (cerrahi eksizezyon, sistemik kemoterapi, kemoembolizasyon ve moleküler hedef tedavi gibi) açısından vaka bazında değerlendirme yapılmalıdır (51,56,97,102).

## Kaynaklar

- Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid. *J Am Med Assoc.* 1946;132:838-47.
- Kabasakal L. Ancestor of Theranostic Approach: Radioactive Iodine "A Prologue to Radionuclide Therapy." *Nucl Med Semin.* 2015;2:85-91.
- Silberstein EB. Radioiodine: The classic theranostic agent. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):164-70.
- Van Nostrand D. Remnant Ablation, Adjuvant Treatment and Treatment of Locoregional Metastases with 131-I. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, editors. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management Third Edition.* Third. New York: Springer New York; 2016. p. 395-410.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2008;35:1941-59.
- Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with 131I 3.0. *J Nucl Med.* 2012;53(10):1633-51.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Eighth edition.* In: Springer International Publishing. 2017.
- 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.
- Wierst R, Brans B, Havekes B, et al. Dose-response relationship in differentiated thyroid cancer patients undergoing radioiodine treatment assessed by means of 124I PET/CT. *J Nucl Med.* 2016 Jul 1;57(7):1027-32.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU* 2019. In Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19: 1167-214.
- Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer.* 2017;123: 372-81.
- Tuttle RM. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. *UpToDate.* 2016:1-17 [cited 2019 Sep 12]. <https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management>
- Vaisman F, Tuttle RM. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):99-108.
- Ylli D, Van Nostrand D, Wartofsky L. Conventional Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(1):181-97.
- Padma S, Sundaram PS. Radioiodine as an adjuvant therapy and its role in follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Cancer Res Ther.* 2016;12(3):1109-13.
- Verburg FA, Häscheid H, Luster M. Radioactive iodine (RAI) therapy for metastatic differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31(3):279-90.
- Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: State of the art. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1-17.
- Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et

- al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1001–5.
20. Tuttle MR, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131 I 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. *Thyroid*. 2019;29: 461–470 .
  21. Moore MD, Postma E, Gray KD, et al. Less is More: The Impact of Multidisciplinary Thyroid Conference on the Treatment of Well-Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg*. 2018;42(2):343–9.
  22. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1526–35.
  23. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3270–9.
  24. Schmidt M, Görges R, Drzezga A, Dietlein M. A matter of controversy: Is radioiodine therapy favorable in differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med*. 2018;59(8):1195–201.
  25. Differentiated Thyroid Cancer: is there a need for radioiodine ablation in low risk patients? (ESTIMABL2) [cited 2019 Sep 8]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837745>
  26. IoN- Is Ablative Radio-iodine Necessary for Low Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients (IoN) [cited 2019 Sep 8]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>
  27. I-124 PET/CT Based Remnant Radioiodine Ablation Decision Concept in Differentiated Thyroid Cancer (CLERAD-PROBE) [cited 2019 Sep 8]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704586>
  28. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, et al. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surg (United States)*. 2013;153(6):828–35.
  29. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: A meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2754–63.
  30. Won GK, Jong HY, Won BK, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4683–9.
  31. Vaisman A, Orlov S, Yip J, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2010;32:689-98.
  32. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer - Is there a need for radioactive iodine therapy? *Surg (United States)*. 2012;152(6):1096–105.
  33. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, et al. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2013;23(4):436–42.
  34. Dizdarevic S, Tulchinsky M, McCready V, et al. The World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy position statement on the initial radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *World J Nucl Med*. 2019;18(2):123.
  35. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European perspective on 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: Proceedings of an interactive international symposium. *Thyroid*. 2019;29(1):7–26.
  36. Avram AM, Fig LM, Frey KA, et al. Preablation 131-I scans with SPE-CT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1163–71.
  37. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, et al. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):629–34.
  38. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):714–20.
  39. Jentzen W, Verschure F, Van Zon A, et al. 124I PET assessment of response of bone metastases to initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2016 Oct 1;57(10):1499–504.
  40. Sheikh A, Polack B, Rodriguez Y, Kuker R. Nuclear Molecular and Theranostic Imaging for Differentiated Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2017;26(1(1)):50–65.
  41. Khorjekar GR, Van Nostrand D, Garcia C, et al. Do negative 124I pretherapy positron emission tomography scans in patients with elevated serum thyroglobulin levels predict negative 131I posttherapy scans? *Thyroid*. 2014;24(9):1394–9.
  42. Salvatori M, Cremonesi M, Indovina L, et al. Radiobiology and radiation dosimetry in nuclear medicine. In: Strauss HW, Mariani G, Volterrani D, Larson SM, editors. *Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications*. Cham: Springer International Publishing; 2017: 1–45.
  43. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:1674-85.
  44. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1663–73.
  45. Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Häscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- And low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4487–96.
  46. Kukulska A, Krajewska J, Gawkowska-Suwińska M, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): prospective comparison of long-term outcomes of treatment with 30, 60 and 100 mCi. *Thyroid Res* 2010;3(1):9.
  47. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, et al. Low versus high radioiodine dose

- in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: A large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun.* 2012;33:275–82.
48. Goldsmith SJ. Radioactive Iodine Therapy of Differentiated Thyroid Carcinoma: Redesigning the Paradigm. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017 Feb 1;26(1(1)):74–9.
  49. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:1–7.
  50. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, et al. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(9):1156–66.
  51. 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):2892–9.
  52. Zhang X, Liu DS, Luan ZS, et al. Efficacy of radioiodine therapy for treating 20 patients with pulmonary metastases from differentiated thyroid cancer and a meta-analysis of the current literature. *Clin Transl Oncol.* 2018 Jul 1;20(7):928–35.
  53. Wang R, Zhang Y, Tan J, et al. Analysis of radioiodine therapy and prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):1–6.
  54. Kushchayeva YS, Kushchayev S V, Wexler JA, et al. Current treatment modalities for spinal metastases secondary to thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2014;24(10):1443–55.
  55. Gomes-Lima CJ, Wu D, Rao SN, et al. Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes. *J Endocr Soc.* 2019;3(2):359–71.
  56. Martins-Filho R, Ward LS, Amorim BJ, et al. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(9):807–12.
  57. Mihailovic J, Stefanovic L, Malešević M, Markoski B. The importance of age over radioiodine avidity as a prognostic factor in differentiated thyroid carcinoma with distant metastases. *Thyroid.* 2009;19(3):227–32.
  58. Demir M, Yeyin N. Teranostiklerle Tedavide Dozimetrik Yaklaşım: I-131 Tedavilerinde Dozimetri. *Türkiye Klin Nucl Med - Spec Top.* 2018;4(3):11–5.
  59. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;87:171–82.
  60. Klubo-Gwiezdzińska J, Van Nstrand D, Atkins F, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of <sup>131</sup>I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3217–25.
  61. Deandreis D, Rubino C, Tala H, et al. Comparison of empiric versus whole-body/blood clearance dosimetry-based approach to radioactive iodine treatment in patients with metastases from differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(5):717–22.
  62. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer - A quantitative radiation dosimetric approach: Outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992;33(6):1132–6.
  63. Hobbs RF, Mcnutt T, Baechler S, et al. A treatment planning methodology for sequentially combining radiopharmaceutical therapy (RPT) and external radiation therapy (XRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;80(4):1256–62.
  64. Sun F, Gerrard GE, Roberts JK, et al. Ten Year Experience of Radioiodine Dosimetry: is it Useful in the Management of Metastatic Differentiated Thyroid Cancer? *Clin Oncol.* 2017;29(5):310–5.
  65. Luster M, Pfestroff A, Häscheid H, Verburg FA. Radioiodine Therapy. *Semin Nucl Med* 2017;47(2):126–34.
  66. Edmonds CJ, Hayes S, Kermod JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol.* 1977;50(599):799–807.
  67. Kogai T, Endo T, Saito T, et al. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology.* 1997;138(6):2227–32.
  68. Zhao T, Liang J, Guo Z, et al. Serum thyrotropin level of 30  $\mu$ IU/mL is inadequate for preablative thyroglobulin to serve as a prognostic marker for differentiated thyroid cancer. *Endocrine.* 2016;53(1):166–73.
  69. McDougall IR, Weigel RJ. Recombinant human thyrotropin in the management of thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:39–43.
  70. Karam M, Gianoukakis A, Feustel PJ, et al. Influence of diagnostic and therapeutic doses on thyroid remnant ablation rates. *Nucl Med Commun.* 2003;24(5):489–95.
  71. Prpic M, Dabelic N, Stanicic J, et al. Adjuvant thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma confined to the thyroid: a comparison of ablation success with different activities of radioiodine (I-131). *Ann Nucl Med.* 2012;26(9):744–51.
  72. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmacoeconomic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid.* 2005;15(10):1147–55.
  73. Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid.* 2000;10(9):767–78.
  74. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):188–96.
  75. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1997;337(13):888–96.
  76. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877–85.
  77. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2000;143(5):557–63.
  78. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (<sup>131</sup>I): a comparison in thyroid cancer patients



- prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4063–8.
79. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: Effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep 1;88(9):4110–5.
  80. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: A comprehensive review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(1):49–64.
  81. Schlumberger M, Leboulleux S, Cartargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(8):618–26.
  82. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2012;22(3):310–7.
  83. Bartenstein P, Calabuig EC, Maini CL, et al. High-risk patients with differentiated thyroid cancer T4 primary tumors achieve remnant ablation equally well using rhTSH or thyroid hormone withdrawal. *Thyroid.* 2014;24(3):480–7.
  84. Vallejo Casas JA, Mena Bares LM, et al. Thyroid remnant ablation success and disease outcome in stage III or IV differentiated thyroid carcinoma: recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;60(2):163–71.
  85. 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):133–45.
  86. Kang SW, Yap ZZ, Lee CR, et al. Pattern of urine iodine excretion with low iodine diet during preparation for radioactive iodine ablation in patients with thyroid cancer. *Head Neck.* 2019 Feb 1;41(2):381–7.
  87. Rasmussen LB, Ovesen L, Christiansen E. Day-to-day and within-day variation in urinary iodine excretion. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(5):401–7.
  88. Kim HK, Lee SY, Lee JI, et al. Usefulness of iodine/creatinine ratio from spot-urine samples to evaluate the effectiveness of low-iodine diet preparation for radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):114–8.
  89. Lee M, Lee YK, Jeon TJ, et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas. *Thyroid.* 2014;24(8):1289–96.
  90. Li JH, He ZH, Bansal V, Hennessey J V. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: A review. *Clinical Endocrinology.* 2016; 84: 3–12.
  91. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al. An Updated Systematic Review and Commentary Examining the Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation in Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2008; 37(2):457–80.
  92. Kim M, Han M, Jeon MJ, et al. Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 2019;91(3):449–55.
  93. Oh J-R, Ahn B-C. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;2(3):362–85.
  94. Suman P, Wang C-H, Moo-Young TA, et al. Timing of Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Does Not Affect Overall Survival in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Am Surg.* 2016;82(9):807–14.
  95. Li H, Zhang YQ, Wang C, et al. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low-to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol.* 2018 Apr 1;88(4):601–6.
  96. Schechter RB, Nagilla M, Joseph L, et al. Genetic profiling of advanced radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancer and correlation with axitinib efficacy. *Cancer Lett.* 2015;359(2):269–74.
  97. Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma - A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(10):925–34.
  98. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(8):3512–5.
  99. Evranos B, Faki S, Polat SB, et al. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid.* 2018 Dec 1;28(12):1702–7.
  100. Hirsch D, Shohat T, Gorshtein A, et al. Incidence of Nonthyroidal Primary Malignancy and the Association with 131I Treatment in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Aug 1;26(8):1110–6.
  101. Ak Sivriöz İ. Güncel Kılavuzlar Işığında Diferansiye Tiroid Kanselerinde Radyoaktif İyot Tedavisi. *Türkiye Klin.* 2018;4(3):22–31.
  102. Yang J, Zheng R, Liang M, et al. Association of the cumulative dose of radioactive iodine therapy with overall survival in patients with differentiated thyroid cancer and pulmonary metastases. *Front Oncol.* 2019;9:1–9.

# BÖLÜM 19

## Diferansiye Tiroid Kanseri Takibinde Ultrasonografi ve Konvansiyonel Görüntülemeler

- Doç. Dr. Ahmet DİRİKOÇ
- Doç. Dr. Hüsniye BAŞER

### Özet

Diferansiye tiroid karsinomu (DTK)'nun klinik ve epidemiyolojik seyri son yıllarda hızla değişmektedir. Güncel pratik seçilmiş hastalarda total tiroidektomi yerine lobektomi ve radyoaktif iyodun selektif kullanımı gibi daha konservatif yaklaşımlara doğru yönelmiştir. Bu değişim tanısal görüntüleme alanındaki hızlı teknolojik gelişmeye paralel ve kısmen de onun desteğiyledir. Servikal ultrasonografi (US), DTK'lı hastaların postoperatif takibinde kullanılacak basit, invaziv olmayan ve oldukça duyarlı bir yöntemdir. Servikal US'nin, lokal ya da nodal rekürrensi belirlemedeki faydası uluslararası rehberlerde de belirtilmiştir. Servikal US'nin tam olarak hastalığı tarif edemediği rekürren nodüler hastalıkta, potansiyel aerodigestif trakt invazyonu olan muhtemel invaziv rekürren hastalık değerlendirilmesinde, US'nin olası boyun nodal hastalığının görüntülenmesinde yetersiz olduğu düşünülen vakalarda, yüksek serum tiroglobulin (Tg) düzeyi veya artan Tg antikoru olan yüksek riskli DTK'lı hastalarda ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan kesitsel incelemeler önerilmektedir. Bu bölümde DTK'lı hastaların takibinde US, BT ve MRG tekniklerinin kullanımı, benign ve malign servikal lenf nodlarının sonografik özellikleri konusu özetlenmiştir.

## Giriş

Diferansiye tiroid karsinomu (DTK)'nın klinik ve epidemiyolojik profili son yıllarda değişmektedir. 1980-1990'lı yıllarda DTK'lı hastalar çoğunlukla palpabl primer tümör ve beraberinde sıklıkla lokorejional veya bazen uzak metastazlarla başvururken günümüzde genellikle küçük, lokalize, asemptomatik, çoğu subsantimetrik tiroid nodülleri şeklinde başvurumaktadırlar (1,2). Bu durumun başlıca nedeni tanısal görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerdir. Son yıllarda gri skala ultrasonografi (US), doppler US, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) gibi yöntemler artan sıklıkta kullanmaya başlanmıştır. Bu yeni tekniklerin yaygın kullanımı çoğu küçük ve sessiz tiroid kanserinin tanı ve tedavisini sağlamıştır (3,4).

DTK'nın değişen profili tedavi ve takip yaklaşımlarını da değiştirmiştir. 2000'li yıllardan önceki standart yaklaşım total tiroidektomi ile birlikte sıklıkla boyun diseksiyonu, radyoaktif iyot (RAİ) remnant ablasyonu ve serum tiroglobulin (Tg) ölçümü ile takibi içermektedir. Günümüzde seçilmiş vakalarda lobektomi, RAİ vermeme veya aktif takip yapma gibi daha konservatif yaklaşımlar giderek artmaktadır (5-7). Bu değişim yeni görüntüleme tekniklerinin kullanılmasıyla daha da hızlanmıştır. Geçmişte total tiroidektomiye takiben RAİ tedavisi gibi agresif tedavilerin sık kullanılması, postoperatif takipte tüm vücut tarama (TVT) ile Tg ölçümünün tanısal performansının artmasını sağlamıştır. Ancak, US takibine güvenin artmasıyla bu kısıtlamalar azalmış, klinisyenler DTK'da daha bireyselleştirilmiş tedavileri tercih eder hale gelmişlerdir.

DTK'lı hastaların tedavi sonrası takibinin başlıca hedefi persistan ya da rekürren kanseri zamanında tesbit ve etkin tedavi etmektir. Bu nedenle hastalık nüksü olmayan vakaların belirlenip daha az yoğun takip yapılmasının önemi giderek artmaktadır. Bu bölümde DTK'lı hastaların takibinde US, BT ve MRG tekniklerinin kullanımı, benign ve malign santral boyun kompartmanı nodülleri ve servikal lenf nodlarının sonografik özellikleri konuları özetlenmiştir.

## Servikal US

US, metastatik hastalık varlığını tespit etmede en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. DTK nüks veya metastazlarının % 60-75 oranında servikal lenf nodlarında veya daha nadir olarak tiroid yatağında görülmesi servikal US'nin önemini artırmaktadır (8). US, lezyonun boyutu, şekli, yapısı ve vaskülaritesi hakkında doğru bilgi sağlar ve herhangi bir radyasyon tehlikesi içermez (9,10). Servikal US'nin tanısal etkinliği TVT ya da Tg ölçümü gibi, lezyonun RAİ duyarlılığından veya anti-Tg Ab mevcudiyetinden etkilenmez (11,12). Bu nedenle takipte boyun US'nin rolü bu hastalarda ve I-131 rezistan rekürren hastalığı olanlarda daha da önemlidir.

## US Tekniği

Servikal US'de ideal olarak aksial çözünürlüğü en üst düzeye çıkarmak için, yüksek frekanslı lineer bir prob [en az 3.5 santimetre (cm) veya daha fazla yer kaplayan, en az 12 MHz] kullanılmalıdır. Prob değişken frekans ayarlarına sahip olmalıdır, böylece daha derin alanların incelemesi için düşük frekanslar (8 MHz veya 10 MHz) kullanılabilir. Yüksek frekanslı problar ( $\geq 10$  MHz), DTK'lı hastalarda servikal metastazların saptanmasında oldukça hassastır (13,14). Avrupa Tiroid Birliği (ETA) tiroid kanseri takibinde gri skala görüntüleme için en az 12 MHz değişken frekanslı prob kullanılmasını önermektedir (15). Renkli doppler görüntüleme, 800 Hz düşük titreşim frekansı ve düşük duvar filtre ayarları kullanılması, erken metastatik lenf nodlarının periferindeki ve normal hilusdaki düşük akımlı kanlanmanın saptanması için uygundur.

Servikal lenf nodlarının anatomik lokalizasyonlarının tanımlanmasında genellikle boyun diseksiyonunda kullanılan terminoloji ve sınıflandırma kullanılmaktadır (15). Seviye 1, submental ve submandibular lenf nodlarını içerir. Sınırlarını üstte mandibula, arkada stilohipoid kası ve karşıda digastrik kasın anterior bölümü oluşturur. Seviye 2, 3 ve 4 lenf nodları juguler zincir boyunca yer alır ve sınırlarını anteromedialde seviye 6, lateralde ise sternokleidomastoid kasının posterior

kenarı oluşturur. Seviye 3'ü üstte hyoid kemik, altta ise krikoid kartilaj sınırlandırır. Seviye 3'ün üstü seviye 2, altı ise seviye 4 olarak adlandırılır. Seviye 5, sternokleidomastoid kası lateral kenarı ile trapezius kası arasında kalan spinal aksesuar, transvers servikal ve supraklavikular lenf nodlarından oluşur. Seviye 6 ise tiroid bezi ile birlikte çevresindeki lenf nodlarını içerir ve yukarıda hyoid kemik, altta brakiosefalik arter ve lateralde karotis kılıfı ile sınırlanır (Resim 1).

ETA, servikal US'nin deneyimli bir operatör tarafından, hastanın boynu uzatılmış olarak yapılmasını önermektedir (15). Bu pozisyon aşağı yerleşimli seviye 6 (santral seviye) ve seviye 4 lenf nodlarının görüntülenebilirliğini en üst düzeye çıkarır. Lateral ve santral servikal kompartmanlar transvers planda değerlendirilmeli ve anormallik tespit edildiğinde longitudinal planda görüntülenmelidir. Transvers planda tarama boynun üst kısmından klavikülalara kadar seviye 2 ile 6 arasında içermelidir. Tüm seviyeler ayrı ayrı taranmalıdır. Üst mediasteni değerlendirmek için prob sternal

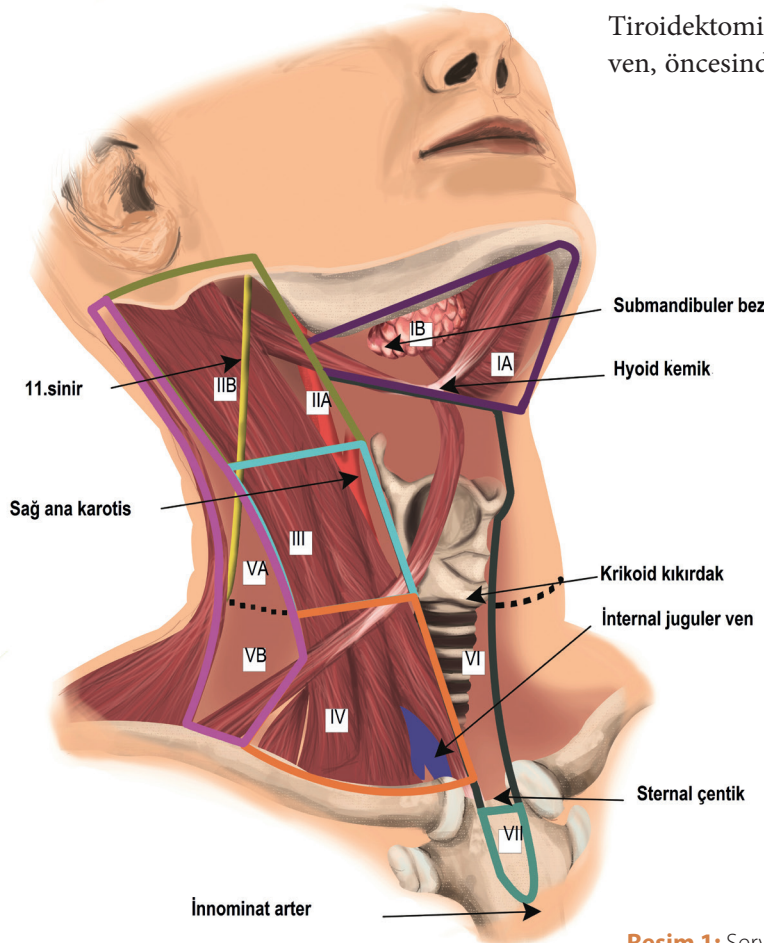
çentikte aşağı doğru açılabilir. Sternal çentikten brakiosefalik (innominate) artere kadar olan bölge seviye 7 olarak da tanımlanabilir. Lenf nodlarının anatomik lokalizasyonunun tam olarak belirtilebilmesi için için hastanın boynunun nötr pozisyonda olması gerekir. Ayrıca, hastanın başı yana döndürülerek trakeo-özofageal aralığın değerlendirilmesi kolaylaştırılabilir (15).

Servikal US'de tiroid yatağı ve tüm lenf nodu kompartmanları değerlendirilmeli, anormal lezyonların ve lenf nodlarının seviyesi, 3 boyutta büyüklüğü, yoğunluğu, ekojenitesi, kalsifikasyon varlığı ve doppler US bulguları, şüpheli olup olmadığı raporlarda belirtilmelidir (15).

## Santral Kompartmanın Değerlendirilmesi

### Santral Boyunda Normal Bulgular ve Benign Değişiklikler

Tiroid yatağı ve paratrakeal/ paraözofageal nodları içeren santral kompartman başlıca trakea ve karotis arterler arasındaki alandan oluşur. Tiroidektomi sonrası karotis arter ve juguler ven, öncesinde tiroid bezinin bulunduğu boşluğa

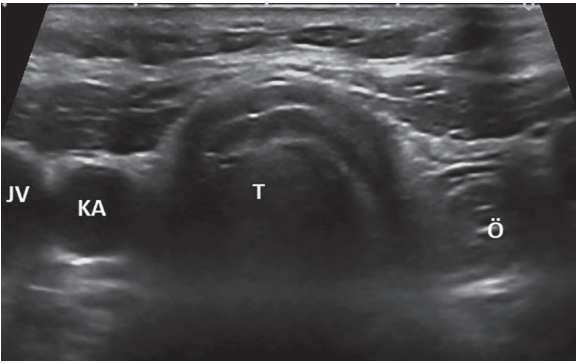


Resim 1: Servikal lenf nodlarının anatomik lokalizasyonu

doğru mediale kayar (16). Sağ karotis arter trakeanın hemen yanında uzanır, sol karotis arter özofagusun lateral kenarında bulunur (16). Normalde postoperatif tiroid yatağı fibröz ve yağlı konnektif dokuya bağlı olarak uniform ekojenik görünümündedir (17). Sol tiroid yatağı genellikle özofagus tarafından işgal edilir (Şekil 1).

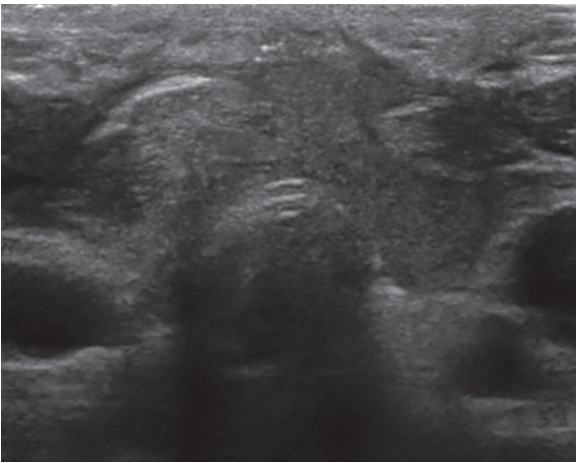
Tiroid yatağının değerlendirilmesi postoperatif ilk 3 ayda zordur (15). Bu süre içinde çok sayıda genişlemiş, malign olmayan lenf nodları, ödematöz veya enflamatuar postoperatif değişiklikler görülebilir (Şekil 2).

Tiroid yatağındaki küçük remnantlar genellikle izoekoik ve oval lezyonlar olarak görülebilir. Tiroid yatağı ters üçgen şeklinde hiperekoik bir alan olarak ortaya çıkar (18). Tiroid yatağındaki hipoekoik bir lezyon persistan / rekürren hastalık şüphesini artırır. Tiroid yatağında longitudinal



**Şekil 1:** Postoperatif tiroid yatağı (JV: Juguler ven, KA: Karotis Arter, T: Trakea, Ö: özofagus)

(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)



**Şekil 2:** Tiroid yatağında postoperatif erken dönemde ödematöz veya enflamatuar değişiklikler

(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)

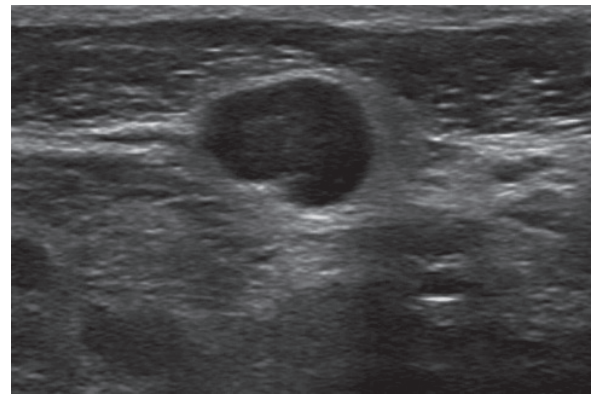
kesitte, etraf dokuya paralel lineer iç ekolar içeren nodüller muhtemelen postoperatif granülasyon dokusuna bağlıdır. Bu sonografik görünüm %100 benigniteye işaret eder (17). Tiroid yatağındaki benign lezyonların neden olduğu nodüller postoperatif fibrozis, stüre bağlı granülom, reaktif lenf nodları veya paratiroid adenomuna bağlı olabilir(16).

### Santral Boyunda Malignite İçin Şüpheli Özellikler

Tiroid yatağı veya santral bölgedeki malign lezyonlar, tiroid yatağı nüksü veya seviye 6 lenf nodlarındaki rekürrense bağlı olabilir. Bu iki durumun ayrımı patolog tarafından tümör hücreleri etrafında sadece lenfoid hücrelerin görülmesiyle yapılabilir (16). Tümör hücrelerinin etrafında lenfoid hücrelerin görülmesi lenf nodu metastazına işaret eder.

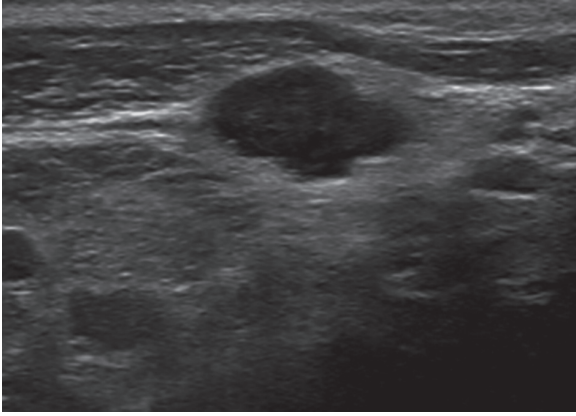
Tiroid yatağındaki lezyonun longitudinal planda ovoid şekilde, transvers planda ise boyunun genişliğinden daha fazla olması, hipoekoik görünümde olması, mikrokalsifikasyonlar ve kistik komponentler içermesi, kenarlarının düzensiz olması ve vaskülarizasyonunun artmış olması şüpheli bir lezyon olduğunu düşündürür (18,19) (Şekil 3 ve Şekil 4).

ETA, tiroid yatağındaki bir kitlenin hipoekoikse ve / veya kistik bir bileşeni, kalsifikasyonları, düzensiz bir şekli veya düzensiz sınırları varsa veya vaskülarizasyonu arttıysa şüpheli olduğunu belirtmiştir (15).



**Şekil 3:** Tiroid yatağında hipoekoik malignite şüphesi bulunan nodüler lezyon

(Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)



**Şekil 4:** Tiroid yatağında ovoid, hipoeoik ve düzensiz kenarlı malignite şüphesi bulunan nodüler lezyon (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)

Postoperatif tiroid yatağında tesbit edilen hipoeoik kitle rekürrensi düşündürür ve doğrulamak için biopsi önerilir (17). Ancak lokal tümör rekürrensini destekleyici klinik ya da laboratuvar bulgular yoksa tiroid yatağındaki anormal görüntüye acil biyopsi yapmak yerine US ile takip de yapılabilir (17).

### Servikal Lenf Nodlarının Değerlendirilmesi

US'de saptanabilen normal lenf nodlarının sayısı bireyler arasında oldukça değişiklik gösterir ve yaşla birlikte azalır. Normal lenf nodlarının % 28,6- % 87'sinde hilus, yaklaşık 2/3'de de hiler vaskülarizasyon görülür (20-23). Bazen gri skala US ile hilus görülmeyebilir ancak hiler vaskülarizasyonu nedeniyle renkli doppler US ile görülebilir. Hilusun ya da hiler vaskülarizasyonun yokluğu önemli değilken, normal bir hilus varlığı malignite şüphesini hemen hemen ortadan kaldırır. Periferik vaskülarizasyon benign lenf nodlarının % 18'inde görülür (20-23).

Uzun aks zayıf prognostik değere sahiptir ve sadece kısa aks veya Steinkamp'ın oranı [uzun/kısa çap (L / S)] dikkate alınmalıdır (24). Kısa aks çapının seviye 2'de 8 mm'den, seviye 3, 4 ve 6'da 5 mm'den daha büyük olması malignite şüphesini artırır. Normalde lenf nodları ovaldir, ancak % 36'sında yuvarlak şekil (L / S oranı <2) görülebilir (20-23, 25).

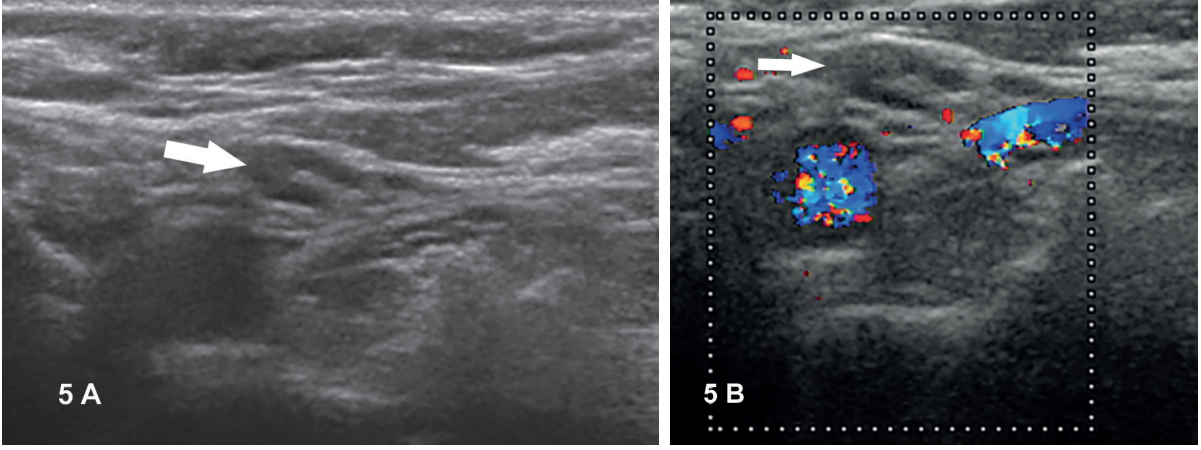
Malign lenf nodları belirlenmeye çalışılırken lokalizasyona dikkat etmek gerekir. Metastatik lenf nodlarının yaklaşık yarısı seviye 3 ve 4'de ve diğer yarısı seviye 6'dadır. Unilateral servikal metastazlar sıklıkla başlangıç tiroid tümörü ile aynı tarafta bulunur. Ayrıca lenf nodu metastazlarının % 16'sı bilateral görülebilir (26). Metastatik lenf nodlarını belirlemede elastosonografi deneyimi yetersizdir. Bildirilen iki çalışmada sensitivite % 83-85 ve spesifite % 98-100 saptanmıştır (27,28).

Servikal lenf nodları görünümüne göre normal, indetermine ve malignite için şüpheli şekilde sınıflandırılabilir (21-23, 25) (Tablo 1).

Tablo 1	Servikal Lenf Nodlarının Sınıflandırılması
Normal	Hilus korunmuş Oval şekilli Normal boyutta Vaskülarizasyonu yok ya da hiler vaskülarizasyonu var Diğer şüpheli US bulguları yok
İndetermine	Hilus yokluğu ve aşağıdakilerden en az 1 tanesinin bulunması Yuvarlak şekil Artmış kısa aks (seviye 2'de $\geq 8$ mm ve seviye 3 ve 4'de $\geq 5$ mm) Artmış santral vaskülarizasyon
Malignite şüphesi	Aşağıdakilerden en az 1 tanesinin bulunması Mikrokalsifikasyonlar Parsiyel kistik görünüm Periferik veya diffüz artmış vaskülarizasyon Tiroide benzer hiperekoik doku

### Normal Lenf Nodu

Servikal lenf nodu normal boyuttaysa, hilus korunmuşsa, oval şekilliye, vaskülarizasyonu yoksa ya da hiler vaskülarizasyonu varsa ve diğer şüpheli US bulguları (mikrokalsifikasyonlar, parsiyel kistik görünüm, periferik veya diffüz artmış vaskülarizasyon, tiroide benzer hiperekoik doku) yoksa normal lenf nodu olarak kabul edilir (Şekil 5).



**Şekil 5:** Oval şekilli, ekojen hiluslu (5A) ve dopler US'de vaskülarizasyon izlenmeyen (5B) normal lenf nodu (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)

Ekojenik hiluslu lenf nodları tipik olarak benign olup oval ya da silindirik olabilir. Ekojenik merkez yağlı hilustan oluşur. Normal lenf nodları ve reaktif hiperplastik lenf nodları uzamış şekilde ve yanındaki yağ dokusu ile devam eden belirgin ekojenik hilusla karakterizedir. Özellikle 5 mm'den küçük nodlarda ekojenik yağlı hilus görülmeyebilir.

### İndetermine

Lenf nodunda hilus yokluğunda yuvarlak şekil, artmış kısa aks (seviye 2'de  $\geq 8$  mm ve seviye 3ve 4'de  $\geq 5$  mm) ve artmış santral vaskülarizasyondan herhangi birisi gözleniyorsa bu lenf nodu indetermine olarak sınıflandırılır.

### Malignite Şüphesi

Lenf nodunda mikrokalsifikasyonlar, parsiyel kistik görünüm, periferik veya diffüz artmış vaskülarizasyon veya tiroide benzer hiperekoik dokudan herhangi birinin varlığı o lenf nodunda malignite şüphesini oluşturur (Şekil 6 ve Şekil 7).

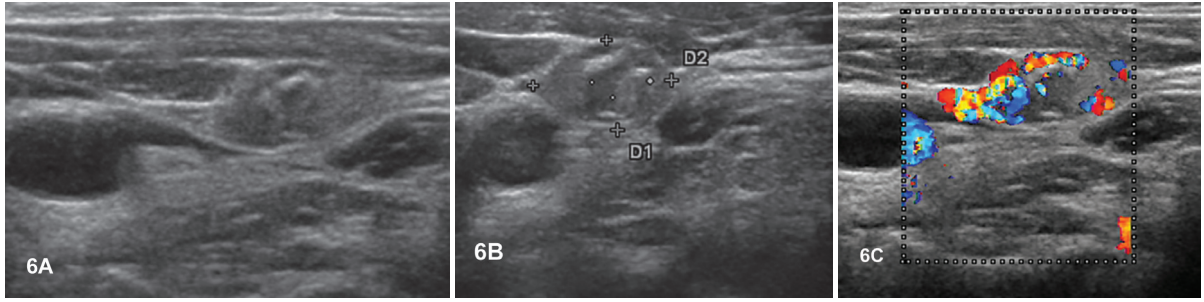
ETA, normal bir hilusu olup, şüpheli özellikleri olmayan lenf nodunun, çok yüksek olasılıkla normal olarak kabul edilebileceğini, kistik alanları, mikrokalsifikasyonları veya periferik vaskülarizasyonu olan lenf nodlarının ise şüpheli olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmektedir (15).

Metastatik lenf nodları genellikle hipoeikoiktir. Ancak PTK'daki metastatik lenf nodları

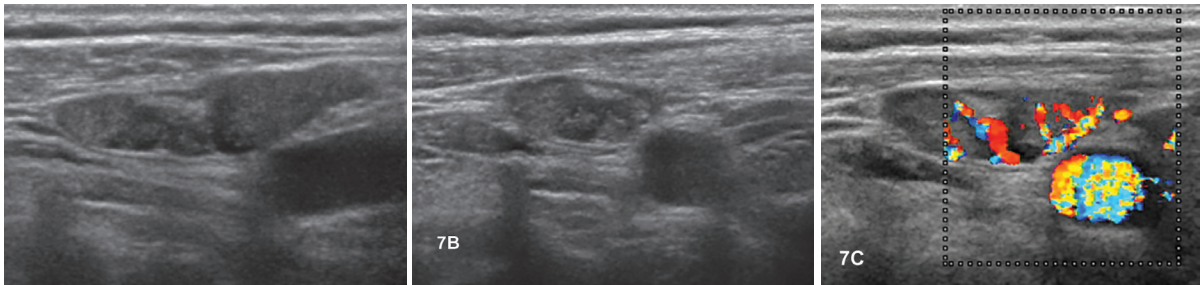
hiperekoik de olabilir. Bu durum Tg birikimine bağlıdır (29). Metastatik lenf nodlarında kalsifikasyon genellikle nadir görülse de, PTK'ya bağlı metastazlarda sıklıkla (29). Hiler damarlara ulaşmayan periferik kanlanma veya periferik ve hiler vaskülarite kombinasyonu gösteren lenf nodlarında malignite şüphesi yüksektir. Bu periferik veya kapsüler damarlar tümör hücrelerinden salınan proangiogenetik faktörlere bağlı olarak gelişirler (29). Bu özelliklerden, Lebolleux ve arkadaşları kistik oluşumları ve punktat kalsifikasyonları % 100 maligniteye spesifik bildirmişler, ancak duyarlılığını düşük (% 46 ve % 11) bulmuşlardır. Aynı çalışmada en iyi duyarlılık ve özgüllüğe sahip (% 86 ve % 82) sonografik özellik intranodal vaskülarizasyon bulunmuştur (21). Machado ve arkadaşları ise metastatik lenf nodunun belirlenmesinde boyut ( $\geq 1.1$  cm) ve hipoeikojenite birlikteliğinin en iyi belirleyici olduğunu saptamışlardır (30).

### Venler, Subkutan Dokular ve/veya Kaslardaki Rekürrens Değerlendirilmesi

Subkutan doku ve / veya kaslardaki tiroid kanseri rekürrensleri irregüler kenarları olan, doppler US kullanıldığında vaskülarizasyonları saptanan solid doku alanları olarak görünür. Tiroid malignitesine bağlı olarak tiroid venlerinde veya internal juguler venlerde tümör trombüsü görülebilir (31, 32).



**Şekil 6:** Papiller tiroid kanserli bir vakada metastatik servikal lenf nodu. **6A/6B:** Tiroide benzer hiperekoik görünüm, makrokalsifikasyonlar ve kistik alanlar, **6C:** Dopler US'de metastatik lenf nodunda artmış periferik vaskülarizasyon (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)



**Şekil 7:** **7A/7B:** Papiller tiroid kanserli bir vakada parsiyel kistik yapı içeren, tiroide benzer hiperekoik görünümde metastatik servikal lenf nodu, **7C:** Dopler US'de metastatik lenf nodunda diffüz artmış vaskülarizasyon (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği arşivinden alınmıştır)

## DTK Takibinde US Zamanlaması

DTK'lı hastalarda total tiroidektomi sonrası uygun US takip aralığı hala belirsizdir. Klinisyenler ve kurumlar US takibi için farklı aralıkları kullanmaktadırlar. Son zamanlarda bildirilen bir çalışmada, papiller tiroid mikrokarsinomlu hastalarda lobektomi sonrası erken dönemde kısa aralıklarla rutin US takibinin gereksiz olabileceği belirtilmiştir (33). PTK'lı hastalarda servikal nodal rekürrens genellikle cerrahiden sonraki ilk 3-4 yıl içinde tespit edilir (34). Park ve arkadaşları çalışmalarında, total tiroidektomi yapılan 525 PTK'lı hastada rekürrens ve persistansı belirlemek için uygun US takip aralığı ve US sayısını değerlendirmişler ve hastaların çoğunda rekürrenslerin ilk 1-2 yıl içinde, genellikle de 1. veya 2. US takibinde tespit edildiğini (2 hastada  $\leq$  8 ay, 21 hastada 10-23 ay, 8 hastada  $\geq$  25 ay) saptamışlardır. Bu nedenle 1-2 yıl aralıklarla yapılan takibin fazla olduğunu belirtmişlerdir (35).

ATA, servikal US'yi, cerrahiye takiben, tiroid yatağını, santral ve lateral servikal lenf nodu kompartmanlarını değerlendirmek için 6-12. ayda ve

daha sonra hastanın rekürren hastalık riskine ve Tg durumuna bağlı olarak periyodik yapılmasını önerir (7).

ETA servikal US endikasyonları için aşağıdaki önerileri sunmuştur (15).

- Total tiroidektomi sonrası, ablasyon sırasında (cerrahiden 1-3 ay sonra), eğer kanser histolojide insidental olarak tespit edildiye, herhangi bir lenf nodu metastazı varlığını tespit edecek ayrıntılı preoperatif US mevcut değilse (36,37), postablasyon taramalarda tiroid yatağı dışında belirgin aktivite tespit edilmişse veya preablasyon Tg değerleri, postablasyon taramasında görülen kalıntı tiroid dokusu hacmi göz önüne alındığında (yani TSH > 30 mIU/L olduğunda) beklenenden oldukça yüksekse, lateral kompartmanı kontrol etmek için US mutlaka yapılmalıdır.
- Özofagusa ve / veya trakeaya uzanım gösteren pT4 tümörler, R1 evre (mikroskopik residü tümör varlığı) için, RAI tedavisinden 3 ay sonra US veya diğer görüntüleme yöntemleriyle [servikotorakal BT, 18- florodeoksiglukoz



(FDG) PET, MRG] tümör yayılımının ve/ veya persistansının yeniden değerlendirilmesi önerilir (38).

- c. İlk tedaviden 6 ile 12 ay sonraki değerlendirme en önemlisidir ve klinisyenin rekürrens riskini ve başlangıç tedavisinin etkisini değerlendirmesini sağlar. Bu dönemde US zorunludur ve başlangıç risk değerlendirilmesine bakılmaksızın serum bazal (ultrasensitif yöntemler kullanılarak) veya uyarılmış Tg düzeyleri değerlendirilmelidir. RAİ ablasyonu yapılmayan çok düşük riskli hastalara (L-tiroksin tedavisi sırasında) ve RAİ ile tedavi edilen düşük/ yüksek riskli hastalara (L-tiroksin tedavisi sırasında veya rekombinant tirootropin (TSH) stimülasyonu ile bakılan Tg ölçümü ile birlikte) tiroid yatağını, santral ve lateral servikal lenf nodu kompartmanlarını incelemek için servikal US yapılmalıdır (39,40).
- d. 1-5 yıllık takip sırasında, postoperatif 6-12 aylardaki yeni risk sınıflandırmasına göre (41), eğer Tg saptanamazsa (anti-Tg Ab negatif hastalarda) ve US normalse, çok düşük riskli ve düşük riskli hastalarda persistan veya rekürren hastalık riski çok düşüktür ve bu nedenle yıllık US gerekli değildir (42). Yüksek riskli hastalar için, bireysel hasta özelliklerine, pTNM evrelemesine, serum Tg seviyesine ve yeniden değerlendirme sonuçlarına bağlı olarak yıllık servikal US önerilmektedir (39). Serum Tg ve servikal US sonuçları arasında tutarsızlık olması durumunda diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (servikotorasik BT, MRG, 18-FDG PET) (43).
- e. 5 yıldan sonra ise çok düşük riskli ve düşük riskli hastalar için, ilk takip periyodunda herhangi bir klinik, US veya biyokimyasal anormallik gösterilmediyse, düzenli US önerilmemektedir. İlk tedaviden sonra bazal ultrasensitif serum Tg ile birlikte 5-7. yıllarda son US taraması yapılabilir (38,44). Yüksek riskli hastalar için, postoperatif 5. yılda ikinci bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır ve US ile kombine bazal ve/veya uyarılmış serum Tg ölçümleri risk değerlendirmesinin sonuçlarına bağlı olarak yıllık devam edilebilir.
- f. Lobektomi yapılan hastalarda ise serum Tg düzeyinin sınırlı faydası olduğu için servikal

US temel monitorizasyon aracıdır (45). İlk US cerrahiden 6-12 ay sonra ve daha sonra düzenli olarak 2-3 yıl aralıklarla önerilmektedir.

DTK'lı hastaların takiplerinde servikal US en yaygın yöntem olmasına rağmen operatör bağımlı olması ve sensitivitesinin düşük olması dezavantajıdır (46,47). Son zamanlarda bildirilen bir çalışmada nodal metastazların tanısı için US'nin sitoloji ve serum Tg düzeyi ile birlikte yorumlanması gerektiği bildirilmiştir (48). Düşük ve orta riskli hastalarda, saptanamayan serum Tg'si olanlarda lenf nodu rekürrens riskinin düşük olduğu (< % 2), saptanabilir / yükselmiş serum Tg düzeyi olanlarda bu oranın çok daha yüksek olduğu belirtilmektedir (7). Bununla birlikte, lenf nodu metastazı olan hastaların % 10-% 20'sinde, özellikle de agresif veya kötü diferansiye histolojik alt tipleri olan hastalarda tespit edilemeyen serum Tg düzeyleri görülebilir. Aslında, 1 g neoplastik tiroid dokusu, L-tiroksin tedavisi sırasında serum Tg'sini ~ 1 ng / mL, TSH stimülasyonunu takiben yaklaşık 2-10 ng/mL artırır (49,50). Servikal US, serum Tg'si düşük veya saptanamayan hastalarda 2-3 mm çapına kadar küçük lenf nodlarını tespit edebilir, fakat lenf nodlarının erken tespitinin (<8-10 mm iken) faydası gösterilmemiştir (7).

US bulgularının benign ve malign lezyonları ayırmadaki özgülüğü, US rehberliğinde ince iğne aspirasyonu (İİA) ve/veya iğne yıkama sıvısında Tg ölçümü ile artar (51,52). Yine de mevcut eğilim biyopsinin daha ihtiyatlı kullanımıdır (7). Kararlar lezyon büyüklüğü ve/veya büyüme hızına göre alınmalıdır. Vakaların en az % 30'unda patolojik olarak doğrulanmış metastazların reoperasyonu hastalığı eradike edemez. Ayrıca sinir kesisi, hipoparatiroidizm ve trakea ya da özofagus hasarı gibi ciddi ve kalıcı komplikasyonlar için artmış risk taşır (53,54). ATA, pozitif sonuç tedaviyi değiştirecekse, en küçük çapı  $\geq 8-10$ mm olan US şüpheli lenf nodlarına, sitoloji ile birlikte iğne yıkama sıvısından Tg ölçümü için biyopsi yapılmasını, en küçük çapı 8-10 mm'den daha küçük şüpheli lenf nodlarına ise biyopsi yapılmadan takip edilebileceğini, eğer büyüme olursa veya lenf nodu hayati yapıları tehdit ediyorsa, İİA veya müdahale düşünülebileceğini belirtmiştir (7). Lenf nodu metastazı durumlarında, aspirat sıvısındaki Tg konsantrasyonu genellikle yükselir (> 10 ng/

mL) ve bu seviyenin üzerindeki konsantrasyonlar oldukça şüphelidir (55,56). Aspirat sıvısındaki Tg konsantrasyonu 1 ila 10 ng/mL arasında ise malignite için orta derecede şüphelidir ve bu hastalarda aspirat sıvısı ve serum Tg ölçümlerinin karşılaştırılması düşünülmelidir. Ayrıca, şüpheli US bulguları nedeniyle yapılan İİA biyopsilerinin (İİAB) yaklaşık yarısı benignedir ve bu da İİAB için hasta seçiminin önemini göstermektedir (55,56). Bu nedenle şüpheli olmayan küçük lenf nodları (en küçük çapı <8-10 mm) US ile izlenebilir.

## Kesitsel Görüntülemeler

Kesitsel görüntüleme çalışmaları, BT ve MRG taramalarını içermektedir. Her ikisi de yüksek hassasiyetle anatomik lokalizasyona ve hastalık odaklarının ölçülmesine izin verir ve özellikle geniş lokal hastalığı veya uzak metastazları olan hastalarda tümör yükünü değerlendirmek için kullanışlıdır. Kesitsel görüntüleme yöntemlerinin kullanımını destekleyen kanıtlar, büyük ölçüde diğer solid tümörlerle olan deneyimlerden kaynaklanmaktadır ve tiroid kanserinde spesifik kullanımlarına ilişkin veriler sınırlıdır.

## BT

BT taramasının anatomik çözünürlüğü, hastalık odaklarının hassas şekilde lokalizasyonuna izin verecek kadar yüksektir ve diğer ikinci basamak çalışmalarla karşılaştırıldığında, uygunluk, maliyet ve muayene süreleri açısından belirgin avantajlar sunar. BT, lenf nodlarını ve etrafındaki dokuları ayrıntılı olarak gözlemlemeye yardımcı olur, lenf nodunun boyutu, yapısı ve yeri hakkında doğru bilgi verir. US ile karşılaştırıldığında daha az operatöre bağımlıdır.

BT, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinoması olan hastalardaki servikal lenf nodu metastazlarının saptanması için sıklıkla önerilen ilk yöntemdir ve boyun ve mediasteninin değerlendirilmesi için kontrast madde enjeksiyonu zorunludur (57). Akciğerler kontrastsız yüksek çözünürlüklü BT ile incelenebilir (7), ancak iyot içeren kontrast ile tarama mediasteninin araştırılması için en iyisidir. İyot içerikli kontrast maddelerin kullanımı, RAİ tutulumunu bozabileceği endişesi nedeniyle DTK'lı hastalarda genellikle kısıtlanır (58). Bu

nedenle preopeatif dönemde servikal lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesi için kontrastlı BT genellikle tercih edilmez. Buna karşılık, son zamanlarda bildirilen çalışmalarda pek çok hasta da iyotun 4-8 haftada temizlendiği gösterilmiş ve kontrastlı BT çekilenlerde RAİ tedavisinin geciktirilmesine gerek olmadığı belirtilmiştir (59-61). Bir endişe varsa, düşük iyotlu diyet ve RAİ testine veya tedavisine başlamadan önce üriner iyot düzeyinin yüksek olmadığından emin olmak için rastgele idrar iyotu (ve kreatinin) ölçülebilir.

Kontrast kullanılarak yapılan BT'yi içeren aksiyal görüntüleme, nodal değerlendirmeye ilaveten lokal rekkürren invaziv hastalığın ve damarlarla olan ilişkinin değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Bu hastalar ses kısıklığı, laringeal muayenede vokal kord paralizisi, progresif disfaji veya çevre yapılar kitle fiksasyonu, stridor veya hemoptizi de dahil olmak üzere solunum semptomları ve lezyonda hızlı progresyon / genişleme ile başvurabilirler. Bu tür lezyonlar sadece US ile tam olarak değerlendirilmezler ve kontrast madde ile aksiyal BT gerekir.

DTK takibinde, boyun US veya RAİ görüntülemesinde hastalık delili yoksa ve yükselmiş veya yükselen Tg veya anti-Tg Ab olan hastalarda, boyun ve göğsün BT görüntülenmesi düşünülmelidir. Pozitif anatomik görüntüleme sıklığı, 10 ng / mL'nin üzerindeki yüksek serum Tg seviyelerinde artar. Revizyon cerrahisi düşünülmeden önce, muhtemel rekkürren boyun hedefleri, US veya 18 FDG-PET BT ile birlikte spiral aksiyal BT veya RAİ görüntüleme gibi yüksek rezolüsyonlu radyografik anatomik çalışmalar ile tanımlanmalı ve mutlaka dikkatli bir şekilde yeterli preoperatif haritalama ve kesin cerrahi lokalizasyon belirlenmelidir (7) (Şekil 8).

ATA, boynun intravenöz (iv) kontrast madde kullanılarak BT, MRI ile yapılan kesitsel incelemeyi; a) US'un tam olarak hastalığı tarif edemediği büyük ve yaygın olarak dağılmış rekkürren nodüller hastalıkta, b) bütünüyle değerlendirilmesi gereken potansiyel aerodigestif trakt invazyonu olan muhtemel invaziv rekkürren hastalık değerlendirilmesinde veya c) boyun US'sinin olası boyun nodal hastalığının görüntülenmesinde yetersiz olduğu düşünülüyorsa (yüksek Tg, negatif boyun US) kullanılabileceğini belirtmiştir. Ayrıca

yüksek serum Tg düzeyi (genellikle >10 ng / mL) veya negatif RAİ görüntüleme ile birlikte olsun ya da olmasın artan anti-Tg Ab olan yüksek riskli DTK'lı hastalarda iv kontrastsız (pulmoner parankim görüntüleme) veya iv kontrastlı (mediasteni içerecek şekilde) toraks BT önerilmiştir. Serum Tg yüksek (genelde >10 ng/mL), boyun ve toraks görüntülemesi negatif olup ve bu organlarla ilgili semptomları olan veya TSH-uyarısı ile RAİ tedavisi planlanan (ilaç kesilmesi ile veya rhTSH ile) ve bu sırada tümörde büyümeye bağlı komplikasyon riski bulunan, yüksek riskli DTK'lı hastalarda da beyin MR, iskelet sistemi MR ve / veya abdomen BT veya MR içeren görüntülemeler düşünülmelidir (7).

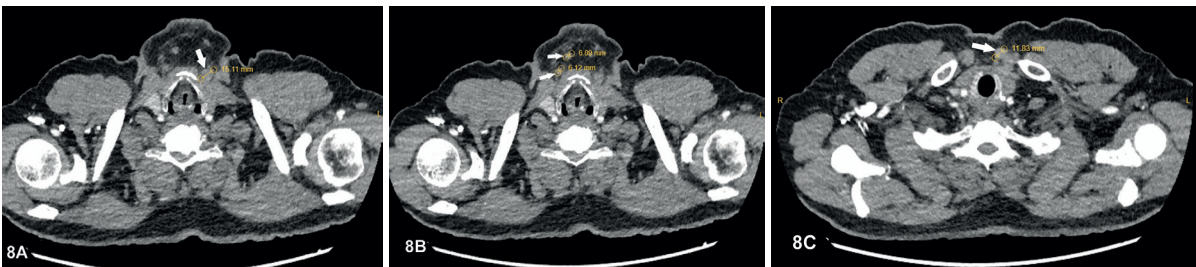
PTK'lı hastalarda, servikal lenf nodu metastazını belirlemede BT'nin tanısal performansı pek çok çalışmada değerlendirilmiştir (62-64). Metastatik lenf nodlarının belirlenmesinde US ve BT'nin birlikte kullanılmasının faydalı olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (65). Wei ve arkadaşları, PTK'lı vakalarda lenf nodu metastazını belirlemede tek başına US'nin sensitivite, spesifite ve doğruluğunun sırasıyla % 77.53, % 75, % 84.06, tek başına BT'nin ise % 67.0, % 60.0, %75.36 olduğunu, ancak US ve BT birlikte kullanıldığında bu oranların % 84.15, % 85.71, % 94.52'lere çıktığını saptamışlardır (65). BT'nin 1 cm'den küçük lenf nodlarında zayıf çözünürlüğe sahip olduğu, bu durumun da BT'nin tanısal etkinliğini düşürebileceği belirtilmektedir (65). Suh ve arkadaşlarının yaptıkları 9 çalışmadan oluşan, 1691 PTK'lı hastanın dahil olduğu metaanalizde servikal lenf nodu metastazını belirlemede BT'nin sensitivite (% 62) ve spesifitesinin (% 87), US'nin sensitivite (% 51) ve spesifitesi (% 91) ile benzer olduğu görülmüş, BT ve US birlikte kullanıldığında sensitivitenin arttığı (% 69), spesifitenin (% 81) değişmediği saptanmıştır (66).

BT görüntülemeyle ilişkili radyasyona maruz kalma, artmış kanser riskiyle ilişkilendirilmiştir (67). Bu risk, DTK hastalarının tedavi sonrası izleminde BT kullanımı ve sıklığı konusunda karar verilirken hastalığının agresifliğine göre tartılmalıdır.

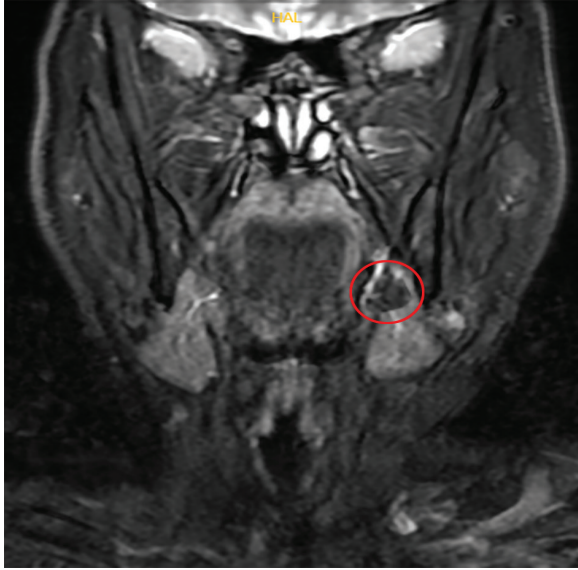
## Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, yumuşak dokuda üstün bir kontrast tutulumu sağlar ve çok planlı görüntülemeye izin verir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülemeler tiroid hastalıkları için oldukça iyi tanısal değere sahiptir. BT'den farklı olarak, MRG'de radyasyona maruz kalma riski yoktur. Kontrast madde olarak gadolinyum enjeksiyonu ile veya enjeksiyon olmadan yapılabilir, iyotlu kontrast madde enjeksiyonu gerektirmez. Özofagus ve / veya trakeal invazyondan şüphelenildiğinde özellikle yararlı olan mükemmel yumuşak doku kontrastı sunar (68,69). MRG, spesifikliğı göreceli olarak düşük olmasına rağmen (% 51), DTK hastalarında metastatik lenfadenopati tespiti için mükemmel hassasiyet (% 95) sunmaktadır (70) (Şekil 9). Özellikle, US'de iyi görülemeyen mediastendeki nodal tutulumu dışlamak için faydalıdır (71). Başlıca eksiklikleri, incelemenin süresi ve hareket artefaktları nedeniyle yanlış negatif bulguların olma olasılığıdır.

Kontrastlı görüntülemelerde kötü belirlenmiş tümör sınırı tümör hücrelerinin etrafındaki kanser olmayan dokuyu infiltre ettiği anlamına gelir. Buna karşılık, iyi belirlenmiş bir sınır agresifliği düşük bir PTK ile uyumludur. Bildirilen bir çalışmada, iyi belirlenmemiş tümör sınırının, servikal lenf nodu metastazı olan PTK'yı tespit etmek için bağımsız bir risk faktörü olduğu (sensitivite % 93,5 ve spesifite %76,6) saptanmıştır (72). Aynı çalışmada metastatik PTK'yı belirlemede bir diğer bağımsız risk faktörünün tiroid kontür



Şekil 8: PTK'lı olguda paratrakeal alanda metastatik lenfadenopatiler (A,B,C)



**Şekil 9:** PTK'lı olguda tiroid kartilaj düzeyinde, strep kaslar üzerinde difüzyon kısıtlılığı izlenen metastatik lenf nodu

protrüzyon bulgusu olduğu ve bunun histopatolojik olarak ekstratiroidal uzanımı ifade eden morfolojik bir bulgu olduğu belirtilmiştir (72).

MR aerodigestif traktın tutulumunu BT'den daha iyi tanımlayabilir (68,69). Bu lezyonları daha iyi tanımlamak için BT'de görülen ya da BT'de şüpheli olarak değerlendirilen lezyonlarda ikinci basamak görüntüleme tekniği olarak sıklıkla kullanılır. Boynun alt kısmında, aerodigestif aksın hareketleri nedeniyle görüntü kalitesi düşebilir (73). Trakea ve özofagusun endoskopisi, US ile birlikte veya US olmadan, aerodigestif trakt invazyonu şüpheli vakalarda intralüminal yayılımın varlığını saptamak için faydalı olabilir. MRG, akciğerdeki mikronodüllerin tespiti için BT'den daha az hassastır.

MRG, tiroid kanseri metastazlarını kemik, beyin veya karaciğerde tanımlamak için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bu lezyonların en çok hedef aldığı kemikler (diğer kanser metastazlarında olduğu gibi) yüksek kan akışına sahip olan omurlar, kaburgalar ve kalçalardır (74). Yumuşak dokudaki yüksek kontrastı, ilik ve

paraosseöz yapılarda (örneğin spinal kanal) 2 milimetrik saptama limiti ile çok kullanışlıdır (75). Tüm vücut MRG, kanser hastalarında kemik metastazlarının saptanmasında % 100 duyarlılık, % 80 özgüllük ve % 96 doğruluk göstermiştir. Ayrıca birden fazla lezyon barındıran hastalarda biraz daha düşük olmasına rağmen duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla % 94, % 76 ve % 91'dir (75). Arka plan vücut sinyal baskısının eklenmesi, kemik metastazı tespiti için MRG'nin doğruluğunu önemli ölçüde artırır ve bu yaklaşımın doğruluğu 23 hastanın dahil olduğu küçük bir kohortta 18F-FDG PET'e (% 94) benzer olduğu kanıtlanmıştır (76).

MRG, solid tümörü olan hastalarda, beyin metastazlarının tespiti için BT'den üstündür çünkü daha yüksek yumuşak doku kontrastı, daha az kemik artefaktı ve daha az kısmi hacim etkisi sağlar. Çoklu beyin lezyonlarının varlığında, BT'de MRG ile saptanan lezyonların yaklaşık % 20'si kaçırılır (77).

DTK metastazlarının yaklaşık % 0.5'i karaciğerde bulunur. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar (78). Kanıta dayalı kılavuzlar, karaciğer metastazlarının BT veya MRG ile tanımlanmasını önermektedir. Veriler DTK'de eksiktir, ancak çoğu endokrin tümörde karaciğer metastazlarını araştırmak için MRG'nin BT'ye tercih edildiği kabul edilir (79,80).

## Sonuç

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri DTK'lı hastaların postoperatif takibinde oldukça önemli role sahiptir. Servikal US, basit, duyarlı ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Servikal US'nin rekürren hastalığı tarif etmede yetersiz kaldığı durumlarda ya da invaziv rekürren hastalık değerlendirilmesinde ya da yüksek serum Tg veya anti-Tg Ab olup servikal US ve RAİ görüntülemesinde hastalık saptanmayan olgularda BT veya MRG klinisyene oldukça değerli bilgiler sağlar.

## Kaynaklar

- Mazzaferrri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American Journal of Medicine* 1994;97(5): 418–28.
- Mazzaferrri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4): 1447–63.
- Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope* 2010; 120(12): 2446–51.
- Sosa JA, Hanna JW, Robinson KA, Lanman RB. Increases in thyroid nodule fine-needle aspirations, operations, and diagnoses of thyroid cancer in the United States. *Surgery* 2013; 154(6): 1420–6.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34(1): 28–35.
- Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010;34(6): 1222–31.
- 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.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338(5):297–306.
- Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237(3):794–800.
- Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97(1):90–6.
- 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):105–12.
- Durante C, Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10): 3059–61.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. 2003 Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 134(6):946–54.
- Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):60–3.
- Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2(3): 147–59.
- Frates MC. Ultrasound in recurrent thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(6):1107–16.
- Lee JH, Lee HK, Lee DH, et al. Ultrasonographic findings of a newly detected nodule on the thyroid bed in postoperative patients for thyroid carcinoma: correlation with the results of ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy. *Clin Imaging* 2007; 31(2):109–13.
- Ko MS, Lee JH, Shong YK, et al. Normal and abnormal sonographic findings at the thyroidectomy sites in postoperative patients with thyroid malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(8):1596–1609.
- Hahn SY, Shin JH, Han BK, et al. Predictive factors related to the recurrence at US-guided fine needle aspiration in postoperative patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;74(2):270–5.
- Kuna SK, Bracic I, Tesic V, et al. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006;25(12):1531–40.
- Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9): 3590–4.
- Park JS, Son KR, Na DG, et al. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(19): 66–72.
- Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, et al. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(1): 38–43.
- Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, et al. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol* 1995;68(807): 266–70.
- do Rosario PW, Fagundes TA, Maia FF, et al. Sonography in the diagnosis of cervical recurrence in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2004;23(7): 915–20.
- Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg* 2004;139(1): 43–5.
- Lyshchik A, Moses R, Barnes SL, et al. Quantitative analysis of tumor vascularity in benign and malignant solid thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 2007;26(6): 837–46.
- Alam F, Naito K, Horiguchi J, et al. Accuracy of sonographic elastography in the differential diagnosis of enlarged cervical lymph nodes: comparison with conventional B-mode sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(2): 604–10.
- Ahuja A and Ying M. Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 2003;58(5): 359–66.
- Machado MR, Tavares MR, Buchpiguel CA, Chammas MC. Ultrasonographic Evaluation of Cervical Lymph Nodes in Thyroid Cancer. *Otolaryngol Head Neck*

- Surg 2017;156(2): 263–71.
31. Kobayashi K, Hirokawa M, Yabuta T, et al. Tumor thrombus of thyroid malignancies in veins: importance of detection by ultrasonography. *Thyroid* 2011;21(5): 527–31.
  32. Marcy PY, Thariat J, Bozec A, et al. Venous obstruction of thyroid malignancy origin: the Antoine Lacasagne institute experience. *World J Surg Oncol* 2009;7:40.
  33. Kim DW. Long-term follow-up ultrasonography after lobectomy in papillary thyroid microcarcinoma patients: a single-center study. *Endocr Res.* 2016;41(3): 213–7.
  34. Durante C, Montesano T, Torlonato M, , et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2): 636–42.
  35. Park HK, Kim DW, Ha TK, et al. Utility of routine ultrasonography follow-up after total thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma: a single-center study. *BMC Med Imaging* 2018;18(1):12
  36. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, et al. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004;70(7):576–580.
  37. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(2):R29–R40.
  38. Leenhardt L, Borson-Chazot F, Calzada M, et al. Good practice guide for cervical ultrasound scan and echo-guided techniques in treating differentiated thyroid cancer of vesicular origin. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72(3): 173– 97.
  39. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11): 1167–214.
  40. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141(5): 489–94.
  41. Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165(3): 441–6.
  42. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(1): 112–9.
  43. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5): 1519–25.
  44. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97(1): 90–6.
  45. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, et al. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004;151(5): 539–48.
  46. Shin JH, Baek HJ, Chung J, et al. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2016; 17: 370–95.
  47. Wu LM, Gu HY, Qu XH, et al. The accuracy of ultrasonography in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81: 1798–805.
  48. Lim JH, Kim DW, Park JY, et al. Ultrasonography, Cytology, and Thyroglobulin Measurement Results of Cervical Nodal Metastasis in Patients With Unclear Papillary Thyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 ;10:395.
  49. Spencer C, Fatemi S, Singer P, et al. Serum basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(6): 587–95.
  50. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12(8): 707–11.
  51. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99(6): 1970–82.
  52. Jeon MJ, Kim WG, Jang EK, et al. Thyroglobulin level in fine-needle aspirates for preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma: two different cutoff values according to serum thyroglobulin level. *Thyroid* 2015;25(4): 410–6.
  53. Lang BH, Lee GC, Ng CP, et al. Evaluating the morbidity and efficacy of reoperative surgery in the central compartment for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 2013;37(12): 2853–9.
  54. Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World Journal of Surgery* 2014;38(3): 645–52.
  55. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, et al. Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11): 4278–81.
  56. Boi F, Baghino G, Atzeni F, et al. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4): 1364–9.
  57. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol* 2009;19(3): 634–42.
  58. Spate VL, Morris JS, Nichols TA, et al. Longitudinal study of iodine in toenails following IV administration of an iodine-containing contrast

- agent. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* 1998;236: 71–7.
59. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. *Thyroid* 2014;24: 872–7.
  60. Ho JD, Tsang JF, Scoggan KA, et al. Urinary iodine clearance following iodinated contrast administration: a comparison of euthyroid and postthyroidectomy subjects. *J Thyroid Res* 2014;2014:580569.
  61. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in postthyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012;22(9): 926–30.
  62. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(3): 402–7.
  63. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck* 2014;36(2):191–202.
  64. Na DK, Choi YJ, Choi SH, et al. Evaluation of cervical lymph node metastasis in thyroid cancer patients using real-time CT-navigated ultrasonography: preliminary study. *Ultrasonography* 2015;34(1):39–44.
  65. Wei Q, Wu D, Luo H, et al. Features of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in ultrasonography and CT and the significance of their combination in the diagnosis and prognosis of lymph node metastasis. *J BUON* 2018;23(4):1041–8.
  66. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Performance of CT in the Preoperative Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis in Patient-swath Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(1):154–61.
  67. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298(3): 317–23.
  68. Wang JC, Takashima S, Takayama F, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2001;177(4): 929–36.
  69. Wang J, Takashima S, Matsushita T, et al. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2003; 27(1):18–25.
  70. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, et al. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2001;111(11 Pt 1): 1905–9.
  71. Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, et al. Cervicomediastinal magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. *Thyroid* 1999;9(6):591–7.
  72. Wang H, Liu K, ren J, et al. Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma for the Prediction of Cervical Central Compartment Lymph Node Metastasis. *J Comput Asist Tomogr* 2019 May 31. doi: 10.1097/RCT.0000000000000883
  73. Shindo ML, Caruana S, Kandil E, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer an American Head and Neck Society consensus statement. *Head Neck* 2014;36(10): 1379–90.
  74. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 2008;15(1): 37–49.
  75. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al. Screening for bone metastases: wholebody MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *European Radiology* 2007;17(4): 939–49.
  76. Sakurai Y, Kawai H, Iwano S, et al. Supplemental value of diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) technique to whole-body magnetic resonance imaging in detection of bone metastases from thyroid cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2013;57(3): 297–305.
  77. Schellinger PD, Meinck HM, Thron A. Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *Journal of Neuro-Oncology* 1999;44(3):275–81.
  78. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, et al. Solitary liver metastasis from Hürthle cell thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004; 27(1): 52–6.
  79. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92(11): 4185–90.
  80. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(1): 70–8.

## Diferansiye Tiroid Kanserinde Pozitron Emisyon Tomografisi Görüntüleme

■ Doç. Dr. Elif ÖZDEMİR

### Özet

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) onkolojik görüntülemelerde önemli yer tutan, tümörlerin hücresel düzeyde fonksiyon ve metabolizmalarını anatomik görüntüleme ile birlikte değerlendirme avantajına sahip bir tanısal modalitedir. En sık kullanılan PET radyofarmasötüğü Flor<sup>18</sup>-floro-deoksi-glukoz (F<sup>18</sup>-FDG) olup; son yıllarda tümör hücrelerini ve metabolizmasını değerlendiren bir kısmı bazı tümörler için spesifik pek çok yeni PET ajanı kullanıma girmiştir. Diferansiye Tiroid Kanselerinde (DTK) F<sup>18</sup>-FDG PET'in en sık kullanım endikasyonu bilateral total tiroidektomi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi sonrasında tiroglobulin yüksekliği olan, iyot negatif hasta grubunda rekürrensini araştırılmasıdır. Ayrıca agresif histolojik tiplerin başlangıç evreleme ve takibi, yüksek riskli hastalarda prognoz belirleme, radyoaktif iyot dirençli hastalığın değerlendirilmesi gibi endikasyonlarla da hasta yönetimine katkı sağlar. DTK hastalarında kullanılan bir diğer radyofarmasötik olan İyot-124 (I<sup>124</sup>) özellikle RAI tedavisi için dozimetri planlamasında kullanılmaktadır. Son yıllarda kullanıma girmiş yeni PET radyofarmasötiklerinin DTK'de rutin kullanımı ile ilgili henüz yeterli klinik çalışma bulunmamakla birlikte, mevcut çalışmaların bulguları özellikle RAI negatif ve F<sup>18</sup>-FDG negatif hastalarda katkılarının olacağı yönündedir.



## Giriş

Pozitron Emisyon Tomografisi onkolojik görüntüleme tümörlerin evrelendirilmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, rezidü tümör veya rekürrens belirlenmesi, uzak metastazların saptanmasında yaygın olarak kullanılan ve önemli prognostik değeri olan bir görüntüleme yöntemidir (1). Günümüzde kullanılan modern PET sistemleri, Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR) sistemleri ile aynı cihaz üzerinde birleştirilmiş olup; bu hibrit sistemler fonksiyonel görüntüleme ile anatomik görüntülemeyi birlikte değerlendirme imkanı ile tanılabilirliği arttırmaktadır. PET görüntüleme F<sup>18</sup>, C<sup>11</sup>, N<sup>13</sup>, O<sup>15</sup>, I<sup>124</sup> gibi kısa yarı ömürlü pozitron emisyonu yapan radyoizotoplar doğrudan veya biyolojik taşıyıcı moleküller ile işaretlenerek kullanılırlar. En sık kullanılan PET radyofarmasötüğü bir glukoz analogu olan Flor<sup>18</sup>-floro-deoksi-glukoz (F<sup>18</sup>-FDG) günümüzde onkolojik görüntülemenin temeli olan önemli bir tanılabilir ve prognostik ajandır. Diferansiye tiroid kanserlerinde de en sık kullanılan PET radyofarmasötüğü F<sup>18</sup>-FDG olmakla birlikte; tiroid kanseri için spesifik bir radyonüklid olan I<sup>124</sup> ile PET görüntüleme özellikle dozimetri konusundaki katkısıyla bu hasta grubunda kullanılmaktadır (2). Son yıllarda bu iki radyofarmasötüğe ek olarak somatostatin reseptörlerini hedefleyen Galyum-68 (Ga<sup>68</sup>) işaretli somatostatin analogları, F<sup>18</sup>-kolin, Ga<sup>68</sup> işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) gibi diğer PET radyofarmasötükleri ile de DTK hastalarında PET görüntülemenin rolü değerlendirilmekte olup; klinik çalışmalar sürmektedir (3,4,5).

## 1. Diferansiye Tiroid Kanserinde F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme

### Genel Prensipler

Alman bilim adamı Otto Warburg 1920'li yıllarda yaptığı çalışmalarla kanser hücrelerinin normal hücrelere göre daha fazla glukoz kullandığını göstermiş olup; bu çalışmaları ile 1931 yılında Nobel Ödülü'nü almıştır (6). Tümör hücrelerinde glukoz taşıyıcıların (GLUT) ve heksokinaz enzim düzeylerinin yüksekliği ile ilişkili bu durum

'Warburg Etkisi' olarak adlandırılmaktadır (7). Bu etki onkolojik hastalarda PET görüntüleme F<sup>18</sup>-FDG kullanımının da temelini oluşturmaktadır. Glukoz taşıyıcıların ve glikolitik enzimlerin artmış ekspresyonu tümörlerin biyolojik davranışının agresifliği ile direkt korelasyon göstermekte olup; tiroid kanserinde de bu etki bilinmektedir (8). Tiroid kanser hücrelerinde glukoz taşıyıcılarından GLUT-1 ve GLUT-3'ün kuvvetli ekspresyonu izlenmektedir. Glukoz taşıyıcılarından GLUT-1'in folliküler adenomların %0-10'u, papiller tiroid kanserlerinin %52,9-100'ü, folliküler tiroid kanserlerinin %33,8-58,8'i, az diferansiye tiroid kanserlerinin %80'i ve anaplastik kanserlerin hemen tamamında eksprese edildiği gösterilmiştir (9). DTK metastazlarında da heksokinaz-1 enzim düzeylerinin daha fazla olduğu, bu nedenle glukozu daha fazla fosforile ettikleri ve daha fazla F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösterdikleri de bildirilmiştir (8). Agresif davranışlı tiroid tümörlerinde artmış F<sup>18</sup>-FDG tutulumu izlenirken, iyi diferansiye tümörlerde F<sup>18</sup>-FDG tutulumu düşük düzeyde izlenmekte veya hafif düzeyde artış gözlenmektedir. İyi diferansiye tümörler artmış RAİ tutulumu gösterirken, dediferansiye olarak iyot konsantrasyon yeteneği azalan hücrelerin glukoz kullanımının arttığı gösterilmiş ve tiroid kanserinde F<sup>18</sup>-FDG ve RAİ tutulumları arasındaki bu ters etki 'flip-flop fenomeni' olarak tanımlanmıştır (10). Tümörün F<sup>18</sup>-FDG akümüle etmesi hücresel yoğunluk, makroskopik ve mikroskopik vaskülarizasyon, hipoksik doku miktarı, değişik enzim sistemleri gibi pek çok faktöre bağlı olsa da kan akımı, transmembran taşıyıcı protein düzeylerinin artışı ve glikolitik hızın artışı F<sup>18</sup>-FDG tutulumunu etkileyen en önemli mekanizmalardır (2). Tiroid stimulan hormon da (TSH) tiroid hücre metabolizmasını etkileyerek hem tiroisitlere glukoz transportunu hızlandırır, hem de hücrede GLUT-1 düzeylerini artırarak glikolitik aktiviteyi artırır ve bu mekanizmalar ile hücrede F<sup>18</sup>-FDG tutulumunu artırır (2,11).

### Görüntüleme Protokolü ve Değerlendirme

PET görüntüleme, en az 6 saat açlık sonrasında F<sup>18</sup>-FDG'nin hastaya intravenöz yolla uygulanmasından bir saat sonra yapılır. Kan glukoz düzeyi

200 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda F<sup>18</sup>-FDG ile oluşacak kompetisyon nedeniyle düşük F<sup>18</sup>-FDG tutulumu izleneceğinden tetkik yapılmamalıdır. F<sup>18</sup>-FDG kanser hücresi için spesifik bir ajan olmadığından normal dokularda, fizyolojik ekskresyon alanlarında, bazı benign patolojilerde ve enfeksiyon- inflamasyon durumlarında değişik düzeylerde artmış F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gözlenmektedir. Hibrid PET sistemleri artmış tutulum alanlarının anatomik olarak değerlendirilmesi ile bu durumlardaki yanlış değerlendirmeyi azaltmaktadır. F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme olası hata kaynakları tablo 1'de izlenmektedir. Cerrahi sonrası tiroid yatağında cerrahi girişime sekonder tutulum izlenmekte olup; bu tutulum 6-12 aya kadar gözlenebilmektedir. Tiroid kanserlerinde en sık uzak metastaz akciğer ve kemiklerde izlenmekte olup; PET/BT görüntüleme yeni gelişmiş ve boyut artışı olan akciğer nodüllerinde F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gözlenmesi öncelikle metastazı düşündürmelidir. Tiroidin kemik metastazları ise tipik olarak litik ve iyi sınırlı lezyonlar olup; nadiren yumuşak doku komponenti içerebilirler. Günümüzde artık standart olan hibrid PET/BT sistemlerinde metastaz alanlarındaki F<sup>18</sup>-FDG tutulumu ile birlikte BT kesitlerinde metastatik lezyonlar yapısal olarak değerlendirilebilmekte ve lezyon boyutları ölçülebilmektedir. DTK'de beyin metastazları nadir görülmekte olup; beyindeki fizyolojik F<sup>18</sup>-FDG tutulumu nedeniyle özellikle lezyon boyutları küçük olduğunda PET görüntüleme gözden kaçırılabilir.

PET görüntüleme görsel değerlendirmeye ek olarak lezyonların FDG tutulum düzeylerini değerlendirmek için çeşitli parametrelerle sayısal değerlendirme de yapılmaktadır. En sık kullanılan parametre maksimum standart uptake değeri (SUVmaks) olup; kantitatif değerlendirme özellikle tedavi yanıtını değerlendirmede önemli katkı sağlamaktadır. Onkolojide RECIST olarak kısaltılan (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) yanıt değerlendirme kriterleri lezyon boyutlarını değerlendirmede temel almakta iken, tümör metabolizmasının değerlendirildiği F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme PERCIST (*PET response criteria in solid tumors*) kriterleri kullanılmaktadır (12). PERCIST kriterlerinde yağsız vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş SUV değerleri (SUL)

kullanılmaktadır. Metastatik DTK hastalarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve klinik çalışmalarda katkı sağlayan bu değerlendirme kriterleri ile tedaviye yanıt; tam metabolik yanıt (CR), stabil hastalık (SMD), parsiyel metabolik yanıt (PMR) ve progresif hastalık (PMD) olarak sınıflandırılmaktadır.

**Tablo 1** FDG PET Görüntüleme Yanlış Pozitif Değerlendirme Nedenleri

İstemsiz hasta hareketi
Yakın zamanlı girişim alanları (biyopsi veya cerrahi)
Metal implantlar
Baş boyun bölgesindeki fizyolojik tutulum alanları (tükrük bezleri, kaslar, vokal kordlar)
Diğer fizyolojik tutulum alanları (gastrointestinal sistem, üriner sistem, uterus ve overler, myokard, vd)
Lenfoid doku aktivasyonu (Waldeyer halkası tutulumları)
Genç hastalarda ve kemoterapi sonrasında timus tutulumu
Kahverengi yağ dokusu aktivasyonu
İnflamatuar süreçler
Enfeksiyöz hastalıklar (abse, mantar enfeksiyonu, pnömoni, vd)
Granülomatöz hastalıklar
Bazı benign neoplaziler

Tiroid kanserinde PET görüntüleme TSH stimülasyonun gerekliliği tartışmalı bir konu olup; özellikle tiroid kanserinde en sık PET endikasyonunu oluşturan tiroglobulin (Tg) pozitif- RAI tüm vücut tarama (TVT) negatif hasta grubunda bu konuda farklı görüş bildiren çalışmalar mevcuttur. TVT negatif, Tg pozitif hasta gruplarında F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin rekürrens ve metastaz tespitindeki rolüne TSH'nin etkisini değerlendiren toplam 168 hasta ve 7 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde uyarılmış TSH ile yapılan çalışmalarda, TSH baskılanmış olanlara göre daha fazla lezyon ve daha fazla gerçek pozitif lezyon tespit edildiği aynı zamanda tümör/geri plan aktivite tutulum oranının arttığı bildirilmiştir(13). Aynı metaanalizde uyarılmış TSH ile

PET görüntüleme yapılan çalışmalarda %9 hasta da klinik hasta yönetiminde değişiklik izlenmiştir. Literatürde saptanan ek lezyonların klinik önemi ile ilgili birebir karşılaştırma yapan bir çalışma ve uyarılmış TSH ile PET görüntülemenin prognostik değerinin arttığına dair veri bulunmamaktadır. Hastaya ait faktörler dikkate alınarak PET görüntüleme öncesinde tiroid hormon replasmanı kesilmesi veya insan rekombinant TSH kullanımı (rTSH) ile TSH stimülasyonu planlanmalıdır. rTSH ile stimülasyon planlandığında PET görüntüleme rTSH enjeksiyonundan 24-48 saat sonrasına planlanmalıdır.

### F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme Endikasyonları

FDG PET görüntülemenin DTK hastalarında kullanımı ilk olarak 1987 yılında bildirilmiştir (14). Zaman içerisinde PET sistemlerinin yaygınlığının da artması ile DTK'de kullanımı artmış ve güncel kılavuzlara çeşitli endikasyonlar ile girmiştir. F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin preoperatif rutin kullanımı önerilmemektedir (15). DTK'de F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin güncel kılavuzlarca kabul görmüş olan en sık kullanım endikasyonu tiroglobulin (Tg) yüksekliği olan, boyun ultrasonografisi (US) ve I<sup>131/123</sup> tüm vücut taramanın (TVT) negatif olduğu hastalarda kullanımıdır. DTK'de F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme endikasyonları Tablo-2'de izlenmektedir. F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme insidental tiroid tutulumları ve indetermine nodüllerde F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin rolü kitabın 7. bölümünde yer aldığı için bu bölümde bu konulara tekrar yer verilmeyecektir.

### Tiroglobulin Yüksekliği Olan, RAI TVT Negatif Olan Hastalarda F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme

DTK'de cerrahi ve RAI tedavisi alan hastalarda takipte Anti Tg antikoru negatif olmak şartı ile Tg düzeyinin saptanabilir düzeyde olmaması rezidüel hastalığın ve rekürrens dışlanmasında önemli bir parametredir. Biyokimyasal olarak Tg düzeylerinde artış izlenen ve rekürrens şüphesi olan hastalarda boyun ultrasonografisi (US) ve I<sup>131</sup> veya I<sup>123</sup> TVT uygulanır. RAI TVT lokal nüksün, bölgesel ve uzak metastazların saptanmasında ve ayrıca RAI tedavisinden fayda görebilecek hastaların tespitinde uzun yıllardır kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (17). Ancak takipte Tg yüksekliği izlenen DTK hastalarının yaklaşık %20'sinde TVT ile nüks veya rekürrens odağı saptanamaz (18). Tiroglobulin yüksekliği ve negatif TVT ile giden bu durum TENIS Sendromu (*thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy*) olarak da adlandırılmaktadır (19). Bu hastalarda en sık tiroid yatağında nüks izlenmekle birlikte, servikal ve mediastinal lenf nodu metastazları veya uzak metastazlar da görülebilmektedir. Tg düzeyleri yüksek olan veya takipte artış gösteren hastalarda boyun US ve RAI TVT'nin negatif olmasının iki sebebi olabilir:

1. Tümör veya metastatik dokunun her iki görüntüleme yönteminde de saptanamayacak kadar küçük olması
2. Tümörün iyot konsantrasyonunu kaybetmiş olması

Bu hasta grubunda F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme diferansiyasyonu azalmış, iyot konsantrasyonunu kaybetmiş düşük düzeyde olan tümörlerde glukoz

**Tablo 2** Diferansiyel Tiroid Kanseri F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme Endikasyonları

Tiroglobulin yüksekliği olan, boyun ultrasonografisi ve RAI TVT negatif olan hastalar
Az diferansiyel tiroid kanserinde, yüksek riskli hastalarda, Hürthle Hücreli Karsinomda ve agresif histolojik tiplerde başlangıç evreleme ve takip
RAI dirençli hastalık
Metastatik hastalıkta lezyonların tespiti ve progresyon açısından prognostik değerlendirme
Metastatik hastalık veya lokal invazif hastalıkta lokal tedavilerin ve sistemik tedavilerin (Moleküler hedefe yönelik tedaviler-RAI) yanıtının değerlendirilmesi
İndetermine nodüllerin malignite açısından değerlendirilmesi
F <sup>18</sup> -FDG rehberliğinde radyocerrahi

metabolizmasının artması ve F<sup>18</sup>-FDG tutulumunun fazla olması nedeniyle tercih edilen görüntüleme yöntemi olmaktadır. PET görüntüleme ayrıca sintigrafik görüntülemeye göre yüksek rezolüsyona sahip olup; tüm vücudu tek seansta taraması avantajına sahiptir. İyot negatif tümörlerde lezyonların kesin lokalizasyonu cerrahi rezektabilite açısından önem taşımaktadır. F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin Tg pozitif, RAI negatif hastalardaki tanısal rolü pek çok çalışma ile değerlendirilmiş ve bu çalışmalar derlemeler ve metaanalizler ile incelenmiştir (18, 20-23). Literatürde F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin bu hasta grubunda duyarlılığını %65-100, özgüllüğünü ise %30-100 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur (23). Bu geniş aralıklar hasta seçim kriterleri ve kullanılan PET sistemlerinin özelliklerinden kaynaklanmaktadır. BT ile hibrid görüntüleme yapamayan eski PET sistemlerinde duyarlılık ve özgüllük azalmaktadır. Fizyolojik tutulum alanlarına komşu lezyonlar ve PET rezolüsyon sınırının altındaki lezyonlar yanlış negatifliğe neden olurken; inflamatuvar lenf nodları, sutur granülomları ve kas tutulumları tiroid kanseri hastalarında en sık yanlış pozitiflik sebepleridir. Caetano R. ve arkadaşlarının 18 çalışmayı değerlendirdikleri metaanalizde, konvansiyonel PET sistemlerinde duyarlılık ve özgüllük %84, tanısal doğruluk %91, PET/BT sistemlerinde ise duyarlılık %93, özgüllük %81, tanısal doğruluk ise %93 olarak bildirilmiştir (18). Dong MJ ve arkadaşlarının yaptığı 571 hastalık metaanalizde F<sup>18</sup>-FDG PET ve PET/BT görüntülemenin duyarlılığı %88,5, özgüllüğü %84,7 olarak hesaplanırken; sadece PET/BT sistemleri ile yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde duyarlılığın %93,5'e yükseldiği saptanmıştır(20).

Tg düzeyleri arttıkça PET görüntülemenin duyarlılığı ve tanısal doğruluğunun arttığı çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiş olup; tanısal doğruluğun ve prognostik değerinin en yüksek olduğu eşik Tg düzeyi için farklı yayınlarda 21ng/mL, 29ng/mL, 38ng/mL gibi farklı değerler bildirilmiştir (22, 24, 25). F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin tanısal performansı Tg düzeyinin ikiye katlanma süresi ile de ilişkili olup; Giovanella ve ark. tarafından Tg'nin ikiye katlanma süresi <1 yıl ve suprese Tg>5.5ng/mL olan hastalarda tanısal doğruluğun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (26). F<sup>18</sup>-FDG

PET görüntüleme için RAI negatif hastalarda güncel kılavuzların önerisi tiroglobulin düzeyi 10ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda yapılması yönündedir (15,16). Daha düşük Tg düzeyi olan RAI negatif hastalarda da bireysel risk faktörleri dikkate alınarak F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme yapılabilir.

Antitiroglobulin Antikor (Anti-Tg) yüksekliği veya takipte Anti-Tg artışı olan, RAI TVT ve boyun US negatif hastalarda da F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme rekürren veya persistan hastalık araştırılmasında kullanılmaktadır. Bu konuda küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmalar mevcut olup; 82 hastalık bir seride F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin rekürrens tanısında duyarlılığı %84, özgüllüğü %72, tanısal doğruluğu %82 olarak bildirilmiştir (27).

### **Yüksek Riskli Hastalarda, Az Diferansiye Tiroid Kanserinde ve Agresif Histolojik Alt Tiplerde F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme**

Agresif histolojiye sahip tiroid kanserleri nadirdir. Bunlar az diferansiye tiroid karsinomu (ADTK), invaziv Hürthle hücreli karsinom, solid/trabeküller, 'tall cell', kolumnar hücreli karsinomlardır. Güncel kılavuzlarda az diferansiye tiroid kanserlerinde ve invazif Hürthle hücreli kanserlerde, özellikle görüntülemeye hastalık bulgusu veya yüksek Tg düzeyi varsa F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin başlangıç evreleme amaçlı da kullanımı önerilmektedir (15,16).

Hürthle hücreli karsinom, DTK'lerinin %3,6'sını oluşturmaktadır olup; daha sık metastaz yapması ve kötü prognozu ile diğer tiroid tümörlerinden ayrılmaktadır (28). Bu tümörlerde diğer DTK'e göre daha az iyot tutulumu izlenmekte veya iyot tutulumu izlenmemekte öte yandan bu tümörler yüksek FDG afinitesi göstermektedir. F<sup>18</sup>-FDG PET'in Hürthle hücreli karsinomdaki tanısal değerini inceleyen çalışmalarda tetkikin duyarlılığı %80-95,8, özgüllüğü %80-95 arasında bildirilmiştir (29,30,31). Çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısında diğer görüntüleme yöntemlerinde tespit edilemeyen lezyonlar PET ile saptanmış olup; yüksek duyarlılığı ve prognostik değeri dikkate alınarak başlangıç evrelemede özellikle Tg yüksekliği olan olgularda F<sup>18</sup>-FDG PET önerilmektedir.

Az diferansiye tiroid kanserleri, DTK ile anaplastik tiroid kanserleri (ATK) arasında yer alan nadir görülen tümörlerdir. ATK'dan farklı olarak bazı diferansiyasyon özellikleri (Tg, TTF-1 gibi) korunmuş olan ADTK orta düzeyde GLUT-1 ekspresyonu gösterirler ve sıklıkla F<sup>18</sup>-FDG pozitif tümörlerdir (9,32). Düşük düzeyde iyot tutulumu gösteren bu tümörlerde cerrahi olarak çıkarılabilir lezyonların saptanması önem taşımaktadır. Literatürde ADTK'da F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin rolünü değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte; tiroid kanserinin alt tiplerini değerlendiren çalışmalarda sınırlı sayıda ADTK olguları bulunmaktadır. DTK'e göre daha fazla GLUT-1 ekspresyonu gösteren bu tümörlerde mevcut veriler ile F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin etkinliği ve klinik katkısı ile ilgili kuvvetli bir öneri yapılamasa da iyot negatif lezyonların saptanmasına katkısı bilinmektedir. Yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

DTK'nin diğer agresif histolojik alt tiplerinde F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme ile ilgili de vaka sunumları veya küçük serilerden oluşan sınırlı literatür bilgisi bulunmakta olup; bu makalelerde F<sup>18</sup>-FDG PET ve PET/BT'nin bu tümörlerin evreleme ve yeniden evrelemesinde oldukça faydalı bir tanısal yöntem olduğu vurgulanmaktadır (32-37).

Nascimento C ve ark.'nın agresif histolojik alt tiplerdeki 38 hastalık çalışmalarında %53 hastada F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren lezyonlar izlenmiş olup, bunlarda %41'i sadece F<sup>18</sup>-FDG PET ile tespit edilebilmiştir (37). Buna karşılık %31 lezyon ise sadece RAI TVT ile görüntülenebilmiştir.

Yüksek riskli hastalarda F<sup>18</sup>-FDG PET/BT'nin klinik katkısını değerlendiren 74 hastalık bir çalışmada PET/BT'nin hastaların %28'inde klinik hasta yönetiminde değişiklik sağladığı; özellikle konvansiyonel görüntüleme ve serum Tg ile uyumsuz negatif RAI TVT olan hastalarda (%69) ve agresif histolojik varyant olan (%48) hastalarda hasta yönetiminde katkısının daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir. Cerrahi ve diğer tedaviler için uygun lezyonların tespitine ek olarak FDG tutulumunun progresyon ile ilişkisi de gözlenmiştir (38). Rosenbaum-Krumme ve ark. yüksek riskli 90 hastada başlangıç PET'in hasta yönetimine etkisini değerlendirdikleri çalışmada PET sonuçları ile 8 hastada TNM evresinin değiştiği, hastaların

%21'inde klinik hasta yönetiminde değişiklik olduğunu bildirmişlerdir (39). Aynı araştırmacıların ilk serilerinin 3 yıllık takip sonuçlarını yayınladıkları 109 hastalık çalışmada yüksek riskli DTK'de başlangıç evrelemede F<sup>18</sup>-FDG pozitif lezyon olan hastaların %85, PET görüntüleme lezyon olmayan hastaların %91'inde tam remisyon izlendiği bildirilmiştir (40). Ayrıca iyot negatif olup, PET görüntüleme lezyon olan hastalardaki klinik yönetimdeki değişikliklerin tam remisyon oranını arttırdığı bildirilmiştir. Bu nedenlerle yüksek riskli hastaların hepsine başlangıçta PET/BT yapılmasını önermişlerdir.

DTK hastalarında F<sup>18</sup>-FDG PET ve RAI TVT birbirinin alternatifi olan modaliteler değil; birbirini tanısal ve tedavi yönetimi açısından tamamlayıcı görüntüleme yöntemleridir. Yüksek riskli hastalarda ve agresif histolojik alt tiplerde tümör odaklarının belirlenmesi ve uygun tedavi yönetimi için bu iki tanısal yöntem birlikte kullanılmalıdır. Bireysel yaklaşım ile tümöre ait histopatolojik bulguların yanı sıra hastanın diğer risk faktörleri ile görüntüleme ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek yüksek riskli hastalar belirlenmelidir.

### **İyot Refrakter Hastalıkta ve Moleküler Hedefe Yönelik Tedavilerde Yanıt Değerlendirmede F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntüleme**

RAI tedavisi tiroid kanserinde sistemik tedavinin ilk basamağıdır. Tedavi yanıtı serum Tg düzeyleri, RAI TVT ve boyun US ile değerlendirilir. Metastatik hastaların yaklaşık üçte ikisinde RAI tutulumu izlenirken; lenf nodu metastazı olanların üçte ikisinde, uzak metastazı olanların ise yaklaşık üçte birinde tam yanıt izlenir (2). RAI refrakter hastalık Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA) Kılavuzunda 4 başlıkta belirlenmiştir:

- Malign/metastatik dokunun RAI konsantrasyonunun etmemesi (ilk tedavi sonrası TVT'de tiroid yatağı dışında tutulum olmaması)
- Daha önce RAI tutulumu gösteren tümör dokusunun iyot konsantrasyonunu etme kabiliyetini kaybetmesi
- Hastada bazı lezyonlarda RAI tutulumu izlenirken, bazılarında izlenmemesi
- Metastatik dokuda RAI tutulumu izlenmesine rağmen progresyon gelişmesi

RAI refrakter hastalıkta boyun US, boyun, toraks, abdomen BT, beyin, spinal, pelvik MRG ve F<sup>18</sup>-FDG PET/BT evreleme ve progresyon değerlendirilmede kullanılmaktadır. RAI refrakter hastalıkta F<sup>18</sup>-FDG PET/BT metastatik lezyonları ve progresyonu değerlendirilmede ve tedavi yanıtının tespitinde katkı sağlar. Aynı zaman cerrahi, eksternal radyoterapi, radyofrekans ablasyon, kriyoterapi, embolizasyon gibi tedaviler açısından da değerlendirme yapılabilir.

İyot refrakter, yaygın metastazlı ve FDG pozitif hastalarda progresif hastalık fazla olup; median sağkalım 5 yılın altındadır (41). Kanserin moleküler ve hücrel patogenezi üzerine çalışmalar hedeflenmiş tedavilerin kullanımını sağlamış olup; tiroid kanserinde de sorafenib ve lenvatinib başta olmak üzere tirozin kinaz inhibitörleri seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. F<sup>18</sup>-FDG PET/BT bu tedaviler için hasta seçiminde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İyot refrakter 7 hastada bazal ve Sorafenib tedavisi başlanmasından sonraki 15. gün F<sup>18</sup>-FDG PET/BT görüntülemesi yapılan bir çalışmada bazal ortalama SUVmax değeri progrese olan hastalarda anlamlı yüksek bulunmuş ancak, progresyonsuz sağkalım ile ilişkisi bulunmamıştır (42). Bir diğer çalışmada en az bir lezyonda FDG tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve sunitinib sonrası 7. günde erken yanıt açısından F<sup>18</sup>-FDG PET/BT ile değerlendirme yapılmıştır. %78 hastada tedaviye yanıt alınan bu çalışmada, ortalama SUV değerlerindeki değişiklik yüzdesi stabil hastalık, parsiyel yanıt ve tam yanıt olan hastalarda progresif hastalık olanlara göre anlamlı azalma izlenmiştir (43). Kloos ve arkadaşlarının 14 hastalık çalışmasında ise FDG yanıtı ile RECIST uyumlu bulunmamıştır (44). Tedaviye yanıt verecek hastaların erken tespitinde F<sup>18</sup>-FDG PET/BT görüntülemenin faydalı olabileceği gözlenmekle birlikte; F<sup>18</sup>-FDG PET/BT değerlendirme ile yeni moleküler hedefli tedavilere yanıt verecek hastaların belirlenmesine yönelik kriterlerin tespiti için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

### F<sup>18</sup>-FDG PET Görüntülemenin Prognostik Önemi

F<sup>18</sup>-FDG PET/BT DTK hastaları için önemli bir prognostik belirteçtir. Lezyonlarda yüksek

düzeyde F<sup>18</sup>-FDG tutulumu kötü prognoz ve kısalmış sağkalım ile ilişkilidir (2). Artmış F<sup>18</sup>-FDG tutulumu dediferansiye, agresif ve metabolik olarak aktif tümör hücrelerinin varlığı ile ilişkilidir. Ters olarak RAI tutulumu gösteren hastalarda negatif F<sup>18</sup>-FDG PET iyi prognoz belirteçdir. Wang ve ark. 125 hastalık serilerinde 41 aylık takipte 45 yaş üstü, uzak metastaz varlığı, PET pozitifliği, yüksek düzeyde F<sup>18</sup>-FDG tutulumu ve F<sup>18</sup>-FDG tutan lezyonların volümünün fazla (>125mL) olmasını sağ kalımda azalma ile ilişkili bulmuşlardır (45). Seksen metastatik tiroid kanseri hastasının değerlendirildiği bir diğer çalışmada FDG tutulumunun sağ kalım için kuvvetli bir prognostik belirteç olduğu ve F<sup>18</sup>-FDG tutan tümörlerin daha agresif davranışlı olduğu bildirilmiş ve metastatik tiroid kanserinde F<sup>18</sup>-FDG PET'in klinik katkısı vurgulanmıştır (46). *BRAFV600E* gen mutasyonu olan papiller tiroid kanserleri de daha agresif davranışlı tümörler olup; ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı, iyot refrakterliği, rekürrens riski ve hastalık ilişkili ölüm riski yüksektir. *BRAFV600E* mutasyonu olanlarda sodyum-iyot simporter, tiroid peroksidaz ekspresyonunda azalma, GLUT-1 ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir (47). 1144 hastalık bir metaanalizde *BRAFV600E* gen mutasyonu olan DTK hastalarında F<sup>18</sup>-FDG tutan lezyon sayısı ve lezyon SUV değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48).

RAI ve F<sup>18</sup>-FDG arasındaki 'flip/flop fenomeni' F<sup>18</sup>-FDG PET'in prognostik değerini açıklamaktadır. F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren tümörlerin iyotu konsantre etme yeteneğinin azalmış olması bu hastalardaki en kuvvetli tedavi seçeneğini de ortadan kaldırmaktadır. Literatürde mevcut olan daha az sayılı serilerde de F<sup>18</sup>-FDG PET'in prognostik önemi vurgulanmakta olup; ATA kılavuzunda da PET görüntülemenin metastatik hastalarda lezyonların saptanması, progresyon açısından riskli hastaların ve hastalıkla ilişkili ölüm riski yüksek hastaların belirlenmesinde prognostik bir araç olarak kullanımı önerilmektedir (15).

### F<sup>18</sup>-FDG Rehberliğinde Cerrahi

F<sup>18</sup>-FDG tutulumu gösteren RAI negatif hastalarda operasyon sırasında servikal rekürrenslerin lokalizasyonu ve tam cerrahi eksizyonun konfirmasyonu amacıyla intraoperatif F<sup>18</sup>-FDG

rehberliğinde gama probe kullanılarak cerrahi yapılabilmektedir (2). F<sup>18</sup>-FDG tutan lezyonların tespiti için özel yüksek enerjili gama probe'lar kullanılmaktadır. F<sup>18</sup>-FDG rehberliğinde cerrahinin temel avantajları tam eksizyonu sağlayarak gereksiz reoperasyonları ve persistan hastalığa bağlı komplikasyonları azaltmasıdır (49). F<sup>18</sup>-FDG görüntülemesinde tespit edilemeyen lenf nodları da tespit edilebilmektedir. Ancak aynı PET görüntülemesinde olduğu gibi inflamasyona ve FDG'nin fizyolojik tutulumlarına bağlı yanlış değerlendirmeler olabilmektedir. Kim ve ark. 12 hastalık çalışmalarında preoperatif PET görüntülemesinde saptanan tüm lezyonların yanı sıra 7 hastada görüntüleme ile saptanmamış lezyonlar tespit edilmiştir (49). Konu ile ilgili küçük gruplarda yapılmış çalışmalar mevcut olup; maliyeti arttırması, her ne kadar maruz kalınan radyasyon dozu yüksek olmasa da ameliyathane personelinin radyasyon maruziyeti çekincesi ve yüksek enerjili gama probe'ların az sayıda merkezde bulunması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmamıştır.

## 2. Diferansiye Tiroid Kanserinde I-124 PET Görüntüleme

Sintigrafik görüntülemesinde kullanılan I<sup>123</sup> ve I<sup>131</sup>'in PET görüntülemesinde kullanılan analogu I<sup>124</sup>'dür. I<sup>124</sup>'ü diğer PET radyofarmasötiklerinden ayıran temel özelliği 4.2 gün olan uzun yarı ömrüdür. Bu özelliği I<sup>124</sup>'ün PET görüntülemesinde kullanılmasının yanı sıra dozimetri çalışmalarında kullanılmasına da imkan vermektedir. I<sup>124</sup> PET görüntüleri kullanılarak iyot tutan lezyonların volümleri ile iyotun vücuttan ve lezyonlardan klirensinin hesaplanması ile dozimetri yapılabilmektedir. Dozimetri radyonüklidlerin hedef dokuya vermiş oldukları enerjinin yani absorbe edilen dozun hesaplanması temeline dayanmakta olup; absorbe edilen doz dokularda ortaya çıkan hasar ile orantılıdır. I<sup>124</sup> PET/BT ile DTK hastalarında lezyon, organ ve tüm vücudun absorbe ettiği dozlar hesaplanabilmektedir. I<sup>124</sup> ve I<sup>131</sup>'in DTK'de lezyon saptamada duyarlılıkları pek çok çalışmada karşılaştırılmış olup; Ruhlmann M ve ark. 137 hastalık çalışmalarında I<sup>124</sup> PET görüntüleme bulguları ile I<sup>131</sup> tedavisi sonrası TVT görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmada tetkiklerin %97 uyum

gösterdiğini bildirmişlerdir (50). İkiyüzyirmiyedi iyot tutan metastatik lezyonun I<sup>124</sup> PET ile %98'i (224/227), I<sup>131</sup> TVT ile %99'u (225/227) tespit edilmiştir. Yazarlar bu yüksek uyum nedeniyle tiroid kanseri evrelemesi, iyot tutan metastazların tespiti ve bireysel yaklaşımlı tedavi planlamasında tedavi öncesi I<sup>124</sup>PET görüntülemenin faydalı bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır. Bir diğer çalışmada 69 hastanın I<sup>124</sup> PET bulguları I<sup>131</sup> TVT ile karşılaştırıldığında %86,6 uyum tespit edilmiştir (51). I<sup>124</sup> hastaların %7'sinde özellikle lenf nodlarında ek bulgu tespit ederken, I<sup>131</sup> ile hastaların %4,9'unda I<sup>124</sup> PET ile tespit edilmemiş özellikle yaygın akciğer metastazları saptanmıştır. I<sup>124</sup> PET ile F<sup>18</sup>-FDG PET'i DTK hastalarında rekürrens tespitinde karşılaştıran bir çalışmada I<sup>124</sup> PET'in duyarlılığı %80, F<sup>18</sup>-FDG PET'in duyarlılığı %70 olarak bulunmakla birlikte iki tetkik birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %91'e yükseldiğini bildirmişlerdir (52). I<sup>124</sup> PET görüntülemeyi I<sup>123</sup> veya I<sup>131</sup> SPECT/BT ile karşılaştıran veri bulunmamaktadır. I<sup>124</sup> PET ile daha yüksek rezolüsyonda görüntü elde edilmekte olup; tanısal TVT'e göre daha iyi, tedavi sonrası TVT ile benzer düzeylerde tanısal duyarlılığa sahip olan bu yöntem dozimetri çalışmalarına da imkan vermesi nedeniyle I<sup>124</sup> temin edebilen merkezlerde hem RAI tedavi öncesi, hem de takipte kullanılabilir bir modalitedir. Ancak ülkemiz de dahil olmak üzere I<sup>124</sup>'ün kolay ulaşılabilir bir radyonüklid olmaması yaygın kullanımını güçleştirmekte ve bu konuda yeni verilerin ortaya çıkmasına engel olmaktadır. I<sup>124</sup> temin edebilen merkezlerde doğru evreleme, rekürrens ve metastazların tespiti ve tekrarlayan RAI tedavilerinde dozimetrik yaklaşımla hastaya etkin ve güvenli tedavi dozunun verilebilmesi için kullanımı önerilmektedir.

## 3. Diferansiye Tiroid Kanserinde Kullanılan Diğer PET Radyofarmasötikleri

Düşük düzeyde veya hiç iyot tutmayan aynı zamanda F<sup>18</sup>-FDG tutulumu da göstermeyen DTK'lerinde farklı radyofarmasötikler kullanılabilir. DTK somatostatin reseptör (SSTR) ekspresyonu göstermekte olup; geçmiş yıllarda Indium-111 pentetrotide ve Tc99m depreotide ile

görüntüleme yapılmıştır. Günümüzde SSTR görüntüleme sintigrafik yöntemlerin yerini Ga<sup>68</sup> işaretli somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC) almıştır. 2010 yılında Middentorp ve ark. 12 hastada Ga<sup>68</sup> DOTATOC ve F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemeyi karşılaştırmışlar ve iyot negatif hastalarda rekürrens tespitinde F<sup>18</sup>-FDG PET'in özellikle akciğer ve kemik metastazlarında üstün olduğunu bildirmişlerdir (53). F<sup>18</sup>-FDG PET görüntülemenin negatif olduğu 15 iyot negatif hastada Ga<sup>68</sup> DOTATOC PET ile 5 hastada tümör odakları tespit edilmiş özellikle az diferansiye ve oksifilik tiplerde katkısı izlenmiştir (54). RAI negatif hasta grubunda Ga<sup>68</sup> DOTapeptidler ile tutulum tespit edilen hastalarda Lutesyum-177 veya Yttrium-90 ile işaretli DOTapeptidler yeni bir radyonüklid tedavi seçeneği olarak önerilebilir (55,56). F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme olduğu gibi stimüle TSH ile yapılan görüntülemenin lezyon tespitinde duyarlılığı suprese TSH ile yapılmasından daha yüksektir (57).

DTK hastalarında bir diğer alternatif radyofarmasötik olan F<sup>18</sup>-kolin prostat kanseri ve hepatosellüler kanserler başta olmak üzere çeşitli malignitelerin yanı sıra paratiroid görüntüleme de kullanılmaktadır. Yüksek riskli 25 DTK olgusunda F<sup>18</sup>-kolin ve F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme karşılaştırıldığında F<sup>18</sup>-FDG PET'in duyarlılığı %69,5, F<sup>18</sup>-kolin'in %56,5 olup; her iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %82,6'a yükseldiği bildirilmiştir (4). F<sup>18</sup>-kolin PET'in yüksek riskli DTK takibinde özellikle agresif olmayan alt tipler, tiroglobulin ikiye katlanma süresi <12 ay, lenf nodu metastazı riski yüksek ve F<sup>18</sup>-FDG PET

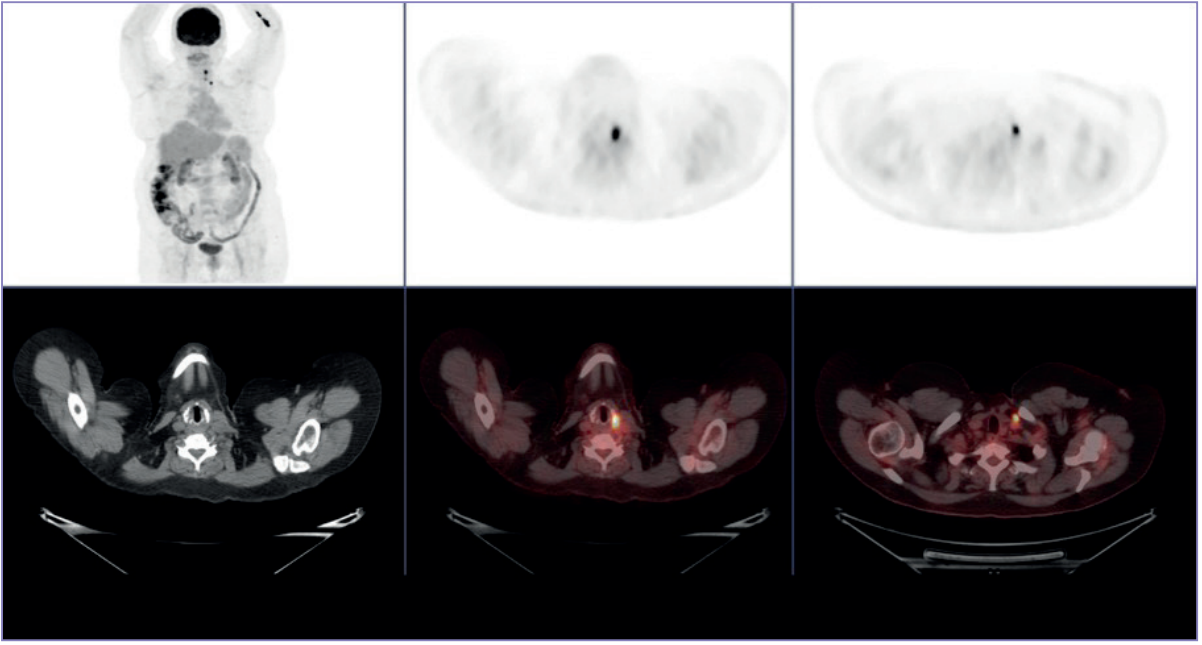
görüntüleme negatif veya şüpheli olan hastalarda tamamlayıcı bir tanısal yöntem olarak kullanımı önerilmektedir.

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan bir diğer PET radyofarmasötığı olan Ga<sup>68</sup> işaretli prostat spesifik membran antijeni (Ga<sup>68</sup>-PSMA), Tip 2 transmembran glikoproteinidir. Prostat kanserinde kuvvetli ekspresyon göstermekte olup; ayrıca meme kanseri, kolon kanseri, adrenokortikal tümör gibi diğer bazı tümörlerde de tümör neovaskülarizasyonu ile ilişkili olarak eksprese edilir. Tiroid kanserinde de neovaskülarizasyon ile ilişkili artmış PSMA ekspresyonu bildirilmiş olup; iyot refrakter hastalıkta, metastazlarında ve az diferansiye- anaplastik karsinomlarda daha kuvvetli ekspresyonu gözlenmiştir (58,59).

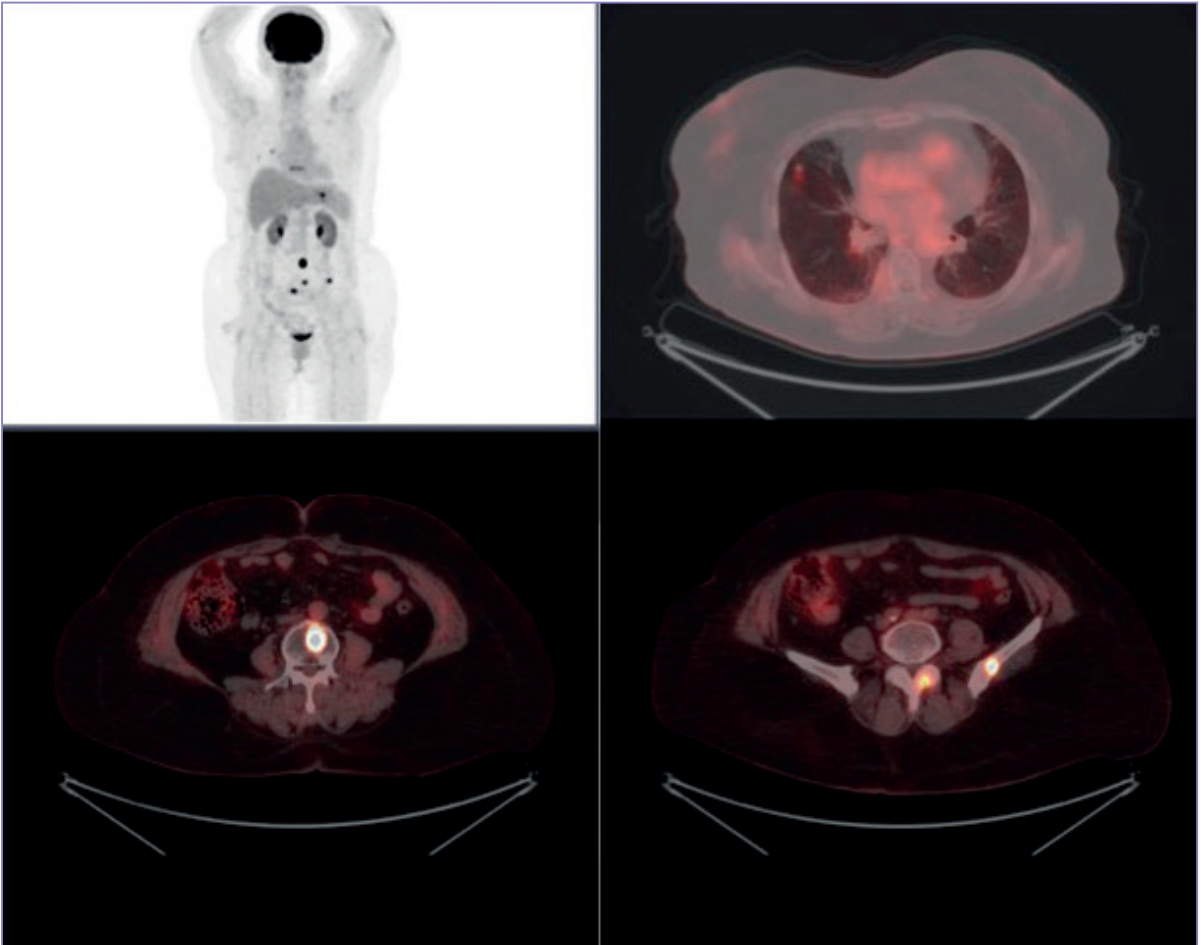
Her üç radyofarmasötik için de literatürde henüz sınırlı veri mevcut olup; DTK hastalarında rutin kullanımını önerebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde onkolojik görüntülemenin temelini oluşturan F<sup>18</sup>-FDG PET görüntüleme DTK hastalarında özellikle Tg yüksekliği olan iyot negatif olgularda rekürrensin araştırılmasında kılavuzlarca kuvvetle önerilmektedir. Bu endikasyon dışında yüksek riskli hastalarda da takipte kullanılan önemli bir prognostik belirteçtir. I<sup>124</sup> PET ise yaygın kullanılamasa da dozimetri çalışmalarına imkan vererek hastaya güvenli ve etkin dozda tedavi verilmesine katkı sağlamaktadır. Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması ile yeni geliştirilen radyofarmasötiklerin de DTK'da kullanımı ile ilgili çalışmalar sürmekte olup; uygun endikasyonlar zaman içerisinde belirlenecektir.





**Resim 1:** Tiroid papiller kanseri nedeniyle BTT sonrası RAI tedavisi alan hastanın takibinde Tg yüksekliği nedeniyle yapılan FDG PET görüntülerinde lokal nüks ve lenf nodu metastazı izlenmektedir.



**Resim 2:** Hürthle hücreli tiroid karsinomu tanılı hastada BTT sonrası yapılan PET/BT görüntülemeye akciğer ve kemik metastazları izlenmektedir.



**Resim 3:** Akciğer ve lenf nodu metastazlı iyot refrakter tiroid kanseri hastasında sorafenib tedavisi öncesi ve sonrası FDG PET/BT görüntüleri. Tedavi altında belirgin anatomik ve metabolik progresyon gelişimi tespit edilmiştir.

## Kaynaklar

1. Wood, K. A., Hoskin, P. J., Saunders, M. I. (2007). Positron Emission Tomography in Oncology: A Review. *Clinical Oncology*, 19(4), 237–255.
2. Salvatori M, Biondi B, Rufini V. Imaging in endocrinology: 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2015 Sep;173(3):R115-30.
3. Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen PET in Diagnosing Patients With Thyroid Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03463889*
4. Piccardo A, Trimboli P, Puntoni M, Foppiani L, Treglia G, Naseri M, Bottoni GL, Massollo M, Sola S, Ferrarazzo G, Bruzzone M, Catrambone U, Arlandini A, Paone G, Ceriani L, Cabria M, Giovanella L. Role of (18)F-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Detect Structural Relapse in High-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2019;29(4):549-556.
5. Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, Ezziddin S, Görges R, Sabet A, Beiderwellen K, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Iodine- and 18F-FDG-Negative Differentiated Thyroid Carcinoma and Elevated Serum Thyroglobulin. *J Nucl Med*. 2016 Oct;57(10):1512-1517.
6. Warburg O., Wind F. and Negelein E. (1927) The metabolism of tumors in the body. *J. Gen. Physiol.* 8, 519–530 doi:10.1085/jgp.8.6.519
7. Potter M, Newport E, Morten KJ. The Warburg effect: 80 years on. *Biochem Soc Trans.* 2016;44(5):1499–1505. doi:10.1042/BST20160094
8. Bongiovanni, M, Paone, G, Ceriani, L, Pusztaszeri M. Cellular and molecular basis for thyroid cancer imaging in nuclear medicine. *Clin Transl Imaging* (2013) 1: 149.
9. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Sheu SY. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2012;37:121-127
10. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H & Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 1996 37 1468–1472.
11. Filetti S, Damante G, Foti D. Thyrotropin stimulates glucose transport in cultured rat thyroid cells. *Endocrinology* 1987;120:2576–2581.
12. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):122S–50S.
13. Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(2):177-83.
14. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med*. 1987;28:910–4.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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.
16. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu 2019 ISBN: 978-605-4011-37-7
17. Ashcraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med*. 1981;71:806–14.

18. Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, da Silva RM, Fortes CP, Pepe VL, Reis LG, Braga JU. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (131) I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38(2):316-27.
19. Silberstein EB. The problem of the patient with thyroglobulin elevation but negative iodine scintigraphy: the TENIS syndrome. *Semin Nucl Med*. 2011;41:113-20.
20. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, Ruan LX, Wang GL, Yang SY, Sun F & Luo XG. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a metaanalysis. *Nuclear Medicine Communications* 2013 30 639-650.
21. Ozkan E, Aras G, Kucuk NO. Correlation of 18 F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative 131 I whole-body scan results. *Clin Nucl Med*. 2013;38:326-31.
22. Özdemir E, Yıldırım Poyraz N, Polat SB, Turkolmez S, Ersoy R, Cakir B. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with TENIS syndrome: correlation with thyroglobulin levels. *Ann Nucl Med*. 2014;28(3):241-7.
23. Leonard Wartofsky and Douglas Van Nostrand *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Third edition. Springer 2016. p 487-504. ISBN 978-1-4939-3312-9
24. Vural GU, Akkas BE, Ercakmak N, Basu S, Alavi A. Prognostic significance of FDG PET/CT on the follow-up of patients of differentiated thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan and elevated thyroglobulin levels: correlation with clinical and histopathologic characteristics and long-term follow-up data. *Clin Nucl Med*. 2012;37(10):953-9.
25. Bertagna F, Bosio G, Biasiotto G, Rodella C, Puta E, Gabanelli S, Lucchini S, et al. F-18 FDG-PET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level. *Clin Nucl Med*. 2009;34:756-61.
26. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:874-80.
27. Qiu ZL, Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Zhang XY, Sun ZK, Luo QY. Diagnostic Performance of (18) F-FDG PET/CT in Papillary Thyroid Carcinoma with Negative(131)I-WBS at first Postablation, Negative Tg and Progressively Increased TgAb Level. *Sci Rep*. 2017 Jun 6;7(1):2849.
28. Yutan E, Clark OH. Hürthle cell carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology* 2001 2 331-335.
29. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med*. 2006;47(8):1260-6.
30. Plotkin M, Hautzel H, Krause BJ, Schmidt D, Larisch R, Mottaghy FM, et al. Implication of 2-18fluor-2-deoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of Hürthle cell thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(2):155-61.
31. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B & Kasperbauer JL. 18F-FDG-PET of patients with Hurthle cell carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2003;44:1402-1406.
32. Treglia G, Annunziata S, Muoio B, Salvatori M, Ceriani L, Giovanella L. The role of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in aggressive histological subtypes of thyroid cancer: an overview. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:856189.
33. Diehl M, Graichen S, Menzel C, Lindhorst E, Grünwald F. F-18 FDG PET in insular thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2003;28(9):728-31.
34. Kuo CS, Tang KT, Lin JD, Yang AH, Lee CH, Lin HD. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma with multiple metastases and elevated serum carcinoembryonic antigen level. *Thyroid*. 2012;22(11):1187-90.
35. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid*. 2008;18(11):1179-81.
36. Xu YH, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Extensive lymph node metastases found by (18)F-FDG-PET/CT in a patient with diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med*. 2011;14(2):188-9.
37. Nascimben C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, et al. Postoperative fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography: an important imaging modality in patients with aggressive histology of differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(4):437-44.
38. Yang JH, Maciel RMB, Nakabashi CCD, Janovsky CCPS, Padovani RP, Macellaro D, Camacho CP, Osawa A, Wagner J, Biscolla RPM. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in the follow-up of a large cohort of patients with high-risk differentiated thyroid carcinoma. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(5):416-425.
39. Rosenbaum-Krumme SJ, Gorges R, Bockisch A, Binse I. 18F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1373-1380.
40. Ruhlmann M, Binse I, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Initial [18F]FDG PET/CT in high-risk DTC patients. A three-year follow-up. *Nuklearmedizin* 2016;55:99-103.
41. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, DruckerW & Larson SM. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91: 498-505.
42. Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, Palmieri G, Salvatore M, Vitale M,

- Colao A, Faggiano A. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):760-7.
43. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, Bauman JE, Martins RG. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5260-8.
  44. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:1675-1684.
  45. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar;85(3):1107-13
  46. Deandreis D, Al Ghuzlan A, Leboulleux S, Lacroix L, Garsi JP, Talbot M, Lumbroso J, Baudin E, Caillou B, Bidart JM, Schlumberger M. Do histological, immunohistochemical, and metabolic (radioiodine and fluorodeoxyglucose uptakes) patterns of metastatic thyroid cancer correlate with patient outcome? *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jan 13;18(1):159-69.
  47. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2840-2843.
  48. Santhanam P, Khthir R, Solnes LB, Ladenson PW. The Relationship Of Braf(V600e) Mutation Status To Fdg Pet/Ct Avidity In Thyroid Cancer: A Review And Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2018 Jan;24(1):21-26.
  49. Kim WW, Kim JS, Hur SM, Kim SH, Lee SK, Choi JH, Kim S, Choi JY, Lee JE, Kim JH, Nam SJ, Yang JH, Choe JH. Radioguided surgery using an intraoperative PET probe for tumor localization and verification of complete resection in differentiated thyroid cancer: a pilot study. *Surgery*. 2011 Mar;149(3):416-24.
  50. Ruhlmann M, Jentzen W, Ruhlmann V, Pettinato C, Rossi G, Binse I, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. High Level of Agreement Between Pretherapeutic 124I PET and Intratherapeutic 131I Imaging in Detecting Iodine-Positive Thyroid Cancer Metastases. *J Nucl Med*. 2016 Sep;57(9):1339-42.
  51. Capoccecci F, Criscuoli B, Rossi G, Ferretti F, Manni C, Brianzoni E. The effectiveness of 124 I PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;53:536-45.
  52. Freudenberg LS, Antoch G, Friling A, Jentzen W, Rosenbaum SJ, Kuhl H, Bockisch A, Gorges R. Combined metabolic and morphologic imaging in thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin and negative cervical ultrasonography: role of 124 I- PET/CT and FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:950-7.
  53. Middendorp M, Selkinski I, Hapfel C, Kranert WT, Grunwald F. Comparison of positron emission tomography with [ 18 F]FDG and [ 68 Ga]DOTATOC in recurrent differentiated thyroid cancer: preliminary data. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:76-83.
  54. Binse I, Poeppel TD, Ruhlmann M, Ezziddin S, Gorges R, Sabet A, Beiderwellen K, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. 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.
  55. Pattison DA, Solomon B, Hicks RJ. A New Theranostic Paradigm for Advanced Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Oct;57(10):1493-1494.
  56. Kabasakal L, Şahin OE. (2019) Somatostatin Receptor Imaging in Differentiated Thyroid Cancer. In: Özüiker T., Adaş M., Günay S. (eds) *Thyroid and Parathyroid Diseases*. Springer, Cham. 353-57.
  57. Almeida LS, Araújo MC, Zantut-Wittmann DE, Assumpção LV, Souza TF, Silva CM, Argenton JL, Santos AO, Mengatti J, Ramos CD, Etchebehere EC. Effect of thyroid-stimulating hormone in 68Ga-DOTATATE PET/CT of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: a pilot study. *Nucl Med Commun*. 2018;39(5):441-450.
  58. Moore M, Panjwani S, Mathew R, Crowley M, Liu YF, Aronova A, Finnerty B, Zarnegar R, Fahey TJ 3rd, Scognamiglio T. Well-Differentiated Thyroid Cancer Neovasculature Expresses Prostate-Specific Membrane Antigen-a Possible Novel Therapeutic Target. *Endocr Pathol*. 2017 Dec;28(4):339-344.
  59. Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, Grünewald I, Barth P, Gevensleben H, Bögemann M, Wardelmann E, Hartmann W, Rahbar K, Huss S. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. *Oncotarget*. 2018 Jan 4;9(11):9867-9874.



## Radyoaktif İyot Dirençli Diferansiyel Tiroid Kanseri: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

- Doç. Dr. Nilüfer YILDIRIM
- Doç. Dr. Fatma Neslihan ÇUHACI
- Uzm. Dr. Nagihan BEŞTEPE

### Özet

Diferansiyel tiroid kanserli hastalarda yaşam beklentisinin kısaldığı ve tiroid kanserine bağlı ölümlerin en sık görüldüğü grup RAI dirençli (RAID) hastalardır. RAID hastalar genel olarak 4 kategoride toplanır; (1) Başlangıçta RAI tutulumu olmayan metastatik DTK hastaları, (2) Takipte RAI direnci gelişen DTK hastaları, (3) Bazı lezyonlarda RAI tutulumu varken bazılarında RAI tutulumu gözlenmeyen hastalar, ve (4) RAI tutulumu olmasına rağmen progresyon gösteren metastazlı hastalar. Boyun ultrasonografi (USG), bazal toraks bilgisayarlı tomografi (BT), abdomen BT, spinal manyetik rezonans (MR) gibi anatomik görüntülemeler yanında <sup>18</sup>F-FDG PET/BT; alternatif tedavilere rehberlik ederek RAID hastaların takibinde prognostik değere sahiptir. RAID hastada serum Tg ve anatomik/fonksiyonel metastaz takibi yapılarak progresyon hızına göre tedavi yönetimi önerilir; TSH supresyonu ile yakın takip, lokal tedavi, sistemik tedavi, radyonüklid tedavi gibi. Tedavi seçeneklerinin yıllarca kısıtlı kaldığı bu hasta grubunda tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanımı umut vaat edici olmuştur. Ayrıca rediferansiyasyon amaçlı kullanılan BRAF ve MEK inhibitörleri ve immünoterapi ajanları alternatif tedavi şansı sağlamaktadır. Son yıllarda hız kazanan moleküler ve genetik araştırmalar sayesinde yakın gelecekte sistemik tedavide yenilikler de mümkün olacaktır.

## Giriş

Diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastaların çoğu uygun cerrahi ve radyoaktif  $I^{131}$  tedavisi (RAIT) ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Ancak progresif hastalık gözlenen hastaların yaklaşık üçte birinde yeterli tiroid stimulan hormon (TSH) stimülasyonuna rağmen lezyonlarda RAI tutulumu gözlenmez ve tedavi başarısı %40'a kadar düşer (1). RAIT'e yanıt vermeyen hastalarda yaşam beklentisi oldukça kısa olup 10 yıllık sağ kalım oranı %10 civarındadır ve bu hasta grubu tiroid kanserine bağlı ölümlerin en sık görüldüğü gruptur (1,2).

## Tanımlama

RAI dirençli (RAID) hasta yönetiminde, alternatif tedavilerin değerlendirilebilmesi için erken tanı ve bunun için de doğru tanımlama önemlidir. Bu nedenle 2010 ve 2012 yıllarında tiroid uzman panelleri yapılarak RAID hastaların ortak özellikleri belirlenmiş ve son olarak ETA'nın 2019 yılında yayınladığı kılavuzda da vurgulanan şekliyle 4 kategoride toplanmıştır (3–6).

1. Başlangıçta RAI tutulumu olmayan metastatik DTK hastaları; bu hasta grubunda yapısal olarak hastalık varlığı tespit edilir. Ancak tanısız tüm vücut iyot taraması (TVIT)'de RAI tutulumu yoktur. Tedavi verilen ve tedavi sonrası tarama (TST)'de RAI tutulumu olmayan hastalar da bu gruba dahil edilir. TST'de RAI tutulumu gözlenen hastaların yarısından fazlasında persistan progresif hastalık gözlenir ve RAIT'in başarısı kısıtlıdır.
2. Başlangıçta yapısal hastalıkta RAI tutulumu olan ancak takipte RAI tutulumu olmayan DTK hastaları; genellikle çok sayıda ve büyük metastatik lezyonları olan hastalarda gözlenen bu durum RAIT'e yanıt veren iyi diferansiye hücrelerin eradikasyonu sonucunda az diferansiye hücrelerin kalması ile açıklanır.
3. Bazı lezyonlarda RAI tutulumu varken bazılarında RAI tutulumu gözlenmeyen hastalar; diğer tanısız yöntemler ile ( $I^{124}$  pozitron emisyon tomografi-PET,  $F^{18}$  flordeoksiglikoz-FDG-PET, tanısız bilgisayarlı tomografi-BT) ile TVIT'de izlenenden daha fazla lezyon

saptanan genellikle çok sayıda ve büyük metastatik lezyonları olan hastalardır. Bu hastaların RAID lezyonlarında özellikle FDG tutulumu varsa progresyon sık gözlenir ve RAIT'den fayda görmez. RAI tutulumu olan lezyonlar için RAIT uygulanırken diğer lezyonlar için alternatif tedaviler değerlendirilmelidir (5–8).

4. RAI tutulumu olmasına rağmen progresyon gösteren metastatik hastalar; yeterli seans ve dozajda RAIT'e rağmen yapısal veya fonksiyonel progresyon saptanan hastalardır. Yapısal ve fonksiyonel progresyon genelde paralel olsa da bazı hastalarda uyumsuz olabilir ve RAIT devamına karar vermek güçleşir. TVIT'de tutulum azalıp serum Tg düzeyi düşerken yapısal progresyon saptanırsa veya persistan RAI tutulum yanında yapısal stabil hastalıkta RAIT'in faydası kısıtlıdır. Bu hastalarda uygulanan kümülatif dozaj kararında yaş, lezyon yaygınlığı ve boyutu ile FDG PET/BT bulguları dikkate alınır. Özellikle yüksek kümülatif dozaja (>600 mCi) ulaşıldıysa tedaviye bağlı istenmeyen etkiler nedeniyle RAID olarak kabul edilir (3,9,10).

Bu 4 kategorinin yanında; subtotal tiroidektomi veya lobektomi yapılmış ve fonksiyonel tiroid dokusu olan hastalara da RAIT verilmez ve RAID hastalar gibi yaklaşılır.

## Patogenez

Tiroid foliküler hücrelerinin proliferasyon, diferansiyasyon ve fonksiyonu için temel regülatör TSH'dır. TSH; G-protein bağlı bir reseptör olan TSH reseptörüne bağlanarak etki gösterir. Bu etki adenil siklaz aktivasyonu ve fosfotidilinozitol kaskadı stimülasyonunu içeren iki temel yolak üzerinden yürütülür. Böylece  $Na^+/I^-$  Simporter (NIS), tiroglobulin (TG) ve tiroid peroksidaz (TPO) gibi tiroid spesifik genlerin transkripsiyonu ve bu sayede birçok hücre fonksiyon gerçekleşir (11). Tiroid foliküler hücrelerinde iyot tutulumu bir membran proteini olan NIS ile düzenlenir. TSH bağımlı NIS upregülasyonu hem transkripsiyonel hem de post-translasyonel düzeylerde olur. DTK hastalarının çoğunda TSH stimülasyonu sonucu NIS ekspresyonu ve dolayısıyla RAI tutulumu artar, bu durum iyi prognoza

işaret eder (12). Oysa metastatik DTK hastalarının önemli bir bölümünde (%30-40) yeterli TSH stimülasyonuna rağmen RAI tutulumunun olmaması tedavi şansını azaltmaktadır. Bu durum NIS gen ekspresyonu için gereken sinyal iletiminin ve/veya transkripsiyon faktörlerinin başarısız olması ile açıklanır. V-raf mürin sarcoma viral onkogen homolog B1 (BRAF) geninde meydana gelen mutasyon ile uyarılan mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağının; DTK gelişmesi, dediferensiyasyonu ve progresyonunda önemli rolü vardır. BRAF mutasyonu ayrıca serine–threonine protein kinase mammalian target of rapamycin (mTOR) yolağı ile de NIS ekspresyonunu azaltır. İyotun tiroid hormon öncüllerine katılmasını sağlayan bu karmaşık süreçteki herhangi bir aşamada işlev bozukluğu olması daha az diferansiye ve dolayısıyla RAID tümöre neden olur (13–17).

## Tanısal Yöntemler

Hasta RAID hastalık kriterlerinden birine sahipse, NIS fonksiyonundan bağımsız yöntemler ile aktif ve yakın takibi yapılmalıdır. Bu amaçla en sık uygulanan yöntemler; boyun ultrasonografi (USG), bazal toraks bilgisayarlı tomografi (BT), abdomen BT, spinal manyetik rezonans (MR) gibi anatomik görüntülemelerdir. Ayrıca RAID hastalarda kullanılan bir çok farklı nükeer tıp görüntüleme yöntemi bulunmaktadır. Talyum 201 ( $Tl^{201}$ ), MIBI ( $Tc^{99m}$  sestamibi) ve  $^{99m}Tc$  tetrafosmin gibi tümör görüntüleme ajanları ve  $^{111}In$  pentetrotid gibi somatostatin reseptör görüntüleme ajanları ile yapılan sintigrafik görüntülemeler uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Ancak düşük duyarlılık ve yetersiz görüntü kalitesi nedeniyle günümüzde yerini PET/BT görüntüleme yöntemlerine bırakmıştır (18-21).

## FDG PET/BT

Birçok malignitenin tespiti ve evrelemede kabul görmüş bir metabolik görüntüleme olan  $^{18}F$ -FDG PET/BT'nin iyi diferansiye tümörlerin tanısında ve takibinde kullanımı genel olarak kısıtlıdır. Nonspesifik bir malignite ajanı olan  $^{18}F$ -FDG; az diferansiye, agresif histolojik özellikte, yüksek gradlı tiroid kanserinde ve özellikle

Tg yüksekliği ve/veya antiTg pozitifliği ile birlikte negatif TVIT olan (TENIS) hastalarda ise standart tanı algoritmasında yerini almıştır (5,19,20).  $^{18}F$ -FDG tutulumu, iyotun aktif transportundan sorumlu olan fonksiyonel NIS ekspresyonu yeterli hücrelerin azalması ve membranöz glukoz transporter-1 (GLUT1) ekspresyonunun artması ile açıklanır. Bu nedenle az diferansiye tiroid kanserlerinin evrelemede, progresif ve yüksek riskli hastalığın prognoz takibinde, sistemik ve lokal tedavilerin yanıtının değerlendirilmesinde de yeri vardır (5,21). İlk defa Feine ve ark. tarafından tanımlanan 'flip/flop fenomeni' tümörün RAI ve FDG afinitesi ile ilişkilidir. Bu kurala göre genel olarak tümör ne kadar iyi diferansiye ise RAI tutulumu o kadar belirgindir, tam tersine tümör agresif ve az diferansiye olduğunda  $^{18}F$ -FDG tutulumu artar (22). TENIS hastalarda rekürrens tespitinde  $^{18}F$ -FDG PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla; %93, %81 ve %93 olarak bildirilmiştir ve serum Tg düzeyi arttıkça FDG PET/BT'nin etkinliği de artar (6,21,23). TENIS'de FDG pozitifliğinin majör negatif prognostik faktör olduğunu bildiren çok sayıda yayın olsa da toplam sağ kalım açısından belirgin farklılık saptanmamıştır. FDG pozitifliği alternatif tedavilere rehberlik ederek hayat kalitesini arttırdığı için RAID hastaların takibinde önemli bir yere sahiptir (24).

TSH'nın plazma membranındaki fonksiyonel GLUT ekspresyonunda artış ile glukoz transportunu stimüle ettiği bilinmektedir. Ancak agresif seyirli hastalarda TSH stimülasyonunun riskleri ile hipotiroidinin hayat kalitesine negatif etkileri de dikkate alındığında genellikle endojen stimülasyon tercih edilmez. Ekzojen stimülasyon ise maliyeti zaten yüksek olan bu tanı yöntemini daha maliyetli hale getirir. TSH stimülasyonu ile tespit edilen lezyon sayısında ve FDG yoğunluğunda artış olsa da bu durum hastaların ancak <%10'unda klinik yönetimi değiştirmektedir (23,25,26). Sonuç olarak; FDG PET/BT uygulamasında endojen veya ekzojen TSH stimülasyonu konusunda net bir öneri bulunmamaktadır (5,18,20).

FDG PET/BT'nin RAID hastalarda uygulamasının diğer endikasyonları ise; sistemik tedavi etkinliğini erken dönemde değerlendirmek ve lokal tedavi planlama rehberliğidir (27,28). External-beam radiotherapy (EBRT) DTK'da



nadiren uygulansa da özellikle RAID büyük lezyonlarda cerrahi öncesi neoadjuvan terapide ve genellikle >45-50 yaş, ekstratiroidal yayımlı hastalarda cerrahi sonrası adjuvan tedavide faydalı olabilir. Komşu yapıları koruyarak tümöre maksimum radyasyon vermek amaçlandığından FDG PET/BT rehberliğinde planlama yapmak avantajlıdır (3,26,28).

### Somatostatin Reseptör Görüntüleme

Nöroendokrin tümörler ve meduller tiroid kanseri gibi diferansiye tümörlerin tanısında yaygın olarak kullanılan somatostatin reseptör görüntüleme (SSR) ajanlarının, RAID DTK hastalarının takibinde de yeri vardır. Somatostatin veya analogları normal ve neoplastik tiroid hücresinde büyümenin regülasyonunda yer alır (29–31). PET/BT ajanı olan Galyum-68 (Ga<sup>68</sup>) işaretli SSRA'nın duyarlılığı sintigrafik muadillerine göre daha yüksektir. TENIS'de metastaz tespitinde <sup>18</sup>F-FDG ile kombine görüntüleme sayesinde metastazların >%80'inin tespit edilebildiği bildirilmiştir. Ga<sup>68</sup> SSRA görüntülemenin teranostik yaklaşımda da önemli bir yeri vardır; SSRA pozitifliği reseptör biyodistribüsyonu ve yoğunluğunu yansıttığı için PRRT için rehberlik imkanı sağlar. TENIS'de hastaların ancak 1/3'ünde PRRT için yeterli SSR ekspresyonu tespit edilse de tedavi alternatifi çok kısıtlı olan bu hasta grubunda bu oran umut vericidir (30,32,33).

### Genetik Belirteçler

Kanser araştırmalarında son yıllarda öne çıkan moleküler biyolojik çalışmalar ile gen analizi ve moleküler belirteçlerin prognostik önemi artmıştır. Tiroid kanserinde de rearranged during transfection (RET-PTC), Rat sarcoma (RAS), ve BRAF onkogenlerin mutasyonları gibi genetik belirteçler hastalık prognozu hakkında öngörü sağlasa da RAID hastalık açısından prediktif bir belirteç henüz mevcut değildir (34,35). RAID hastalarda antianjiyogenik TKI tedavilerinin etkinliğini araştıran faz 3 çalışmalarda (DECISION ve SELECT) BRAF ve RAS mutasyonunun progresyonsuz sağ kalıma belirgin etkisi olmadığı saptanmıştır (36,37). Literatürde RAID hastaların moleküler profili ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır,

ayrıca bu çalışmalarda genel olarak başlangıç cerrahi spesmeni kullanıldığından RAID geliştikten sonraki genomik değişkenliği yansıtmaz. Bu sorun ancak direnç geliştikten sonra seri biyopsiler ve moleküler inceleme yapıldığında aşılabilir (24,34,38,39).

### Tedavi

RAID hastada; serum Tg artışı, RECIST (The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) ve PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) ile metastazların takibi yapılarak progresyon hızına göre tedavi yönetimi önerilir. Tümör boyutu küçük, yavaş seyirli bir hastaya yaklaşım ile semptomatik, progresif bir hastaya yaklaşım farklılık göstermektedir. RAID hastaların takip prensipleri beş başlıkta toplanabilir (5,13);

1. TSH supresyonu ile yakın takip
2. Lokal tedaviler
3. Sistemik tedavi, Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)
4. Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavi (PRRT)
5. Diğer tedaviler (Rediferansiyasyon, İmmünoterapi, Gen tedavisi...)

#### 1. TSH Supresyonu ile Yakın Takip

Uzun süre semptom vermeden stabil seyreden RAID lezyonlu hastalarda toksisitesi yüksek sistemik tedavilere başlamak hastanın hayat kalitesini düşürür. Bu nedenle yapısal olarak metastatik hastalığı tespit edilen ancak radyolojik yöntemlerle progresyon saptanmayan ve hastalığa bağlı semptomu olmayan hastalarda TSH supresyonu ile takip alternatifi dikkate alınmalıdır. Bu hastalarda önerilen serum TSH düzeyi laboratuvar referansları da dikkate alınarak <0.5 mIU/L'dir. Hastanın klinik muayenesi, serum testleri ve görüntülemesi 3-6 ay ara ile yapılarak yakın takip edilmelidir (5,13).

#### 2. Lokal Tedaviler

Metastatik DTK'lı hastalarda RAID lezyon tedavisinde ilk tercih cerrahi eksizyondur. Ancak lezyon sayısı, boyutu veya lokalizasyonu nedeniyle

cerrahinin uygun olmadığı durumlarda EBRT, Radyofrekans ablasyon (RFA), etanol veya lazer ablasyonu gibi lokal tedaviler uygulanabilir. Eğer uzak metastazlar semptomatikse veya lokal komplikasyon riski yüksek ise, sistemik tedavi başlamadan önce veya tek bir lezyonda ilerleme durumunda sistemik tedavi sırasında da lokal tedaviler yardımcı olabilir. Seçilmiş hastalarda stereotaktik radyoterapi (SBRT) ve girişimsel radyolojik işlemler (termal ablasyon ve çimento enjeksiyonları) gibi lokal tedavi yöntemleri, lokal tümör kontrolünü sağlamak için cerrahi kadar etkili olabilir ve birinci basamak tedavi olarak da kullanılabilir. Her tekniğin endikasyonları ve uygulanabilirliği tedavi edilecek lezyonun konumuna ve boyutuna bağlıdır (5,40-44).

SBRT yüksek radyasyon dozlarının birkaç fraksiyonda hedef tümör lezyonuna yüksek hassasiyetle iletilmesine izin verir ve normal çevre dokuların radyasyonunu en aza indirir. Beyin, karaciğer, akciğer ve kemik metastazlarını tedavi etmek için kullanılmış olup az sayıda beyin metastazı olan hastalarda ameliyat kadar etkili olduğu bildirilmiştir. Serebral SBRT uygulaması genellikle iyi tolere edilir ve vakaların %10'undan azında meydana gelen beyin nekrozu genellikle limitli olup önemli klinik sonuçları yoktur (45).

Akciğer ve karaciğer metastazlarına SBRT uygulanan, farklı primer maligniteli hastalardan oluşan bir çalışmada lokal kontrol oranları araştırılmıştır. %10'u tiroid kanserli olan bu hasta grubunda akciğer lezyonlarında %63-98 ve karaciğer lezyonlarında %57-100 arasında değişen bir lokal kontrol oranı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hayat kalitesini ciddi etkileyen grade 3-4 toksisite (pnömoni, plevral efüzyon, bağırsak komplikasyonları) oranları oldukça düşük olarak (<%3) bildirilmiştir (46).

Kemik lezyonlarında radyoterapi ile lokal tedavi önemli bir rol oynar, çünkü yetersiz rezeksiyon durumunda ameliyatı tamamlayabilir veya ağrı kontrolü ve semptomatik rahatlama için tek başına kullanılabilir. Yaygın olarak uygulanan EBRT yanında özellikle doz kısıtlaması gereken lokalizasyonlarda SBRT tercih edilmelidir. Omurga lezyonlarında, özellikle yeniden ışınlanması gereken hastalarda, omuriliğe radyasyonu sınırlamak için SBRT ile yüksek bir etkinlik göstermiştir. SBRT

için kemik lezyonlarının lokal tümör kontrol oranı %88 ile %100 arasında değişmekte olup, özellikle cerrahi olarak rezeke edilen lezyonlarda %30-%83 arasında bir ağrı azaltma oranı rapor edilmiştir. SBRT protokolleri çalışmalar arasında farklılık göstermektedir, 1-5 fraksiyonda maksimum 30 Gy uygulanmıştır, ancak 12,5-15 Gy'lik tek bir dozun benzer sonuçlar verdiği görülmüştür (47). Spinal myelopati veya vertebral kırıklar, özellikle büyük hacimli lezyonlarda en önemli yan etkilerdir.

Perkütan termal ablasyon, geri dönüşü olmayan hücresel hasarları indüklemek için sıcaklıklarını yeterince arttırarak (RFA) veya azaltarak (kriyoablasyon) tümör odaklarını yok etmeyi amaçlar. RFA, karaciğer, akciğer ve kemik tümörü odakları için kullanılabilir. Klinik çalışmalar karaciğer lezyonlarında, özellikle lezyon boyutuna bağlı olarak %40 ile %80 arasında değişen uzun süreli lokal hastalık kontrolüne sahip kolorektal kanserden ve tedavi edilen hastalarda uzun süreli genel sağkalımdan etkilenen RFA'nın etkinliğini göstermiştir (48, 49)

Primer akciğer tümörleri ve metastazları içeren toplam 100 akciğer lezyonunda, RFA hem etkili hem de iyi tolere edilmiştir, 18 ayda tam tümör kontrol oranı %93 olarak raporlanmıştır (50). Nüks >3 cm'lik lezyonlarda daha sık görülür ve ablasyondan hemen sonra (3 ay içinde) FDG PET/BT ile tespit edilebilir (51). RFA, yumuşak doku veya mediasten invazyonu olmayan ve büyük damarlarla temas etmeyen <3 cm çapında akciğer lezyonları için düşünülebilir. Ayrıca, aynı lezyon üzerinde tekrarlayan tedaviler gerçekleştirilebilir ve aynı hastada birden fazla lezyon tedavi edilebilir. Ayrıca kemik lezyonlarının hızlı (1-7 gün) ve uzun süreli ağrı kontrolü ile umut verici sonuçlar vermiştir (52).

Kriyoablasyon, kemik lezyonlarını tedavi etmek veya stabilize etmek için güvenli bir tekniktir, kemiği pekiştirmek ve sonraki komplikasyonları önlemek için sıklıkla sementoplasti ile birlikte uygulanır. RFA' dan daha büyük lezyonları tedavi edebilir. Termal ablasyon ile tedavi edilen birkaç akciğer ve kemik metastazı vakasında lokal hastalık kontrolü sağlanmıştır (51, 53,54). Kriyoablasyon ve sementoplasti birlikteliği, tiroid

kanserinde tamamen litik kemik metastazlarında ümit verici görünmektedir.

Termal ablasyonun toksisitesi genellikle düşüktür, ancak akciğer lezyonları için uygulanan RFA prosedürlerinin yaklaşık %50'sinde pnömotoraks veya plevral efüzyon gözlenmiş, ancak nadiren başka tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. Kemik lezyonlarının ablasyonu durumunda (%5-6) lokal ağrı veya geçici nörolojik eksiklik veya vertebral kırık oluşabilir ve karaciğer lezyonlarının ablasyonundan sonra bağırsak perforasyonu, karın ağrısı veya intraperitoneal kanama gözlenebilir (50,55).

Tiroid kanseri hastalarında termal ablasyon ve stereotaktik radyasyon kullanan yayınlanmış deneyim sınırlıdır ve şu anda diğer solid tümörlerde daha sağlam kanıtlara dayanmaktadır. Bu farklı tekniklerin etkinliği ve tolere edilebilirliğini karşılaştıran randomize prospektif çalışmalar eksiktir ve klinik uygulamadaki seçimler lokal tecrübeye, lezyon lokasyonuna, hastanın durumuna ve tercihine dayanmaktadır.

### 3. Sistemik Tedavi

#### Konvansiyonel Sitotoksik Kemoterapi

Multipl ve progresif metastatik lezyonlar ile yüksek tümör yükü olan hastalar için bazı sitotoksik tedaviler uygulanmıştır (56). Tarihsel olarak, adriamisin tek başına veya kombinasyon halinde en yaygın kullanılan sitotoksik ilaç olmuştur. 2008'de sadece adriamisin ile yapılan retrospektif bir çalışma, 22 hastadan sadece birinde parsiyel yanıtın sağlanmasında mütevazı bir etkinlik göstermiştir (57). 2013'de yapılan bir diğer retrospektif çalışmada adriamisinle birlikte sisplatin veya siklofosfamid kombine edildiğinde yanıt oranı %20 olarak gösterilmiştir (58).

Adriamisin bazlı olmayan rejimlerle yapılan diğer çalışmalar daha tutarlı fayda göstermiştir. 2002'de karboplatin ve epirubisini kullanan bir çalışmada, 14 RAID hastasında cevap oranı %43 bulunmuştur (59). 2012'de gemsitabin ve oksalipatin rejimi ile yapılan çalışmada overall yanıt %57 bulunmuştur (60). Bu sitotoksik protokoller faydalı olabilir ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tedavi seçeneklerinin onlarca yıldır kısıtlı kaldığı RAID 'da, giderek artan bir şekilde tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) kullanılmaktadır. İlerlemiş DTK için, iki TKİ'nin kullanımı, Faz II çalışmalarının sonuçlarına dayanarak onay almıştır (61, 62).

22 çalışma ve 1435 hastayı içeren geniş bir metaanalizde, çoğu DTK ama aynı zamanda medüller tiroid karsinomu (MTK) hastalarında da yanıt değerlendirilmiştir. Bu bir Faz II çalışmasıdır ve on farklı TKİ'nin kullanımını içerir. DTK hastalarının %16'sında objektif bir yanıt saptanmıştır. Klinik yarar hastaların %51'inde gözlenmiştir. DTK'lı hastalarda Gefitinib ve imatinib objektif bir yanıt sağlamamıştır ve pazopanib en yüksek objektif yanıt oranını göstermiştir (%49). Sorafenib DTK'lı hastaların %53'ünde klinik fayda gösteren ve en çok çalışılan TKİ'dir. Lenvatinib çalışmaları bu meta-analizde mevcut değildir (63).

DECISION çalışması, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, Faz III çalışmasıdır. Son zamanlarda progresyon gösteren lokal ileri / metastatik RAID 'lı hastalarda sorafenib araştırılmıştır. Toplamda 417 hasta sorafenib veya plaseboya randomize edilmiştir. Hastaların yaklaşık %10'unda kötü diferansiye tiroid kanseri ve %96'sında uzak metastaz vardı. Hastaların %5'den daha azı sistemik antikanser tedavisi almıştı (36). Sorafenib, plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) anlamlı olarak iyileştirdi (sırasıyla ortanca sağkalım 10,8 ve 5,8 ay). Overal sağkalımda (OS) anlamlı bir fark yoktu. Yanıt oranları (hepsi parsiyel yanıt) sorafenib grubunda plaseboya kıyasla anlamlı derecede artmıştı (%12.2-0.5). Tedavi yararı, çoğunlukla akciğer metastazı olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Kemik metastazları sadece ılımlı bir yanıt göstermiştir. Sorafenib kolunda ayrıca, çoğu hastada, serum tiroglobülin düzeylerinde başlangıçta azalma ile birlikte biyokimyasal yanıt gözlenmiştir.

SELECT çalışması progressif RAID 'lı hastaları içeren randomize, çift kör, Faz III çalışmasıdır. Rastgele belirlenmiş 261 hastaya lenvatinib ve 131 hastaya plasebo verilmiştir. Her iki grupta vakaların %10'undan fazlasını yansıtan kötü diferansiye tiroid kanseri hastalarını içermektedir. Kemik veya akciğer metastazları sırasıyla yaklaşık %40

ve %90 hastada mevcuttu ve hastaların neredeyse %25'i daha önceden TKİ ile tedavi görmüştü (37). Ortanca PFS, tedavi grubunda anlamlı derecede artmıştı; lenvatinib grubunda 18,3 ay ve plaseboda 3,6 ay idi. Yanıt oranı lenvatinib grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (4 komplet cevabı içeren %64,8) ve plasebo ile bu oran %1,5 bulunmuştur. Progressif hastalık, lenvatinib grubundaki hastaların %6,9'unda, plasebo grubundakilerin ise %39,7'sinde görülmüştür. Gruplar arasında OS açısından anlamlı fark yoktu. SELECT çalışmasının bir alt analizi, yaşlı hastalarda OS'de anlamlı bir yarar gösterdi, ancak bu grupta ayrıca ciddi yan etki sıklığı da artmıştır (64).

Önceden belirlenmiş tüm alt gruplarda ve herhangi bir biyomarker / genetik alt grup içinde lenvatinib ve sorafenib ile ilişkili PFS faydası gözlenmiştir (36,37). TKİ'nin OS'deki yararı henüz kanıtlanmış değildir, daha kapsamlı çalışmalar gerektirecektir.

#### Yan Etkiler ve Toksisiteler

DECISION çalışmasında, tedavi ilişkili yan etkiler ve buna bağlı olarak doz azaltımı veya kesilmesi oldukça sık görülmüştür. Sorafenib ile en sık yan etkiler, el-ayak derisi reaksiyonu, diyare, alopesi, döküntü / desquamasyon, yorgunluk, kilo kaybı ve hipertansiyondur (36).

SELECT çalışmasında, herhangi bir derecedeki yan etkiler, lenvatinib grubundaki hastaların %40'ından fazlasında ortaya çıkmış ve aktif tedavi alan hastalarda ve plasebo gruplarında sırasıyla %14,2 ve %2,3'ünde ilaç kesilmesine neden olmuştur. Tedavi süresince meydana gelen 20 ölümün 6'sının ilaç ilişkili olduğu düşünülmüştür. Lenvatinib ile esas yan etkiler; hipertansiyon, proteinüri, arteriyel ve venöz tromboembolik olaylar, renal ve hepatik yetmezlik, gastrointestinal fistül, QT uzaması ve posterior reversible ensefalopati sendromudur (37).

Klein Hesselink ve ark. metaanalizinde, yan etkiler ve buna bağlı olarak doz azaltılması veya kesilmesi çok yaygın bulunmuştur. Sorafenib ve cabozantinib en yüksek doz azaltılması veya kesilmesi yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla %70 ve %77). En sık yan etkiler el-ayak cilt reaksiyonu, diyare ve bulantı, kusmadır (63).

TKİ'ler, yakın izleme ve sıklıkla doz azaltımı veya tedavi gerektiren birçok yan etkiyi indüklebilir. Hastalara potansiyel yan etkiler ve yan etkilerin ciddiyetini azaltan koruyucu önlemler hakkında bilgi verilmelidir.

#### TKİ'nin Kesilme veya Değiştirme Zamanı

Ciddi veya tolere edilemeyen yan etkilerin gelişmesi TKİ'yi durdurmak için açık bir nedendir. TKİ tedavisi altında progressif hastalık (RECIST kriterlerine göre) bu ilacı durdurmanın bir başka mantıklı nedenidir. Ancak ileri DTK için sadece birkaç seçenek olduğunu ve bu ajanların kesilmesinden sonra progresyonun hızlanabileceğini akıld tutmamız gerekir. Tedavi süresinde gerçekten bir sınır yoktur ve bazı hastalar yıllarca ilaca maruz kalırlar.

Bir TKİ'den diğerine geçmenin gerçek bir faydası olup olmadığı net değildir, ancak SELECT çalışmasında ikinci basamak TKİ olarak lenvatinibin olumlu sonuçları değerlendirilmiştir (37). Retrospektif bir çalışma, ilerlemiş DTK'da birinci basamak TKİ'nin başarısızlığından sonra ikinci basamak TKİ'nin kullanımını analiz etmiştir. Bu çalışmada ikinci basamak ile tedavi edilen hastalarda en iyi yanıt olarak stabil bir hastalık vardı. Birinci ve ikinci basamak TKİ tedavileri karşılaştırıldığında median PFS'de anlamlı fark yoktu (65).

Sonuç olarak TKİ ile tedavi PFS'de anlamlı artışlar sağlayabilir ancak önemli toksisite riski de taşırlar. Tümörlerin rediferansiyasyonu gelecek için büyük umutlar vaat etmektedir. Bireysel yaklaşımı takiben moleküler hedefli tedaviler özel bir ilgi konusudur. Etkili, iyi tolere edilebilen ilaçlar geliştirmek için önemli adımlar yoldadır ancak halen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### 4. PRRT

Somatostatin reseptörleri (SSTR) birçok dokuda olduğu gibi normal ve tümöral tiroid dokusunda da hücre çoğalmasının regülasyonunda rol alır. Kansere diferansiyasyonu azaldıkça SSTR alt tiplerinde artış eğilimi olduğundan özellikle RAID 'da radyoaktif işaretli SST analoglarının kullanımı umut verici bir tedavi alternatifi olmuştur. PRRT'de en sık kullanılan radyonüklidler; Yttrium-90 ve Lutetium-177'dir. Fiziksel

özellikleri, enerjisi ve maksimum doku penetrasyon menzili farklı bu iki radyonüklid de beta ( $\beta$ ) partikülü yayarak internal radyoterapi amacıyla kullanılır (66, 67)

## 5. Diğer Tedaviler

### Rediferansiyasyon Tedavileri

#### *BRAF İnhibitörleri*

Vemurafenib ve dabrafenib, BRAF-V600E mutasyonlarına oldukça selektif, Faz II çalışmaları olan küçük inhibitörlerdir (61,62,68,69). Vemurafenib, bazı BRAFV600E-pozitif ileri RAID hastalarında etkili saptanmıştır (naif hastalarda parsiyel yanıt %35-38.5 ve daha önce VEGFR inhibitörüne maruz kalanlarda %26-29) (62,69-71). Ciddi yan etkiler sırasıyla her iki grup için %65 ve %68 olarak bildirilmiştir (62,68).

Dabrafenib ile BRAFV600E mutasyonlu PTK (papiller tiroid kanseri) hastaları ile yapılan çalışmalarda yeni RAI tutulumu ve parsiyel uzamış yanıtlar gösteren olumlu sonuçlar ortaya koyulmuştur. Dabrafenib iyi tolere edilmiştir ve uzun süreli tedavide bile hiçbir hastada doz azalması gerekmemiştir (62,68,72,73).

Dabrafenib'in lapatinib ile kombinasyon tedavisi, diğer tedavilere dirençli hastalarda olumlu sonuçlar göstermiştir. Bu ilaçlarla birlikte sık görülen yan etkiler dermatolojik ve gastrointestinaldir (61,68,69).

#### *MEK İnhibitörleri ve Diğer Ajanlar*

Selumetinib'in, RAID 'da RAI tutulumunu yeniden sağlayabileceği gösterilmiştir (62,74). Bir çalışmada hayal kırıklığı yaratan antitümör etkisi olsa da, PTK ve kötü diferansiye tiroid kanserli karma bir grup vakanın %60'ında artmış RAI tutulumundan sorumlu bulunmuştur (62). RAI aviditesi ile değişen tümör genotipinin korelasyonu olduğu görülmektedir. NRAS-mutant tümörler en fazla fayda görenlerdir (62,75,76). Şu anda selumetinib ile monoterapi sadece ılımlı bir başarı sağlamıştır (68,73). Trametinib Faz II çalışmasında, ilerlemiş DTK'da tümöral iyotun yeniden birleştirilmesinde değerlendirilmektedir (61).

Retinoidler (Retinol ve retinoik asit) nükleer hormon reseptörlerine bağlanarak gelişim sırasında hücre büyümesi ve diferansiyasyonunda rol

alır. İzotretinoin (13-cis-retinoic acid) kullanılarak yapılan çalışmalarda tümör boyutunda küçülme, RAI tutulumunda artış, serum Tg değişikliği bildirilmiştir. Ancak küçük hasta gruplarında, kontrol grubu olmadan yapılmış bu çalışmalar retinoid tedavisinin tek başına rediferansiyasyonda etkili olduğunu kanıtlamaya yetmez (77,78)

Peroxisom proliferator-activated receptor (PPAR) nükleer hormon reseptörlerindedir ve hücre metabolizması ile büyümede rol alır. Thiazolidinedion (TZD), PPAR $\gamma$  (gamma) agonisti olarak öncelikle tip 2 diabetes mellitusta insülin sensitivitesini arttırmak için kullanılır. TZD'nin aynı zamanda tranjenik fare modellerinde hücresel proliferasyon inhibisyonu ile rediferansiyasyon indüksiyonu yaptığı gösterilmiştir (79,80)

Histone Deacetylase İnhibitörleri ve DNA-Demetilasyon ajanları ile tiroid hücre serilerinde başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da klinik kullanımda kanıtlanamamıştır (81,82).

#### *İmmünoterapi*

İmmünoterapi diğer agresif tümörlerde zaten etkili olduğu kanıtlandığı için umut verici bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır. İlerlemiş DTK'da, normal tiroid dokusu nonagresif tiroid kanseri ile karşılaştırıldığında bazı immünolojik farklılıklar olduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin mast hücrelerinin aşırı ekspresyonu, azalmış periferik natural killer hücre sitotoksitesi, tümörle ilişkili makrofajlarda M2 fenotipi tercihi, yetersiz dendritik hücre maturasyonu, miyeloid kökenli supresör hücrelerin yüksek konsantrasyonu, T-hücre disfonksiyonu ve regülatuar T-hücrelerinin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Bunların tümü, kanser hücreleri tarafından immün bir tahribata ve hastalığın ilerlemesine yol açabilir (83,84). Şu anda tümör ilişkili makrofajları, tümör antijenlerini, T hücrelerini, natural killer hücreleri ve immün kontrol noktalarını hedef alan terapileri inceleyen prelinik ve klinik deneyler mevcuttur (83-85). Ayrıca, TKİ'lerin immün check point inhibitörleri gibi diğer ilaçlarla kombinasyonu özel bir ilgi konusudur (86).

Günümüzde immün check point inhibitörleri melanom gibi diğer tümörlerde görülen sonuçların iyileştirilmesinden sorumlu oldukları için

bu sınıfta en büyük role sahiptir. İlerlemiş solid tümörlerde Pembrolizumab çalışması, standart tedavinin başarısız olduğu ve immünohistokimyal olarak PD-L1  $\geq$ 1 veya stroma hücre tabakalarının ekspresyonunu gösteren ilerlemiş DTK'lı 22 hastayı içermektedir. Ön sonuçlar %54,5 oranında stabil hastalık, %9 parsiyel yanıt, 6 aylık OS oranı %100 ve 6 aylık PFS oranı %58,7 olarak göstermiştir. 18 hastada tedaviyle ilişkili yan etki görülmüş ancak hiçbir hasta ilacı kesmek zorunda kalmamıştır (87). İlerleyen yıllarda, bu ilaçların muhtemelen RAID 'da etkili olduğuna dair kanıtlar görülebilir.

### **mTOR İnhibitörleri**

mTOR upregülasyonu, DTK ile ilişkilendirilmiştir. İki mTOR inhibitörü everolimus ve temsirolimus çalışılmaktadır. Everolimus monoterapisi ile ilgili klinik sonuçlar muhtemelen erken adaptif direnç nedeni ile hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu nedenle, kombine tedavilerde everolimusun kullanılması araştırılmaktadır (62,68,69,88).

Sorafenib ve everolimus birlikteliği, ilerlemiş olan hastaların Faz II çalışmasında değerlendirilmiş ve umut verici sonuçlar gösterilmiştir. Bu kombinasyon zaten lenvatinibin olmadığı bazı merkezlerde ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (68,69).

### **ALK İnhibitörleri**

Çoğunlukla striatin genini (SRTN) içeren ALK gen füzyonları, MAPK aktivitesinin artmasına neden olmuştur ve bu durum özellikle kötü diferansiye tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri hastalarında rapor edilmiştir. ALK translokasyonunun spesifik bir inhibitörü olan Crizotinib, ALK mutasyonlu tiroid kanseri hücre kültürlerinde ümit verici sonuçlar göstermiştir ve halen klinik bir çalışma devam etmektedir (89,90).

### **Mikrotübül İnhibitörleri**

CA4, antimitotik bir ajan olarak görev yapan, vasküler kapanmaya ve hücre ölümüne neden olan, doğal olarak ortaya çıkan bir tubulin inhibitörüdür. CA4 zaten çeşitli kanser türlerinde sitotoksik ve antiproliferatif aktivite göstermiştir. Son günlerde, insan tiroid papiller karsinom hücre hattı TPC1'i kullanan prelinik bir çalışmada, CA4'ün

apoptozisi teşvik ederek proliferasyonu, migrasyon ve invazyonu inhibe edebilme kapasitesi gösterilmiştir. Bu sonuçlardan dolayı, CA4, tiroid kanseri tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olarak düşünülmektedir (91).

## **Gen Tedavisi**

Çoğu solid tümör anjiyogenezise bağımlıdır ve bu nedenle anti-anjiyogenik tedavi yaklaşımı, çok çeşitli tümörlerin tedavisi için çekici bir stratejidir. Vasküler endotel, geniş yüzey alanı, sirkülasyona yakınlığı ve tümör anjiyogenezinde önemli biyolojik işlemlerin düzenlenmesindeki ana rolü nedeniyle gen tedavisi için potansiyel bir hedefi temsil eder.

Gen tedavisi, kalıtsal ve edinilmiş hastalıklarının tedavisi için ortaya çıkan bir yöntemdir. Bununla birlikte, ekspresyon süresi, immün tepkinin indüklenmesi, vektörlerin sitotoksitesi ve hedef hücre veya doku tarafından belirlenen doku spesifikliği gibi faktörler başarılı gen tedavisini sınırlayan engellerdir (92, 93). Özellikle solid tümörlerin ve metastazların anjiyogenik damarlarındaki endotel hücrelerine gen ekspresyonunu yönlendirmek için bir sistem geliştirmek, bu koşulları verimli bir şekilde tedavi etmemizi sağlayacaktır.

VB-111, bir apoptotik reseptörü kodlayan pre-proendotelin-1 promotörü olan, non-replikatif bir adenovirüs vektöründen oluşan vasküler hedefleme ajanıdır. Virüs, modifiye edilmiş bir murine pre-proendotelin (PPE) promotörü ve bir Faschimera (Fas-c) transgeninden oluşur. Düz kas hücresi mitojeni, PPE-1 promotörünü endojen olarak tanıyabilir ve daha sonra endotelin-1 için öncü bir protein olan PPE-1, güçlü vazokonstriktör olarak görev yapan endotel hücreleri tarafından sentezlenebilir (94-96). Fas-c pro-apoptotik transgen, PPE-1 promotör'ün kontrolü altında, anjiyogenetik endotel hücrelerindeki Fas-c'yi spesifik olarak eksprese edebilir. Fas'ın intramembranal alanları ve insan TNF reseptörü 1'in (TNFR-1 / p55) hücre dışı bölgeleri kimerayı oluşturur. Tümör mikroçevresindeki TNF- $\alpha$ , Fas bileşenini aktive eden kimerik reseptörün TNFR1 bileşenine bağlanır, bu da damarların hedefe yönelik apoptozisine yol açar (94, 97).

VB-111, anjiyogenez geçiren endotelial hücrelere sınırlı etkilerle, hem doku hem de duruma özel, terapötik olarak vasküler hedefleyici bir gen- dir. Sistemik uygulama, tümör vaskülaritesinin seçici yıkımını sağlar. Kemoterapi ile birleştirildiğinde sinerjik antitümör aktivitesi görülebilir. VB-111'in ileri evre solid tümörlü hastalarda Faz I klinik bir çalışmada güvenli ve iyi tolere edildiği bulunmuştur. İleri progresif RAID 'lı 29 hastayı kapsayan Faz II doz artırıcı bir denemede, iki ayda bir, bir doz 1013 viral partikül alan hastaların %35'i (6/17) 6 aylık bir PFS göstermiştir (98).

## Sonuç

Moleküler tıptaki son gelişmeler RAID 'lı hastaların tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeye yol açmıştır. Bu ilerlemenin önemli kısmı onkogenik

hedeflere yönelik yeni ajanlarla tedaviler ve RAI direncini kırmaya yönelik kombinasyon rejimleridir. Sistemik tedavilerin klinik çalışmalarında uzun süreli PFS bildirilmiş olmasına rağmen, OS açısından bir iyileşme gösterilememiştir ve dahası ilaca bağlı toksisite ve direnç başlıca problemler olarak görünmektedir. Ayrıca, tiroid dokusu en yüksek immünojenik tepkiler veren dokular arasındadır ve böylece antitümör etkinliği arttırmak için yüksek fırsatlar sunar. İmmün hücreler, tiroid kanser hücreleri veya endotel hücrelerini hedefleyen kombinasyon stratejileri içeren akılcı tasarımı- lı klinik çalışmalar ilerlemiş tiroid kanseri hastaları için en büyük yararı sağlayacaktır. Gelecekteki araştırmalar ayrıca daha iyi moleküler karakterizasyona, farklılaşma sürecine ve sistemik tedavide yeniliğe odaklanabilir.

## Kaynaklar

- 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):2892-9.
- Nixon IJ, Whitcher MM, Palmer FL et al. The impact of distant metastases at presentation on prognosis in patients with differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012;22(9):884-9.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356-8
- Pacini F, Ito Y, Luster M et al. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: Unmet needs and future directions. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2012;7(5):541-54.
- 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.
- Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8(5):227-245.
- Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *Journal of nuclear medicine* 2004;45(8):1366-72.
- Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91(2):498-505.
- Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(12):1381-91
- Haugen BR. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: What is new and what has changed? *Cancer* 2017;123(3):372-81.
- Fish SA, Fagin JA. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Restoring Response to Radioiodine Therapy. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, editors. *Thyroid Cancer*. Third. New York: Springer New York; 2016:751-8.
- Kogai T, Endo T, Saito T et al. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1997;138(6):2227-32.
- Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L et al. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;125:111-20.
- Durante C, Puxeddu E, Ferretti E et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2840-3.
- Phay JE, Ringel MD. Metastatic mechanisms in follicular cell-derived thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2013;20:307-19.
- Kogai T, Hershman JM, Motomura K et al. Differential regulation of the human sodium/iodide symporter gene promoter in papillary

- thyroid carcinoma cell lines and normal thyroid cells. *Endocrinology* 2001;142(8):3369-79.
17. Kogai T, Sajid-Crockett S, Newmarch LS et al. Phosphoinositide-3-kinase inhibition induces sodium/iodide symporter expression in rat thyroid cells and human papillary thyroid cancer cells. *J Endocrinol* 2008;199(2):243-52
  18. Avram AM, Rosenspire KC, Davidson SC et al. Alternative Thyroid Imaging. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, editors. *Thyroid Cancer* [Internet]. Third. New York, NY: Springer New York; 2016: 505-13.
  19. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987;28(5):910-4.
  20. Luster M, Clarke SE, Dietlein M et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008;35:1941-59.
  21. Caetano R, Bastos CRG, de Oliveira IAG et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (131) I whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck* 2016;38(2):316-27.
  22. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP et al. Fluorine-18-FDG and Iodine-131-Iodide Uptake in Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(9):1468-72
  23. Wartofsky L. Management of the Patients with Negative Radioiodine Scan and Elevated Serum Thyroglobulin. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, editors. *Thyroid Cancer* [Internet]. Third. New York, NY: Springer New York; 2016. p. 529-38.
  24. Wassermann J, Bernier M-O, Spano J-P et al. Outcomes and Prognostic Factors in Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Carcinomas. *Oncologist* 2016;21(1):50-8.
  25. Ma C, Xie J, Lou Y et al. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163:177-83.
  26. Sheikh A, Polack B, Rodriguez Y et al. Nuclear Molecular and Theranostic Imaging for Differentiated Thyroid Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26(1):50-65.
  27. Marotta V, Ramundo V, Camera L et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(5):760-7.
  28. Berdelou A, Lamartina L, Klain M et al. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(4):209-23.
  29. Siperstein AE, Levin KE, Gum ET et al. Effect of somatostatin on adenylate cyclase activity in normal and neoplastic thyroid tissue. *World J Surg* 1992;16(4):555-60.
  30. 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):715-26.
  31. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Staging and treatment of differentiated thyroid carcinoma with radiolabeled somatostatin analogs. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17(1):19-25.
  32. Budiawan H, Salavati A, Kulkarni HR et al. Peptide receptor radionuclide therapy of treatment-refractory metastatic thyroid cancer using (90)Yttrium and (177)Lutetium labeled somatostatin analogs: toxicity, response and survival analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;4(1):39-52.
  33. Kundu P, Lata S, Sharma P et al. Prospective evaluation of 68 Ga-DOTANOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative 131 I-whole body scan: Comparison with 18 F-FDG PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(7):1354-62.
  34. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):184-99.
  35. Riesco-Eizaguirre G, Galofré JC, Grande E et al. Spanish consensus for the management of patients with advanced radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Endocrinol y Nutr* 2016;63(4):17-24.
  36. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
  37. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
  38. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69(11):4885-93
  39. Schechter RB, Nagilla M, Joseph L et al. Genetic profiling of advanced radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancer and correlation with axitinib efficacy. *Cancer Lett* 2015;359(2):269-74.
  40. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109-142.
  41. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ et al. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: Implication for target volume delineation. *Radiother Oncol* 2008;89:105-113.
  42. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801
  43. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356-62.
  44. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:497-509.



45. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U et al. Adjuvant wholebrain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol* 2011;29:134–41.
46. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:44–54.
47. Lo SS, Fakiris AJ, Teh BS et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:621–35.
48. de Baere T, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1619–25.
49. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159–66.
50. de Baere T, Palussiere J, Auperin A et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology* 2006;240:587–96.
51. Bonichon F, Palussiere J, Godbert Y et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1817–27
52. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300–6.
53. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C et al. Role of FDG PET/CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. *Radiology* 2011;258:270–6.
54. Monchik JM, Donatini G, Iannucilli J et al. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006;244:296–304.
55. Kurup AN, Callstrom MR 2010 Ablation of skeletal metastases: current status. *J Vasc Interv Radiol* 21:242–50.
56. Albero A, Lopez JE, Torres A et al. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr. Relat. Cancer* 2016;23(2):71–84.
57. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm. Metab. Res* 2008;40(3), 210–3.
58. Hussein O, Karen D, Zidan J. Cisplatin based chemotherapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma refractory to I131 treatment. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol* 2013;34(4): 234–7.
59. Santini F, Bottici V, Elisei R et al. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(9):4160–5.
60. Spano JP, Vano Y, Vignot S et al. GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. *Med. Oncol* 2012;29(3):1421–8.
61. Antonelli A, La Motta C. Novel therapeutic clues in thyroid carcinomas: the role of targeting cancer stem cells. *Med. Res. Rev.* 2017;37(6):1299–1317.
62. Lirov R, Worden FP, Cohen MS. The treatment of advanced thyroid cancer in the age of novel targeted therapies. *Drugs* 2017;77(7): 733–45.
63. Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E et al. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;172(5):215–25.
64. Brose MS, Worden FP, Newbold KL et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the Phase III SELECT trial. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(23):2692–99
65. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170(4):575–82.
66. Pisarek H, Stepień T, Kubiak R et al. Expression of somatostatin receptor subtypes in human thyroid tumors: the immunohistochemical and molecular biology (RT-PCR) investigation. *Thyroid Res.* 2009;2(1).
67. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) of Medullary and Nonmedullary Thyroid Cancer Using Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2016.
68. Bikas A, Vachhani S, Jensen K et al. Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016;15:1–15.
69. Cabanillas ME, Patel A, Danysh BP et al. BRAF inhibitors: experience in thyroid cancer and general review of toxicity. *Horm. Cancer* 2015;6(1):21–36.
70. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE 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 II trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1272–1282.
71. Brose MS. Sequencing of tyrosine kinase inhibitors in progressive differentiated thyroid cancer. *Clin. Adv. Hematol. Oncol* 2016;14(9):7–12.
72. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin. Cancer Res.* 2015;21(5):1028–35.
73. Falchook GS, Millward M, Hong D et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25(1):71–7.
74. Chow LQ, Santana-Davila R, Pantel A et al. A Phase I study of pazopanib in combination with escalating doses of 131I in patients with well-differentiated thyroid carcinoma borderline refractory to radioiodine. *PLoS One* 2017;12(6):e0178325.

75. AstraZeneca. Study comparing complete remission after treatment with selumetinib/placebo in patient with differentiated thyroid cancer (ASTRA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01843062 (2017).
76. United AaCCR. Iodine I-131 with or without selumetinib in treating patients with recurrent or metastatic thyroid cancer. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02393690 (2017).
77. Schmutzler C, Kohrle J. Retinoic acid redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2000;10:393–406.
78. Coelho SM, Vaisman F, Buescu A et al. Follow-up of patients treated with retinoic acid for the control of radioiodine non-responsive advanced thyroid carcinoma. *Brazilian J Med Biol Res.* 2011;44(1):73–7
79. Fröhlich E, Machicao F, Wahl R. Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):291–303
80. Philips JC, Petite C, Willi JP et al. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist, rosiglitazone, on dedifferentiated thyroid cancers. *Nucl Med Commun* 2004;25(12):1183–6
81. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3794–801
82. Woyach JA, Kloos RT, Ringel MD et al. Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):164–70.
83. Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y et al. Tumor-infiltrating T cells and the PD-1 checkpoint pathway in advanced differentiated and anaplastic thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(7):2863–73.
84. French JD, Bible K, Spitzweg C et al. Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):469–81.
85. Parhar RS, Zou M, Al-Mohanna FA et al. IL-12 immunotherapy of Braf(V600E)-induced papillary thyroid cancer in a mouse model. *Lab. Invest.* 2016;96(1):89–97.
86. Ito Y, Suzuki S, Ito K et al. Tyrosine-kinase inhibitors to treat radioiodine-refracted, metastatic, or recurred and progressive differentiated thyroid carcinoma. *Endocr. J.* 2016;63(7):597–602.
87. Cunha LL, Marcello MA, Rocha-Santos V et al. Immunotherapy against endocrine malignancies: immune checkpoint inhibitors lead the way. *Endocr. Relat. Cancer* 2017;24(12):261–81.
88. Schneider TC, de Wit D, Links TP et al. Everolimus in patients with advanced follicular-derived thyroid cancer: results of a Phase II clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(2):698–707.
89. Kelly LM, Barila G, Liu P et al. Identification of the transforming STRN–ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2014;111(11):4233–38.
90. Zhou Y, Zhao C, Gery S et al. Off-target effects of c-MET inhibitors on thyroid cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2014;13(1):134–143.
91. Liang W, Lai Y, Zhu M et al. Combretastatin A4 regulates proliferation, migration, invasion, and apoptosis of thyroid cancer cells via PI3K/Akt signaling pathway. *Med. Sci. Monit.* 2016;22:4911–17.
92. Channon KM, George SE. Improved adenoviral vectors: cautious optimism for gene therapy. *Q J Med* 1997; 90: 105–109.
93. Roth JA, Cristiano RJ. Gene therapy for cancer: what have we done and where are we going? *J Nat Cancer Inst* 1997; 88: 21–39.
94. Triozzi PL, Borden EC. VB-111 for cancer. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011;11:1669–76.
95. Varda-Bloom N, Shaish A, Gonen A et al. Tissue-specific gene therapy directed to tumor angiogenesis. *Gene Ther.* 2001;8:819–27.
96. Harats D, Kurihara H, Belloni P et al. Targeting gene expression to the vascular wall in transgenic mice using the murine preproendothelin-1 promoter. *J. Clin. Invest.* 1995; 95:1335–44.
97. Boldin MP, Mett IL, Varfolomeev EE et al. Self-association of the “death domains” of the p55 tumor necrosis factor (TNF) receptor and fas/APO1 prompts signaling for TNF and Fas/APO1 effects. *J. Biol. Chem.* 1995;270:387–91.
98. Jasim S, Menefee ME, Smallridge RC et al. 15Th international thyroid congress program and meeting abstracts. 2015 Thyroid 25 P-1-A-337.



## Diferansiye Tiroid Kanserinde Lokorejyonel Nüks

- Prof. Dr. Reyhan ERSOY
- Doç. Dr. Ahmet DİRİKOÇ
- Dr. Öğr. Üyesi Berna ÖGMEN

### Özet

Diferansiye tiroid kanseri çok iyi bir prognoza sahiptir, bununla birlikte bazı hastalarda nüks görülebilmektedir. Nüks en sık boyunda görülür ve cerrahi eksizyon ile düşük morbiditeyle çok iyi bir şekilde tedavi edilebilir. Tiroid kanserinin lokal tedavisinde bildirilen yeni tedavi seçenekleri olsa da, bu tedavileri sağkalım ile ilişkilendirmek için daha uzun süreli çalışmalar gerekmektedir.

Yüksek riskli kanseri veya yaygın hastalıkla ilişkili klinik semptomları olan hastalar, uzak yayılımı dışlamak ve uygun tedavi edilmek için ultrasona ek olarak kesitsel görüntüleme ile değerlendirilmelidir.

Nüks tiroid kanserli hastalar için en iyi tedavi, multidisipliner bir ekibin hasta merkezli tedavi planına dahil olması durumunda sağlanır.

## Giriş

Differansiye tiroid kanserinin (DTK) insidansı tüm dünyada artmaya devam etmektedir. Mükemmel prognoza rağmen, hastaların %30'unda persistan hastalık veya nüks gelişir (1-3).

Takip değerlendirmelerinde klinik, biyokimyasal veya yapısal hastalık kanıtının olmaması remisyon olarak tanımlanır (4). Bu üç değerlendirme yöntemiyle de hastalık kanıtının olmaması gerekmektedir. Klinik olarak saptanabilen bir tümör olmamalıdır. Tiroglobulin (Tg) antikorunun negatif olduğu durumlarda, tiroid stimulan hormon (TSH) baskılıyken veya uyarılmışken Tg düzeyleri düşük ( $Tg < 0,2$  ng/mL;  $Tg < 1$  ng/mL, sırasıyla) olmalıdır. Radyoaktif iyotla (RAI) görüntüleme ilk tedavi sonrası tüm vücut tarama (WBS) yapılmışsa tiroid yatağı dışında tutulum olmamalı, eğer tiroid yatağı dışında tutulum varsa da son tanısal ya da tedavi sonrası WBS'de tutulum olmamalı ve/veya boyun ultrasonografi (US) görüntülemesinde tümör olmamalıdır.

Nüks ilk tedavi sonrasında, sitolojik ya da histopatolojik olarak gösterilmiş hastalık varlığında tanımlanır. Yalnız tiroid yatağı ya da rezidü tiroid dokusunda hastalık saptanırsa 'lokal'; boynun santral ya da lateral kompartmandaki lenf nodlarında saptanırsa 'rejyonel' nüks olarak sınıflandırılır. Lokorejyonel nüks, nüks veya persistan hastalık olarak tanımlanır. Çünkü gerçek nüks hastalığı persistan hastalıktan ayırmak zordur (1, 3-5). Hastalısız dönem ilk cerrahiden sonra 1 yıl sürer ve sonrasında hastalık gelişirse bu gerçek bir nükstür. Persistan hastalık ise üç farklı durumda tanımlanır. Bunlar, cerrahi sonrası 1 yıl içinde Tg yüksekliğinin veya artan titrede anti-Tg antikorunun veya yapısal hastalığın devam etmesi durumlarıdır (6). İlk tedavi sonrasında hala hastalığı olan hastalarda persistan ve nüks hastalık gelişeceği açıktır. Bu bölümde, nüks ve persistansın kesin ayrımı zor olduğundan, iki durum için de nüks kelimesi kullanılacaktır.

Tiroid nodüllerinin ve tiroid kanserinin tedavi yönetimi için kullanılan Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association (ATA)) 2009 rehberi, nüks hastalık açısından risk değerlendirmesi yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (7).

Hastalar özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. 2015 yılında revize edilen ATA rehberinde risk tahminini hassaslaştırmak için aynı sınıflandırmaya yeni veriler eklenmiştir. Geçmişte, nodal metastaz varlığı ve boyundaki yeri, lenf nodu hastalığını sınıflandırmak için analiz edilen tek faktörken (8), yeni rehberle etkilenen lenf nodu sayısının, büyüklüğünün ve bulunduğu yerin ve ektranodal uzanım (ENE) varlığının, nodal hastalıkta nüks riskini tahmin etmek için önemli olduğu gösterilmiştir (9). ATA 2015, düşük riskli hastalığı klinik nodal metastaz (cN0) kanıtı olmaması veya 5 veya daha az lenf nodunda mikrometastaz (2 mm'den az) olması olarak tanımlar. Klinik olarak belirgin lenf nodları (cN1) varlığında ve/veya hepsi 3 cm'den küçük 5'den fazla sayıda lenf nodu olduğunda orta risk olarak sınıflandırır. 3 cm'den büyük metastatik lenf nodu varlığında yüksek risk olarak sınıflandırır. ENE'nin varlığı bağımsız bir faktör olarak kabul edilmemiştir, ancak ENE'li 3'ten fazla lenf nodu varlığı, % 40 nüks riskiyle yüksek riskli bir özellik olarak kabul edilmiştir (4). Vasküler invazyon derecesi de (4 odaktan fazla vasküler invazyon varsa yüksek risk) foliküller tiroid kanserinde önemli bir değişken olarak belirtilmiştir. Yaş, DTK mortalitesi üzerinde etkiliyken, nüks için önemli bir risk faktörü değildir. Ancak bazı spesifik gruplarda önemli olabilir. Son zamanlarda, Shah ve Boucai, ATA'nın yüksek riskli hasta grubunda, 55 yaşından gençlerin yaşlı hastalardan iki kat daha fazla mükemmel yanıt verme şansına sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bazı yazarlar, yaşı, ATA yüksek riskli tiroid kanserli hastalarda tedaviye yanıtın ve hastalığa özgü sağkalımın anahtar belirleyicisi olarak kabul etmişlerdir (10).

ATA risk sınıflamasına göre düşük risklilerin %3'ünde, orta risklilerin %21'inde ve yüksek risklilerin yaklaşık %69'unda nüks görülür (11).

Her ne kadar bu risk sınıflandırması, hastaya göre tedavi önerilerine olanak tanıyan önemli prognostik bilgiler sağlasa da, klinisyenler uzun zamandır risk tahminlerinin, zaman içerisinde ilk tedaviye yanıtın ve hastalığın biyolojik davranışının bir fonksiyonu olarak ayarlanması gerektiğinin farkındadırlar. 2010 yılında, Memorial Sloan-Kettering Kanseri Merkezi (MSKCC) tiroid

kanseri grubu, elde edilen klinik verilere dayanarak başlangıçtaki risk tahminlerini düzenlemek için kullanılabilir bir isimlendirme ve dinamik risk sınıflandırma sistemi önermiştir (11). Bu sistemde, hastalar sürekli olarak takip sırasında herhangi bir zamanda elde edilen kümülatif verilere dayanarak tedaviye mükemmel, belirsiz veya inkomplet yanıt (biyokimyasal ve yapısal) olarak tekrar sınıflandırılmaktadır. Mükemmel yanıt; klinik, biyokimyasal ya da yapısal hastalık olmaması, biyokimyasal inkomplet yanıt; lokalize edilebilen bir hastalık olmadığında, anormal olarak yüksek serum Tg veya artan Anti-Tg antikor varlığı, yapısal inkomplet yanıt; Tg veya Anti-Tg antikorundan bağımsız olarak persistan veya yeni tanımlanan lokorejyonel ya da uzak metastaz varlığı, belirsiz yanıt; kesin olarak benign ya da malign olarak sınıflandırılmayan nonspesifik biyokimyasal ya da yapısal bulgu varlığı (11) olarak tanımlanmıştır (Dinamik risk sınıflaması başka bir bölümde ayrıntılı olarak anlatılmıştır). Beklenildiği gibi, başlangıçtaki risk tahminlerinden bağımsız olarak, ilk 2 yıl içerisinde tedaviye mükemmel yanıt veren hastalar, tedaviye yetersiz yanıt verenlere göre önemli ölçüde daha düşük nüks hastalık riskine sahiptir (mükemmel yanıt grubunda % 3 -% 5'ten az, yapısal inkomplet yanıt grubunda % 85'ten fazla). Bu veriler dünya çapında çeşitli kohortlarda doğrulanmıştır (12-14). Vaisman ve ark. Brezilya'da benzer sonuçlar göstermiştir; ilk 2 yıldan sonra tedaviye mükemmel yanıtı olan hastaların % 99'unda, belirsiz yanıtı olanların %81'inde, biyokimyasal inkomplet yanıtı olan hastaların % 56'sında, yapısal inkomplet olanların %10'unda 10 yıllık takip sonunda nüks gelişmemiştir (15). Tedaviye yanıt değerlendirmesine göre sınıflandırmayla, ilk risk sınıflandırmasına göre olan nüks riskleri değişmiştir. Tedaviye mükemmel yanıt olması, ilk değerlendirmeye göre düşük ve orta riskli olan ATA gruplarında yapısal hastalık nüksünü azaltır (11).

### Seçilen İlk Cerrahi Yöntemin Nüks Üzerindeki Etkisi

Neredeyse bütün vakalarda nüksler, primer cerrahi tedavi sırasında tespit edilemeyen ya da etkili şekilde tedavi edilememiş olan hastalıktan kaynaklanmaktadır. Cerrahi rezeksiyonun tam

yapılması sonlanımın önemli bir belirleyicisidir, çünkü persistansın veya nüksün en sık görüldüğü yer rezidü doku ve lenf nodlarıdır (16-18). RAI tedavisinin, TSH süpresyonunun ve diğer tedavilerin her biri ek katkılar sağlarken, yeterli cerrahi prognozu belirleyen en önemli tedavidir (19-21).

### Total Tiroidektomi/Lobektomi

ATA 2009 kılavuzu lokorejyonel veya uzak metastazı olan veya olmayan > 1 cm hemen hemen tüm DTK'lar için total tiroidektomiye ilk cerrahi tedavi seçeneği olarak önermekteydi (7). Bilateral cerrahi prosedürün, sağ kalımı arttıracığı (22), ve nüksü azaltacağı (23-25), RAI ile remnant ablasyonun rutin kullanımına izin vereceği ve takipte nüks hastalığı tanımda kolaylık sağlayacağı retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir.

Bilimoria ve ark (22), 2007 yılında, Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanında (National Cancer Data Base (NCDB)) kayıtlı 1985-1998 yılları arasında tanı almış 52.173 papiller tiroid kanseri (PTK) hastasını analiz etmişlerdir. Bu hastaların 43227'si total tiroidektomi, 8946'sı lobektomi yapılan olgulardan oluşmaktadır. Olguların 10 yıllık göreceli sağkalımı ve 10 yıllık nüks oranı karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak 10 yıllık genel sağkalım total tiroidektomide lobektomiye göre daha yüksek (sırasıyla% 98,4'e karşı% 97,1, p <0,05) saptanmıştır. On yıllık nüks oranının ise total tiroidektomide daha düşük (% 7,7'ye karşı% 9,8, sırasıyla%, p <0.05) olduğu gösterilmiştir. Tümörün ilk boyutuna göre analiz edildiğinde, > 1 cm olan bütün boyutlarda ilk cerrahinin genişliğine göre sağkalım ve nüks oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmada hayatta kalma ve nüks üzerinde önemli bir etkisi olan ekstratiroidal uzanım, rezeksiyon bütünlüğü ve eşlik eden komorbid durumlar verisi yoktur. Bu nedenle, düşük-orta riskli hastaların uygun seçimine bağlı olarak lobektominin ne sıklıkta yapıldığına karşılık yüksek riskli hastalarda komorbid durumlar, tam rezeksiyonun sağlanamaması veya kontralateral rekürren laringeal sinirin (RLN) durumuna göre lobektominin ne sıklıkta yapıldığı açık değildir. Diğer çalışmaların çoğunda da, lobektomi yapılmış olan hastaların özelliklerinin heterojen olduğu görülmüştür. Lobektomi yapılmış hastalarda,

vakaların % 7'sinde ekstratiroidal uzanım (26), % 1-2'sinde radyasyon tedavisi (EBRT) öyküsü (27), % 12 - % 18'inde RAI tedavisi öyküsü (22, 26), ve % 8'inde de yüksek riskli özellikler mevcuttur. Total tiroidektomi ve lobektomi hastalarında sağkalım ve nüks açısından küçük boyutta fark olduğu belirtilmiştir. Lobektomi grubunda görülen hafif daha kötü prognoz, lobektomi hastalarının eş zamanlı yüksek riskli özellikler taşımamasından etkilenmiş olabileceği bildirilmiştir. Adam ve ark. (28) Ulusal Kanseri Veri tabanındaki (NCDB) 1998-2006 yılları arasında tiroid cerrahisi geçirmiş 61.775 hastanın analizini 2014 yılında güncelleştir. Araştırmacılar, Bilimoria ve ark. (22) çalışmasındaki tiroidektomi yapılan 1-4 cm PTC hastalarındaki genel sağkalım avantajının, hastalığın karmaşıklığı ve ciddiyeti ile ilişkili ek değişkenler için daha fazla ayarlama yapıldıktan sonra kaybolduğunu göstermiştir.

PTK'nın multifokal olma eğilimi göz önüne alındığında (genellikle her iki lobu içeren), bazı çalışmalarda gösterilen total tiroidektomi sonrasında lobektomiye göre lokorejyonel hastalık nüks riskinin daha düşük olması şaşırtıcı değildir (23-25). Bununla birlikte, uygun hasta seçimi ile tiroid lobektomi sonrası % 1-4'ten daha az lokorejyonel nüks oranları ve < % 10 tamamlayıcı tiroidektomi gereksinimi görülmüştür (29, 30). Ayrıca, uzun süreli takip sonucunda gelişen az sayıda nüksler kolayca tespit edilmiş ve sağkalım üzerinde hiçbir etkisi olmadan uygun şekilde tedavi edilmiştir (29-31).

### Santral/Lateral Lenf Nodu Diseksiyonu

Rejyonel lenf nodu metastazı PTK'lı hastaların çoğunda ve foliküler karsinomlu hastaların daha az bir kısmında tanı zamanında mevcuttur (32-34). Bununla birlikte klinik olarak belirgin metastaz, çoklu metastaz, büyük metastaz ve/veya ekstrakapsüler uzanım olması gibi lenf nodu metastaz özelliklerinin olması (35, 36), nüks riskini sınırlı mikroskobik nodal hastalık varlığına göre daha iyi bir şekilde belirlemektedir (34).

cN1 hastalıkta, tiroid kanseri nodal metastazı tedavisinde terapötik lenf nodu diseksiyonu iyi kabul görmüş bir tedavidir (37-40). Bununla birlikte cN0 hastalıkta, rutin profilaktik seviye VI (santral) boyun diseksiyonunun (SLND)

değeri belirsizliğini korumaktadır. Profilaktik SLND'den elde edilen bilgiler evreleme için dikkatli kullanılmalıdır. Mikroskobik lenf nodu pozitifliği sıklıkla mevcut olduğundan, profilaktik diseksiyon, hastaları sıklıkla klinik N0 evreden patolojik N1a evresine dönüştürür, 45 yaş üstü birçok hastayı da *Amerikan Ortak Kanseri Komitesi*'ne (AJCC) göre evrelemede evre I'den evre III'e yükseltir (33, 38, 39, 41, 42). Bununla birlikte, mikroskobik lenf nodu pozitifliği olması klinik olarak saptanabilir makroskobik hastalık nüksü riskini arttırmaz (34). Böylece mikroskobik nodal evre yükseltme aşırı RAI kullanımına ve aşırı hasta takibine yol açabilir. Alternatif olarak, profilaktik diseksiyon ile lenf nodlarında tutulum olmadığının gösterilmesi, bazı gruplarca RAI kullanımını azaltabilir (41, 43, 44). Lateral boyundaki lenf düğümleri (seviye II - V), seviye VII (anterior mediasten) ve nadiren seviye I de tiroid kanserinde tutulabilir (34, 45-47). Lenf nodu metastazı varlığı, preoperatif US ve nodal ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNA) veya Tg washout ölçümü ile veya ameliyat sırasında klinik olarak saptanan hastalar için, kompartman lenf nodu diseksiyonunun yapılması nüks riskini ve mortaliteyi azaltır (48-50).

Özetle, boyunun santral kompartmanındaki lenf düğümlerinde klinik olarak tutulum olan hastalara, nüks oranlarında azalma ve sağkalımda iyileşme olması nedeniyle SLND yapılmalıdır. Klinik olarak nod-negatif hastalığı olan hastalarda, boyunun santral bölümündeki düşük nüks oranı, SLND ile artmış morbidite potansiyeli nedeniyle, rutin profilaktik SLND'nin potansiyel faydaları göz ardı edilebilir. Profilaktik SLND'nin adjuvan radyoyot tedavisi ihtiyacını belirlemede herhangi bir değeri olup olmadığı henüz kesin olarak belirlenmemiştir.

Lateral lenf nodlarında metastaz varlığı saptandığında, kompartman lenf nodu diseksiyonu yapılması nüks riskini ve mortaliteyi azalttığından rutin olarak önerilmektedir.

### Nüks Hastalığı Saptamak

ATA 2009 rehberine göre düşük riskli olanlarda nüks %3-9 kadar azken, yüksek riskli olanlarda % 69'a kadar ulaşmaktadır (11, 13-15). Bu nedenle, hastalığa yakalanma olasılığı daha yüksek

olanların daha sık taranması gerekir. Bazı gruplar, takip için maliyet etkinliğini de içeren en uygun zaman aralığını tanımlamıştır. Wu ve arkadaşları, düşük riskli hastalar için hastalısız 5 yıl sonrasında, 3 yıllık aralıklarla takip yapılabileceğini, ancak bu takibin yüksek riskli hastalar için yeterli olmayacağını göstermiştir (51).

Nüksü saptamada, serum Tg takibi, boyun US, boyunun kesitsel görüntülemeleri (bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG)), radyoyot ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) görüntülemelerinden bahsedilecektir.

### Tiroid Kanseri Takibinde Serum Tiroglobulinin Rolü ve Sınırlılıkları

Tiroid türevli bir protein olan Tg, tiroid kanserinde ilk tedavilerden sonra rezidüel tiroid dokusunu göstermede oldukça spesifik ve hassas bir belirteçtir (52). TSH normal tiroid dokusunda ve çoğu tümörde Tg'yi uyarır, bu nedenle Tg değeri eş zamanlı ölçülen TSH seviyeleri ile birlikte değerlendirilmelidir. Serum Tg, CRM457 standardına göre kalibre edilmiş bir analiz ile ölçülmelidir (4). Tg antikoları, serum Tg'sinin her ölçümünde birlikte değerlendirilmelidir. İdeal olarak, serum Tg ve anti-Tg antikoları her defasında aynı laboratuvarında değerlendirilmeli ve aynı tahlil methodu kullanılmalıdır (4).

ATA'nın 2015'deki klinik uygulama rehberi, primer tedaviye yanıt değerlendirmesinde, prognoz hakkında karar vermede, takip rejimi önermede, operasyon sonrası 3-4. haftalarda en düşük değerlerine düşen Tg'nin ölçülmesini önermektedir (4, 53-55). Operasyon sonrası ilk takipte, tiroksin tedavisi alırken 6-12 ayda bir, serum Tg'si ölçülmelidir. ATA yüksek riskli hastalar için daha sık Tg ölçümleri uygun olabilir. Tedaviye mükemmel yanıt veren ATA düşük ve orta riskli hastalarda, sonrasında Tg takibinin faydası bilinmemektedir. Serum Tg ölçümleri arasındaki zaman aralığı en az 12-24 aya kadar uzatılabilir. ATA yüksek riskli hastalarda (tedaviye cevabına bakılmaksızın) ve biyokimyasal inkomplet, yapısal inkomplet veya belirsiz yanıt olan tüm hastalarda en az 6-12 ayda bir Tg ölçümlerine devam edilmelidir. Total veya totale yakın tiroidektomi ve I 131 ile kalıntı

ablasyonu yapılmış düşük riskli (postoperatif hastaların yaklaşık %85'i) hastalar için ilk takip TSH baskılı Tg ve boyun US ile izlemdir. TSH baskılı Tg testleri ölçülemez düzeylerde ise, TSH ile uyarılmış serum Tg ölçümü yapılabilir (56, 57). TSH ile baskılanmış veya TSH ile uyarılmış bir serum Tg'sinin 1 ng/mL'den daha düşük olması, I-131 ile tedavi sonrası tarama ile hastalık tespit etme olasılığını tamamen ortadan kaldırmaz, ancak olasılık, yüksek evreli hastalığı olan hastalar dışında son derece düşüktür. Bununla birlikte, 0.1-0.2 ng/mL fonksiyonel duyarlılığa sahip bir Tg tahlili, bazı hastaların ilk ve uzun dönem takibinde TSH ile uyarılmış Tg ölçme ihtiyacını azaltır. Bununla birlikte, Schlumberger ve ark., tiroid hormonu alırken Tg seviyesinin 0.2-0.3 ng/mL civarında olmasının persistan hastalığı saptamak için en iyi hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir (58). Özellikle sadece TSH stimülasyonundan sonra tespit edilen minimal Tg yüksekliğinin de klinik önemi belirsizdir. TSH uyarısı ile Tg kesim noktasının >2 ng/mL olması persistan tümörü saptamada yüksek duyarlıdır (57, 59-61). Serum Tg'deki zaman içindeki eğilim, klinik olarak önemli rezidü hastalığı olan hastaları tipik olarak tanımlayacaktır. Uyarılmamış veya uyarılmış serum Tg'sinin yükselmesi, klinik olarak belirgin olması muhtemel olan hastalığı gösterir (62, 63).

Tiroid kanseri hastalarının yaklaşık %25'inde (64) ve genel popülasyonun % 10'unda var olan anti-Tg antikoları serum Tg tespitlerini immüno-metrik tahlillerde yanlışlıkla düşürecekler (65). Bu durumda, önemli interferansı tespit etmek için kurtarma testlerinin kullanılması tartışmalıdır (65, 66). Serum anti-Tg antikoru, immüno-metrik bir yöntemle serum Tg ile birlikte ölçülmelidir. Her ne kadar Uluslararası Referans Hazırlık 65/93'e göre test standardizasyonu önerilmiş olsa da (67), test sonuçlarında ve testin analitik duyarlılığında geniş kapsamlı değişkenlik devam etmektedir (68, 69). Anti-Tg antikoru ölçümleri değişken interferanslardan etkilenir (67). Anti-Tg antikoru, normal olarak, ameliyat sonrası geçici bir şekilde ameliyatın kendisine karşı oluşan bağışıklık reaksiyonu nedeniyle yükselebilir, ayrıca ablasyondan sonra da yükselebilir (70). Birçok çalışma, anti-Tg antikorumun pozitifleşmesini veya



anti-Tg değerlerinde artış olmasını nüks hastalık riskinin artması lehine değerlendirmektedir (70-75).

Klinik bir perspektiften bakıldığında, zaman içinde azalan anti-Tg antikör seviyeleri iyi bir prognostik işaret olarak kabul edilir. Tiroide akut bir yaralanma yokken (cerrahi ya da RAI tedavisi sonrası antijen salınımı) antikörün artan düzeyleri, bu hastanın nüks tiroid kanseri olma riskini önemli ölçüde arttırır.

## Nüks Hastalığı Saptamada Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

### Boyun Ultrasonografisi

Ultrasonografi, servikal lenf nodlarında veya yumuşak dokularda kalan tiroid kanserini saptamada oldukça hassas bir yöntemdir (76, 77). Avrupa rehberleri, tiroid yatağı ve bilateral seviye II-VI yerleşimli lenf nodlarının (LN) değerlendirilmesi ve doppler kullanımı için en az 12 MHz'lik prob kullanımını önermektedir (78). ATA, lenf nodu metastazını saptamak için 10 MHz frekanslı bir boyun US kullanılmasını önermektedir (4). Daha yüksek frekans transdüserleri (> 10 MHz), yüzeysel lenf düğümleri için daha iyi çözünürlük sağlarken daha derin yapılar için zayıf penetrasyona sahiptir. Daha düşük frekans (5 MHz) transdüserleri ise daha düşük çözünürlükle daha derin penetrasyona izin verir (79). US'nin, rezidüel hastalığı saptama duyarlılığı (%94), uyarılmış Tg ve tanısal radyoiyot taramaya göre (%50'ye yakın duyarlılık) daha yüksektir (77). Bununla birlikte, özellikle düşük ve orta ATA risk kategorilerindeki hastalarda, yanlış pozitif sonuçlar görülebilir (80). Bilateral tiroidektomiden sonra, cerrahi yatak genellikle fibröz yağ bağ dokusunu temsil eden ters bir üçgen alanı şeklindedir (81). Küçük (<5 mm) tiroid yatağı nodülleri sık görülür, % 60 veya daha fazlasında, hipoekojenite, genişliğinden daha uzun olma, mikrokalsifikasyon, düzensiz kenarlar ve/veya ilk sonogramda artmış vaskülarite gibi şüpheli özellikler olmasına rağmen, 5 yıllık takip süresince boyut artışı % 10'dan daha azdır (82). Benign servikal LN ve skar dokusu sıklıkla tanımlanır ve bunlar belirsiz bir öneme sahiptir. Tiroid yatağının içinde veya yakınında bulunan diğer normal yapılar, küçük bir normal tiroid kalıntısı, krikoid ve tiroid kıkırdakları, servikal

timus, sempatik ganglion, torasik kanalın terminali, servikal omurganın transvers çıkıntısı ve sinir kökleri, rezidü hastalığa benzer görünüme sahip olabilir (83). Ayrıca, kronik granüloamatöz lezyonlar, cerrahi skar, faringoözafageal divertikül (bazen kalsifikasyonlu), paratiroid adenomu ve tiroglossal kanal kistleri yanlış değerlendirmelere neden olabilir. Ayrıca, lateral boyunda, travmatik nöromlar, sinir kılıf tümörleri ve paragangliomalar görülebilir (83). Servikal lenf nodları, yağlı hilum kaybı, kistik bölgeler, intranodal hiperekoik küçük nokta lezyonları ve artan periferik vasküler akım gibi bulgulardan birini veya birkaçını gösterirlerse, sonografik olarak şüpheli olarak kabul edilir (84). Ancak, bu kriterler maligniteyi tanımda veya dışlamada yeterli değildir (4). Yağlı hilum yokluğu en yüksek sensitivite (% 100), ancak düşük spesifiteye (% 29) sahiptir (85). Mikrokalsifikasyon varlığı en yüksek spesifiteye (% 100) sahiptir, ancak sensitivitesi düşüktür (84). Periferik vaskülaritenin varlığı, % 86 sensitivite ve % 82 spesifiteye sahiptir (4). Uzun-kısa eksen oranının 2'den küçük ve kısa eksen çapının 8 mm'den büyük olması metastatik hastalık için şüphelidir (78, 86).

ATA 2015 rehberi, risk ve Tg durumuna göre, her 6 ila 12 ayda bir, santral ve lateral kompartmanların değerlendirilmesi için boyun ultrasonu yapılmasını önermektedir (4). Özellikle yüksek riskli tümörleri olan hastalarda, radyoiyot tedavisinden 6 ay sonra, takiben 6-12 ayda, sonrasında da 1-3 yılda bir servikal ultrasonografi yapılması önerilmektedir (78). Takip eden yıllarda yüksek riskli hastalar için yıllık US önerilir, düşük riskli hastalar için ise klinik bulgular ve Tg değerlerine dayanarak klinik değerlendirme yapılmalıdır (78). Cerrahi bulgulara göre düşük riskli ve çok düşük riskli olup cerrahi sonrası ilk 2 yılda boyun ultrasonu negatif olanlara, radyoiyot tedavisi almış ve Tg düzeyleri ölçülemeyen düzeyde olanlara veya remnant ablasyonu yapılmamış Tg düzeyi < 2 ng/ml olup zamanla stabil olanlara daha fazla ultrason yapılmasına genellikle gerek olmamaktadır. Bu hastalarda, belirsiz bir ultrasonografik bulgunun, gerçek pozitif olmaksızın yanlış pozitif olması daha muhtemeldir. Bununla birlikte, serum Tg düzeylerinde rezidüel hastalık varlığı göstergesi olan orta riskli veya yüksek riskli hastalarda,

6-12 aylık ultrasonografi tekrarlarına devam edilmesi daha uygundur (87).

### Boyun Bilgisayarlı Tomografi Görüntülemesi

BT görüntüleme, intravenöz kontrastlı ve kontrastsız, bölgenin kafa tabanından trakeal bifürkasyona kadar olan kısmının taranmasına olanak sağlar. Cerrahi öncesi santral boyundaki, cerrahi sonrası kaudalden sternal çentiğe kadar olan ve boyun arkasındaki servikal lenf nodlarında gelişebilen nüks hastalığın lokalize edilmesinde US'ye katkı sağlar (52-55, 59, 64, 68, 71, 76-86, 88-101). BT ile tespit edilen servikal lenfadenopatide, lenf düğümü kistik komponentlere, kalsifikasyonlara ve/veya genişlemiş bir yapıya sahipse metastatik hastalıktan şüphelenilir. Bazen BT'de, metastatik lezyonlardaki hemorajik veya proteinli içeriği yansıtan hiperdansiteler görülebilir (101).

BT, laringeal veya trakeal invazyon, hava yolu tıkanıklığı, paraspinal veya müküller invazyon gibi durumlara neden olan agresif tiroid malignitelerinin anatomik ilişkilerini ve rezidü hastalığın genişliğini belirlemek için iyi bir görüntülemedir (102). Hastalar ses kısıklığı, laringeal muayenede vokal kord paralizi, progresif disfaji veya çevre dokulara kitle fiksasyonu, stridor veya hemoptizi gibi respiratuar semptomlar ve hızlı ilerleyen veya büyüyen kitleler ile gelebilir. Bu tür lezyonlar yalnız US ile eksik değerlendirilir, kontrastlı BT görüntüleme de gerekmektedir.

ATA 2015 rehberi, yüksek serum tiroglobülini olup boyun ultrasonu negatif olan hastalarda (4), özellikle serum tiroglobülini 10 ng/mL'den yüksek olanlarda ve/veya TSH supresif levotiroksin tedavisine rağmen Tg'nin artıyor olması durumunda (103, 104), BT taramasının yapılmasını önerir.

Sonuç olarak, BT tarama tüm postoperatif hastalar için rutin olarak önerilen bir izlem yöntemi olmasa da, US ile yeterince ortaya çıkarılamayan nüks hastalığın lokalizasyonunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. BT'de kullanılan kontrast madde iyotlu kontrast maddedir, bu nedenle zamanlaması planlanan I-131 taramasına ve tedaviye göre ayarlanmalıdır (105).

### Manyetik Rezonans Görüntüleme

Boyun ve mediasteninin görüntülenmesinde MRG kontrastlı ya da kontrastsız olarak kullanılabilir. Kontrast madde olarak iyotlu kontrast madde olmayan gadolinyum kullanılır. Çok sayıda tiroid kanserli hastada boyun ve mediasteninin görüntülemesi için MRG'nin performansını BT ile karşılaştıran çalışma yoktur (106-108). BT taraması ile karşılaştırıldığında, aerodigestif sistemin herhangi bir tutulumunu daha iyi tanımlayabilir (109, 110). Sıklıkla, BT görüntülemeye gösterilen ya da şüpheli lezyonları daha iyi tanımlayabilmek için kullanılan 2. basamak görüntüleme tekniğidir. Boynun alt kısmında, işlem sırasında birkaç dakika sürebilen aerodigestif aksın hareketleri görüntü kalitesini azaltır (111). Aerodigestif kanal istilasından şüphelenildiğinde, US ile veya US olmadan, trakea ve yemek borusunun endoskopisi de intralüminal uzanım durumlarını göstermede yardımcı olabilir.

### Tanısal Tüm Vücut RAI Görüntüleme

RAI ile kalıntı ablasyonu veya adjuvan tedaviyi takiben yapılan WBS sonrasında, düşük ve orta riskli hastalarda (düşük risk özellikleriyle birlikte) tiroid hormon tedavisindeyken ölçülemeyen Tg ve anti Tg antikorlarıyla, negatif bir US (tedaviye mükemmel yanıt) olması takipte rutin tanısal WBS'ye gerek olmadığını göstermektedir (4).

Nüks hastalık için yüksek ve orta riskli (yüksek risk özellikleriyle birlikte) hastaların takibinde adjuvan RAI tedavisinden 6-12 ay sonra tiroid hormon tedavisi kesilerek ya da rekombinan TSH ile yapılan tanısal WBS (I123 veya düşük aktiviteli I131 ile) faydalı olabilir.

Radyoiyot taramalarının CT (SPECT/CT) ile birleştirilmesi, olguların dörtte birinde tek başına planar görüntülemeye belirsizlik olduğunda değerlendirici aktivite odaklarını daha iyi lokalize eder (112). SPECT/CT RAI görüntüleme, planar görüntüleme yöntemine tercih edilir çünkü RAI tutulumunu anatomik olarak daha iyi lokalize eder, tümör tutulumunu nonspesifik tutulumdan daha iyi ayırt eder.

## 18 F-Florodeoksiglukoz PET/BT Görüntüleme

Artmış Tg düzeyi (genellikle >10 ng/mL) ile birlikte RAI görüntülemesi negatif olan yüksek riskli DTK hastalarında 18 F-Florodeoksiglukoz (FDG)-PET taramasının yapılması düşünülmelidir. TSH ile uyarılmış bir Tg <10 ng / mL olan hastalarda, 18FDG'nin duyarlılığı düşüktür, %10 ila %30 arasındadır. Bu nedenle F18-FDG-PET'i sadece uyarılmış Tg seviyesi  $\geq 10$  ng/mL olan DTK'lı hastalarda düşünülmesi önerilir. Tabi ki, düşük miktarlarda serum Tg üretebilen agresif patolojik tiroid kanseri varyantlarında, bu seviyelerin uyarlanması ve azaltılması gerekir. Ayrıca, persistan Tg antikorları ile birlikte saptanamayan Tg seviyeleri olan hastalarda, serum Tg seviyeleri güvenilir bir şekilde değerlendirilemez ve F18-FDG-PET hastaların bir kısmında hastalığı lokalize edebilir. F18-FDG-PET kötü diferansiyel, tall hücreli ve hurtle hücreli gibi agresif histolojik alt tipli hastalarda, daha hassastır. PTK'da BRAF V600E mutasyonunun varlığı, F18-FDG-PET ile daha yüksek tutulum olmasını sağlar ve doğal tip PTK ile karşılaştırıldığında daha yüksek SUV alım değerleri ile ilişkilidir (113). Yukarıda bahsedilen endikasyonlarda, I-123/I-131 ile tarama, ultrasonografi ve BT görüntüleme şüpheli hastalık bölgelerinin kaçması durumunda bile, F18-FDG-PET'in rezidüel hastalığı % 45 ila % 100 hastada tespit edilebildiği ve böylece tedaviyi % 50'ye kadar değiştirebildiği bildirilmiştir (114). F18-FDG-PET ile hastalığın tespiti kötü prognoz ve kemoterapiye cevap verme olasılığının düşük olması ile de ilişkilidir (115).

18FDG-PET, metastazlarda saptanabilir I 131 tutulumu olsa bile I131 WBS'ye tamamlayıcı olarak kullanılır. Çünkü I131 ile tutulumu olmayan neoplastik odaklarda bile F18-FDG tutulumu mevcut olabilir. F18-FDG-PET taramasının hassasiyeti TSH uyarımı ile biraz artabilir. F18-FDG-PET/BT ile yapılan 63 hastalık çok merkezli bir prospektif çalışmada, rekombinan (rh) TSH stimülasyonundan sonra tespit edilen lezyon sayısının, TSH stimülasyonu olmadan tiroid hormon tedavisi altında tespit edilen lezyon sayısından daha fazla olduğu gösterilmiştir (116). Ancak en az bir tümör bölgesi olan hastaların tespitindeki duyarlılık rh TSH stimülasyonu ile iyileştirilmemiştir.

Henüz TSH stimülasyonunun F18-FDG-PET görüntülemenin prognostik değerini düzelttiğine dair bir kanıt yoktur. Küçük metastatik lenf nodlarının saptanmasında boyun ultrasonografisinin duyarlılığının daha yüksek olduğu belirtilmelidir, 18FDG-PET, retrofarengeal veya retro-klaviküler bölgeler gibi bazı yerler için daha hassastır (116).

Özetle; DTK'lı hastaların ilk tedavi sonrası izleminde, serum Tg takibi ile beraber görüntüleme yöntemleri önemli rol almaktadır. Tiroid rezidü ablasyonunu gerektiren bir hastalık evresi olan veya metastatik hastalık şüphesi olan hastalarda, ameliyat sonrasındaki aylarda yapılan radyoaktif iyotla tüm vücut tarama önemli bir yönlendiricidir. Düşük riskli ve orta riskli PTK'lı hastaların servikal LN veya yumuşak doku nüksü riski en yüksek olanlarında, başlangıç için en iyi görüntüleme yöntemi US'dir ve sıklıkla gereken tek yöntemdir. Lokorejyonel nüks düşünülen hastada, tanı amaçlı kesitsel görüntüleme (BT ve MRG) teknikleri mi yoksa bir F18-FDG-PET/CT taraması mı kullanılmalı hala tartışma konusudur. Geçmişte, kontrast madde enjeksiyonu ile yapılan BT taraması lenf nodu metastazı tespiti için daha duyarlıydı (117). Fakat modern PET/BT ekipmanı ile, PET/BT'nin BT taraması radyoloji için kullanılan BT taraması kadar güvenilirdir ve kontrast madde enjeksiyonu yapılmadan bir çok lezyon F18-FDG-PET/BT taramasında bulunabilir (118, 119). LN metastazı veya lokal nüks ve damarlar veya aerodigestif eksen arasındaki ayırım kontrast madde enjeksiyonu olmadan F18-FDG-PET / BT ile çok iyi yapılamaz. Özellikle preoperatif değerlendirme amaçlı yapılıyorsa diğer görüntüleme yöntemleri (BT ve kontrast maddeli MRG) kullanılmalıdır. Sonuç olarak, geniş hastalığı olan çoğu hastada F18-FDG-PET/BT veya kontrastlı BT görüntüleme yapılması yeterliyken, bazı hastalarda MRG ek olarak gerekmektedir (4).

## Ne Zaman Müdahale Edilmeli?

Tiroid kanseri için yapılmış total tiroidektomiden sonra 1 yıla kadar hastaların yaklaşık % 20'sinde Tg düzeyleri yüksek olur. Ancak bu hastaların yalnız üçte biri yapısal hastalığa sahiptir. Geriye kalan grup hastaliksız kalacak ve Tg zamanla azalacaktır (62, 120). Durante ve ark., ameliyat sonrası

RAI ablasyonu olmasa bile, Tg seviyelerinin tiroidektomi sonrası 5-7 yıl içerisinde düşmeye devam edeceğini göstermiştir. Nüks hastalığı saptamaya yarayan araçlar arasında US, boyundaki tiroid kanserinin takibinde en iyi yöntem olmaya devam etmektedir (121). Boyunda nüks bir hastalık tespit edildiğinde, klinisyenin bu durumun daha fazla araştırma veya tedavi gerektiren bir durum olup olmadığını belirlemesi gerekmektedir. Bazı lezyonlar tedavi edilemeyebilir veya hatta tanı için bile örneklenemeyebilir. Metastatik tiroid kanserini lokal olarak kontrol etme isteği, skarlı bir alanda artmış reoperasyon riski ile karşılıklı olarak değerlendirilmeli ve karar verilmelidir. Bu amaçla birçok çalışma yapılmıştır ve santral boyunda (Seviye VI)  $\geq 8$  mm boyutta ve lateral boyunda (II - V)  $\geq 10$  mm boyuttaki lezyonlar için cerrahi müdahale önerilmektedir. Bu genel boyut önerilerine rağmen, klinisyenin dikkate alacağı birçok değişken vardır. Bu değişkenler arasında rekurren laringeal sinirin (RLN) fonksiyonu, paratiroid bezlerinin sağlamlığı, hastanın komorbiditeleri ve büyük veya uzak metastatik odakların varlığı sayılabilir. Eğer cerrahi eksizyon planlanıyorsa, mümkünse şüpheli lezyona FNAB yapılması önerilir.

## Nereye Müdahale Edilmeli?

### Reoperatif Boyun Diseksiyonu

Nüks DTK için reoperasyon planlanmada, preoperatif görüntüleme çok önemlidir. Cerrahların çoğu, nüks için müdahale etmeden önce, boyunun tüm alanlarının değerlendirilmesinde, lenf nodu haritalaması yapılmış US sonuçlarını kullanmaktadır. Son ATA kılavuzunda belirtildiği gibi, kesitsel görüntüleme de bu hastaların preoperatif değerlendirmesinde faydalıdır. Birçok merkez BT taramasını tek başına veya ultrasonla birlikte kullanır. BT, trakea ve klavikulları da içeren boyun ve çevre dokularının enine kesit görüntülemesini sağlar, değişken anatomisi hakkında bilgi verir ve üst mediasteninin (seviye VII) özelliklerini tanımlar. Ameliyat kararı verildikten sonra, reoperasyon riskleri hasta ile geniş bir şekilde konuşulmalı ve preoperatif ses fonksiyonu değerlendirmesi yapılmalıdır (4).

## Teknik

Hastaya, operasyon masasında endotrakeal entübasyon sonrasında boyun ekstansiyonda ve kol- lar vücuda birleştirilmiş şekilde pozisyon verilir. Reoperatif prosedürler için genellikle bölgedeki anatomi önceki diseksiyondan bozulmuş olduğundan bir sinir takip sistemi kullanılması önerilmektedir. Hasta masaya yerleştirildikten sonra, cerrah tarafından operasyon sırasında kullanılan US, hastalığın yerini gerçek zamanlı değerlendir- mede son derece faydalıdır. Daha önceden Harari ve ark. tarafından tarif edildiği gibi, şüpheli LN'ya operasyon sırasında US eşliğinde 1:5 oranında seyreltilmiş 1 cc/ cm<sup>3</sup> metilen mavisi enjekte edilerek cerrahi örneğin kolay tanınması sağlanabi- lir. Çok sayıda lenf düğümü varsa, en baştaki ve en sondaki LN'ya enjeksiyon yapılarak, yoğun skarlı bir boyunda cerrahın hastalıklı düğümleri çıkar- ması kolaylaştırılabilir (122). DTK'nın yönetimi konusundaki ATA kılavuzlarında belirtildiği gibi, lenfadenektomi yapılırken boyun seviyesine göre lenf nodlarının çıkarılması önerilir, yalnız hasta- lıklı görülenlerin seçilerek çıkarıldığı 'berry pic- king'in yapılması önerilmez. Ameliyat sırasında mavi boya enjeksiyonunun kullanılması cerrahın, hastalığı içeren tüm seviyelerin eksize edilip edil- mediğini anlamasında da kolaylık sağlar.

## Santral Boyun

Tiroid bezini saran boyun bölgesi olan sant- ral boyun (Seviye VI) nüks DTK için en yaygın yerleşim yeridir. Nüks tespit edilen hastaların % 20'sinden fazlasında nüks bu anatomik bölgededir. Yanlardan karotis kılıflarıyla, üstten hyoid kemikle, alttan sternal çentik veya brakiosefalik damarlarla sınırlandırılan, tiroid bezine ek ola- rak RLN'yi, paratiroid bezlerini, ve lenf nodu havzalarını içeren alan olarak tanımlanır. Santral boyun LN'si prelaringeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarından oluşur ve parat- rakeal olanı karotis kılıfına lateral olarak uzanır. Nüks tiroid kanseri en sık bu bölgede bulunur; re- operasyon, yüksek volümlü cerrahlar tarafından yapıldığında güvenli olmasına rağmen, bölgesel yapıların zarar görme riski mevcuttur. Reoperatif SLND sonrasında RLN hasarı hakkında, %0-2 kalıcı hasar riskinden (123-129) % 21'e kadar

ulaşan geçici hasar risk oranları (124) bildirilmiştir. Postoperatif hipokalsemi, % 0-24 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (124-130). Reoperasyonlar ilk operasyonlardan daha fazla risk taşıdıklarından, reoperasyonun genişliği hastalık yüküne göre belirlenmelidir. LN diseksiyonu boynun lenf seviyelerini kapsamalıdır. Hastalık boynun bir tarafı ile sınırlı ise, iki taraflı diseksiyon yerine tek taraflı diseksiyon önerilir (4). Bununla birlikte, santral kompartman boyunca hastalık bulunursa, lenf nodlarına yakın yerleşimli olan RLN ve paratiroid bezleri korunmaya çalışılarak, bilateral bir prosedür uygulanmalıdır.

### Santral Boyunda Reoperasyon

Postoperatif serum Tg takibinin bir sonucu olarak PTK nüksleri giderek daha fazla tespit edilmeye başlanmıştır. Makroskopik nüksler için cerrahi çıkarılma önerilmektedir (4, 7). PTK için total tiroidektomi yapılması sonrasında santral boyunda reoperasyon için en sık endikasyon rezidüel metastatik hastalık varlığıdır. Hastalık nüksü en sık servikal LN'da ve daha az sıklıkla ameliyat alanındaki yumuşak dokuda görülür (18). Bir çalışmada, gelişmiş cerrahi teknik veya preoperatif sonografik hastalık lokalizasyonu ile reoperasyonların % 20'sine kadarının engellenebileceği, ancak reoperasyonların diğer bir % 20'sinin de hastalığın biyolojik agresifliğine bağlı nükslerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). Boynun santral kompartmanında reoperasyonla RLN hasarlanması ve hipoparatiroidizm riski vardır. Bununla birlikte, bazı özelleşmiş deneyimli endokrin merkezlerinde, ilk tiroidektomi sonrası nüks hastalık gelişen hastalarda ikincil bir SLND'nin ek bir morbidite gelişmeden yapılabileceği bildirilmiştir (127, 130).

### Lateral Boyunda Reoperasyon

DTK için reoperatif lateral boyun diseksiyonu, yalnız hastalıklı LN'yi çıkarmak yerine, nüks hastalığı içeren boyun seviyesine diseksiyon yapılarak uygulanmalıdır. Bununla birlikte, etkili ve güvenli bir diseksiyon için en önemlisi, cerrahın deneyiminin ve değerlendirmesinin yanı sıra, ameliyat boyutunun risklerinin ve faydalarının ölçülerek yapılmasıdır. Santral boyunda olduğu gibi, lateral boyunda da tekrar ameliyat yapmak

ilk ameliyattan daha fazla operasyonel risk taşır. Reoperatif operasyonlarda lateral boyunda dikkat edilmesi gereken yapılar, RLN'nin proksimalindeki vagus sinirini taşıyan karotis kılıfı, spinal aksesuar sinir ve hastalığı çevreleyen diğer nörovasküler yapılardır. Genel olarak, kompartman boyun diseksiyonu, Tg seviyelerini tamamen ölçülemez düzeylere düşürmese de, Tg'yi % 90'a yakın oranlarda düşürür ve yapısal hastalık yükünü hastalığın % 80'inde azaltır (131, 132).

### Nüks DTK İçin Cerrahi Dışı Tedaviler

Nüks DTK'yı cerrahi boyun diseksiyonu dışında, alternatif lokal tedavilerle tedavi eden klinisyenlerin deneyiminde artış görülmektedir. Alkol ve radyofrekans ablasyon (RFA) iyi sonuçlar sağlayan iki ana yöntemdir. Son zamanlarda, nüks DTK'da alkol ve RFA ile tedavinin güvenli ve etkili olabileceğini gösteren geniş serili çalışmalar yayınlanmıştır. Norveç'te yapılmış olan en büyük çalışmada, alkol ile 109 lenf nodunun tedavisi yapılmış ve 38 aylık takipte vakaların % 84'ünde kalıcı ablasyon sağlanmıştır (133). Bu çalışmada pek çok vakanın alkol ile tekrar tedavi edilmesi gerekmiştir, ancak bu işlem genel anestezi kullanılmadan poliklinik şartlarında yapıldığından önemli bir yan etki saptanmamıştır. RFA'nın kullanıldığı çalışmalarda da iyi sonuçlar görülmüştür. Çalışmaların bazılarında, tedavi edilen lenf nodlarının % 60'ı kaybolmuştur. Bu ablatif tedavilerin klinik etkinliği ve sağkalım üzerindeki etkisini değerlendirmek için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen, bazı sonuçlar ümit verici olmuştur. Bu konu ayrıntılı olarak başka bir bölümde de değerlendirilmiştir.

### Lokorejyonel Nükste RAI Tedavisi

Tanısal WBS'de rejyonel metastaz saptandığında, düşük hacimli hastalığı olanlarda tek başına, ya da cerrahiye ek olarak RAI kullanılabilir. Büyük hastalık ya da cerrahiyle iyileşebilir hastalık varlığında öncelikli olarak cerrahi tercih edilir. Rejyonel hastalık veya aerodigestif invazyon için yapılan cerrahi sonrasında RAI tutan rezidü hastalık olması ya da şüphenilmesi durumunda tedaviye ek olarak kullanılır (4).

Haymart ve ark., Amerika Birleşik Devletlerinde 9 ayrı bölgeden alınmış 85948 DTK'lı hastada RAI kullanımını değerlendirmiştir (134). Hastaların kanserleri düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Her risk sınıfı içerisinde, bölgenin rolü ve RAI kullanımının klinikle ilgili olmayan ilişkileri değerlendirilmiştir. RAI kullanım oranları bölgeler arasında %49-66 değişmiştir. Orta riskli ve yüksek riskli hastalarda benzer tedavi rejimleri uygulanmıştır. Bu da orta riskli hastaların fazla tedavi edildiği fikrini doğrulamıştır. RAI tedavisinin klinikle çok uyumlu olmayan, bölgelere göre farklı kullanımları RAI endikasyonları üzerinde tartışmalara neden olmuştur. RAI tedavi endikasyonları ve dozları ile ilgili varyasyonlar sıktır. Van Nostrand 2009'da yazdığı derlemesinde, retrospektif çalışmalarda I-131 adjuvan tedavisinin nüksü ve bilinmeyen mikroskobik, lokorejyonel ve/veya uzak metastatik hastalığa özgü mortaliteyi azalttığını belirtmiştir (135). Literatürde, RAI tedavisinden sonra, daha iyi hasta sonlanımı olduğunu gösteren randomize kontrollü klinik çalışma yoktur. Lokorejyonel nüks nedeniyle yapılan reoperasyon sonrasında persistan Tg yüksekliği olan 45 hastada yapılmış başka bir çalışmada ise, adjuvan RAI tedavisinin yararı gösterilememiştir (136). Bu nedenlerle, DTK'lı hastalarda lokorejyonel nüks tedavisinde RAI'nin rolü hakkında çekinceler vardır.

Lokorejyonel bir nüks saptandığında ilk tartışma konusu hangi tedavi yönteminin (ek cerrahi, I 131 tedavisi, eksternal radyoterapi, alkol enjeksiyonu, ya da tedavisiz dikkatli takip) kullanılacağıdır. Eğer I 131 tedavisi seçilirse, ikinci tartışma konusu ise, uygulanacak I 131 doz seçimi için hangi yöntemin (ampirik ya da dozimetrik) kullanılacağıdır. Üçüncü bir tartışma konusu da, eğer ampirik dozda I 131 tedavisi seçilirse, ampirik miktar nasıl seçilir ve yan etkilerin sıklığı ve ciddiyetinin ne kadarının kabul edilebilir olduğudur.

Lokorejyonel nüks veya uzak metastazlar için seçilen ampirik tedavide iyot dozları 100-300 mCi'dir, ancak yayınlanmış büyük prospektif bir çalışma yoktur. Lokorejyonel hastalık varlığında absorbe edilen radyasyon dozunu etkileyen birçok faktörü (uptake, kalış süresi, doz oranı, radyasyona doku duyarlılığı, uygulanan I 131'in aktivitesi)

kontrol etmek zor olduğundan prospektif çalışma yapmak zordur. Ek olarak, absorbe edilen terapötik radyasyon dozunu arttırmaya çalışmak için daha yüksek bir ampirik doz kullanmak istenmeyen yan etkilerin sıklığı ve ciddiyetinin artmasına neden olacaktır.

ATA rehberi lokorejyonel veya metastatik hastalıkta RAI uygulama yöntemleri (ampirik yüksek doz veya kan ve/veya vücut dozimetri ya da lejyonel dozimetri) hakkında birinin diğerine üstünlüğü ile ilgili yorum yapmamaktadır. Ampirik olarak uygulanan 200 mCi'den fazla I 131 dozunun 70'den yaşlı hastalarda sıklıkla maksimum tolere edilen doku dozunu aştığı belirtilmiştir (4). Avrupa Tiroid Kanseri rehberi (EC) nükste 100 mCi verilmesini önermektedir (137). İngiliz Tiroid Birliği rehberinde (British Thyroid Association (BTA)) nüks boyun hastalığı ya da metastatik hastalık için gerekli optimal I 131 aktivitesinin belirgin olmadığı belirtilmiştir. I 131 tedavisinin yararına dair kanıtlar, ampirik I 131 aktiviteleri kullanılarak yapılmış olan çalışmalardan elde edilmiştir. Ampirik I 131 tedavisi kullanımına karşılık dozimetrisinin rolünün ve klinik sonlandırmadaki etkisinin belirgin olmadığı belirtilmiştir (138). Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağ (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)), 100-200 mCi veya dozimetriyle ayarlanmış doz verilmesini önermektedir (139). Nükleer Tıp Birliği (The Society of Nuclear Medicine (SNM)) rehberi boyundaki veya mediastinal lenf nodlarındaki tiroid kanserini tedavi etmek için tipik olarak 150-200 mCi uygulandığını bildirmiştir. İleri lokal veya rejyonel hastalığı olan hastaların ilk olarak kitle küçültücü bir cerrahi tedavi almalı olduğu, sonrasında I 131 ve klinik olarak gerekiyorsa eksternal radyoterapi ile tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (140).

Lokorejyonel lenf nodu metastazı saptanmışsa, öncelikle cerrahi yapılmalıdır. I-131 tedavisi cerrahi sonrasında iyot tutan metastazların tedavisinde kullanılır. Ek olarak RAI tedavisi gerektiren uzak metastaz saptanması, önceden radyoterapi uygulanmış olması, önceden de lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması gibi cerrahi yapılamayan durumlarda alternatif tedavi olarak kullanılır (141).

## Kaynaklar

- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97(5):418-28.
- Johnson NA, Tublin ME. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology.* 2008;249(2):429-44.
- Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid.* 2015;25(1):15-27.
- 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;26(1):1-133.
- Durante C, Montesano T, Tortolano M, Attard M, Monzani F, Tumino S, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):636-42.
- Sapuppo G, Tavarelli M, Belfiore A, Vigneri R, Pellegriti G. Time to Separate Persistent From Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Different Conditions With Different Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):258-65.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
- 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;27(6):751-6.
- Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, et al. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(3):373-80.
- Shah S, Boucai L. Effect of Age on Response to Therapy and Mortality in Patients With Thyroid Cancer at High Risk of Recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):689-97.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20(12):1341-9.
- Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid.* 2011;21(12):1317-22.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):441-6.
- Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, Abelleira E, Cross G, Tuttle RM. Outcomes of patients with differentiated thyroid cancer risk-stratified according to the American thyroid association and Latin American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid.* 2013;23(11):1401-7.
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):132-8.
- 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;114(6):1050-7; discussion 7-8.
- Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterrick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope.* 2003;113(12):2102-7.
- Wang TS, Dubner S, Szytner LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(1):110-3.
- Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1999;9(5):421-7.
- Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of the therapy. *Endocr Pract.* 2000;6(6):469-76.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8(9):737-44.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007;246(3):375-81; discussion 81-4.
- Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstralh EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery.* 1988;104(6):954-62.
- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998;124(6):958-64;

- discussion 64-6.
25. 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):1447-63.
  26. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):81-9.
  27. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(11):1055-61.
  28. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014;260(4):601-5; discussion 5-7.
  29. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012;151(4):571-9.
  30. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):112-9.
  31. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg.* 2014;38(1):68-79.
  32. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Forname BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery.* 2003;134(6):946-54; discussion 54-5.
  33. Hughes DT, White ML, Miller BS, Gauger PG, Burney RE, Doherty GM. Influence of prophylactic central lymph node dissection on postoperative thyroglobulin levels and radioiodine treatment in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2010;148(6):1100-6; discussion 006-7.
  34. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. *Thyroid.* 2012;22(11):1144-52.
  35. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, et al. 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;90(10):5723-9.
  36. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. A novel classification system for patients with PTC: addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. *Surgery.* 2004;135(2):139-48.
  37. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg.* 2005;71(9):731-4.
  38. Lang BH, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Impact of routine unilateral central neck dissection on preablative and postablative stimulated thyroglobulin levels after total thyroidectomy in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(1):60-7.
  39. Wang TS, Evans DB, Fareau GG, Carroll T, Yen TW. Effect of prophylactic central compartment neck dissection on serum thyroglobulin and recommendations for adjuvant radioactive iodine in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4217-22.
  40. American Thyroid Association Surgery Working G, American Association of Endocrine S, American Academy of O-H, Neck S, American H, Neck S, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1153-8.
  41. Hartl DM, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Baudin E, Chami L, Schlumberger M, et al. Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg.* 2012;255(4):777-83.
  42. Popadich A, Levin O, Lee JC, Smooke-Praw S, Ro K, Fazel M, et al. A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2011;150(6):1048-57.
  43. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1162-7.
  44. Laird AM, Gauger PG, Miller BS, Doherty GM. Evaluation of postoperative radioactive iodine scans in patients who underwent prophylactic central lymph node dissection. *World J Surg.* 2012;36(6):1268-73.
  45. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 1994;18(4):559-67; discussion 67-8.
  46. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, Yamamoto N. Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg.* 2008;32(11):2494-502.
  47. Ito Y, Miyauchi A. Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefits, and risks. *World J Surg.* 2007;31(5):905-15.
  48. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):182-90.
  49. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE,



- Sherman SI, Evans DB. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2004;136(6):1183-91.
50. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2004;28(5):498-501.
  51. Wu JX, Beni CE, Zanooco KA, Sturgeon C, Yeh MW. Cost-Effectiveness of Long-Term Every Three-Year Versus Annual Postoperative Surveillance for Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015;25(7):797-803.
  52. Refetoff S, Lever EG. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA*. 1983;250(17):2352-7.
  53. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, et al. Focus on high-risk DTC patients: high postoperative serum thyroglobulin level is a strong predictor of disease persistence and is associated to progression-free survival and overall survival. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):18-24.
  54. Polachek A, Hirsch D, Tzvetov G, Grozinsky-Glasberg S, Slutski I, Singer J, et al. Prognostic value of post-thyroidectomy thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(11):855-60.
  55. Giovannella L, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F. Thyroglobulin assay 4 weeks after thyroidectomy predicts outcome in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(8):843-7.
  56. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(2):105-12.
  57. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, 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):1433-41.
  58. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2487-95.
  59. Haugen BR, Pacini F, Reinert C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):3877-85.
  60. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1490-8.
  61. Wartofsky L, rh TSHSTSG. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid*. 2002;12(7):583-90.
  62. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1107-11.
  63. Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, et al. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(1):117-24.
  64. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid*. 1999;9(5):435-41.
  65. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3702-4.
  66. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, et al. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2002;12(8):707-11.
  67. Verburg FA, Luster M, Cupini C, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid*. 2013;23(10):1211-25.
  68. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27(5):701-12.
  69. Nygaard B, Bentzen J, Laurberg P, Pedersen SM, Bastholt L, Handberg A, et al. Large discrepancy in the results of sensitive measurements of thyroglobulin antibodies in the follow-up on thyroid cancer: a diagnostic dilemma. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):193-7.
  70. Gorges R, Maniecki M, Jentzen W, Sheu SN, Mann K, Bockisch A, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):49-55.
  71. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1121-7.
  72. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):215-21.
  73. Seo JH, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Recurrence detection in differentiated thyroid cancer patients with elevated serum level of antithyroglobulin antibody: special emphasis on using (18)F-FDG PET/CT. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(4):558-63.
  74. Adil A, Jafri RA, Waqar A, Abba-

- si SA, Matiul H, Asghar AH, et al. Frequency and clinical importance of anti-Tg auto-antibodies (ATG). *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13(9):504-6.
75. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4683-9.
  76. Matrone A, Gambale C, Piaggi P, Viola D, Giani C, Agate L, et al. Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Restratification and Decision to Perform 131I Ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):893-902.
  77. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003;97(1):90-6.
  78. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):147-59.
  79. Ying M, Ahuja A. Sonography of neck lymph nodes. Part I: normal lymph nodes. *Clin Radiol*. 2003;58(5):351-8.
  80. Peiling Yang S, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Frequent screening with serial neck ultrasound is more likely to identify false-positive abnormalities than clinically significant disease in the surveillance of intermediate risk papillary thyroid cancer patients without suspicious findings on follow-up ultrasound evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1561-7.
  81. Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. *J Ultrasound Med*. 2007;26(10):1359-66.
  82. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-53.
  83. Chua WY, Langer JE, Jones LP. Surveillance Neck Sonography After Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma: Pitfalls in the Diagnosis of Locally Recurrent and Metastatic Disease. *J Ultrasound Med*. 2017;36(7):1511-30.
  84. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3590-4.
  85. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med*. 2006;25(12):1531-7; quiz 8-40.
  86. Steinkamp HJ, Cornehl M, Hosten N, Pegios W, Vogl T, Felix R. Cervical lymphadenopathy: ratio of long- to short-axis diameter as a predictor of malignancy. *Br J Radiol*. 1995;68(807):266-70.
  87. Santhanam P, Ladenson PW. Surveillance for Differentiated Thyroid Cancer Recurrence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):239-52.
  88. Chudgar AV, Shah JC. Pictorial Review of False-Positive Results on Radioiodine Scintigrams of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Radiographics*. 2017;37(1):298-315.
  89. 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):3615-27.
  90. Herle AJ, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Invest*. 1975;56(2):272-7.
  91. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest*. 1973;52(6):1320-7.
  92. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial Neck Ultrasound Is More Likely to Identify False-Positive Abnormalities Than Clinically Significant Disease in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1372-9.
  93. Torrens JI, Burch HB. Serum thyroglobulin measurement. Utility in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(2):429-67.
  94. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):E1074-83.
  95. Gianoukakis AG. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? *Curr Opin Oncol*. 2015;27(1):26-32.
  96. Torres MR, Nobrega Neto SH, Rosas RJ, Martins AL, Ramos AL, da Cruz TR. Thyroglobulin in the washout fluid of lymph-node biopsy: what is its role in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid*. 2014;24(1):7-18.
  97. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):R33-46.
  98. Netzel BC, Grebe SK, Algeciras-Schimmich A. Usefulness of a thyroglobulin liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for evaluation of suspected heterophile interference. *Clin Chem*. 2014;60(7):1016-8.
  99. Woodmansee WW, Haugen BR. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(2):163-73.
  100. Kushnir MM, Rockwood AL, Straseski JA, Meikle AW. Comparison of LC-MS/MS to immunoassay for measurement of thyroglobulin in fine-needle aspiration samples. *Clin Chem*. 2014;60(11):1452-3.
  101. Hoang JK, Branstetter BFT, Gaffton AR, Lee WK, Glastonbury CM. Imaging of thyroid carcinoma

- ma with CT and MRI: approaches to common scenarios. *Cancer Imaging*. 2013;13:128-39.
102. Ahmed M, Saleem M, Al-Arifi A, Almahfouz A, Mahasin Z, Al-Sobhi S, et al. Obstructive endotracheal lesions of thyroid cancer. *J Laryngol Otol*. 2002;116(8):613-21.
  103. Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, Samson P, Haager B, Wiesemann S, et al. Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(3):625-30.
  104. Wang R, Zhang Y, Tan J, Zhang G, Zhang R, Zheng W, et al. Analysis of radioiodine therapy and prognostic factors of differentiated thyroid cancer patients with pulmonary metastasis: An 8-year retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6809.
  105. Loevner LA, Kaplan SL, Cunnane ME, Moonis G. Cross-sectional imaging of the thyroid gland. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008;18(3):445-61, vii.
  106. Takashima S, Sone S, Takayama F, Wang Q, Kobayashi T, Horii A, et al. Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(3):509-13.
  107. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2001;111(11 Pt 1):1905-9.
  108. Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, Noel-Wekstein S, Cattani P, Billotey C, et al. Cervicomedastinal magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. *Thyroid*. 1999;9(6):591-7.
  109. Wang JC, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(4):929-36.
  110. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2003;27(1):18-25.
  111. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, McCaffrey JC, Orloff LA, Porterfield JR, et al. Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement*. *Head Neck*. 2014;36(10):1379-90.
  112. Zilioli V, Peli A, Panarotto MB, Magri G, Alkraisheh A, Wiefels C, et al. Differentiated thyroid carcinoma: Incremental diagnostic value of (131)I SPECT/CT over planar whole body scan after radioiodine therapy. *Endocrine*. 2017;56(3):551-9.
  113. Santhanam P, Khthir R, Solnes LB, Ladenson PW. The Relationship of Braf(V600e) Mutation Status to Fdg Pet/Ct Avidity in Thyroid Cancer: A Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2018;24(1):21-6.
  114. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):112-21.
  115. Gaertner FC, Okamoto S, Shiga T, Ito YM, Uchiyama Y, Manabe O, et al. FDG PET performed at thyroid remnant ablation has a higher predictive value for long-term survival of high-risk patients with well-differentiated thyroid cancer than radioiodine uptake. *Clin Nucl Med*. 2015;40(5):378-83.
  116. Leboulleux S, Schroeder PR, Bussaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1310-6.
  117. Lee DH, Kang WJ, Seo HS, Kim E, Kim JH, Son KR, et al. Detection of metastatic cervical lymph nodes in recurrent papillary thyroid carcinoma: computed tomography versus positron emission tomography-computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(5):805-10.
  118. Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB, Calsolari MR. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? *Thyroid*. 2014;24(3):533-6.
  119. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid*. 2012;22(8):832-8.
  120. Padovani RP, Robenshtok E, Brokchin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(8):778-83.
  121. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):60-3.
  122. Harari A, Sippel RS, Goldstein R, Aziz S, Shen W, Gosnell J, et al. Successful localization of recurrent thyroid cancer in reoperative neck surgery using ultrasound-guided methylene blue dye injection. *J Am Coll Surg*. 2012;215(4):555-61.
  123. Clayman GL, Shellenberger TD, Ginsberg LE, Edeiken BS, El-Naggar AK, Sellin RV, et al. Approach and safety of comprehensive central compartment dissection in patients with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2009;31(9):1152-63.
  124. Farrag TY, Agrawal N, Sheth S, Bettegowda C, Ewertz M, Kim M, et al. Algorithm for safe and effective reoperative thyroid bed sur-

- gery for recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2007;29(12):1069-74.
125. Onkendi EO, McKenzie TJ, Richards ML, Farley DR, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. Reoperative experience with papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 2014;38(3):645-52.
  126. Shah MD, Harris LD, Nassif RG, Kim D, Eski S, Freeman JL. Efficacy and safety of central compartment neck dissection for recurrent thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(1):33-7.
  127. Alvarado R, Sywak MS, Delbridge L, Sidhu SB. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: Is there added morbidity? *Surgery*. 2009;145(5):514-8.
  128. Tufano RP, Bishop J, Wu G. Reoperative central compartment dissection for patients with recurrent/persistent papillary thyroid cancer: efficacy, safety, and the association of the BRAF mutation. *Laryngoscope*. 2012;122(7):1634-40.
  129. Lang BH, Lee GC, Ng CP, Wong KP, Wan KY, Lo CY. Evaluating the morbidity and efficacy of reoperative surgery in the central compartment for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013;37(12):2853-9.
  130. Shen WT, Ogawa L, Ruan D, Suh I, Kebebew E, Duh QY, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. *Arch Surg*. 2010;145(3):272-5.
  131. Urken ML, Milas M, Randolph GW, Tufano R, Bergman D, Bernet V, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck*. 2015;37(4):605-14.
  132. Steward DL. Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3393-8.
  133. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Haskjold OI, Groholt KK, Berner A, et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2750-5.
  134. Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, Griggs JJ, Banerjee M. Disease severity and radioactive iodine use for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):678-86.
  135. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(12):1381-91.
  136. Yim JH, Kim WB, Kim EY, Kim WG, Kim TY, Ryu JS, et al. Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3695-700.
  137. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(6):787-803.
  138. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
  139. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, Spencer S, Adkins D, Brizel DM, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(6):761-70.
  140. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, Clarke SE, Divgi C, Gelfand MJ, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with I-131 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53(10):1633-51.
  141. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).



## Lokorejyonal Rekürrens, Metastazlarda ve Primer Tiroid Kanserlerinde Lokal Tedaviler

- Prof. Dr. Bekir ÇAKIR
- Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR
- Uz. Dr. Gökhan YÜCE

### Özet

Tiroid kanserlerinde prognoz çoğunlukla iyi olmakla birlikte bazı hastalarda takipte lokal rekürrens ve boyunda lenf nodu metastazı görülebilir. Bu hastalarda ilk seçenek cerrahi tedavidir. Diğer seçenekler radyoaktif iyot tedavisi, radyoterapi, kemoterapi ve immunoterapi olmakla birlikte etkinlikleri sınırlıdır. Son yıllarda cerrahi riski yüksek veya tekrarlayan cerrahi girişimi kabul etmeyen hastalarda lokorejyonel rekürrens veya metastaz varlığında görüntüleme eşliğinde lokal tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedaviler perkütan etanol enjeksiyonu ve termal ablasyondur (radyofrekans ablasyon, perkütan lazer ablasyon ve mikrodalga ablasyon). Önceleri metastatik lezyonlarda uygulanan bu yöntemler daha sonra özellikle 1 cm altında lokal veya uzak metastazı olmayan primer iyi diferansiyeli tiroid kanserlerinde de kullanılmıştır. Çalışmalarda lokal tedaviler ile tümör boyutlarında belirgin azalma, serum tiroglobulinde belirgin düşme ve değişen oranlarda tümörde tamamen kaybolma bildirilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmaların çoğunlukla takip süreleri kısadır ve uzun dönem verileri olan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu nedenle uzun dönem sonuçları, morbidite ve mortalite üzerine etkileri net değildir. Ayrıca, cerrahiye oranla yan etkileri daha az olsa da ağrı, kanama, geçici veya kalıcı ses değişikliği, hematoma, deri yanıkları gibi komplikasyonlar görülebilir. Günümüze kadar olan verilerle primer tiroid kanserlerinde bu yöntemlerin önerilmesi söz konusu değildir. Rekürrens veya lokal metastaz varlığında ise cerrahi kabul etmeyen veya cerrahi uygulanamayan hastalarda alternatif olarak uygulanabilir.

## Giriş

Diferansiyel tiroid kanserlerinin prognozunu iyi olduğu ve morbidite ve mortalitesinin düşük olduğu bilinmesine karşın, risk faktörlerine bağlı olarak %20-59 hastada lokorejyonel rekürens görülebilir (1,2). Cerrahi, hem primer hem de rekürens tiroid kanserinde standart ilk seçenek tedavidir (3). Persistan veya rekürens nodal hastalıkta önerilen tedavi yöntemi terapötik santral ve/veya lateral boyun diseksiyonudur. Bununla birlikte özellikle mükerrer boyun cerrahisi/diseksiyonu yapılan hastalarda boyun anatomisindeki değişiklikler nedeniyle cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyon riski oldukça artmaktadır (4,5). Tanısal taramada radyoaktif iyot (RAİ) tutmayan yapısal hastalıkta ampirik RAİ'nin belirgin etkisi olmayacağından genelde önerilmemektedir. Cerrahi olarak çıkarılamayan veya ekstranodal yayılımı olan lokorejyonel rekürenslerde radyoterapi kullanılabilir fakat etkinliği net değildir. Son yıllarda lokorejyonel rekürens veya metastazları olan fakat cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi girişimi kabul etmeyen hastalarda görüntüleme eşliğinde lokal tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Bu tedaviler perkütan etanol enjeksiyonu (PEE), perkütan radyofrekans ablasyon (RFA) ve perkütan lazer ablasyondur (PLA). Yakın zamanda mikrodalga ablasyon (MDA) da bu yöntemlerin arasına girmiştir. RFA, PLA ve MDA genel olarak termal ablasyon olarak adlandırılmaktadır.

Rehberlerde, lokorejyonel tedavilerin cerrahi riski yüksek veya tekrarlayan cerrahiye kabul etmeyen hastalarda uygulanabileceği belirtilmektedir (3,6). Bu tedaviler uygulanmadan önce mutlaka kanser rekürensi ultrasonografi (US) eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitolojik olarak ve/veya yıkama tiroglobulin (Tg) ölçümleri ile doğrulanmalıdır (6,7). Bu tedavilerin uzak metastazı olan hastalarda kullanımı ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. İşlem öncesinde tümöral doku veya dokular US ile değerlendirilmeli, boyutları, özellikleri ve kanlanması not edilmeli, mümkünse elastosonografi değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca, işlemi yapacak kişi boyun anatomisi ve sinirlerin yerleşimi hakkında yeterince bilgi sahibi olmalı, tümörün boyundaki

diğer yapılarla ilişkisini değerlendirmeli ve vasküler yapıları mümkün olduğunca görüntülemelidir.

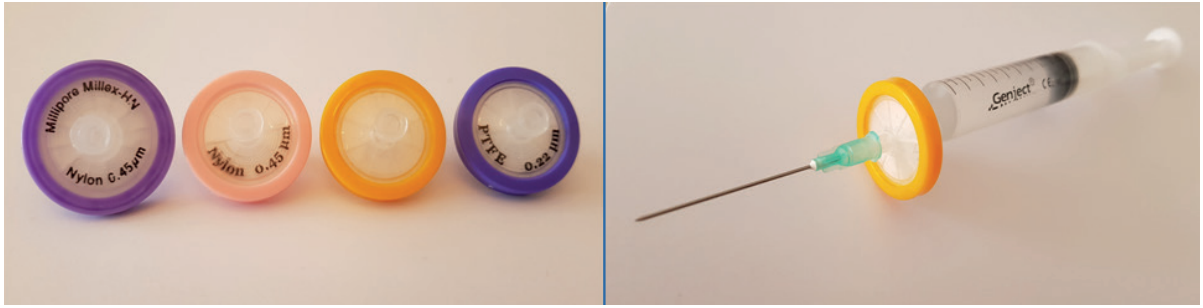
Bu yöntemlerin lokorejyonel rekürens ve metastazlarda kullanımlarının yanında son yıllarda, aktif takip önerilen veya komorbiditeler nedeniyle cerrahi yapılamayan papiller tiroid kanserli (PTK) hastalarda da primer tedavi olarak kullanıldığı çalışmalar yayımlanmıştır (8-13).

Çalışmalarda, bu tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için farklı parametreler kullanılmıştır. Hacim azalması, hacimde %50'den fazla küçülme olarak tanımlanan başarı oranı, tümöral dokunun tamamen kaybolması, serum Tg'de düşme, tümör ekojenitesinde değişiklik en sık kullanılan parametrelerdir. Tüm ablasyon yöntemlerinde işlem boyunca doku hasarı US ile takip edilmelidir.

## Perkütan Etanol Enjeksiyonu

### Perkütan Etanol Enjeksiyonu Yöntemi

Perkütan etanol enjeksiyonu işleminde 0.1-1 mL %95-99.9 etanol US rehberliğinde tümöre enjekte edilir. Amaç, etanolün lezyonda infarkt, tromboz, koagulatif nekroz ve fibrozis oluşturarak kalıcı lokal hasar yapmasıdır. Ağrı kontrolü için işlem öncesi lokal anestezi yapılmalıdır. İşlem sırasında 3-4 cm uzunluğunda tiroid nodülleri için 21-25 G, ve servikal rekürensler için 25-27 G iğneler kullanılır. Sterilizasyonu sağlamak amacıyla ampul formunda etanol kullanılmalı veya etanol 5 cc'lik flakonlara alınarak ve ışınlanarak sterilize edilmelidir. Bunlar mümkün değilse etanol enjektöre çekildikten sonra, enjektör ucuna tek kullanımlık steril bir mikrofiber filtre yerleştirilebilir (Resim 1). Enjeksiyondan hemen sonra, enjekte edilen bölgede ultrasonografik olarak hiperekojen bir görünüm elde edilir (7). Yaklaşık bir dakika sonra bu hiperekojenite azalır ve iğne ucunun tekrar rahat görülmesini sağlar. İğne geri çekilirken, iğne ucunda kalan etanolün cilt altı doku ile teması sonucunda olabilecek ağrıyı azaltmak için iğneyi çekmeden önce iğne içini ve iğne ucunu sıvayacak kadar %0.9 NaCl ile iğne içi yıkanması önerilir. Eş zamanlı US'de etanolün lezyon dışına kaçtığı gözlemlenir veya hasta ciddi ağrıdan şikayet ederse işlem hemen sonlandırılmalıdır.



**Resim 1:** Perkütan etanol enjeksiyon işlemi için kullanılan enjektör ucuna takılabilen tek kullanımlık steril mikrofiber filtreler.

Takipte lezyonun kanlanması devam ediyorsa, hacimde %50'den az küçülme sağlanmışsa veya sitolojik olarak kanser dokusu saptanırsa 3-6. ayda işlem tekrarlanabilir (7,14). Özellikle büyük tümörlerde işlemin tekrarlanması gerekebilir (15,16).

### Perkütan Etanol Enjeksiyonunun Lokorejyonel Rekürrens ve Metastazlarda Kullanımı

Perkütan etanol enjeksiyonu, öncelikle benign soğuk veya kistik nodüllerde ve otonom fonksiyon nodüllerde kullanılmıştır. Tiroid kanserinde ilk defa Lewis ve ark tarafından servikal lenf nodu metastazı olan 14 hastanın 29 lezyonuna uygulanmış ve ortalama nodül hacmi  $492 \text{ mm}^3$  iken birinci yılda  $76 \text{ mm}^3$ , ikinci yılda  $20 \text{ mm}^3$  olduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmada kanlanmanın devam etmesi, boyutta belirgin küçülme olmaması veya büyüme olması nedeniyle 6 hastada işlem tekrar edilmiştir. Daha sonra Monchik ve ark. tarafından PTK boyun metastazı olan 6 hastada uygulanmış, ortalama 18.7 ay olan takip süresi sonucunda US'de rekürren hastalık saptanmadığı, uygulama yapılan lenf nodlarının daha ekojenik görüldüğü ve ortalama serum Tg değerlerinin  $6.1 \text{ ng/mL}$ 'den  $2.0 \text{ ng/mL}$ 'ye düştüğü bildirilmiştir (18). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu yöntemle lokorejyonel metastazlarda %78-100 arasında hacim azalması, %71-98 oranında %50'den fazla küçülme, %31-66 oranında tümörde tamamen kaybolma sağlandığı bildirilmiştir (7,19-22). Günümüzde PEE'nin lokorejyonel rekürren veya metastatik tiroid kanserinde kullanıldığı en geniş çaplı çalışma 63 hastada uygulandığı ve

Heilo ve ark. tarafından yapılan çalışmadır (19). Bu çalışmada 109 servikal metastatik lenf nodunun %66'sı tamamen kaybolmuş, %18'i belirgin küçülmüş veya İİAB ile malign hücre olmadığı ve Tg yıkamanın negatif olduğu gösterilmiştir. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak PEE'nin "berry picking" cerrahisinin, yani boyun diseksiyonu yerine sadece patolojik lenf nodu/nodlarının eksizyonunun yerini alabileceğini öne sürmüştür. Bu yöntem günümüze kadar 300'den fazla metastatik lenf nodunda kullanılmıştır fakat çoğunda takip süreleri kısadır. Bununla birlikte Hay ve ark'nın yaptıkları çalışmada PEE uygulanan 25 rekürren tiroid kanserli hastanın 6'sında yeni lenf nodu metastazı gelişmiş ve bu lezyonlar da başarılı bir şekilde PEE ile tedavi edilmiştir. Sonuçta 5 yıldan uzun süreli takip edilen hastaların hiçbirinde enjeksiyon bölgesinde rekürrens saptanmamıştır (20). Takip süresi 5 yıldan uzun olan bir diğer çalışmada rekürren PTK olan 34 hastada lezyonların %80'den fazlasının stabil kaldığı veya küçüldüğü bildirilmiştir (23). Lokal rekürren PTK'da PEE ile cerrahiye karşılaştıran bir metaanalizde PEE yapılan 168, cerrahi yapılan 1449 hastanın sonuçları değerlendirilmiş ve başarı oranları cerrahi ile %94.8, PEE ile %87.5 olarak bildirilmiştir (24). Perkütan etanol enjeksiyonu için başarı, takipte lezyon hacminin %50'den fazla küçülmesi ve lezyonda rekürrens gelişmemesi olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada PEE veya cerrahi yapılan bölgede veya başka bir yerde rekürrens her iki grupta benzer (PEE ile %11.9, cerrahi ile %12.7) bulunmuştur. Rekürren PTK'da cerrahinin daha başarılı olduğu ve standart yaklaşım olması gerektiği açıktır. Buna karşın cerrahiye uygun olmayan veya multiple cerrahiden kaçınan sınırlı rekürren



PTK'lı hastalarda PEE kabul edilebilir bir seçenek gibi görünmektedir. Çalışmaların çoğunda hasta sayısı az, takip süresi kısa ve işlem uygulanan lenf nodu genelde 5-8 mm altındadır. Büyük lenf nodunda, özellikle 2 cm üzerinde olanlarda PEE başarısının daha küçük lenf nodlarına göre düşük olması muhtemeldir. Bazı hastalarda işlemin birden fazla uygulanması gerekebilir (7). Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada PTK reküransi olan 46 lezyonun 21'inde (%61.8) bir veya iki sefer işlem yapılırken, 8 lezyona (%23.5) 3 veya 4 kere, 5 lezyona da (%14.6) 5 kere uygulama yapılması gerekmektedir (23).

### Perkütan Etanol Enjeksiyonunun Komplikasyonları

Ağrı, boyunda şişlik, hematoma ve ses değişiklikleri PEE sonrası görülebilecek en sık komplikasyonlardır. Ağrı %10-20 olguda görülür ve genelde enjekte edilen etanolün çevre dokulara sızması nedeniyledir (14). Bu durumu en aza indirmek için transistmik yaklaşım önerilmektedir. Ses değişiklikleri diğer yöntemlere göre daha nadirdir ve çoğu zaman geçicidir (7,18,20,21). Toksik nodüllerde yapılan bir çalışmada %3 oranında internal juguler ven trombozu bildirilmesine karşın, tiroid kanseri ile ilgili çalışmalarda böyle bir komplikasyon bildirilmemiştir (25). Bu yan etki toksik nodüllerde kullanılan etanol miktarının yüksek olmasından kaynaklanıyor olabilir. Yakın zamanda PTK lenf nodu metastazına PEE uygulanan bir hastada cilde ekim bildirilmiştir (26).

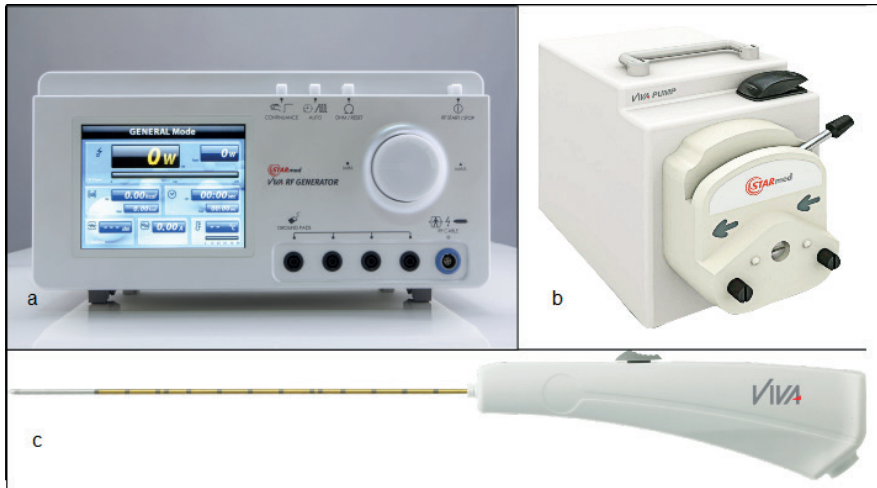
## Radyofrekans Ablasyon

### Radyofrekans Ablasyon Yöntemi

Radyofrekans ablasyon işleminde hedef dokuya alterne elektrik akımı verilerek dokudaki iyonların yer değiştirmesi ve ısı artışı sağlanır, sonuçta doku nekrozu gelişir. Hedef dokuda ısı 60-100 °C olduğunda protein koagülasyonu olur ve hücre enzimleri ve DNA geri dönüşümsüz olarak hasara uğrar. 100 °C üzerindeki ısılar dokunun buharlaşma ve karbonizasyonuna neden olur ve optimal termal enerji yayılımını bozar. Bu nedenle termal ablasyon sırasında dokuda ısıyı 60-100 °C arasında tutmak hedeflenir.

Radyofrekans ablasyon işlemi bir RF jeneratörü ve internal olarak kullanılan bir elektrot ile yapılır (Resim 2). Elektrotların farklı tipleri bulunmaktadır. Düz ve çoklu veya çevreye şemsiye telleri şeklinde açılan ve işlemden sonra retrakte edilebilen elektrotlar şeklinde olabilir.

Hastanın boynu hafif ekstansiyonda olacak şekilde supin pozisyonda yatırılır ve 2 adet topraklama pedi hastanın kalçalarına yerleştirilir. Genel anestezi altında veya sedayonla yapılabileceği gibi önerilen lidokain ile lokal anestezi altında yapılmasıdır. Cilde küçük bir insizyon yapılır. 14-18 G iğne lezyonun en uzun aksı boyunca yerleştirilir. Kanamayı önlemek için cerrahi alandaki damarlar ve sinirler kontrol edilmelidir. Etraftaki kritik dokulara zarar vermemek için elektrot uçları ısıya hassas servikal yapılarından 15 mm uzakta

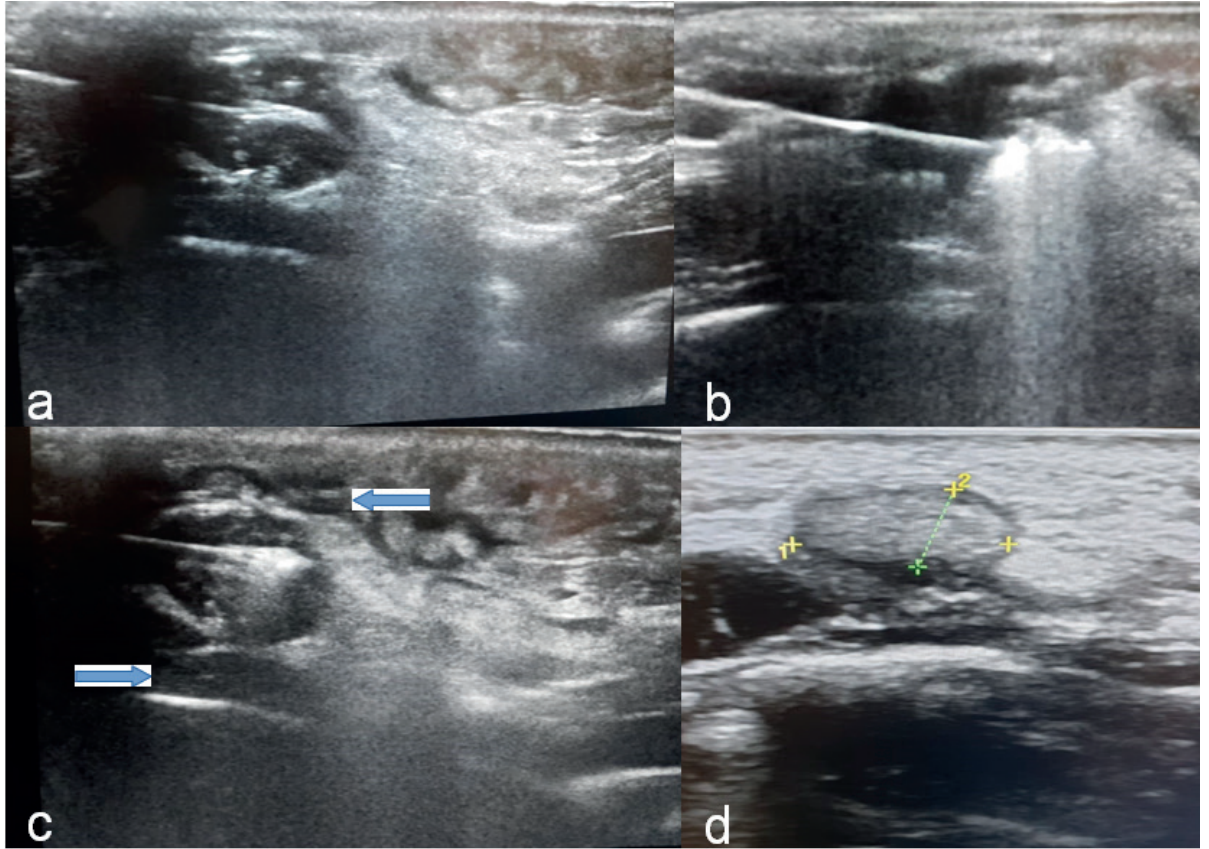


**Resim 2:** a. Radyofrekans ablasyon cihazı b. Soğutucu su tankı c. Nodül büyüklüğüne göre farklı işlem yapma imkanı veren radyofrekans ablasyon elektrodu

tutulmalıdır (14). Son yıllarda, nodülün en derin bölgesinden başlayarak yavaşça elektrodun nodülün yüzeyine doğru geri çekildiği ve ablasyonun parça parça gerçekleştirildiği trans-istmik yaklaşımla gerçekleştirilen hareketli atış yöntemi ön plana çıkmıştır. Bu yöntemle iğne kontrolünün daha iyi yapıldığı ve etraf dokulara hasar verme riskinin daha düşük olduğu düşünülmektedir. Rekürren tiroid kanserlerinde lezyon, benign tiroid nodüllerine kıyasla boyundaki diğer yapılara daha yakın komşulukta olduğundan bu yöntem önerilmektedir (2). Ayrıca, özellikle boyundaki kritik yapılara zarar vermemek için lezyon ile korunması gereken yapı arasına soğuk %5 dekstroz enjeksiyonu yapılabilir. Buna hidrodiseksiyon adı verilmektedir. Bu şekilde hem arada bir bariyer oluşturulması hem de soğuk sıvı ile termal yayılımın azaltılması hedeflenmektedir (27) (Resim 3c).

Ablasyona başlamadan önce hedef doku işlemi yapan kişinin tecrübesine göre ablasyon ünitesine bölünür ve elektrod ucu hareket ettirilerek

bölge bölge RFA uygulanır. İşlem yapılacak olan bu bölgeler tümör kenarlarında ve kritik dokulara yakın bölgelerde daha küçük, tümörün merkezine yakın güvenli yerlerde daha büyük olabilir. Bununla birlikte küçük tümörlerde elektrodun tümör merkezine yerleştirilerek hareket ettirilmesi önerilmektedir. Elektrod uçları 0.38, 0.5, 0.7 ve 1 cm olabilir ve tümör dokusunun büyüklüğüne ve etraftaki kritik dokulara göre seçilir. Ablasyon sırasında aktif uç 0.38 mm ise 5-10 W, 0.5 cm ise 10-15 W, 0.7 cm ise 20-30 W ve 1 cm ise 40-50 W ile enerji verilir. Elektrod uçları maksimum 95-105 °C'ye ulaşır ve bekleme süresi arttıkça ablate edilen alan genişler. Küçük ve/veya rekürren tümörlerde 0.38 veya 0.5 cm uç tercih edilmesi daha güvenlidir. Ablate olan bölgede geçici bir hiperekojen alan belirir. Belirlenen tüm bölgelerde hiperekoik görünüm sağlandıktan sonra ablasyon sonlandırılır. Resim 3'de merkezimizde PTK'li bir hastada metastatik servikal lenf noduna uygulanan RFA işlemi görülmektedir.



**Resim 3:** Papiller tiroid kanserli hastada sağ servikal metastatik lenf noduna radyofrekans ablasyon işlemi **a.** Radyofrekans ablasyon işleminin başlangıç safhası **b.** Radyofrekans ablasyon sırasında prob ucundan etrafa doğru genişleyen hiperekojen görünüm **c.** Metastatik lenf nodunun anterior ve posteriorunda hidrodiseksiyona bağlı hipoekoik görünüm **d.** Radyofrekans ablasyon işlemi sonrası birinci ayda lenf bezi boyutlarında küçülme ve korteks kaybı

Hasta, işleminden sonra 1-2 saat uygulama bölgesine hafif bası yapılarak takip edilir. Takipte nodülün ekojenitesinde azalma ve intranodüler kanlanmada kaybolma beklenir. Büyük tümörlerde, yeterli cevap alınamazsa, hasta işlemi tolere edemez ise, ciddi kalsifikasyon varlığında veya tümör yerleşim olarak riskli bir alanda ise işlem daha sonra tekrarlanabilir.

### Radyofrekans Ablasyonun Lokorejyonel Rekürens ve Metastazlarda Kullanımı

Radyofrekans ablasyon, reküren tiroid kanserli ve cerrahi açıdan yüksek riskli veya cerrahi kabul etmeyen hastalarda bölgesel kontrolü sağlamak veya kanser ilişkili semptomları azaltmak için kullanılmıştır. İlk defa 2001 yılında Dupuy ve ark tarafından lokal reküren DTK olan 8 hastada en uzun boyutu 8 mm ile 40 mm arasında değişen lezyonlara uygulanan bu yöntem ile üçüncü ayda ortalama lezyon boyutunda ve serum Tg seviyelerinde azalma bildirilmiştir (1). Daha sonra yapılan çalışmalarda da nodül hacminde %77 ile %98.4 arasında değişen oranlarda azalma, %25-94 arasında değişen oranlarda tümör dokusunda tamamen kaybolma saptanmıştır (15, 28-33).

2 cm altındaki lokalize küçük reküren tiroid kanserinde RFA ve cerrahinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada 27 hastada RFA, 46 hastada cerrahi uygulanmış, 1 yıl ve 3 yıl takipte rekürensiz sağkalım oranları benzer bulunmuştur (31). Bu çalışmada her iki grupta ses değişikliği benzer oranlarda iken cerrahi grupta %11.6 oranında hipokalsemi bildirilmiştir. Yazarlar, RFA yönteminin lokal reküren küçük kanserlerde tekrarlayan cerrahlere alternatif olarak etkin ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmiştir. Suh ve ark tarafından yayımlanan bir metaanalizde RFA ile tümörün tamamen kaybolma oranı %68.8, rekürens oranı ise %0 saptanmıştır (34). Bu analizde serum Tg'de %71.6 azalma olduğu görülmüştür.

Lokal reküren tiroid kanserlerinde RFA yönteminin değerlendirildiği en geniş serilerden birisi 2019 yılında yayımlanan ve RFA ve cerrahinin etkinliği ve komplikasyonlarının karşılaştırıldığı çalışmadır (35). Bu çalışmada 94 hastaya RFA, 125 hastaya cerrahi uygulanmış, rekürens olmaksızın sağkalım süresi, serum Tg'de ortalama azalma

benzer bulunmuştur. 5 yıldan uzun takip süresi olan bir çalışmada RFA ile lokal reküren PTK'da %99.5 oranında hacim azalması, %91.3 oranında tümörde tamamen kaybolma bildirilmiştir (33).

### Radyofrekans Ablasyonun Primer Tiroid Kanserinde Kullanımı

Son yıllarda RFA yönteminin primer tiroid kanserlerinde kullanımı ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Zhang ve ark. düşük riskli papiller tiroid mikrokarsinomu (PTMK) olan 92 hastada yaptıkları çalışmada hareketli atış tekniği ile 98 lezyona RFA uygulamış ve 18 aylık takip süresince ortalama tümör hacminde belirgin azalma kaydetmişlerdir (10). Nodüllerin 10'u (%10.2) tamamen kaybolmuş, 23'ünde (%23.5) sadece iğne yolu görülmüştür. Takipte PTMK rekürensi veya şüpheli metastatik lenf nodu saptanmamıştır. Bir başka çalışmada cerrahiye uygun olmadıkları için RFA yapılan 6 PTK'lı hastanın retrospektif analizinde 48.5±12.3 ay takipte ortalama hacmin %98.5 oranında azaldığı, 4 tümör alanının tamamen kaybolduğu, diğer 2 tümörün de küçük kalsifiye bölgeler olarak kaldığı bildirilmiştir. Bir hastada işlem sonrası yapılan İİAB ve tru-cut biyopside malign hücre saptanmamıştır (11).

Ha ve ark. 1-2 cm boyutlarında ultrasonografik olarak şüpheli bulguları olmayan ve tru-cut biyopsi ile foliküler neoplazi veya foliküler neoplazi şüphesi saptanan 10 nodüle RFA uygulamışlar ve ortalama 66.4 aylık takip sonunda nodül hacminde %99.5 oranında küçülme bildirmişlerdir (36). Bu çalışmada 8 lezyonun tamamen kaybolduğu görülmüş ve 2 cm altındaki foliküler neoplazi şüphesi olan nodüllerde RFA'nın etkin ve güvenilir bir seçenek olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte anaplastik kanserli 2 hastanın da alındığı bir çalışmada RFA yönteminin iyi diferansiye tiroid kanserinde tümör boyutundan bağımsız olarak oldukça etkili olmasına karşın, anaplastik karsinomda kozmetik veya semptomatik olarak herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür (37).

### Radyofrekans Ablasyonun Komplikasyonları

Ağrı, RFA işleminin en sık görülen komplikasyondur, fakat genelde ciddi değildir ve ağrı kesiciler

ile kontrol altına alınabilir. Ağrının en önemli nedeni çevre dokulara ısı yayılımıdır. Bölgesel rahatsızlık ve boyunda şişlik birçok hastada görülmekle birlikte 1-2 haftada kendiliğinden düzelir (16,33). Radyofrekans ablasyon ile PEE'ye göre daha geniş bir alan hasarı olduğundan, lezyona yakın sinirlerde kalıcı hasar daha sık görülebilir. Bu nedenle RFA işleminin bir diğer önemli komplikasyonu rekürren laryngeal sinir hasarına bağlı ses değişikliğidir (10,15,16,18,28,31). Vagus sinir hasarı da ses değişikliğine neden olabilir. Vagus siniri genelde karotid kılıf içerisinde common carotid arter ile internal juguler ven arasında bulunmakla birlikte tiroid bezine yapışık olabilir veya nodül veya cerrahiye bağlı lokalizasyonu değişmiş olabilir. RFA sırasında vagus sinirinin yerleşiminin takip edilmesi önemlidir.

Kim ve ark tarafından yapılan çalışmada rekürren kanser nedeniyle RFA yapılan 3 hastada spinal aksesuar sinir hasarına bağlı omuz ekleminde abduksiyon kısıtlılığı ve omuz düşüklüğü bildirilmiştir (38). İşlem sırasında bu sinirlerin mümkünse US ile monitorizasyonu önerilmektedir. Daha nadir olarak elektrodun girdiği bölgede deri yanıkları ve hematoma görülebilir (16,18,31,39). Buz torbası uygulaması veya tümör ile deri arasına soğuk %5 dekstroz veya salin infüzyonu yapılması deri yanıklarını önleyebilir (40,41). Literatürde bir hastada işlemden 30 ay sonra elektrod yolunda hastalık rekürrensi bildirilmiştir (42).

Chung ve ark tarafından yapılan bir metaanalizde 24 çalışma ve 2421 hasta dahil edilerek RFA işleminin benign ve malign tiroid lezyonlarında güvenilirliği değerlendirilmiş ve tüm komplikasyon oranı %2.38 olarak bulunmuştur (43). Benign ve malign gruplar ayrı ayrı incelendiğinde komplikasyon oranlarının malign grupta belirgin yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla %10.98 ve %2.11). Majör komplikasyon olarak 31 hastada ses değişikliği (4 hastada kalıcı), 4 hastada nodül rüptürü (nodülün tiroid kapsülünü yırtarak ön boyun boşluğuna çıkması), 1 hastada kalıcı hipotiroidi ve 1 hastada brakial pleksus hasarı görülmüştür. Minör komplikasyonlar ise 16 hastada ağrı, 15 hastada hematoma, 9 hastada kusma, 7 hastada deri yanıkları ve 1 hastada ağrısız tiroidit şeklinde olmuştur.

## Perkütan Etanol Enjeksiyonu ve Radyofrekans Ablasyon Karşılaştırma Çalışmaları

Tiroid kanserlerinde kullanılan lokal yöntemlerin birbirleri ile karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça azdır. 0.5 ile 3.7 cm arasında değişen 42 adet lokorejyonel iyi diferansiye tiroid kanser metastazında RFA ve PEE yönteminin karşılaştırıldığı bir çalışmada takipte RFA yapılan 21 lezyondan hiçbirinde progresyon saptanmaz iken, PEE yapılan 21 lezyonun 5'inde 4-11 ay sonra lokal progresyon görülmüştür (44). Progresyon görülen lezyonlar tekrarlayan PEE, RFA veya cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Bu çalışmada PEE ile herhangi bir komplikasyon gözlenmez iken RFA ile 1 hastada kalıcı vokal kord paralizisi gelişmiştir.

Radyofrekans ablasyon kullanılan 7 ve PEE kullanılan 4 çalışmanın ve toplam 415 lezyonun alındığı bir metaanalizde ise %50'den fazla hacim azalma oranı RFA ile %100, PEE ile %89.5 olarak bildirilmiştir, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (34). Aynı analizde tümörün tamamen kaybolma oranı RFA ile %68.8, PEE ile %53.4 olarak bulunmuş, fakat fark yine istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Radyofrekans ablasyon ile serum Tg'de %71.6, PEE ile %93.8 oranında azalma olduğu görülmüştür. Radyofrekans ablasyon ile majör komplikasyon olarak 2 hastada kalıcı ses değişikliği görülmüş iken PEE ile majör komplikasyon saptanmamıştır. Tüm komplikasyonlara bakıldığında PEE grubunda %0.8, RFA grubunda %5.8 oranında komplikasyon görülmüştür. Yazarlar her iki yöntemin de rekürren tiroid kanserlerinde uygulanabilir yöntemler olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte RFA ile birçok lezyonda tek seferde sonuç alınabilirken, PEE ile sonuç alınması için daha yüksek oranda tekrarlayan işlemler gerektiği vurgulanmıştır. Bunun nedeni muhtemelen RFA ile tümörün yanında çevre dokuyu da içeren daha büyük bir alanın ablate edilmesidir. Çalışmalarda lokal kanser rekürrensi RFA sonrası %0-25 (15,16,18), PEE sonrası %3.2-33 arasında bildirilmiştir (7,17-19).

Radyofrekans ablasyon yöntemi ile PEE yöntemi karşılaştırıldığında, RFA ile daha büyük bir alanda hasar oluşur, bu nedenle daha büyük lezyonlarda tercih edilebilir. Fakat etraf dokuların,

özellikle sinirlerin bu yüksek enerjiden zarar görme riski artar. Bu nedenle bazı yazarlar 10 mm üzerindeki lezyonlarda RFA, 10 mm altındaki veya sinirlere çok yakın lezyonlarda PEE önermektedir (18).

## Perkütan Lazer Ablasyon

### Perkütan Lazer Ablasyon Yöntemi

Perkütan lazer ablasyon yönteminde amaç, optik fiber aracılığı ile hedeflenen dokuya lazer ışığının yüksek enerjisinin verilerek doku hasarı oluşturulmasıdır. Doku tarafından absorbe edilen ışık enerjisi ısı enerjisine dönüşerek termal hasar oluşturur. Dokudaki ısı artışı karbonizasyon ve koagülatif nekroza yol açar. Perkütan lazer ablasyon uygulanan benign tiroid nodüllerinde uzun dönemde histopatolojik olarak nekroz ve hyalinizasyon saptanmıştır (45). Geri dönüşümsüz hücre hasarı için belirli bir ısının belirli bir süre uygulanması gerekir. Bu hasar genelde hücrenin yaklaşık 60 dk boyunca 46 °C üstünde ısıya maruz kalması ile olur. Daha önce de belirtildiği gibi 60-100 °C derece arasında hızlı ve kalıcı protein koagülasyonu görülür.

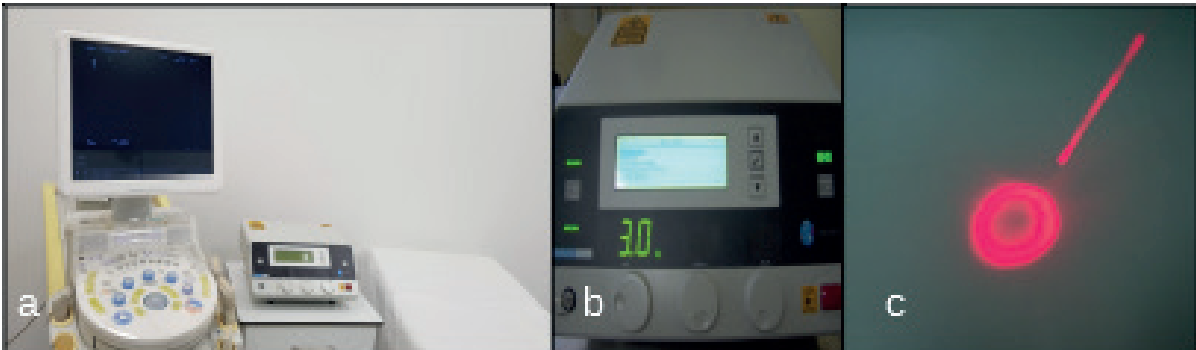
Öncelikle hasta sırtüstü yatırılarak boynu hiper ekstansiyona getirilir ve monitorize edilir. İşlem lazer cihazı ve yüksek frekanslı lineer bir transducer ile yapılır (Resim 4,5).

Perkütan lazer ablasyon işlemi için farklı yöntemler bulunmaktadır. Bazı merkezlerde çoklu fiber işlemi tercih edilirken bazı merkezlerde tekli fiber kullanılmaktadır. Kliniğimizde komplikasyon oranının daha az olduğu düşünüldüğü için tekli fiber yöntemi tercih edilmektedir. Ayrıca



**Resim 5:** Lazer işlem aparatları ve laser ışığından gözü koruyucu gözlük

kullanılan lazer kaynağı farklı olabilir. Genel olarak kullanılan iki farklı lazer kaynağı vardır. Bunlardan biri Nd:YAG lazeri (1.064 nm), diğeri ise Galyum-Aliminyum-Arsenid (GaAlAs) lazeridir (810 nm). İşlem, hafif sedasyon ve lokal anestezi altında gerçekleştirilir. US rehberliğinde lezyon boyutuna göre seçilen bir veya daha fazla iğne ile lezyone girilir (Resim 6).

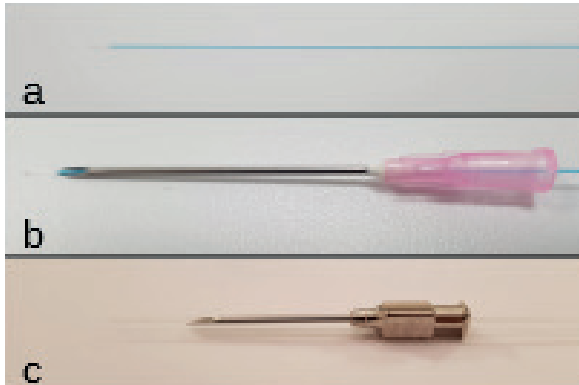


**Resim 4:** a. Lazer işlem odası, B-mode ultrasonografi ve lazer cihazı b. Lazer cihazı ekran görüntüsü, c. Lazer kılavuz ışık



**Resim 6:** PLA işlemi için tarafımızca geliştirilen her nodüle özgü iğne boyları ve tipleri (14 nolu kaynaktan alınmıştır).

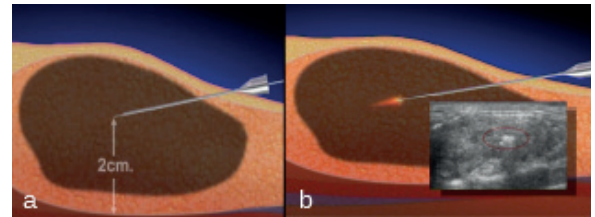
Eğer birden çok iğne kullanılacaksa aralarında en az 1 cm uzaklık olmalıdır. 300- $\mu$ m optik fiber, iğnenin lümeninden geçirilir ve fiberin en az 5 mm kısmı ortaya çıkacak şekilde iğne geri çekilir (Resim 7). Böylece fiberin doku ile direkt teması sağlanır.



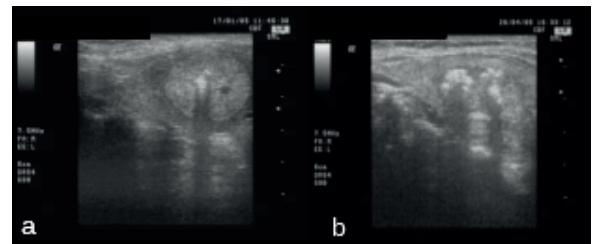
**Resim 7:** a. Mavi renk fiber, b,c. mavi ve beyaz renk fiberin iğnenin içerisinden geçirilmesi

Fiber ucunun nodülün tam ortasında ve tiroid kapsülünden en az 2 cm uzakta olduğu iki boyutlu US görüntüleri ile doğrulanır (Resim 8a). Tiroid kanserinde malign nodülün tiroid kapsülünden en az 5 mm uzaklıkta olması uygundur (46). Tiroid dışında metastatik lenf nodlarına uygulamada fiber ucu ile kritik yapılar arasında en az 10-15 mm olmalıdır. Bununla birlikte rekürren tiroid kanserli hastalarda lezyonlar genelde küçük ve boyunda yer aldığından çevre dokuya zarar vermemek için daha dikkatli olunmalıdır. Bu tür lezyonlarda, lezyon ve boyunda korunması istenen doku arasına sıvı enjeksiyonu yapılabilir

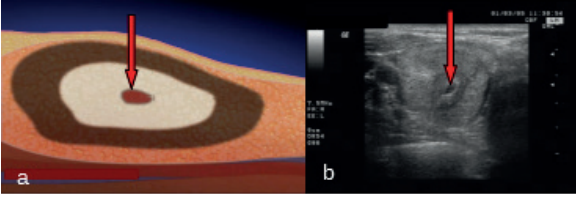
(hidrodiseksiyon). Lazer ışınları 3-5 W'lık enerji ile verilir. Lazer enerji transferi başladığında US ile vaporizasyon (buharlaştırma) ortaya çıkar ve buna bağlı olarak fiber ucu ve lezyonda hiperekojen görünümler oluşur (Resim 8b, Resim 9-12). Nodül büyükse fiber birkaç kez geri çekilerek işlem tekrarlanabilir. Toplam enerji klinisyenin tecrübesine ve US'deki görünümüne göre değişir (3,7,34). Hastalar işlemden sonra birkaç saat gözetim altında tutulmalıdır.



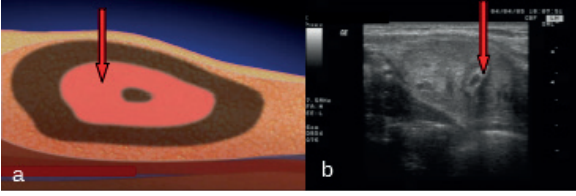
**Resim 8:** a. Fiber ucunun nodülün ortasında ve vital yapılarından en az 2 cm uzakta olduğunun iki boyutlu US görüntüleri ile doğrulanmasının şematik çizimi b. Şematik olarak perkütan lazer işlemi ve real time vaporizasyon bölgesi



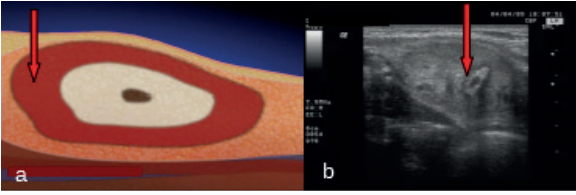
**Resim 9:** a. Perkütan lazer ablasyon anında hiperekojen alan\* b. Perkütan lazer ablasyon ile bir nodüle ikinci işlem anında hiperekojen alanlar\* (14 nolu kaynaktan alınmıştır)



**Resim 10:** a. Perkütan lazer ablasyon işleminden sonra ortadaki hipoeoik alanın (kavitasyon alanı) şematik görünümü, b. Perkütan lazer ablasyon işleminden sonra kavitasyon alanının ultrasonografik görünümü\* (14 nolu kaynaktan alınmıştır)



**Resim 11:** a. Perkütan lazer ablasyon işleminden sonra kavitasyon alanı etrafındaki hiperekojen alanının (debritman alanı) şematik görünümü, b. Perkütan lazer ablasyon işleminden sonra debritman alanının ultrasonografik görünümü\* (14 nolu kaynaktan alınmıştır)



**Resim 12:** a. Perkütan lazer ablasyon işleminden sonra debritman alanının etrafındaki hipoeoik halonun (koagülatif nekrozun demerkasyon hattı) şematik görünümü, b. Perkütan lazer ablasyon işleminden sonra koagülatif nekrozun demerkasyon hattının ultrasonografik görünümü\* (14 nolu kaynaktan alınmıştır)

Perkütan lazer ablasyon işleminin tiroid nodüllerinde ve kanserlerinde kullanımı ile ilgili endikasyonlar 2008 yılında tarafımızca tanımlanmıştır (14). Bu endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır;

- Bası ve/veya kozmetik şikayeti olan ancak kardiyak, pulmoner veya başka bir dahili problem nedeni ile opere edilemeyen benign tiroid nodülü olan hastalarda
- Bası ve/veya kozmetik şikayeti olmasına rağmen operasyonu reddeden ve benign tiroid nodülü olan hastalarda (Resim 13)
- İki veya daha fazla tiroidektomi uygulanmış, bası ve/veya kozmetik şikayeti olan hastalarda, operasyonlardan dolayı gelişmiş fibrotik do-

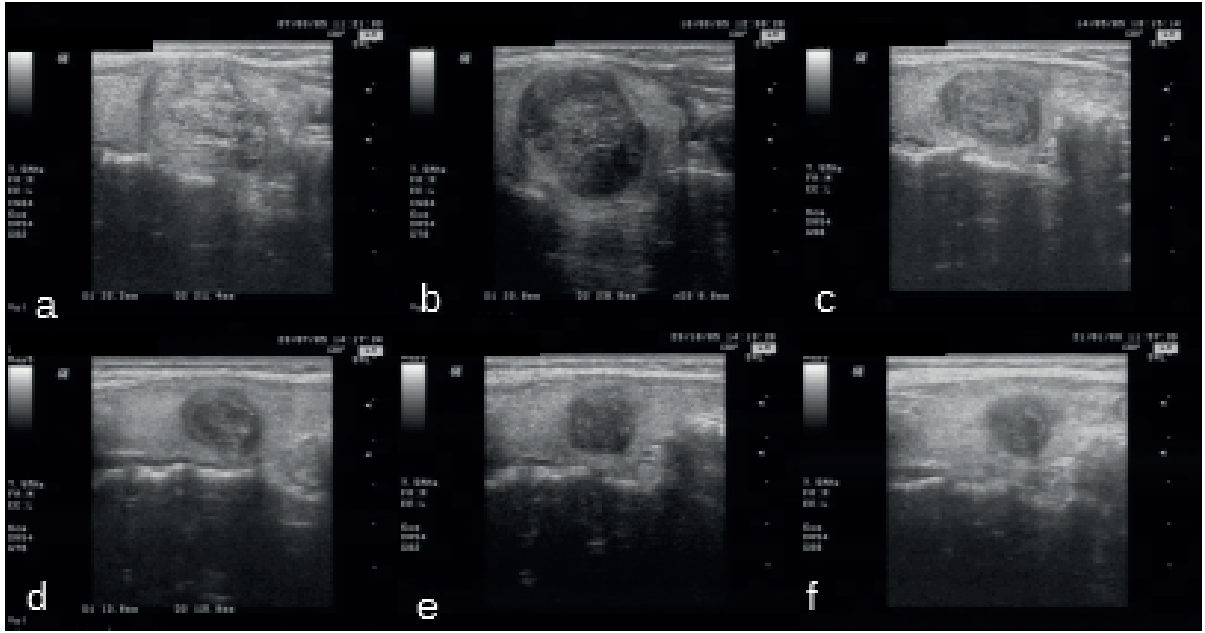
kular veya laringeal sinir zedelenmesi endişesi ile cerrahi girişimden kaçınılıyorsa

- Tiroid malignitelerinde cerrahi, RAİ, kemoterapi veya eksternal radyoterapi gibi tüm tedavi seçeneklerine rağmen maligniteye bağlı bası semptomuna sahip hastalarda

Günümüzde bu endikasyonlar daha da genişletilmiştir.

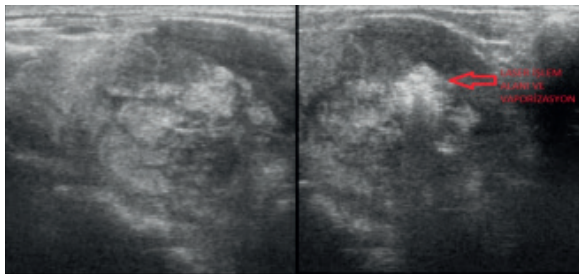
### Perkütan Lazer Ablasyonun Lokorejyonel Rekürens ve Metastazlarda Kullanımı

Perkütan lazer ablasyonun benign tiroid nodüllerinde nodül hacminde ve boyutunda belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (47). Tiroid kanserinde ise ilk olarak Pacella ve ark, ve Çakır ve ark. tarafından anaplastik karsinomlu birkaç vaka bası semptomlarını azaltmak için palyatif amaçlı uygulanmış ve nodül hacminde ve lokal bulgulara belirgin azalma sağlanmıştır (48,49). Bu vakalardan birisi operasyona uygun olmayan 85 yaşında anaplastik karsinomlu bir hastadır ve işlem kliniğimizde yapılmıştır (48) (Resim 14). Diferansiye tiroid kanseri boyun metastazlarında ise ilk defa Papini ve ark tarafından 8 hastaya uygulanmış ve ortalama lezyon hacmi 0.64 mL iken 12 ay sonunda 0.07 ml'ye indiği, serum Tg ise bazalde  $8.0 \pm 3.2$  ng/ml iken 12 ay sonunda  $2.0 \pm 2.5$  ng/ml olduğu bildirilmiştir (50). Total tiroidektomi ve boyun diseksiyonu yapılmış ve RAİ tedavisi almış 24 hastanın 46 metastatik lenf noduna PLA uygulanan bir çalışmada ise lenf nodlarının %86.9'unda lokal kontrol sağlanmış, %79 hastada görüntülemeye rezidü hastalık olmadığı bildirilmiştir (51). Bu çalışmada serum Tg seviyelerinin de anlamlı şekilde düştüğü görülmüştür. Buna karşın takipte %17.4 lenf nodunda lokal tümör progresyonu olması nedeniyle tekrar PLA işlemi uygulanmış veya aktif takibe alınmıştır. Bir başka çalışmada PLA, 21 metastatik lenf noduna uygulanmış ve ortalama 17.8 ay takip edilmiştir (52). Başlangıçta ortalama hacimleri  $0.110 \pm 0.125$  cm<sup>3</sup> olan lezyonların hepsinin son kontrolde tamamen kaybolduğu ve herhangi bir rekürens görülmediği bildirilmiştir. Buna karşın Tg seviyelerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir. Perkütan lazer ablasyon ile rekürens tiroid kanserlerinde %88-100 oranında hacim azalması, %79-100 oranında tümörde tamamen kaybolma bildirilmiştir (50-54).



**Resim 13:** Soğuk soliter nodüle uygulanan perkütan lazer ablasyon işlemi için örnek vaka : **a.** 41 yaşında kadın hastanın sağ tiroid lobunda 8.72 mL hacminde nodül, **b.** 5 W gücünde 1 kez perkütan lazer ablasyon işlemi uygulanarak toplam 1800 J enerji transferi yapılan nodülün işlemden 48 saat sonraki US görünümü, **c.** Perkütan lazer ablasyon işleminden 1 ay sonraki US görünümü, **d.** Perkütan lazer ablasyon işleminden 3 ay sonraki US görünümü, **e.** Perkütan lazer ablasyon işleminden 6 ay sonraki ultrasonografi görünümü, **f.** Perkütan lazer ablasyon işleminden 12 ay sonraki US görünümü, ortalama nodül hacmi 1.32 mL, ortalama hacimsel küçülme oranı %85.16 (14 nolu kaynaktan alınmıştır)

Çalışmalarda birçok hastada tek işlem ile başarı sağlanır iken, %10.8-14.3 oranında ikinci bir ablasyon ihtiyacı görülmüştür (51,52,54). Diğer yöntemlerde olduğu gibi, PLA yönteminin de DTK dışındaki tiroid kanserlerinde kullanımı ile ilgili veri oldukça azdır. Yakın zamanda medüller tiroid kanseri nedeniyle opere olmuş bir hastada 12 mm servikal lenf nodu metastazına 6 ay ara ile iki kere PLA işlemi uygulanmış ve 12. ayda tümör hacminde %96.7 azalma, serum kalsitoninde 247 pg/mL'den 12 pg/mL'ye düşüş bildirilmiştir (55).



**Resim 14:** Anaplastik tiroid kanserli bir hastada sağ tiroid lobundaki lezyona perkütan lazer uygulaması

### Perkütan Lazer Ablasyonun Primer Tiroid Kanserinde Kullanımı

Perkütan lazer ablasyon, öncelikle PTMK olan birkaç hastada uygulanmış ve tümör hasarı sağlandığı, takipte yapılan İİAB ile neoplastik hücrelerin izlenmediği bildirilmiştir (56-58). Daha sonra bu yöntem Zhang ve ark tarafından cerrahi olmamış PTMK'lı 64 hastada uygulanmıştır (12). Bu çalışmada 62 hastada işlem tek sefer uygulanırken, 2 hastada ablasyon yetersiz olduğundan aynı seansa tekrarlanması gerekmiştir. En az 12 aylık takip sonunda ortalama çapın  $4.6 \pm 1.5$  mm'den  $0.6 \pm 1.3$  mm'ye, hacmin ise  $41.0 \pm 40.4$  mm<sup>3</sup>'den  $1.8 \pm 6.7$  mm<sup>3</sup>'e düştüğü görülmüştür. Ablasyon alanında tümör 51 (%79.7) hastada tamamen kaybolurken, 13 (%20.3) hastada skar benzeri doku olarak kalmıştır. 1 hastada 30. ayda boyun US'de şüpheli bir metastatik lenf nodu saptanması üzerine total tiroidektomi, santral ve lateral lenf nodu diseksiyonu yapılmış, operasyon sırasında işleme bağlı yapışıklık veya inflamatuvar değişiklik saptanmadığı belirtilmiştir. Ji ve ark tarafından 2019 yılında



yayımlanan çalışmada ise İİAB ile tanı konmuş,  $\leq 10$  mm tek odak PTMK olan ve cerrahiye uygun olmayan 37 hastada PLA uygulanmış, 29 hastada işlem tek sefer uygulanır iken, 8 hastada ise ikinci bir ablasyona ihtiyaç duyulmuştur (8). Ortalama takip süresinin  $16.5 \pm 6.9$  ay olduğu bu çalışmada işlem öncesi ortalama hacim  $52.8 \pm 30.6$  iken 3. ayda doku ödemeine bağlı olarak  $102.7 \pm 39.5$  mm<sup>3</sup>e yükseldiği, fakat 12. aydan itibaren bazale göre anlamlı şekilde düşme eğilimine girdiği ve 24. ayda  $2.1 \pm 1.3$  mm<sup>3</sup> olduğu görülmüştür. Son kontrolde 37 lezyondan 12'sinde primer lezyonun kaybolduğu, 24'ünde ise sikatriyel hiperplazi şeklinde kaldığı, 1 hastada 24. ayda servikal lenf nodu metastazı geliştiği bildirilmiştir.

### Perkütan Lazer Ablasyonun Komplikasyonları

Perkütan lazer ablasyon sırasında hastalarda bölgesel yanma ve hafif ağrı hissedilmektedir (14). Neredeyse tüm PLA işlemleri sonrası ses değişiklikleri bildirilse de (50-54), tüm hastalar 1-3 ay içerisinde iyileşmektedir. Nadiren cilt yanıkları ve hematoma gelişebilir (51,59). Ji ve ark tarafından primer PTMK olan hastalarda yapılan çalışmada 37 hastanın hepsinde kendiliğinden düzelen boyunda şişlik geliştiği, 34'ünde (%91.9) hafif ağrı ve yanma hissi olduğu, bunlardan 33 hastanın işlem sona erinceye kadar tolere edebildiği, 1 hastada analjezik enjeksiyonuna ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (8). Bu çalışmada disfoni, hematoma, yara yeri enfeksiyonu ve vital organ hasarı görülmemişken, 1 hastada yine kendiliğinden düzelen hipotiroidi görülmüştür.

## Mikrodalga Ablasyon

### Mikrodalga Ablasyon Yöntemi

Mikrodalga ablasyon, 2450 MHz frekansda 20-100 W gücünde enerjinin bir kablo ve iğne yoluyla dokuya transferi ile gerçekleşir (Resim 15).

Diğer yöntemlerde olduğu gibi hasta sırtüstü yatırılarak boyun hiperekstansiyona getirilir. Subkutan dokuya lokal anestezi uygulanarak 2 mm uzunluğunda bir insizyon açılır ve US rehberliğinde 16-G mikrodalga anten tümöre yerleştirilir (60). Genelde enerji 20-120 saniye uygulanır (13). Küçük lezyonlarda sabit ablasyon



**Resim 15:** a. Mikrodalga ablasyon cihazı b. Tiroid için kullanılan mikrodalga anteni

yeterli iken büyük lezyonlara nodülün alt polünden üst polüne doğru çok noktada ve çok yönlü olarak hareketli atım tekniği ile MDA uygulanır. Boyundaki kritik yapıları korumak için hidrodiseksiyon tekniği kullanılabilir. Anten geri çekilmeden önce tümör ekimini önlemek için iğne yolu koagüle edilebilir. Ablasyondan hemen sonra US ile ablate edilen bölgede hiperekojenite gelişir. Takipte bu lezyonlar tekrar hipoeoik özellik kazanır. Mikrodalga ablasyon ile diğer termal ablasyon yöntemlerine göre daha yüksek enerji verilebildiği için daha yüksek ısıya ulaşılabildiği ve büyük hacimli tümörlerin daha kısa sürede ablate edilebildiği öne sürülmektedir.

### Mikrodalga Ablasyonun Lokorejyonel Rekürens ve Metastazlarda Kullanımı

Mikrodalga ablasyon diğer yöntemlere göre çok daha yeni bir yöntemdir ve tiroid kanserinde kullanımı ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Yue ve ark tarafından boyunda 3 veya daha az lokal reküren PTK olan ve cerrahiye uygun olmayan veya kabul etmeyen 17 hastanın 23 lezyonuna uygulanan bu yöntemle 18 ay sonunda ortalama hacimde %91 azalma saptanmış, başlangıç serum Tg  $5.3 \pm 4.1$  ng/mL iken son Tg  $1.3 \pm 1.0$  ng/mL bulunmuştur (60). 7 (%30.4) lezyonun tamamen kaybolduğu, 12 (%52.2) lezyonun da küçük skar şeklinde görüldüğü bildirilmiştir. 11 hasta ve 24 metastatik lenf nodunun alındığı bir çalışmada ise MDA ile tüm lezyonların 18 ayda tamamen kaybolduğu gözlenmiş, serum Tg'de belirgin azalma saptanmış ve 18-42 aylık takip süresince de yeni lezyon veya uzak metastaz görülmemiştir (61).

### Mikrodalga Ablasyonun Primer Tiroid Kanserinde Kullanımı

Evre 1 ve tek odak olan PTMK'lı 21 hastada primer tedavi olarak MDA kullanılan bir çalışmada tüm lezyonlar tek bir seferde ablate edilmiştir (9).

Ortalama 11 aylık takip süresince tedavi bölgesinde rekürrens veya uzak metastaz saptanmamış, tümör boyutlarında ise belirgin küçülme bildirilmiştir. Bu çalışmada işlemden kısa bir süre sonra tiroidektomi yapılan 3 hastada tümörün tamamen nekroze olduğu görülmüş, 6. ayda İİAB yapılan 6 hastada neoplastik hücreye rastlanmamıştır. 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada ise  $\leq 10$  mm tiroid kapsülüne komşuluğu olmayan ve boyun veya uzak metastazı olmayan tek odak PTK'li hastalarda cerrahi ve MDA karşılaştırılmıştır (13). Tedavi öncesi ortalama nodül hacmi  $53.61 \pm 48.43$  mm<sup>3</sup> iken, işlemden sonra erken dönemde belirgin artış olduğu, 18. ayda  $12.43 \pm 19.98$  mm<sup>3</sup>'e indiği, 42. ayda ise  $4.84 \pm 6.55$  mm<sup>3</sup>'e indiği bildirilmiştir. Ortalama nodül hacminde azalma %81.3 olarak bulunmuştur. Cerrahi ve MDA gruplarının her ikisinde de 42. ayda rekürrens ve yeni lenf nodu metastazı gelişimi olmamıştır. Boyut azalması olmayan nodüllere İİAB yapıldığında ise malign hücrelere rastlanmamış, nekroz ve inflamatuvar hücreler gözlenmiştir. Aynı yazarlar tarafından daha yakın zamanda yapılan retrospektif çalışmada ise T1aN0M0 PTMK olan 168 hastada MDA ve 143 hastada cerrahi tedavi (lobektomi ve tek taraflı santral lenf nodu diseksiyonu) karşılaştırılmış, takipte rekürrens, lenf nodu metastazı ve hastalısız yaşam süresi açısından fark saptanmamıştır (62). MDA grubunda 34 hastada tümörün tamamen kaybolduğu bildirilmiştir. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak cerrahi ile karşılaştırıldığında, MDA işleminin komplikasyonlar, hastanede kalış süresi, maliyet ve kanama açısından daha avantajlı olduğunu vurgulamıştır. Yine metastatik olmayan PTMK'li 15 hastanın alındığı bir çalışmada MDA uygulanan 21 lezyonun 36 ay sonunda %98.8 oranında küçüldüğü, makrokalsifikasyon içeren 1 lezyon hariç hepsinin kaybolduğu bildirilmiştir (63).

### Mikrodalga Ablasyonun Komplikasyonları

Mikrodalga ablasyon ile yanma hissi, ağrı ve geçici ses değişikliği görülebilir (9,13,60). 21 hastanın alındığı bir çalışmada neredeyse tüm hastalar ağrı ve yanma hissinden bahsetmiş fakat hiçbirinde bu belirtiler işlemin sonlandırılmasını gerektirmemiştir ve 12 saat içinde kendiliğinden düzelmiştir

(9). Ses değişikliğinin nedeni direk termal hasara bağlı sinir hasarı veya nodül çevresinde oluşan ödeme bağlı sinir basısı olarak düşünülmektedir.

### Sonuç

Birçok çalışmada rekürren tiroid kanserlerinde lokorejyonel metastazlarda lokal yöntemler ile tümör hacminde ve serum Tg'de belirgin azalma ve farklı oranlarda tümörde tamamen kaybolma bildirilmiştir. Perkütan etanol enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında RFA ile daha geniş bir alan ablate edilebilir, sonuca ulaşmak için gereken işlem sayısı daha azdır ve etkinlik bir miktar daha iyi gibi görünmektedir. Bununla birlikte RFA ile ses değişiklikleri başta olmak üzere lokal komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Bu iki yöntemle kıyasla PLA, rekürren ve metastatik tiroid kanser lezyonlarında daha az kullanılmış olsa da etkinliği benzer gibi görünmektedir. Mikrodalga ablasyon diğer yöntemlere göre daha yeni bir yöntem olmakla birlikte umut vaad etmektedir.

Son yıllarda lokal yöntemlerin primer tiroid kanserlerinde kullanımı ile ilgili yayınlar artmakta ve lokal tümör kontrolünde etkin olabilecekleri bildirilmektedir. Bu konuda özellikle PLA ile nispeten daha geniş çaplı çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte bu yöntemlerin primer tiroid kanserli hastalarda kanıtlanmış tedaviler yerine veya onlara ek olarak uygulanabilmesi için daha geniş vaka serilerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm yöntemlerde ciddi komplikasyonları önlemek için işlemi yapan kişilerin boyun anatomisi hakkında bilgili ve tecrübeli olması ve işlemler sırasında iğne ve elektrot uçlarının US ile monitörize edilmesi önemlidir. Hem rekürren hem de primer tiroid kanserli hastalarda lokal yöntemlerin uygulandığı çalışmaların çoğunun kısa süreli takip içerdiğini, uzun dönem sonuçlarının ve etkinliklerinin net olarak ortaya konmadığı unutulmamalıdır.

Boyun diseksiyonu halen lokorejyonel rekürrens ve metastazı olan DTK'lı hastalarda ilk seçenektir. Bununla birlikte PEE ve RFA başta olmak üzere US rehberliğinde lokal tedaviler cerrahi riski yüksek veya cerrahiye kabul etmeyen hastalarda faydalı olabilir.

**Teşekkür:** Radyofrekans ablasyon ve mikrodalga ablasyon cihaz görüntülerinin (şekil 2 ve 15) kullanımını için izin veren Medel Tıp Medikal Limited Şirketi'ne teşekkür ederiz

**Çıkar çatışması:** Yazarlar, bu kitap bölümünün hazırlanması, yazılması ve basılması sırasında herhangi bir firma veya grup ile herhangi bir ticari çıkar çatışması içinde bulunmamışlardır.

## Kaynaklar

1. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-53.
2. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. 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;114:1050-7; discussion 1057-8.
3. 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.
4. Pironi D, Pontone S, Vendettuoli M, Podzemny V, Mascagni D, Arcieri S, et al. Prevention of complications during reoperative thyroid surgery. *Clin Ter* 2014;165(4):e285-90
5. Shaha AR. Revision thyroid surgery - technical considerations. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(6):1169-83
6. Kim JH, Baek JH, Lim HK, et al. Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol* 2018;19(4):632-55.
7. Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, et al. Ethanol and thermal ablation for malignant thyroid tumours. *Int J Hyperthermia* 2017;33(8):938-45.
8. Ji L, Wu Q, Gu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation for papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of 37 patients. *Cancer Imaging*. 2019;19(1):16.
9. Yue W, Wang S, Yu S, Wang B. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of solitary T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: initial experience. *Int J Hyperthermia*. 2014;30(2):150-7.
10. Zhang M, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation for treating low risk papillary thyroid microcarcinoma: a prospective study. *Thyroid* 2016;26:1581-7.
11. Kim JH, Baek JH, Sung JY, Min HS et al. Radiofrequency ablation of low-risk small papillary thyroid carcinoma: preliminary results for patients ineligible for surgery. *Int J Hyperthermia* 2017;33(2):212-9.
12. Zhang L, Zhou W, Zhan W, et al. Percutaneous laser ablation of unifocal papillary thyroid microcarcinoma: utility of conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in assessing local therapeutic response. *World J Surg* 2018;42:2476-84.
13. Li J, Liu Y, Liu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgery for papillary thyroid microcarcinoma. *Int J Hyperthermia* 2018;34(5):653-9.
14. Çakır B. Nodüler Tiroid Hastalıklarında Ultrason Eşliğinde Tedavi Uygulamaları: Perkutan Etanol Enjeksiyonu, Perkutan Lazer Termal Ablasyon, Radyofrekans Ablasyon, Yüksek Yoğunlukta Odaklanmış Ultrasonik Ses Dalgası Tedavisi; Tedavi Endikasyonları, Farklı Teknik Uygulamalar, Yan Etki ve Komplikasyonlar, Kısa ve Uzun Donem Tedavi Sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2008;1(3):36-53
15. Baek JH, Kim YS, Sung JY, et al. Locoregional control of metastatic well-differentiated thyroid cancer by ultrasound guided radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):W331-6.
16. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, et al. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001;130:971-7.
17. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, et al. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002;178:699-704.
18. Monchik JM, Donatini G, Iannucilli J, et al. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006;244:296-304.
19. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2750-5.
20. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, et al. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery* 2013;154:1448-54. discussion 54-5.
21. Kim BM, Kim MJ, Kim E-K, et al. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. *Eur Radiol* 2008;18:835-42.
22. Vannucchi G, Covelli D, Perrino M, et al. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection in papillary thyroid cancer metastatic lymph-nodes. *Endocrine* 2014;47(2):648-51.
23. Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid can-

- cer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274(9):3497-501.
24. Fontenot TE, Deniwar A, Bhatia P, et al. Percutaneous Ethanol Injection vs Reoperation for Locally Recurrent Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:512-8.
  25. Angelini F, Nacamulli D, De Vido D, et al. Treatment of hot thyroid nodule with percutaneous ethanol injection: indications, complications, and prognostic factors. *Radiol Med*. 1996;91(6):774-80.
  26. Rodriguez-Lomba E, Molina-Lopez I, Parra-Blanco V, et al. Cutaneous implantation of papillary thyroid carcinoma secondary to percutaneous ethanol injection into nodal metastasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(1):e11-e13.
  27. Park HS, Baek JH, Park AW, et al. Thyroid radiofrequency ablation: updates on innovative devices and techniques. *Korean J Radiol* 2017;18:615-23.
  28. Lee SJ, Jung SL, Kim BS, et al. Radiofrequency ablation to treat loco-regional recurrence of well-differentiated thyroid carcinoma. *Korean J Radiol* 2014;15:817-26.
  29. Wang L, Ge M, Xu D, et al. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation for cervical lymph node metastasis from thyroid carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2014;10:C144-9.
  30. Lim HK, Baek JH, Lee JH, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treating loco-regional recurrence from papillary thyroid cancer. *Eur Radiol* 2015;25:163-70.
  31. Kim JH, Yoo WS, Park YJ, et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of locally recurrent thyroid cancers smaller than 2 cm. *Radiology* 2015;276:909-18.
  32. Guang Y, Luo Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous ultrasound guided radiofrequency ablation for treating cervical metastatic lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(8):1555-62.
  33. Chung SM, Baek JH, Choi YJ, et al. Longer-term outcomes of radiofrequency ablation for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Eur Radiol*. 2019 Feb 25. doi: 10.1007/s00330-019-06063-5. [Epub ahead of print]
  34. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, et al. Efficacy and safety of radiofrequency and ethanol ablation for treating locally recurrent thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2016;26:420-8.
  35. Choi Y, Jung SL, Bae JS, et al. Comparison of efficacy and complications between radiofrequency ablation and repeat surgery in the treatment of locally recurrent thyroid cancers: a single-center propensity score matching study. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):359-67.
  36. Ha SM, Sung JY, Baek JH, et al. Radiofrequency ablation of small follicular neoplasms: initial clinical outcomes. *Int J Hyperthermia* 2017;33(8):931-7.
  37. Jeong SY, Baek JH, Choi YJ, et al. Radiofrequency ablation of primary thyroid carcinoma: efficacy according to the types of thyroid carcinoma. *Int J Hyperthermia* 2018;34(5):611-6.
  38. Kim C, Lee JH, Choi YJ, et al. Complications encountered in ultrasonography-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers. *Eur Radiol* 2017;27:3128-37.
  39. Park KW, Shin JH, Han BK, et al. Inoperable symptomatic recurrent thyroid cancers: preliminary result of radiofrequency ablation. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2564-8.
  40. Baek JH, Lee JH, Sung JY, et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. *Radiology* 2012;262(1):335-42.
  41. Guo H, Liu XL, Wang YL, et al. Protection of skin with subcutaneous administration of 5% dextrose in water during superficial radiofrequency ablation in a rabbit model. *Int J Hyperthermia* 2014;30:258-65.
  42. Oddo S, Spina B, Vellone VG, et al. A case of thyroid cancer on the track of the radiofrequency electrode 30 months after percutaneous ablation. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:101-2.
  43. Chung SR, Suh CH, Baek JH, et al. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2017;33:920-30.
  44. Guenette BA, Monchik JM, Dupuy DE, et al. Image-guided Ablation of Postsurgical Locoregional Recurrence of Biopsy-proven Well-differentiated Thyroid Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:672-9.
  45. Cakir B, Ugras NS, Gul K, Ersoy R, et al. Initial report of the results of percutaneous laser ablation of benign cold thyroid nodules: evaluation of histopathological changes after 2 years. *Endocr Pathol*. 2009;20(3):170-6.
  46. Mauri G, Nicosia L, Della Vigna P, et al. Percutaneous laser ablation for benign and malignant thyroid diseases. *Ultrasonography* 2019;38(1):25-36.
  47. Cakir B, Topaloglu O, Gul K, et al. Effects of percutaneous laser ablation treatment in benign solitary thyroid nodules on nodule volume, thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels, and cytopathology of nodule in 1 yr follow-up. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(10):876-84.
  48. Cakir B, Topaloglu O, Gul K, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation treatment in inoperable aggressive course anaplastic thyroid carcinoma: the introduction of a novel alternative palliative therapy- -second experience in the literature. *J Endocrinol Invest* 2007;30:624-5.
  49. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004;232:272-80.
  50. Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, et al. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E92-7.
  51. Mauri G, Cova L, Ierace T, et al. Treatment of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma with percutaneous laser ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(7):1023-30.
  52. Zhang L, Zhou W, Zhan W. Role of ultrasound in the assessment of

- percutaneous laser ablation of cervical metastatic lymph nodes from thyroid carcinoma. *Acta Radiol* 2018;59:434-40.
53. Mauri G, Cova L, Tondolo T, et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1203-7.
  54. Zhou W, Zhang L, Zhan W, et al. Percutaneous laser ablation for treatment of locally recurrent papillary thyroid carcinoma <15 mm. *Clin Radiol* 2016;71:1233-9.
  55. Persichetti A, Bizzarri G, Guglielmi R, et al. Ultrasound-guided laser ablation for local control of neck recurrences of medullary thyroid cancer. A feasibility study. *Int J Hyperthermia* 2018;35(1):480-92.
  56. Papini E, Guglielmi R, Gharib H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid* 2011;21(8):917-20.
  57. Valcavi R, Piana S, Bortolan GS, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of papillary thyroid microcarcinoma: a feasibility study on three cases with pathological and immunohistochemical evaluation. *Thyroid* 2013;23(12):1578-82.
  58. Zhou W, Jiang S, Zhan W, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation of unifocal T1N0M0 papillary thyroid microcarcinoma: preliminary results. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2934-40.
  59. Cakir, B., Gul K, Ersoy R, Topaloglu O, et al. Subcapsular hematoma complication during percutaneous laser ablation to a hypoactive benign solitary thyroid nodule *Thyroid* 2008;18(8):917-918
  60. Yue W, Chen L, Wang S, Yu S. Locoregional control of recurrent papillary thyroid carcinoma by ultrasound-guided percutaneous microwave ablation: a prospective study. *Int J Hyperthermia* 2015;31:403-8.
  61. Teng D, Ding L, Wang Y, et al. Safety and efficiency of ultrasound-guided low power microwave ablation in the treatment of cervical metastatic lymph node from papillary thyroid carcinoma: a mean of 32 months follow-up study. *Endocrine* 2018;62(3):648-54.
  62. Li J, Liu Y, Liu J, Yang P, Hu X, Qian L. A comparative study of short-term efficacy and safety for thyroid micropapillary carcinoma patients after microwave ablation or surgery. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):640-646.
  63. Teng D, Sui G, Liu C, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided low power microwave ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a 3-year follow-up study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(4):771-9

# BÖLÜM 24

## Diferansiye Tiroid Kanseri – Uzak Metastaz

- Prof. Dr. Oya Topaloğlu
- Doç. Dr. Ahmet DİRİKOÇ
- Uzm. Dr. Nagihan BEŞTEPE

### Özet

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) insidansı dünya çapında artmakla birlikte genellikle iyi sonlanım gösterirler. Ancak başlangıçta agresif özelliklere sahip, erken uzak metastaz veya uzak relaps gelişen ve olumsuz sonlanım gösteren küçük bir vaka grubu da vardır. DTK'lı hastaların yaklaşık %10-15'i uzak metastazlarla prezente olur veya takipte uzak metastaz ortaya çıkar. En yaygın metastaz bölgesi akciğer ve daha az sıklıkla kemik olmakla birlikte, mediasten, beyin, cilt ve karaciğer diğer nadir metastaz bölgeleridir. Multipl metastaz bölgeleri (en sık akciğer ve kemik) tanı anında hastaların %10-20'sinde yer almaktadır. Uzak metastaz olan hasta grubunda, 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı %40'a düşer. Metastatik hastalığın ana tedavisini TSH süpresyonu ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi oluşturur. Hastalık iyot tutmaya devam ettiği sürece RAI tedavisi DTK'larda uzak metastazların varlığında çok etkili bir tedavidir. Genç hastalarda iyot tedavisi ile pulmoner mikrometastazlarda 10 yılda %90 remisyon oranlarına ulaşılmaktadır. Bununla birlikte, RAI tutulumunun kaybolduğu metastatik hastalığı olan hastalar için 10 yıllık sağkalım oranları %10'lara kadar inmektedir. Seçilmiş hastalarda cerrahi, radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoablasyon, eksternal radyoterapi (EBRT), kemo-embolizasyon ve etanol ablasyon gibi lokal ablatif tedaviler de kullanılabilir. Son zamanlarda tiroid kanserinde klinik çalışmaların çoğalmasına rağmen, RAI rezistan metastatik DTK (RR-DTK) için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Günümüzde klinik çalışmalarda, tiroid kanseri tümöröjenez yollarının değerlendirilmesi ile spesifik molekülleri hedef alan tedaviler geliştirilmektedir. Bu moleküler hedefler arasında tirozin kinazlar, anjiyogenez yolları ve sodyum-iyodür simporter bulunur. RR-DTK'lı hastalar için hedefe yönelik tedaviler, özellikle multi kinaz inhibitörler (MKİ) tedavi alanlarını değiştirmektedir.

## 1. Giriş

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) insidansı tüm dünya çapında artmasına karşın hasta prognozunun oldukça iyi olduğu bilinmektedir. DTK hastalarında 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı %85'tir (1). DTK'lı hastaların yaklaşık %10-15'i uzak metastazlarla prezente olur veya daha sonrasında uzak metastaz ortaya çıkar. Uzak metastaz olan hasta grubunda, 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı %40'a düşer. En yaygın metastaz bölgesi akciğer (%70) ve daha az sıklıkla kemik (%20) olmakla birlikte, mediasten, beyin, adrenal, cilt ve karaciğer de diğer nadir metastaz bölgeleridir. Multipl metastaz bölgeleri (en sık akciğer ve kemik) tanı anında hastaların %10-20'sinde yer almaktadır (2). Metastatik DTK'lı hastaların sağkalımı; ileri yaş, primer tümörün agresif histolojik özellikleri, agresif varyant varlığı, radyoaktif iyot (RAI) tutmayan metastazlar ve ekstrapulmoner veya multipl metastazların varlığı gibi birçok prognostik faktöre bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir (2-5).

DTK'larda standart tedavi seçenekleri total tiroidektomi, RAI ablasyonu ve L-tiroksin ile tiroid stimüle edici hormon (TSH) supresyonudur (6). RAI uzak metastazı olan hastalar için tedavinin temelini oluştururken, genç hastalarda iyot tedavisi ile pulmoner mikrometastazlarda 10 yılda %90 remisyon oranlarına ulaşılmaktadır. Bununla birlikte, RAI tutulumunun kayb olduğu metastatik hastalığı olan hastalar için 10 yıllık sağkalım oranları %10'lara kadar inmektedir (2). Konvansiyonel kemoterapötik ajanlar bu grup hastalarda kullanılmış, ancak hayal kırıklığı yaratan sonuçlar vermiştir (7, 8). Bu nedenle, ilerlemiş tiroid kanserleri için yeni ve etkili tedavilere ihtiyaç vardır. Son yıllarda, tiroid kanserinin moleküler biyolojisi hakkındaki gelişmelerin artmasına bağlı olarak birtakım moleküler hedefli ajanlar kullanılmaya başlanmıştır (9-11). Bu moleküler hedefler arasında tirozin kinazlar, anjiyogenez yolları ve sodyum-iyodür simporter bulunur.

Amerikan Tiroid Derneği (ATA), DTK'da gros ekstra tiroidal uzanım, uzak metastaz, inkomplet tümör rezeksiyonu, uygunsuz şekilde yüksek postoperatif tiroglobulin (Tg) düzeyi, 3 cm'den büyük lenf nodu metastazı ve geniş vasküler invazyonlu

foliküler kanser varlığını nüks için "yüksek risk" olarak sınıflamıştır (12). İleri evre DTK'nın yaklaşık üçte biri, tanı anında düşük iyot tutulumu olan metastatik lezyonlara sahiptir (2). Metastaz aynı zamanda, hastalık progrese olduğunda, RAI konsantre etme yeteneği kaybolduğunda veya tümörün önemli miktarda RAI tutmasına rağmen ilerlediği durumlarda da ortaya çıkabilir. Bu üç durum hem RAI tutan hem de tutmayan hastalığın karışık bir yansıması olmakla birlikte, genellikle 2 - [18F] F floro-2-deoksiglukoz (FDG) tutan, "radyoiyot-rezistan" DTK'yı (RR-DTK) tanımlar (13).

## Uzak Metastaz Mekanizmaları

1889 yılında, Dr. Stephen Paget, belirli organlarda metastaz gelişiminin hem kanser hücresi hem de metastatik hücrelerde "konjenital toprak" mevcudiyetine bağlı olduğunu öne sürerek kanser metastazlarında "tohum ve toprak" hipotezini ortaya atmıştır. "Tohumlar" metastatik özelliğe sahip bazı tümör hücrelerini belirtir ve "toprak" tohumların büyümesi için uygun bir ortam sağlayan herhangi bir organ veya dokudur. Paget, metastatik hücrelerin yayılmasının sadece anatomik olmadığını, organa spesifik olduğunu öne sürmüştür (14). Bir tümörün yaşamında metastazların nasıl ve ne zaman gerçekleştiğine ve uzak bölgelerde metastatik kanser hücrelerinin nasıl hayatta kaldığına ve ilerlediğine ilişkin araştırmalar bu hipotezle genişlemiştir.

Metastatik uyku hali olarak adlandırılan kavram, küçük mikrometastatik lezyonların veya bireysel kanser hücrelerinin, ilerlemeden metastatik nişlerde sakin bir durumda hayatta kalabilmesidir (15). Birçok durumda, klinik "nükslerin" gerçekte tanı sırasında mevcut olan ve başlangıç tedavisi ile eradike olmayan mikrometastatik hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Klinik açıdan bakıldığında, metastatik uyku hali, özellikle biyokimyasal ve anatomik olarak tanımlanmış uzak metastazları olan çoğu kişinin tedavi olmadan uzun süre hastalık stabilitesine sahip olduğu bir hastalık olan iyi diferansiye tiroid kanserinde yaygın olabilir. "DTK'da vasküler invazyon tümör içinde dahi olsa, tanı anındaki metastaz ile ilişkili bulunmuştur (16).

Metastazların uyku durumundan kaçmasının ve metastatik bölgelerdeki ilerlemenin mekanizmalarının belirlenmesi ilerleyici metastatik hastalığı olan hastalar için uygun hedeflerin belirlenmesinde çok önemli olabilir. Kanseri metastaz modellerinde seri genetik ve epigenetik olaylar yoluyla kanser hücreleri giderek daha agresif hale gelir ve kan damarları dahil olmak üzere lokal yapılara invaze olur. Bu olayda epitelyalden mezenchimale dönüşüm olabilir, böylece daha diferansiye epitel hücreleri kök hücre özelliklerine de sahip olabilen daha primitif mezenchimal hücrelerin tipik fonksiyonlarını kazanabilir (17). Bu hücreler dolaşımdaki kan damarlarına erişim kazanır, immün cevabı aşar ve sonunda ya yıkılır ya da bir hedef organa ulaşır.

Kanser hücrelerini belirli metastatik bölgelerde birikime çeken faktörler belirsizdir. Ancak büyük olasılıkla dolaşım paterni, lenfatik drenaj paterni, kemokinler ve diğer moleküllerin aracılık ettiği özel kanser hücresi-doku etkileşimleri nedeniyledir. Medüller tiroid kanseri hücrelerinin karaciğere ve kemiğe, papiller ve folliküler kanserin akciğerlere ve daha nadiren kemik ve beyine metastaz yapma eğilimlerinde görüldüğü üzere, tiroid kanserlerinde metastaz oluşumu veya progresyonu organa spesifik özellik göstermektedir.

Tiroid kanserli hastalarda hem erken hem de geç metastatik modeller olması olasıdır ve progresyon hızı primer tümör ve spesifik metastatik odaktaki hücrelerin biyolojisine bağlı olarak değişebilir. Örneğin, anaplastik tiroid kanseri veya yaygın invaziv papiller veya folliküler kanser hastalarında kısa uyku hali süresiyle çeşitli mikro ortamlarda hızla ilerleme eğilimindedir. Buna karşılık, metastatik iyi diferansiye tiroid kanserli hastalar tipik olarak uzun süreli metastatik uyku hali ardından yavaş progresyon oranları gösterirler.

Diferansiye tiroid kanserinde uzak metastazlarda progresyonu gösteren belirteçler; primer tümörün histolojisi, büyüklüğü, tanı anında metastazların büyüklüğü ve yeri, [18F] FDG pozitron emisyon tomografi taramasındaki metabolik aktivite derecesidir (2, 18).

BRAF V600E veya p53 gibi mutasyonların varlığı veya fosfoinositidin 3 (OH) kinaz yolaklarının aktivasyonu tümörün daha agresif olacağını

öngörmede faydalı olabilir ama metastatik hastalığın ilerlemesinde etkisi henüz net değildir (19-22). Ancak, metastatik lezyonlarda tiroid kanser hücrelerinin ek genetik ve epigenetik değişiklikler kazandığı gösterilmiştir. Bu da tiroid kanser hücrelerinin geç evre genomik progresyonu ile uyumludur (23).

Metastatik kanserin ilerlemesi çok yönlü ve karmaşık bir süreçtir. Az diferansiye veya anaplastik tiroid kanserinde hem lokal hem de metastatik ilerleme hızlı bir şekilde gerçekleşebilir. Bu da kanser hücrelerinin metastaz yapmadan önce çok agresif bir duruma geldiğini düşündürür. Bununla birlikte, iyi diferansiye tiroid kanserinde, küçük tümörlerde bile vasküler yayılımın varlığı uzak metastazların varlığını öngörmede önemlidir. Bu metastatik lezyonlar sıklıkla lenf bezlerinde veya akciğerlerde bulunur. Genellikle küçük ve birden fazladır, yıllar veya on yıllar boyunca sabit kalma eğilimindedir.

Yukarıda bahsedilen veriler, tiroid kanseri uzak metastazlarının çoğunun erken dönemde ortaya çıkabileceğini ve metastatik nişte, özellikle lenf nodlarında ve akciğerlerde uykuda kalabileceğini göstermektedir. Ayrıca metastatik olay ile takip eden progresyon arasındaki gecikmenin kanser hücreleri ve konakçı ortamı tarafından düzenlendiğini düşündürmektedir. Klinik açıdan baktığımızda durum tartışmalıdır. Metastatik uyku hali hipotezini doğru kabul ettiğimizde; geç dönemdeki metastatik ilerlemeyi yeni oluşan ikincil metastazlara bağlamak olası değildir. Durum daha ziyade metastatik bölgelerde uykuda kalan hücrelerin büyüme düzenindeki değişikliklere bağlı gibi görünmektedir. Klinik çalışmalara alınan hastaların neredeyse hepsinde bir veya daha fazla metastatik ortamda ilerleme olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu nedenle, daha etkili tedaviler veya önleyici stratejiler tasarlamak için, metastatik uyku ve ilerlemenin açık bir şekilde anlaşılmasına gereksinim vardır.

## Uzak Metastazi Öngören Prognostik Faktörler

DTK'lar nadiren klinik seyirde agresif tümörler gibi davranırlar ve muhtemelen iyi bir sonuç gösterirler. Ancak, prezentasyonda agresif



özelliklere sahip, erken uzak metastaz veya uzak relaps gelişen ve olumsuz sonlanım gösteren küçük bir vaka grubu da vardır. Uzak metastaz DTK'larda sık görülen bir durum olmasa da sağ kalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (24). Bu nedenle, hasta prognozunu daha iyi değerlendirmek ve tedaviyi planlamak için bu hasta grubunu tanımlamak çok önemlidir ve DTK'da uzak metastazı öngören önemli faktörlerin belirlenmesi gerekir.

Vuong ve ark. DTK'lı 73.219 hastayı içeren meta analizlerinde; erkek cinsiyet,  $\geq 45$  yaş,  $>4$  cm tümör büyüklüğü, multifokalite, vasküler invazyon, kapsül invazyonu, ekstratiroidal uzanım, folliküler tiroid karsinomu (FTK) ve Hurthle hücreli karsinom (HHK) histolojisi, lenf nodu metastazı (LNM) gibi birkaç klinikopatolojik parametrenin DTK'larda uzak metastaz için belirgin şekilde daha yüksek bir eğilim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.  $\geq 45$  yaş, vasküler invazyon, ekstratiroidal yayılım (veya FTK'da pT4), LNM, hem papiller tiroid kanseri (PTK) hem de FTK'larda uzak metastaz için önemli risk faktörleri olarak kabul edilmiştir (25).

Metastatik DTK'lı hastalarda, primer tümörün agresif histolojik özellikleri, tiroid kanserinin agresif varyantları, RAI tutulumu olmayan metastazlar, yüksek FDG tutulumu, ekstrapulmoner veya çoklu organ metastazları ve başlangıçta ileri evre hastalık olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (2, 3, 4, 18, 26). İleri yaş, ekstratiroidal yayılım ve vasküler invazyon varlığı hastaları düşük riskli ve yüksek riskli gruplara ayırmak için önemli prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (27).

## Uzak Metastaz Yerleri

Uzak metastazlar az sayıda hastada görülür ve bildirilmiş görülme oranları %4-15 arasındadır. Uzak metastazların en sık görülen bölgesi akciğerdir, kemik metastazları ikinci sırada yer alır. Diğer uzak metastaz yerleri nadirdir ve beyin, meme, karaciğer, böbrek, kas ve cildi içerir. Uzak metastazların varlığı, sağ kalım için en önemli kötü prognostik faktördür. Sadece %50 metastatik hasta 10 yıl sonra hayatta kalır (8,28).

## Akciğer Metastazı

DTK'da en yaygın görülen metastaz bölgesidir ve metastatik hastalığın yaklaşık yarısı akciğer grafisinde tanı konulamayacak kadar küçük lezyonlardan oluşmaktadır (29). Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ile hastaların %80'ine tanı konulabilir ve milier – mikro nodüler akciğer metastazları için kontrast madde kullanılmasına gerek duyulmaz. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisinde radyolojik yöntemlerle tanı konulamayan akciğer metastazları yakalanabilir (30). Metastatik hastalıkta hastanın yaşının ileri olması, metastatik tümör kitlelerinin boyutunun büyük olması, plevra effüzyonu varlığı sağ kalımı olumsuz yönde etkiler (31). Folliküler tiroid karsinomları ise metastazlarını hematojen yolla yaparlar. Akciğer metastazları genellikle büyük nodüller oluştururlar. Metastazların %80'inin tanısı genellikle akciğer grafisi ile konulabilir. Akciğer grafisi ile tanı konulamayan vakalar radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisi ile tanınmıştır. Akciğer metastazı gelişmiş folliküler tiroid karsinomu olgularında tümör kitlesinin boyutunun büyüklüğü sağ kalımı olumsuz etkiler (32).

## Kemik Metastazı

Kemik metastazı DTK'lı hastaların %2 ila %13'ünde görülür. DTK'da kemik metastazların en sık görülen bölgeleri, vertebra (%34,6), pelvis (%25,5), toraks (%18,3), ekstremiteler (%10,2), omuz kemeri (%5,4), kraniomaksillofasial bölge (%5,4) ve diğer bölgeler (%0,6) dir. Temel olarak venöz yayılım yolunu kullanır. Kemik metastazlarında en sık klinik prezentasyon ağrı, kırıklar ve spinal kanal kompresyonudur ve genellikle aksiyal iskeletteki lezyonlardan kaynaklanır (33). Tanı klinik şüphe sonrasında yapılan anatomik veya fonksiyonel uygun görüntüleme ile koyulur. Görüntü eşliğinde biyopsi de yapılabilir. Lezyonlar direkt grafide görünmeyebilir. Bu nedenle, tüm vücut bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Fonksiyonel görüntüleme, kemik sintigrafisi ile osteoblastik lezyon saptamaya dayanır ve tiroid kanserinde kemik metastazı öncelikle osteolitiklidir. Bu nedenle,

yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç görülme oranı yüksektir (33). Tümör hücresi görüntülemesinde iyotlu tüm vücut taraması daha spesifik ve sensitiftir. Ancak yalnızca DTK'lar için etkilidir. Tiroglobulin pozitif, ancak iyot negatif olgular için de single foton emisyonlu BT ve PET/BT kullanılabilir (34). Çalışmalar, ayrıca rekombinant TSH ile hormonal stimülasyonun da fonksiyonel görüntüleme sırasında gizli metastazların saptanmasını kolaylaştırdığını göstermiştir.

### Beyin Metastazı

Beyin metastazı oldukça nadirdir, tiroid karsinomlarının kabaca %0,15-1,3'ünde görülür (35). Büyük bir hasta kohortu çalışmasında PTK'dan uzak metastazlı hastaların %18'inin beyin metastazı geliştirdiklerini belirtmiştir (36). İntrakranial metastazlar serebral hemisferlerde daha sık görülür. Diğer bölgeler serebellum ve hipofizdir (37, 38). Beyin metastazı genellikle asemptomatiktir ve sadece birkaçı baş ağrısı, görsel bozukluklar veya oküler motor dahil olmak üzere anlamlı semptomlara sahiptir. Literatürde beyin metastazının kötü prognoz ve nüks eğilimi ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği vardır (37).

### Deri Metastazı

DTK cilt metastazı tipik olarak, genellikle kafa derisi, yüz veya boyun üzerinde, yavaşça büyüyen eritem veya nodüller şeklinde ortaya çıkar. Kafa derisi en sık görülen bölge olup, yaklaşık üçte ikisinde yer almaktadır (39). Bu, metastazın oldukça karmaşık doğası lokal vasküler faktörlerle ilişkili olabilir (40). Genital bölgede kutanöz metastazlar daha az görülür. Shon ve ark. tiroidin Hurthle hücreli karsinomundan, skrotumda ilk ülserli cilt nodülü vakasını bildirmişlerdir (41). Ekstremitelerde cilt metastazı nadirdir. Deri lezyonları tek veya çoklu olabilir ve hemen hemen her zaman asemptomatiktir. Ülserasyon nadirdir. Varma ve ark. cilt ülseri ile başvuran üç papiller kanser vakası bildirmişlerdir (42).

### Karaciğer Metastazı

DTK'da karaciğer metastazı %0,5 olup nadir bir olaydır (43). Karaciğer kitleleri, ultrasonografi ve BT gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri ile tespit

edilebilir. DTK'da karaciğer metastazı sıklıkla multipl ve yaygındır. Genellikle akciğer, kemik ve beyin dahil diğer uzak metastazlarla birlikte bulunur. DTK karaciğer metastazı kötü prognozludur. Karaciğer lezyonlarının cerrahi rezeksiyonunun uzun süreli sağkalım için en iyi şansı sunduğu bildirilmiştir.

Literatürde belirtilen diğer nadir metastaz bölgeleri kas, adrenal, parafarenjeal bölge, parotis, meme, böbrek ve overlerdir.

## Uzak Metastaz Tanısında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

### TVT

RAI ile bakiye doku ablasyonu veya adjuvan tedaviyi takiben yapılan ilk tedavi sonrası TVT de, düşük ve orta riskli hasta grubunda (düşük risk özellikleri), undetektabl Tg, negatif anti-Tg ve negatif ultrasonografi bulguları mevcut ise takip sırasında rutin diagnostik TVT gerekmez. Tanısal TVT, tiroid hormon replasmanı kesilmesi veya rekombinant TSH uygulanmasını takiben yüksek veya orta risk grubunda adjuvan RAI'den 6-12 ay sonra, I-123 veya düşük aktivite I-131 ile yapılmaktadır (12).

SPECT/BT RAI görüntüleme, RAI tutulumunu anatomik olarak daha iyi lokalize etmek, nonspesifik tutulum ve olası tümörleri ayırt etmek açısından planar görüntüleme yerine tercih edilir.

RAI ablasyonu veya adjuvan tedavisinin ardından postterapi taraması tiroid yatağı dışında tutulum göstermeyen hastalarda sonraki tanısal TVT'ler düşük hassasiyete sahiptir ve genellikle klinik olarak düşük riskli hastalarda gerekli değildir (44).

Tanısal TVT, klinik olarak tedavi sonrası TVT de tiroid yatağı dışında anormal tutulumu olan hastalarda, geniş tiroid remnant dokulardaki fazla I-131 uptake'i (uygulananların >%2'si) nedeni ile daha düşük düzeyde iyot uptake'i olan boyun lenf nodlarının visüalize edilmesinin engellendiği durumlarda ve boyun USG şüpheli bulgular göstermediğinde bile Tg antikoru nedeni ile false-negatif Tg ölçümü bulunan hastalarda kullanılabilir (12).

Düzlemsel görüntülerde anatomik işaretler olmadıgından, normal tiroid kalıntılarını lenf nodu metastazlarından (özellikle tiroid kalıntıları büyük olduğunda) veya kosta lezyonlarını akciğer metastazından ayırt etmek genellikle güç olmaktadır. Hibrit kameralar dual head SPECT gama kamera ile BT tarayıcıyı bir portalda birleştirir ve bu doğrudan fonksiyonel ve anatomik görüntülemenin üst üste binmesini sağlar. SPECT/BT'nin, BT kısmı iyot tutmayan lezyonlar hakkında ek bilgi sağlar ve ayrıca kontrast BT veya MR gibi ek kesit görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmasını önler. Düşük RAI uptake'i olan veya hiç RAI uptake'i olmayan neoplastik lezyonlar yanlış negatif SPECT/BT'nin bir nedeni olabilir.

İyot-124, pozitron yayarak, DTK hastalarında PET/BT görüntülemenin yapılmasını sağlar. Remnant tiroid dokusu ve / veya metastatik DTK tespiti için I-124 PET'in duyarlılığının, tanısal I-131 planar TVT'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir (45). Ancak I-124 PET/CT, DTK'da henüz çok sayıda geniş hasta serisinde I-131 SPECT/BT ile karşılaştırılmış değildir. Dahası, I-124 henüz yaygın klinik kullanımda değildir şu anda öncelikle bir araştırma aracıdır.

## BT VE MRI

Boyun ve toraksın IV kontrast kullanılarak kesitsel görüntülenmesi (BT, MRG), uzak yerlerde hacimli ve yaygın olarak dağılmış rekürren nodal hastalığı tamamen tanımlayamayabilir. Ancak boyun USG yetersiz görüldüğü zaman olası boyun nodal hastalık (yüksek Tg, negatif boyun USG) durumunda BT veya MRI kullanılabilir (12).

IV kontrastsız (pulmoner parankim) veya IV kontrastlı (mediasten dahil) toraks BT görüntülemesi, artmış serum Tg (genellikle  $\geq 10$  ng / mL) veya yüksek Tg antikorları veya negatif RAI görüntülemeyi içeren yüksek riskli DTK hastalarında düşünülmelidir (12). Beyin MR, iskelet incelemesi, abdomen BT veya MR gibi diğer organların görüntülenmesi, serum Tg (genellikle  $\geq 10$  ng/mL) ve negatif boyun ve toraks görüntülenmesi ve bu organlara ait semptomları olan yüksek riskli DTK hastalarında planlanmalıdır. Yüksek veya yükselen Tg veya anti-Tg antikorları olan hastalarda boyun US veya boyun ve toraksın BT

görüntülenmesi düşünülmelidir. Serum Tg seviyeleri 10 ng/mL'nin üzerine yükseldikçe pozitif anatomik görüntüleme sıklığı artar (12).

BT en sık skuamöz hücreli karsinomalı hastalarda baş ve boyun lenf nodu metastazı aramak için önerilen birinci basamak tekniktir ve boyun ve mediasten analizi için kontrast madde enjeksiyonu zorunludur (46). Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında radyoiyot 4-8 hafta sonra verilebilir, çünkü ancak o zaman iyot kontaminasyonu çoğu hastada kaybolur (47). Eğer bir endişe varsa, RAI test veya tedavisine başlamadan önce random idrar iyotu (ve kreatinin) idrarda yüksek iyot olmadığından emin olmak için ölçülebilir.

Tanısal BT taraması, santral bölge, mediasten ve trakeanın arkasındaki makrometastazların tespitinde boyun USG'yi tamamlar ve akciğerlerdeki mikrometastazların tespiti için en hassas yöntemdir (48, 49). Revizyon ameliyatı düşünülmenden önce, preoperatif haritalama ve kesin cerrahi lokalizasyon için muhtemel rekürrens beklenen boyun bölgeleri, USG, spiral aksiyal BT görüntüleme, 18FDG-PET/BT veya RAI görüntülemeyi içeren yüksek çözünürlükte yöntemler ile net bir şekilde tanımlanmalıdır.

Kontrastlı BT taraması, nodal değerlendirmeye ek olarak, rekürren invaziv hastalık ve vasküler yapılarla ilişkileri değerlendirmede yarar sağlar. Bazı hastalar ses kısıklığı, laringeal muayenede vokal kord paralizi, progresif disfaji veya tümörün çevredeki yapılara fiksasyonu, stridor ve hemoptizi gibi respiratuar semptomlar ve hızlı progresyon gösteren lezyonlar ile gelebilir. Bu tür lezyonlar sadece USG ile eksik değerlendirilir ve kontrastlı aksiyal BT taraması gereklidir.

Boyun ve mediasteni görüntülemek için MR kullanılması önerilmektedir. Kontrastsız veya kontrast madde olarak gadolinyum enjeksiyonu kullanılarak görüntüleme yapılabilir. MR, BT taraması ile karşılaştırıldığında, aerodigestif kanalın tutulumunu daha iyi tanımlayabilir (50). Genellikle, BT taramasında şüpheli lezyonu olan hastalarda, bu lezyonları daha iyi tanımlamak için ikinci basamak görüntüleme tekniği olarak kullanılır.

Trakea veya özofagus kanal invazyonu şüphesi olan durumlarda, intralüminal uzanımın

varlığı aranırken trakea ve özofagusun endoskopisi (ultrasonografi ile veya ultrasonografi olmadan) yardımcı olabilir. Pulmoner mikronodüllerinin tespiti için BT taramasına göre MRG daha az hassastır. Tanıda ilk basamak görüntüleme olarak BT ve MRI mı, yoksa 18FDG-PET/BT taramasının mı kullanılması gerektiği hala tartışma konusudur. Geçmişte, lenf nodu metastazlarının tespiti için daha duyarlı olması nedeniyle kontrast madde enjeksiyonu ile BT taraması daha fazla kullanılmakta idi. Fakat modern PET/BT ekipmanı ile PET'in BT taraması radyolojinin BT taraması kadar güvenilirdir ve kontrast madde enjeksiyonu yapılmamış olsa bile 18FDG-PET/BT taramasında lezyonlar bulunabilir (51). Lenf nodu metastazı veya lokal nüks, vasküler yapılar veya aerodigestif aks ayrımı kontrast enjeksiyonu olmadan 18FDG-PET/BT'de çoğu zaman iyi görüntülenemez ve gerekirse diğer görüntüleme teknikleri (kontrastlı BT ve MRI) özellikle preoperatif değerlendirme için kullanılabilir. Sonuç olarak, yaygın hastalığı olan çoğu vakada 18FDG-PET/BT ve kontrastlı BT görüntüleme düşünülmeli ve bazı hastalar da MRG de kullanılmalıdır.

Bu görüntüleme yaklaşımı yükselmiş serum Tg (>5–10 ng/mL) ile birlikte boyun ve toraks görüntülemesinde başka bir hastalık belirtisi olmayan hastalarda 18FDG-PET/ BT ile başlamak suretiyle uygulanır (52). Geçmişte böyle hastalarda ampirik tedavi kullanıldı ancak son çalışmalar 18FDG-PET/BT görüntülemenin daha sensitif birinci basamak yaklaşım olduğunu göstermektedir. Ampirik RAI tedavisi sadece 18FDG tutulumu saptanamayan hastalar için düşünülebilir (53).

## PET BT

18FDG-PET/BT taraması artmış serum Tg (genellikle >10 ng/mL) ve negatif RAI görüntülemesi olan yüksek riskli DTK hastalarında önerilmektedir (12). 18FDG-PET/BT taraması kötü diferansiye tiroid kanseri ve invaziv Hurthle hücreli karsinomlarda başlangıç evrelemenin bir parçası olarak (özellikle pozitif görüntüleme veya serum Tg seviyelerinin yükselmesi gibi hastalık kanıtı olanlarda) kullanılır. 18FDG-PET/BT taraması hastalığa özgü mortalite riski yüksek ve hızlı progressif hastalığı olan yüksek riskli hastalarda metastatik lezyonları tanımlamak için prognostik

bir araçtır ve metastatik veya lokal olarak invaziv hastalıkta, sistemik veya lokal tedaviyi takiben tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılır.

I-131 tutulumu olmayan DTK'larda, 18FDG-PET/BT sensitivitesi %83 ve spesifitesi %84 olarak raporlanmıştır (52). 18FDG-PET/BT duyarlılığını etkileyen faktörler, tümörde dedifferansiyasyon, daha büyük tümör yükü ve daha az oranda TSH stimülasyonudur. 18FDG-PET / BT, agresif histolojik alt tip olanlarda, az diferansiye, tall cell ve Hurthle hücreli tiroid kanseri hastalarında daha sensitiftir. Ayrıca 18FDG-PET/BT yüksek 18FDG tutulumuna sahip olan lezyonları tanımlayabilir ve tedavi hedeflerini belirleyebilir. 18FDG-PET/BT, I-131 TVT'in tamamlayıcısı olarak düşünülebilir, çünkü 18FDG tutulumu, I-131 uptake'i olmayan neoplastik odaklarda mevcut olabilir.

TSH-stimüle Tg  $\leq 10$  ng/mL olan hastalarda, 18FDG'nin duyarlılığı düşüktür, bu nedenle 18FDG-PET/BT, DTK'da yalnızca stimüle Tg düzeyi  $\geq 10$  ng/mL olan hastalarda önerilmektedir (12). Tabii ki, düşük miktarda serum Tg üretebilen tiroid kanserinin agresif histolojik varyantı olması durumunda seviyenin uyarlanması ve azaltılması gerekebilir. Ayrıca, Tg seviyeleri saptanamayan, ancak persistan olarak anti-Tg seviyeleri yüksek olan hastalar güvenilir bir şekilde değerlendirilemez ve 18FDG-PET/BT bu hastaların bazılarında hastalığı lokalize edebilir. 18FDG-PET/BT taramasının hassasiyeti TSH stimülasyonu ile biraz daha artabilir. Multisentrik prospektif bir çalışmada 63 hastada, TSH uyarımı olmadan yapılan 18FDG-PET/BT ile karşılaştırıldığında, rhTSH sonrası gerçekleştirilen 18FDG-PET/BT'de lezyon sayısında artış tespit edilmiştir (54). Bunun klinik yararı normal boyun ultrasonografisi, normal boyun ve toraks BT taraması olan hastalarda daha fazla olabilir.

18FDG-PET/BT sonuçları, I-131 tedavisi veya 18FDG tutulumu olan küçük tümör odaklarının cerrahi olarak çıkarılması kararı için endikasyonları değiştirebilir. False pozitif lezyonlar seriler arasında %0 ile %39 arasında değişmektedir ve bu oranlar cerrahi planlandığı durumda, 18FDG-PET sonuçlarına göre planlanan aspirat sıvısında sitoloji ve Tg ölçümü ile FNAB gerekliliğini göstermektedir. Boyundaki küçük metastatik lenf nodlarının tanısında ultrasonografi sensitivitesi

yüksektir, 18FDG-PET retrofarengeal veya retroklaviküler bölgeler gibi bazı lokalizasyonlar için daha sensitiftir.

## Tedavi

Metastatik hastalığın ana tedavisini TSH süpresyonu ( $TSH < 0.1 \mu U/L$ ) ve RAI tedavisi oluşturur. Hastalık iyot tutmaya devam ettiği sürece RAI tedavisi DTK'larda uzak metastazların varlığında birinci basamak ve çok etkili bir tedavidir (55).

Uzak metastazı olan hastaların üçte ikisinde RAI tutan bir hastalık olacaktır. Tümörün büyümesine ve yanıt oranına bağlı olarak her 6-12 ayda bir yapılan tedaviler düşünülebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 8.1 GBq (220 mCi) ortalama I-131 aktivitesinden sonra remisyon (yani negatif görüntüleme) elde edilecektir. Özel bir RAI tedavi doz limiti yoktur, ancak hastalık RAI tutmayı bırakırsa veya RAI'ye rağmen ilerler veya yeni RAI tutulumu olmayan bir hastalık ortaya çıkarsa, o zaman alternatif tedavilerin göz önünde bulundurulması gerekir.

RAI'nin yetmiş yıllık tıbbi kullanımına rağmen, optimal terapötik aktivite konusunda hala tartışmalar vardır (56). RAI tedavisinde iki ana yaklaşım vardır; ampirik doz uygulaması (standart aktivitelerin uygulanması) veya dozimetri bazlı doz planlaması (öngörülen emilmiş radyasyon dozuna göre) şeklindedir.

Seçilmiş hastalarda cerrahi, radyofrekans ablasyon (RFA), kriyoablasyon, eksternal radyoterapi (EBRT), kemo-embolizasyon ve etanol ablasyon gibi lokal ablatif tedaviler de kullanılabilir. Uygun hastalarda, stereotaktik radyoterapi (SBRT) ve perkütan ablasyon gibi lokal tedavi yöntemleri, lokal tümör kontrolünü sağlamak için cerrahi kadar etkili olabilir ve birinci basamak tedavi olarak da kullanılabilir. Bu yöntemler, semptom kontrolünü sağlarken sistematik tedavinin başlamasının geciktirilmesinde de etkili olur ya da sistematik tedavi esnasında tek bir lezyondaki progresyonu hedefleyerek genel hastalık kontrolünün devamını sağlamada da yararlı olabilir (12).

RFA veya SBRT, soliter akciğer metastazlarında lokal kontrol sağlayabilir. RFA, diğer solid tümörlere bağlı akciğer metastazlarının

değerlendirildiği klinik çalışmalarda yüksek etkinlik gösteren iyi tolere edilen bir tedavidir. 12-18 ay sonra hastaların ortalama %90'ında %63 ile %98 arasında değişen lokal kontrol oranları ile tam bir cevap alınır (57). Özellikle tiroid kanserinde etkinliği hakkında veri yoktur.

Kemik metastazlarının en sık görülen bölgesi vertebradır. Sıklıkla nörolojik defisit ile ilişkili ağrı nedeniyle yaşam kalitesini azaltır ve mortaliteyi artırır (58). Bu hastalarda tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, vertebroplasti, EBRT (SBRT dahil) ve RFA'dır. Bu lokal tedaviler, RAI tedavinin verildiği durumlarda bile semptomatik hastalık için endikedir (59). Kemik metastazı olan DTK'lı hastaların %70'inde spinal kord basısı, EBRT veya cerrahi gerektiren patolojik kırık veya malign hiperkalsemi gibi metastaz ile ilişkili en az bir olay geliştiği bildirilmiştir (60). Semptomatik ve/veya yaygın kemik metastazı olan hastalarda bifosfonat veya denosumab tedavisi düşünülmelidir. Bu ajanlar aynı zamanda semptomları da iyileştirir (61).

Beyin metastazı genellikle yaşlı hastalarda görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Cerrahi rezeksiyon, SBRT veya tüm beyin radyoterapisi (RT) ana tedavilerdir (62). Tüm beyin RT çoklu yaygın metastazlarda düşünülmelidir, ancak performans durumu iyi olan hastalarda az sayıda küçük hacimli depositler için SBRT kullanılabilir. Ödem ve nörolojik bozulmayı en aza indirmek için glukokortikoid tedavisi sonrasında planlanan RAI ile daha etkili sonuçlar alınabilir.

RFA, karaciğer metastazlı hastalarda, daha iyi etkinlik, daha düşük komplikasyon oranı ve daha düşük tümör nüksü oranları nedeniyle kriyoablasyon gibi tekniklerin yerini alan bir tedavi yöntemidir (63). Yüksek derecede vaskülarize tümörlerde RFA, selektif transarterial embolizasyondan önce gelebilir, çünkü vaskülarizasyonda azalma ile lokal ısı dağılımı azalır ve tümör nekrozu meydana gelir (64). Hepatik metastazların RFA'sı ile %40-80 arasında değişen lokal kontrol oranlarına ulaşılabilir (65). Hepatik lezyonlar için RFA'nın morbidite oranı (hem primer tümörler hem de metastazlar) için %4-9 iken mortalite oranı %1'in altındadır (66). SBRT'nin ise karaciğer metastazlarında %57 ile %100 arasında değişen lokal kontrol oranları oluşturduğu bildirilmiştir (67).

Uzak metastazı olan hastalar, makul bir yaşam beklentisine sahiptir. Akciğer metastazı olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, ortanca genel sağkalım 10,45 yıl ve ortanca progresyonsuz sağkalım 3,65 yıl olarak bildirilmiştir (68). Hastalık yükü düşük olan genç hastalarda daha iyi sonuçlar bildirilmiştir (2). Metastatik DTK'lı hastaların sağkalımı, ileri yaş, primer tümörün agresif histolojik özellikleri, tiroid kanserinin agresif varyantları, RAI tutulumu olmayan metastazlar, yüksek FDG tutulumu, ekstrapulmoner veya çoklu alan metastazları ve başlangıçta ileri evre hastalık olması gibi prognostik faktörlere bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir (2, 3, 4, 18).

Uzak metastazların en sık görüldüğü bölgeler akciğer, kemik, beyin, karaciğer ve deridir (2). Multiorgan metastazlar, tek organ metastazlarına kıyasla daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (69). RAI uzak metastazı olan hastalar için tedavinin temelini oluştururken, genç hastalarda iyot tutan pulmoner mikrometastazlar 10 yılda %90 remisyon oranlarına ulaşmaktadır (2, 70). Bununla birlikte, RAI uptake'inin kaybolduğu metastatik hastalığı olan hastalar için sağkalım zayıftır (10 yıllık sağkalım, %10) (2). Konvansiyonel kemoterapötik ajanlar bu grupta kullanılmış, ancak hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştır (7, 8). Bu nedenle, ilerlemiş tiroid kanserleri için yeni ve etkili tedavilere ihtiyaç vardır.

Son yıllarda, tiroid kanserinin moleküler biyolojisi hakkındaki gelişmeler artmaktadır ve birtakım moleküler hedefler belirlenmiştir (9-11). Bu moleküler hedefler arasında tirozin kinazlar, anjiyogenez yolları ve sodyum-iyodür simporter bulunur.

## RAI

DTK'lı hastaların çoğunluğuna, özellikle agresif histopatolojik özellikleri olan tümörü olanlar için total tiroidektomi sonrası RAI remnant ablasyonu önerilmektedir (12). Terapötik dozun uygulanmasından 3-7 gün sonra postablasyon I-131 TVT yapılır. Ablasyon sonrası yapılan tarama, tanısal I-131 TVT ile karşılaştırıldığında hastaların %10-26'sında ek metastatik depositleri belirlenebilir ve fonksiyone metastazlar için çok daha hassastır (71, 72).

Tedavi sonrası tarama, konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (BT, MR ve USG) negatif iken fonksiyonel metastazların taranmasında daha üstündür (4). İyot tutan metastatik hastalığı olan hastalar için, RAI ilk tercih edilen tedavi olmaya devam etmektedir (4, 73).

Çok sayıda retrospektif çalışma göstermiştir ki, iyot tutan uzak metastazı olan hastalarda RAI kullanımı sağkalımı arttırmaktadır (31, 74, 75). Pulmoner mikrometastazları olanlar (özellikle BT de çözünürlüğün altındaki lezyonlar) en iyi prognoza sahiptir. Hastalık duyarlı iken 6-12 aylık aralıklarla tekrarlanan RAI tedavisi ile tam remisyon yüksek oranlarda sağlanabilmektedir (74, 75). RAI tedavisinden sonra negatif I-131 TVT olan metastatik hastalarda 10 yıllık sağkalım %92 olarak bildirilmiştir (2). İyot tutan akciğer, makronodüler metastaz (>1 cm) veya kemik metastazı olan hastalarda RAI tedavisi, uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ancak tam remisyon oranları düşüktür (74-76). Genel olarak, RAI ile tedavi hastalığa özgü iyileşmeyi sağlar, iyot tutan metastazı olanlarda 10 yıllık sağkalım oranı %30 - %55' dir. Buna karşılık, iyot tutmayan metastatik hastalıkda 10 yıllık sağkalım, oranı %10 - %18' e inmektedir. (75, 77).

Kümülatif RAI dozları lakrimal ve tükürük bezi disfonksiyonu, pulmoner fibrozis, kanser ve lösemi ile ilişkilidir. Bu etkiler doza bağımlıdır ve kümülatif aktivite ile artar. 2003 yılında Rubino ve ark. kümülatif RAI dozlarının (600 MCi, 22 GBq) lösemi için daha yüksek risk ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (78). Ayrıca diğer sekonder maligniteler için daha büyük risk rapor edilmiştir (79). Bu nedenle, riskleri terapötik faydaya karşı dengelemek için RAI kullanımı bireyselleştirilmelidir.

İyot tutmayan hastalığı olanlarda metastaz tanısı gecikebilir. Bu durumda metastazların belirlenmesi metastazla ilgili semptomlara veya yükselen serum tiroglobülin seviyesi nedeni ile yapılan tetkiklere bağlıdır. Anatomik görüntüleme (BT, MRI veya USG) sıklıkla, 18FDG-PET giderek artan şekilde kullanılmaktadır (4). Wang ve ark. PET'in sensitivitesini iyot taraması negatif olan hastalarda %79,3, pozitif olanlarda ise sadece %18,6 olarak raporladılar. PET taramalarında yüksek volümlü hastalığı olan hastaların RAI'ye yanıt verme olasılığı daha düşüktür ve ölüm oranı daha yüksektir (80).

Pozitif serum tiroglobülini ve negatif radyoaktif taraması olan hastalarda RAI kullanımı tartışmalıdır ve kanıtlar yetersizdir (81). Bu gibi hastalarda yüksek doz RAI metastatik hastalık tespitinde yardımcı olmuştur (82). Yüksek doz RAI ile bile uptake'i olmayanlar gerçek refrakter hastalığı olanlardır ve RAI tedavisi çok az işe yarar (71). Refrakter tiroid kanseri olan bu hasta grubu için alternatif tedaviler gereklidir. Bu tür hastalar için yeni hedefe yönelik moleküler tedaviler ve RAI uptake'ini geri kazanmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir.

### Sitotoksik Kemoterapi

Metastatik DTK için konvansiyonel kemoterapi kullanımını destekleyen kanıtlar yetersizdir. Çalışmaların çoğuna az sayıda hasta dahil edilmiştir ve bunların da çok azı prospektiftir. Doksorubisin (Adriamisin) en çok çalışılan ajandır. Bu ajanla en iyi ihtimalle parsiyel yanıt veya hastalık stabilizasyonu bildirilmiştir ve herhangi bir yanıt genellikle birkaç aydan fazla sürdürülebilir değildir (7, 8, 83).

Shimaoka ve ark. refrakter tiroid kanserinde, tek başına doksorubisin ile doksorubisin ve sisplatin kombinasyonunu karşılaştırdı. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, iki grup karşılaştırıldığında, kombine (parsiyel ve tam) yanıt oranı; doksorubisin ve sisplatin grubunda %26, tek başına doksorubisin grubunda %17 olarak saptandı (p=0.1). Sisplatin ilavesi, tam yanıt oranını arttırdı (%0 ile karşılaştırıldığında %12). Bu daha yüksek yanıt oranıydı ancak daha fazla toksisite ile ilişkiliydi. Hayatı tehdit eden toksisite oranı kombine kemoterapi grubunda %12 iken, tek başına doksorubisin grubunda ise %5 idi (7). Doksorubisin ve sisplatin kullanımı ile kombinasyonu değerlendiren diğer çalışmalarda ise kısa bir yanıt süresi ve önemli toksisite ile birlikte, en iyi ihtimalle parsiyel yanıt bildirilmiştir (8, 83).

Konvansiyonel kemoterapiye yanıt oranları oldukça düşüktür. DTK'da kemoterapötik araştırmalar devam etmektedir. Genel olarak, metastatik tiroid kanserli hastalarda konvansiyonel kemoterapinin kullanımı hayal kırıklığı yaratmaktadır. Böylece günümüzde pek çok araştırma, yeni hedefe yönelik tedavilere ağırlık vermektedir.

### Tiroksin Supresyonu

TSH, tiroid hücre proliferasyonunu düzenlemede rol oynar. Böylece, TSH supresyonu için terapötik gerekçe, yeterince yüksek dozda tiroksin uygulanarak TSH'ya bağlı tümörlerin büyümesini yavaşlatmaktır. Yüksek riskli tiroid kanseri (evre III ve evre IV) olan hastalarda, TSH supresyonunun (TSH<0.1 mU/l) nüks oranlarını, hastalık progresyonunu ve kansere bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (84).

Agresif TSH supresyonu subklinik bir tirotoksik hali oluşturur ve bu durum bazı hastalar tarafından tolere edilemeyebilir. Atriyal fibrilasyon ve kemik kaybı TSH supresyonu ile ilişkili risklerdir ve hastalar bu komplikasyonlar açısından izlenmelidir. Bu komplikasyonların yönetimi uygun olduğu takdirde kardiyoselektif  $\beta$  bloker kullanımını veya bifosfonat kullanımını içerir.

### EBRT

Uzak metastatik hastalık için EBRT'yi araştıran çoğu çalışma sadece lokal kontrolün faydalarını değerlendirir. Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalıkların tedavisinde, büyük rezidüel servikal hastalık, kemik ve serebral metastazlar dahil radyasyon önerilir (6).

EBRT'nin DTK'da en sık kullanımı, rezidüel veya rekürren hastalık olduğunda tiroid kanserinin lokorejyonel kontrolü için olmuştur. Küçük serilerde 4-5 yılda lokal kontrol oranlarını %72, EBRT kullanımından sonra ise %81 olarak bildirmişlerdir (85, 86)

Kemik metastazlarında radyoterapi, kemik ağrısının hafifletilmesi ve kritik kemik yapılarında (örneğin vertebral kolonda) nörolojik kompresyonu önlemek için kullanılabilir (76). Tam veya parsiyel semptomatik hastaların %80'inden fazlasında rahatlatma sağlanabilir ve bunların en az yarısında altı aydan fazla süren dayanıklı bir yanıt alabilmektedir (33). Yüksek riskli kemik metastazı olan hastalar orta derecede radyasyon tedavisi dozları (maksimum 40-50 Gy, 2-Gy fraksiyonlarında) almalıdır (87). Ek olarak, EBRT ve RAI kombinasyonunun, tümör rekürrensi ve semptomatik rahatlatma ile ilgili faydaları rapor edilmiştir (88).

Serebral metastazların tedavisinde cerrahi rezeksiyon tercih edilir. EBRT ancak cerrahi olarak çıkarılamayan serebral metastaz veya rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi olarak kullanılabilir. Literatürde bu tür hastalar hakkında çok az rapor vardır ancak bazı serilerde EBRT kullanımını az da olsa sağkalıma olan faydası nedeni ile önerilmektedir (89, 90).

Pulmoner metastazlarda pulmoner fibroz ve pnömoni gibi komplikasyon oranının yüksek olması nedeniyle radyoterapi nadiren kullanılır. Ancak yine de radyoterapinin kullanıldığı belirli pulmoner metastatik lezyonlar vardır. Özellikle bronş obstrüksiyonu veya hemoptiziye neden olan dominant pulmoner lezyonlar için faydası gösterilmiştir (87).

### Cerrahi Rezeksiyon

Seçilmiş hastalarda metastatik DTK'nın cerrahi rezeksiyonu daha uzun sağkalım ile ilişkilidir. Kemik metastazlı hastalarda tümör semptomatikse (ağrı veya sinire bası) veya RAI uptake'i zayıf olanlarda cerrahi müdahale düşünülmelidir (33).

Beşe kadar kemik metastazı olan hastalarda cerrahi eksizyondan sonra hayatta kalma ve yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir (76, 91). Visseral metastazların varlığı, multipl kemik metastazı, agresif histolojik alt tipler, metastazlar ve primer tümörün tanısı arasında kısa zaman aralığı olması gibi kötü prognostik göstergeleri olan hastalar dahil seçilmiş hastalar için cerrahi müdahale düşünülmelidir (92, 93).

DTK hastalarında kemik dışı metastazlarda cerrahinin rolü daha az belirgindir. Serebral metastazlar diğer bölgelere göre daha kötü prognosis ile ilişkilidir ancak mümkün olduğunda cerrahi tercih edilen tedavidir. Bu alandaki kanıtlar yetersiz olsa da iki seride gösterilmiştir ki serebral metastazların cerrahi rezeksiyonu ile yaşam süresi uzamıştır (89, 90). Akciğer metastazı olan hastalarda ise büyük veya RAI'ye yanıtız metastazlar için cerrahi rezeksiyon düşünülebilir (94, 95).

Bir hasta serisinde pulmoner metastazların rezeksiyonu sonrasında hastalığısız sağkalım %25 ve 5 yıllık toplam sağkalım %33 olarak bildirilmiştir (94).

### Potansiyel Moleküler Hedefler

Yukarıdaki tedavilere dirençli uzak metastatik hastalığı olan (özellikle, RAI'ye dirençli olan) hastalar kötü bir prognoza sahiptir ve son yıllarda bu hasta grubunda yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik çok fazla araştırma faaliyeti vardır (96). Bu tedavilerin çoğu tümörjenez ve tiroid kanserinin progresyonunda yer aldığı bilinen belirli moleküler hedeflere yöneliktir.

Somatik mutasyonlar papiller ve folliküler tiroid kanserinin her ikisinde de çok yaygındır. PTK'da genellikle üç yaygın mutasyon görülmektedir. RAF kinazın B izoformunun mutasyonları (BRAF mutasyonları), bunların yaklaşık %45'inde bulunur. Ras mutasyonları vakaların %15'inde ve RET/PTC düzenlemeleri vakaların %20'sinde bulunur (97). Bütün bu mutasyonlar potansiyel olarak tiroid kanseri tümörjenezinde rol alan Ras/BRAF/mitojenle aktifleştirilen protein kinazı (MAPK)/ekstraselüler sinyale bağlı kinaz (ERK) kinaz, (MEK)/ERK veya MAPK yolunda upregülasyona yol açar. BRAF mutasyonu PTK'da en sık saptanan mutasyondur. BRAF mutasyonlarının %90'ında bir V600E aminoasidine (valin-glutamin) neden olan T1799A nokta mutasyonuna olur. Bu BRAF kinazın aktivasyonuna yol açar ve böylece diğer yolların upregülasyonuna da neden olur (19, 98).

Her ne kadar tüm çalışmalar tutarlı olmasa da bu mutasyonun varlığı, tanı anında daha ileri evre, nüks ve ölüm ile ilişkili daha büyük riskler taşır. Ek olarak, BRAF mutasyonunun, sodyum iyodür simporter (NIS)'de bozulma ve tiroksitlerde iyot uptake'inde azalma ve sonrasında RAI'ye göreceli direnç ile ilişkili olabileceğini destekleyen kanıtlar vardır (99, 100).

Foliküler tiroid kanserinde sık görülen mutasyonlar arasında Ras mutasyonları (%45), PAX8 – PPAR- $\gamma$  genetik yeniden düzenleme (%35) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) – Akt yolu (%10)'nu içeren mutasyonlar vardır (97). PI3K – Akt yolu MAPK yolu için alternatif bir yoldur. Her iki yolu da düzenleyen mutasyonlar agresif DTK ve anaplastik tiroid kanseri vakalarında sık görülür (101, 102). Böylece, bu yollar tiroid kanserinde moleküler tedaviler için ana hedefler olmuştur (103).



Bu spesifik mutasyon ve yolakları hedef alan yeni tedaviler geliştirilmektedir. Bunlar tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), anjiyogenez inhibitörleri ve gen regülasyonunun intranükleer modülatörlerini hedefleyen tedavilerdir.

### Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ)

TKİ, kinazın ATP cebine bağlanan küçük moleküllü ilaçlardır, böylece hücrel ATP ile rekabet eder. Bu bağlayıcı alan farklı tirozin kinazlar arasında çok benzer öyle ki, bir ilaç belirli bir tirozin kinazı hedef alabilmesine rağmen, birden fazla tirozin kinazlar üzerinde inhibitör etkide bulunması muhtemeldir (104). Çünkü kanserlerin çoğunda birden fazla moleküler yolağın upregüle olması ile çoklu mutasyonlar olabilir ve TKİ'nin bu yüksek derecede çapraz reaksiyon özelliği klinik olarak faydalı olabilir.

Klinik araştırmalarda kullanılan TKİ'nin çoğunluğu birçok tirozin kinazı inhibe eder; bunların içinde özellikle vasküler proliferasyonda rol oynayan (VEGF, PDGF) vardır ve bu "geniş spektrumlu" TKİ'ne klinik ilgi artmaktadır. Bu "geniş spektrumlu" TKİ'nin kullanımında bile tümörler, alternatif tirozin kinazlar veya moleküler yolakların aktivasyonu ile TKİ'lere direnç kazanabilirler. Bu nedenle, daha geniş hedefleri olan TKİ kombinasyonları ile daha fazla sayıda moleküler yollar inhibe edilebilecektir ve tek bir ajanın kullanımından daha etkin olduğu ileri sürülmektedir (104, 105).

Sorafenib ve Lenvatinib kullanımı çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışmalarından (sırası ile DECISION ve SELECT) elde edilen verilere dayanarak, FDA ve EMA tarafından onaylandı. Sorafenib, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörlerine (VEGFR) 1, 2 ve 3'e, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), Raf-1, RET ve BRAF'a karşı inhibitör aktivite gösteren multipl tirozin kinaz inhibitörüdür (MKİ). Faz III çalışmasında, Sorafenib ile tedavi edilen hastalarda ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS), plasebo grubuna göre anlamlı şekilde iyileşmiştir (10,8'e karşı 5,8 ay) (106).

Lenvatinib VEGFR 1, 2 ve 3'ün, FGFR 1 ve 4, PDGFR  $\alpha$ , RET ve KIT sinyal yolaklarının MKİ'sidir. Faz III çalışmasında medyan PFS'yi

anlamlı şekilde iyileştirmiştir (18,3'e karşı 3,6 ay) (107).

Bir MKİ ile tedaviye başlamak için en uygun zaman, özellikle asemptomatik hastalar için hala tartışma konusudur. Önceki 12-14 ay içerisinde radyolojik olarak ölçülebilir lezyonların ilerlemesi olan hastalarda MKİ'ler başlatılmalı ve tümör yükü, lezyonların yerleri, semptomlar ve lokal komplikasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (13, 108). Sabra ve ark. MKİ'ler ile sistemik tedavinin uygunluğunu değerlendirmede akciğer metastazlarının ortalama tümör hacminin doubling süresinin kullanılabileceğini bildirmiştir (109).

Her ne kadar bu ilaçlar RR-DTK tedavisi için umut vaat eden bir tedavi seçeneği gibi görünseler de kullanımları hipertansiyon, ishal, el/ayak derisi reaksiyonları, döküntü, yorgunluk, mukozit, iştahsızlık ve kilo kaybı dahil önemli yan etkilerle ilişkilidir. Bazı kinaz inhibitörlerinin önemli yan etkisi elektrokardiyogramlarda (EKG) QT aralığının uzaması olabilir; bunlar kontrol edilmezse ve çözülmezse Torsade de Pointes ve diğer aritmi riskine yol açar. Her ne kadar bu yan etki sorafenib veya lenvatinib ile yaygın olarak rapor edilmese de (ileri MTK için lisanslı vandetanib ile görülür), bunu izlemek için, EKG'ler başlangıçta ve her takipte değerlendirilmelidir.

Yaygın olarak kullanılan birçok ilaç QT uzamasına neden olur, bu nedenle hastanın eşlik eden ilaçlarının düzenli olarak güncellenerek incelenmesi hasta değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Bu advers olayların hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve olası faydaları dikkatlice değerlendirilmelidir. Advers etkilerin çoğu tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar. Bu nedenle, toksisiteyi erken saptamak ve destekleyici ilaçlarla (örneğin antihipertansifler, diare ilaçları ve cilt bakımı tavsiyeleri gibi) müdahale etmek için hastaların ilk ay boyunca 7-15 günde bir kontrol edilmesi önerilir. Bu yöntemler başarılı olmazsa ilaç dozunun düşürülmesi veya kesilmesi gerekebilir. Hastalar daha sonra, aylık kontroller ve tolere edilebilir ve etkili bir doz belirlendikten sonra daha az sıklıkla değerlendirilebilir. Duygusal bozuklukların izlenmesi de önemlidir ve bu ilaçlar ruh halini düşürebilir ve en kötü ihtimalle intihar düşüncesine yol açabilir. Advers etkilerin hızlı

yönetimi, bu ilaçlarda dozun ve yaşam kalitesinin korunmasında esastır (110-112).

Aktif bir araştırma alanı da tiroid kanseri hücrelerinin uptake'ini yeniden oluşturmaya çalışarak RAI için refrakterliği tersine çevirme girişimidir. Tek merkezli küçük bir çalışmada, RR-DTK'lı hastalarda bir MEK inhibitörü olan Selumetinib değerlendirilmiş ve bir alt hasta grubunda umut verici sonuçlar elde edilmiştir (113). Bu sonuçlar ümit verici olmakla birlikte, sorular hala cevapsız kalmaktadır ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

### RAI Duyarlılığını Düzenleme İçin Tedaviler

İlerleyen tiroid kanserleri dediferansiye olur, NIS'in ekspresyonunda azalır ve dolayısıyla tümör RAI alma kabiliyetini kaybeder. Hücresel düzeyde, tiroid malignitelerinin düşük NIS messenger RNA ekspresyonu ve daha yüksek intraselüler NIS protein ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, NIS'nin azalmış ekspresyonunun transkripsiyondaki bir hatanın sonucu değil, NIS'in hedef alınmaması veya bazolateral hücre zarı içinde tutulmaması nedeni ile oluştuğunu düşündürmektedir (114). Bunlara ek olarak, NIS ekspresyonunun bu kaybı BRAF mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve bu gruptaki düşük RAI alımını açıklayabilir (99, 115).

Tiroid kanseri hücrelerinde rediferansiyasyonu amaçlayan ajanların geliştirilmesi ve böylece iyot alma yeteneğinin tekrar kazandırılması amaçlanmaktadır. Bu ajanların başarısı refrakter tümörlerde RAI kullanımını kolaylaştıracaktır.

Lityum, tiroidden iyot salınımını engellemekte ve bu nedenle RAI'nin etkin yarı ömrünü artırmaktadır. Küçük metastatik iyot tutan DTK hastalarında klinik denemeler RAI'nin uzun süreli uptake'ini göstermektedir ancak terapötik fayda hala belirsizliğini korumaktadır (116, 117). Bir çalışmada lityum ile herhangi bir klinik yarar olmadığı bildirilmiştir (118). Böylece iyot tutan metastazı olanlarda lityumun klinik yararı belirsizliğini korumaktadır ancak iyot dirençli metastazı olanlar için faydası yoktur.

Retinoik asit, A vitamininin aktif metabolitidir ve hücrede farklılaşma ve çoğalmayı düzenlemek için retinoik asit reseptörleri (RAR, RXR) ile etki

eder. Tiroid kanseri hücresinde retinoik asitin daha büyük NIS ekspresyonu ve iyot alımı dahil, rediferansiyasyona yol açtığı gösterilmiştir (119, 120).

NIS geninin klonlanması ile gen tedavisi ve daha sonra tümör hücrelerine enjeksiyonu denenmiştir (121). Gen tedavisi RAI uptake 'ini artırsa da gen retansiyonu ve dolayısıyla iyot uptake 'indeki artış kısa sürelidir (122).

### Sonuç

DTK'lar nadiren klinik seyirde agresif tümörler gibi davranırlar ve genellikle iyi bir sonlanım gösterirler. Ancak, prezentasyonda agresif özelliklere sahip, erken uzak metastaz veya uzak relaps gelişen ve olumsuz sonlanım gösteren küçük bir vaka grubu da vardır. Uzak metastaz DTK'larda sık görülen bir durum olmasa da sağkalımı olumsuz etkilemektedir.

Son zamanlarda tiroid kanserinde klinik çalışmaların çoğalmasına rağmen, RAI rezistan metastatik DTK için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Günümüzde klinik çalışmalarda, tiroid kanseri tümöröjeniz yolaklarının değerlendirilmesi ile spesifik molekülleri hedef alan tedaviler geliştirilmektedir. Şu anda, bu tedaviler en iyi ihtimalle parsiyel yanıt verir, fakat sınırlandırıcı yönü toksisiteridir. Daha ileri tedaviler geliştirilmektedir ve kombinasyon terapileri daha etkili olabilir. Şu anda bu yeni ajanların herhangi birinin rutin kullanım için yeterli kanıt yok ancak klinisyenler metastatik DTK'lı hastaları klinik çalışmalara dahil olmaya teşvik etmelidirler.

DTK tedavisinde cerrahi, TSH supresyonu ve RAI, hastalık nüksü veya mortalite riski yüksek olan hastalar için en etkili tedavi yöntemleri olmuştur. İlerlemiş DTK'nın değerlendirme ve yönetimindeki gelişmeler mükemmel hayatta kalma sonuçlarına yol açmıştır. RR-DTK'lı hastalar için hedefe yönelik tedaviler, özellikle MKİ'ler, tedavi alanlarını değiştirmektedir. Sistemik tedavinin başlangıç zamanının tanımı, tedavi kararlarını iyileştirmek için moleküler karakterizasyon ve immünoterapinin olası etkinliği aktif araştırma alanları arasındadır.

## Kaynaklar

- Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;9:313–9.
- 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;91:2892–9.
- Showalter TN, Siegel BA, Moley JF et al. Prognostic factors in patients with well-differentiated thyroid cancer presenting with pulmonary metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23:655–9.
- Zanotti-Fregonara P, Hindié E, Faugeron I et al. Update on the diagnosis and therapy of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Minerva Endocrinol* 2008;33:313–27.
- Sampson E, Brierley JD, Le LW et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007;110:1451–6.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:109–42.
- Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155–60.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: A Southeastern Cancer Study Group trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:405–7.
- Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8:148–56.
- Xing M. Recent advances in molecular biology of thyroid cancer and their clinical implications. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:1135–46.
- Tuttle RM. Novel therapeutic options for aggressive thyroid cancer: Integrating information from the recent clinical trials into clinical practice. *Clinical Thyroidology* 2009;21:3–7.
- 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):1–133.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(5):356–8.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breasts. *Lancet* 1889;1:571–3.
- Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:834–46.
- Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:309–12.
- Tsuji T, Ibaragi S, Hu G-F. Epithelial-mesenchymal transition and cell cooperativity in metastasis. *Cancer Res* 2009;69:7135–9.
- 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;91:498–505.
- Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742–62.
- Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1993;91:179–84.
- Paes JE, Ringel MD. Dysregulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in thyroid neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:375–87.
- Ringel MD. Molecular markers of aggressiveness of thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2009;16:361–6.
- Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3-CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009;69:4885–93.
- Sugino K, Ito K, Nagahama M et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011;21(7):751–7.
- Vuong HG, Duong UNP, Pham TQ et al. Clinicopathological Risk Factors for Distant Metastasis in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. *World J Surg* 2018; 42:1005–17.
- Ito Y, Kihara M, Takamura Y et al. Prognosis and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma in patients under 20 years. *Endocr J* 2012;59(7):539–45.
- Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR et al. 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;114(6):1050–7.
- Aggarwal V, Bhargav PR, Mishra A et al. Clinico-pathological characteristics and long-term outcome in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *World Journal of Surgery* 2007;31 246–7.
- Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):87–93.
- Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(6):825–30.
- Lin JD, Chao TC, Chou SC et al. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 2004;14(12):1091–6.
- Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23 year retrospective

- study. *Endocr J* 2004;51(2):219-25
33. Muresan MM, Olivier P, Leclere J et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(1):37-49.
  34. Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJ. Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39(6):416-30.
  35. Parker LN, Wu SY, Kim DD et al. Recurrence of papillary thyroid carcinoma presenting as a focal neurologic deficit. *Archives of Internal Medicine* 1986;146: 1985-7.
  36. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ et al. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80:2041-5.
  37. Al-Dhahri SF, Al-Amro AS, Al-Shakwer W et al. Cerebellar mass as a primary presentation of papillary thyroid carcinoma: case report and literature review. *Head & Neck Oncology* 2009;1:23.
  38. Yilmazlar S, Kocaeli H, Cordan T. Sella turcica metastasis from follicular carcinoma of thyroid. *Neurological Research* 2004;26:74-8.
  39. Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR et al. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997;36:531-7.
  40. Avram AM, Gielczyk R, Su L et al. Choroidal and skin metastases from papillary thyroid cancer: case and a review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:5303-7.
  41. Shon W, Ferguson SB, Comfere NI. Metastatic Hurthle cell carcinoma of the thyroid presenting as ulcerated scrotum nodules. *American Journal of Dermatopathology* 2010;32:392-4.
  42. Varma D, Jain S, Khurana N. Papillary carcinoma of thyroid presenting with skin ulceration. *Cytopathology* 2007;18:260-71.
  43. Salvatori M, Perotti G, Rufini V et al. Solitary liver metastasis from Hurthle cell thyroid cancer: a case report and review of the literature. *Journal of Endocrinological Investigation* 2004;27:52-6.
  44. 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;150:105-12.
  45. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A et al. Clinical applications of 124I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:48-56.
  46. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol* 2009;19:634-42.
  47. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in postthyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012;22:926-30.
  48. Ahn JE, Lee JH, Yi JS et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg* 2008;32:1552-8.
  49. Choi JS, Kim J, Kwak JY et al. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:871-8.
  50. Wang J, Takashima S, Matsushita T et al. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:18-25.
  51. Leboulleux S, El Bez I, Borget I et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22:832-8.
  52. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M et al. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:112-121.
  53. Rosario PW, Mourao GF, dos Santos JB et al. Is empirical radioactive iodine therapy still a valid approach to patients with thyroid cancer and elevated thyroglobulin? *Thyroid* 2014;24:533-6.
  54. Leboulleux S, Schroeder PR, Buisaidy NL et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-fluoro-2-deoxy- D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-16.
  55. Maxon HR III, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19(3):685-718.
  56. Blumhardt R, Wolin EA, Phillips WT et al. Current controversies in the initial post-surgical radioactive iodine therapy for thyroid cancer: a narrative review. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(6):473-84.
  57. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008;9(7):621-8.
  58. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Wexler JA et al. Current treatment modalities for spinal metastases secondary to thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014;24(10):1443-55.
  59. Schlumberger M, Leboulleux S. Treatment of distant metastases from follicular cell-derived thyroid cancer. *F1000Prime Rep* 2015;7:22.
  60. Farooki A, Leung V, Tala H et al. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):2433-9.
  61. Coleman R, Gnant M, Morgan G et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(14):1059-67.
  62. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I et al. Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 2014;24(2):270-6.

63. de Jong KP. Freeze or fry – cryo-ablation or radiofrequency ablation in liver surgery? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(9):472–3.
64. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008;18(10):1105–10.
65. de Baere T, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(6):1619–25.
66. Curley SA, Marra P, Beaty K et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004;239(4):450–8.
67. Lo SS, Fakiris AJ, Chang EL et al. Stereotactic body radiation therapy: a novel treatment modality. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(1):44–54.
68. Sabra MM, Ghossein R, Tuttle RM. Time course and predictors of structural disease progression in pulmonary metastases arising from follicular cell-derived thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(4):518–24.
69. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ et al. Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2014;24(11):1594–9.
70. Casara D, Rubello D, Saladini G et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626–31.
71. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573–7.
72. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: An unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29:795–8.
73. Toubert ME, Hindie E, Rampin L et al. Distant metastases of differentiated thyroid cancer: Diagnosis, treatment and outcome. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2007;10:106–9.
74. Ronga G, Filesi M, Montesano T et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12–9.
75. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598–605.
76. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C et al. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568–73.
77. Mihailovic JM, Stefanovic LJ, Malesevic MD et al. Metastatic differentiated thyroid carcinoma: Clinical management and outcome of disease in patients with initial and late distant metastases. *Nucl Med Commun* 2009;30:558–64.
78. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638–44.
79. Sawka AM, Thabane L, Parlea L et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451–7.
80. Wang W, Larson SM, Tuttle RM et al. Resistance of 18F-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001;11:1169–75.
81. Ma C, Kuang A, Xie J. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006988.
82. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E et al. I131 therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273–6.
83. Bukowski RM, Brown L, Weick JK et al. Combination chemotherapy of metastatic thyroid cancer. Phase II study. *Am J Clin Oncol* 1983;6:579–81.
84. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: A reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:32–40.
85. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ et al. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: Implication for target volume delineation. *Radiother Oncol* 2008;89:105–13.
86. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795–801.
87. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:497–509.
88. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M et al. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55:2062–71.
89. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637–42.
90. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID et al. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356–62.
91. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:377–82.
92. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15:1110–13.
93. Kasai Y, Kawakita E, Uchida A. Clinical profile of long-term survivors of breast or thyroid cancer with metastatic spinal tumours. *Int Orthop* 2007;31:171–5.
94. Protopapas AD, Nicholson AG, Vini L et al. Thoracic metastasectomy in thyroid malignancies. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1906–8.
95. Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:155–8.
96. Sherman SI. Early clinical stu-

- dies of novel therapies for thyroid cancers. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:511–24.
97. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: Implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:83–95.
  98. Knauf JA, Fagin JA. Role of MAPK pathway oncoproteins in thyroid cancer pathogenesis and as drug targets. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21:296–303.
  99. Riesco-Eizaguirre G, Gutiérrez-Martínez P, García-Cabezas MA et al. The oncogene BRAF V600E is associated with a high risk of recurrence and less differentiated papillary thyroid carcinoma due to the impairment of Na/I-transporting to the membrane. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:257–69.
  100. Romei C, Ciampi R, Faviana P et al. BRAFV600E mutation, but not RET/PTC rearrangements, is correlated with a lower expression of both thyroperoxidase and sodium iodide symporter genes in papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:511–20.
  101. Liu Z, Hou P, Ji M et al. Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3106–16.
  102. Santarpia L, El-Naggar AK, Cote GJ et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Ras/Raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:278–84.
  103. Kundra P, Burman KD. Thyroid cancer molecular signaling pathways and use of targeted therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:839–53.
  104. Castellone MD, Carlomagno F, SalvatoreGet al. Receptor tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:1023–38.
  105. Stommel JM, Kimmelman AC, Ying H et al. Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies. *Science* 2007;318:287–90.
  106. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28.
  107. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30.
  108. Eisenhauer EA, Therasse P, Boger J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
  109. 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):2955–64.
  110. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ et al. Incidence and timing of common adverse events in lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56(1):121–8.
  111. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol* 2011;165(2):315–22.
  112. Grande E, Kreissl MC, Filetti S et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Adv Ther* 2013;30(11):945–66.
  113. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623–32.
  114. Sodr e AK, Rubio IG, Galrao AL et al. Association of low sodium-iodide symporter messenger ribonucleic acid expression in malignant thyroid nodules with increased intracellular protein staining. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4141–5.
  115. Oler G, Cerutti JM. High prevalence of BRAF mutation in a Brazilian cohort of patients with sporadic papillary thyroid carcinomas: Correlation with more aggressive phenotype and decreased expression of iodidemetabolizing genes. *Cancer* 2009;115:972–80.
  116. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG et al. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:912–6.
  117. Pons F, Carri o I, Estorch M et al. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987;12:644–7.
  118. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M et al. Lithium as adjuvant to radioiodinetherapy in differentiated thyroid carcinoma: Clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:617–24.
  119. Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T et al. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a new human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2889–96.
  120. Schmutzler C, Brtko J, Bienert K et al. Effects of retinoids and role of retinoic acid receptors in human thyroid carcinomas and cell lines derived therefrom. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104(4):16–9.
  121. Mandell RB, Mandell LZ, Link CJ Jr. Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene. *Cancer Res* 1999;59: 661–8.
  122. Spitzweg C, Morris JC. Gene therapy for thyroid cancer: Current status and future prospects. *Thyroid* 2004;14:424–34.



# BÖLÜM 25

## Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Takip Algoritması

- Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT
- Doç. Dr. Hüsniye BAŞER

### Özet

Diferansiye tiroid kanserli (DTK) hastaların nasıl takip edilmesi gerektiği ile ilgili yayınlanmış birçok farklı klinik rehber bulunmaktadır. Diferansiye tiroid kanserinin takibi öncelikle rekürens riski ve hastalıktan ölüm riskinin belirlenmesi ile başlar. Hastanın başlangıç risk değerlendirmesi yapılırken yaş gibi hasta ile ilişkili özelliklerin yanı sıra, tümör ile ilgili özellikler de dikkate alınır. Başlangıç tedavisinden sonra hastanın cerrahi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisine yanıtı da takiplerde göz önünde tutulur. Endokrinologlar arasında DTK'lı hastaların takip sıklığı ve derecesi ile ilgili bir uzlaşma yoktur. Takip sıklığı ve derecesi bireyselleştirilmeli ve rekürens riski düşük hastalar daha az sıklıkla kontrole çağrılırken, rekürens veya mortalite riski yüksek olan hastalar yakın takip edilmelidir. Tiroglobulin (Tg), DTK takibinde güvendiğimiz rekürens veya metastatik hastalığın varlığını gösteren çok duyarlı bir belirteçtir. Assayler arası değişkenlik, standardizasyon problemleri ve ölçüm interferansına yol açabilecek Anti-Tg veya heterofil antikor varlığı testin limitasyonlarını oluşturur. Hastalar başlangıç tedavisine verdikleri cevaba göre şekillenen dinamik risk durumlarına göre aralıklı olarak baskılı veya uyarılmış Tg ile takip edilirler. Tiroid kanseri takibinde boyun rekürenslerinin saptanmasında klinisyen için pratik ve faydalı araçlardan bir diğeri de boyun ultrasonografisidir (USG). Dikkatli ve düzenli boyun USG yapılması rehberlerde kuvvetle önerilen bir monitorizasyon yöntemidir. Boyunda USG ile saptanan şüpheli lezyonlara gerekiyor ise (tedavi yaklaşımını ve takip algoritmasını değiştirecekse) ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve Tg yıkama yapılır. Rekürens hastalığı saptamada bu iki yöntemin duyarlılığı yüksektir. Tüm vücut tarama rekürens ve metastatik hastalık takibinde kullanılan bir yöntemdir. Günümüz rehberlerinde kullanımı yüksek riskli hasta grubu ve Tg ölçümlerinin güvenilir olmadığı (Anti-Tg varlığı veya duyarlılığı düşük assayler gibi) durumlarla kısıtlanmıştır. Güncel rehberlerde yüksek riskli hastaların takibinde, bilinen yapısal hastalığı olanların takip ve tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesinde ve Tg>10 ng/mL olup boyun USG veya tüm vücut taramada Tg yüksekliğini açıklayabilecek lezyonun olmadığı durumlarda 18F-FDG-pozitron emisyon tomografi (PET) ile takip önerilmektedir. PET'in bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilmesi klinisyene hem anatomik hem de metabolik bilgi sağlar. Bu prosedür pahalıdır ve her merkezde bulunmaz. 2016 yılında yayınlanan metaanalizin sonuçlarına göre PET DTK'lı hastalarda rekürens tespitinde yüksek tanısal netlik sağlamaktadır.



## Genel Bilgiler

Diferansiyel tiroid kanserinin (DTK) takibi öncelikle rekürens riski ve hastalıktan ölüm riskinin belirlenmesi ile başlar. Bu bilgi hastanın takibinin hangi sıklıkta yapılması gerektiği ve kullanılacak yöntemler ile ilgili yol gösterir. Örneğin; düşük riskli bir hastada yıllık boyun muayenesi ve gerekirse boyun ultrasonografisi (USG) bakılması yeterli olabilirken yüksek riskli hastalarda altı ay veya yıllık aralıklarla bakılan boyun USG, tüm vücut tarama (TVT), serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) ölçümü ile F-18-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (F18-FDG-PET) gerekebilir. Ayrıca hastanın başlangıç tedavisine verdiği cevap da yine takip algoritmasını şekillendirir. Hastayı takip ederken hekim kullandığı biyokimyasal ve radyolojik testlerin sınırlılıklarını bilmelidir. Bu yüzden hekimler sadece tipik riskli hastaları takip etmeyip, atipik seyredebilecek hastaların da farkında olabilmelidir (1).

Hastanın başlangıç risk değerlendirmesi yapılırken yaş gibi hasta ile ilişkili özelliklerin yanı sıra, tümör ile ilgili özellikler de dikkate alınır. Bu özellikler genel olarak tümör çapı, tümör odak sayısı, histolojik alt tipi, tiroid dışı uzanım varlığı, damar invazyonu, lenf nodu veya uzak metastaz varlığı, cerrahide tam rezeksiyon yapıp yapılmadığıdır. Başlangıç tedavisinden sonra hastanın cerrahi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisine yanıtı da takiplerde göz önünde tutulur. Diferansiyel tiroid kanserli (DTK) hastalarda birçok farklı evrelendirme ve risk skorlama sistemi mevcuttur. Hastaları sınıflamak ya da skorlamak klinisyenler için pratik olsa da gerçekte her evredeki hastalık nüksedebilir ya da mortaliteye sebep olabilir (1).

DTK'da persistan ve reküren hastalık tanımı kaynaklar ve merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. Genel olarak kabul gören tanımlamaya göre, cerrahi ve RAI tedavisinden sonra uyarılmış Tg düzeyinin > 1-2 ng/mL olması ve görüntülemelerde tespit edilebilen yapısal lezyonun olmaması biyokimyasal persistan veya reküren hastalığın göstergesidir. Yapısal rekürens (anatomik veya klinik rekürens olarak da adlandırılabilir) serum Tg düzeyinden bağımsız olarak, görüntülemelerde tespit edilmiş veya doku biyopsisi ile tanı konulmuş yeni bir lezyonun ortaya çıkması

olarak tanımlanır (2). Endokrinologlar arasında DTK'lı hastaların takip sıklığı ve derecesi ile ilgili bir uzlaşma yoktur. Takip sıklığı ve derecesi bireyselleştirilmeli ve rekürens riski düşük hastalar daha az sıklıkla kontrole çağırılırken, rekürens veya mortalite riskinin daha yüksek olduğu hastalar yakın takip edilmelidir. Takipte temel kabul edilen esas, bir veya daha fazla kötü prognostik özelliği olan hastalara RAI vermek ve bu hastaları daha yakın takip etmektir.

## Klinik Pratik Rehberleri

Tiroid kanserli hastaların nasıl takip edilmesi gerektiği ile ilgili yayınlanmış birçok farklı klinik rehber bulunmaktadır. "American Thyroid Association (ATA)" ilk olarak 2006 yılında tiroid kanseri eksperlerinin bir araya geldiği bir enternasyonal çalışma grubu oluşturmuş ve 2006, 2009 ve en son 2015'te bu rehberler yayınlanmış ve yenilenmiştir. En son yayınlanan 2015 ATA rehberinde, farklı risk gruplarına spesifik takip önerilmektedir (2). Rehberde tüm DTK'lı hastalara American Joint Cancer Committee (AJCC)/ TNM sistemine göre evrelendirme yapılması ve hastaların belirli tümör özelliklerine göre (örneğin; lokal invazyon, lokal/uzak metastaz, agresif histoloji, inkomplet rezeksiyon gibi) düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılması önerilmiştir. RAI tedavi kararı verilirken bu sınıflama göz önünde tutulur, yüksek riskli hastalara RAI tedavisi önerilir, orta riskli grupta hasta özellikleri dikkate alınır, düşük riskli grupta ise RAI tedavisi önerilmez (2). Bu sınıflama sisteminde hastaların başlangıç tedavisine verdiği cevap yoktur. Başlangıç tedavisine tam yanıt olmayan hastaların rekürens riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Başlangıç tedavisi sonrasında tedaviye yanıtı değerlendirmek üzere dinamik risk sınıflamasının yapılması gerekir. Bu sınıflama görüntüleme sonuçları ve Tg düzeylerine göre yapılır. Görüntülemelerde yapısal lezyonu olmayan, baskılı Tg <0.2 ng/mL ve bakılmış uyarılmış Tg'si <1 ng/mL altında olan hastalar 'mükemmel yanıt' olarak kabul edilir. Bu hastalarda hastalık rekürens ihtimali %1-4 arasında değişir ve hastalık spesifik mortalite < % 1'dir (3). Bunlar göz önünde tutularak mükemmel yanıt yakalayan hastalarda hem takip sıklığı daha az olmalı hem de tirotropin (TSH) supresyon derecesi düşük

olmalıdır. Görüntülemesi negatif ve yapısal lezyonu olmayan bir hastada baskılı Tg > 1 ng/mL veya uyarılmış Tg > 10 ng/mL ise veya Anti-Tg pozitif bir hastada antikör düzeyi yükselme eğiliminde ise bu biyokimyasal inkomplet yanıt olarak adlandırılır. Bu hastaların %30'unda Tg kendiliğinden geriler, %20'sinde ek tedavi sonrası Tg değeri düşer ve %20'sinde takipte yapısal hastalık saptanır (4, 5). Görüntülemelerde spesifik olmayan bulgular olan veya TVT'de tiroid yatağında soluk bir tutulumu olan, baskılı Tg 0.2-1 ng/mL ve uyarılmış Tg 1-10 ng/mL arasında olan hastalar indetermine (belirsiz) yanıt olarak adlandırılır. Anti-Tg pozitifliği devam eden ancak titresi stabil veya düşen hastalar da yine indetermine grupta yer alır. Bu gruptaki hastaların %20'sinde yapısal hastalık gelişirken geri kalan hastalar stabil seyrederek veya zamanla rezolve olur (6, 7). Bu grupta hastalık ilişkili mortalite <%1'dir (6, 7). Görüntülemelerde veya biyopsi ile kanıtlanmış bir anatomik lokasyonda metastazı olan hastalar yapısal inkomplet olarak değerlendirilir. Bu grubun yarısından fazlasında ek tedavilere rağmen hastalık persistan kalır veya progresyon gösterir ve hastalık ilişkili mortalitenin en yüksek (%11) olduğu gruptur (8, 9). Tedaviden sonraki 1 yıl içerisinde baskılı Tg'si ölçülemeyecek düzeyde düşük olan ve boyun USG'si negatif olan düşük riskli hastalara, ablasyondan sonra 12. ayda levotiroksin (LT4) kesilerek veya rekombinant TSH (rTSH) ile uyarılmış Tg bakılmalı ve negatifse yıllık boyun USG'si ve baskılı Tg düzeyi ile takip edilmelidir (2). Bu hastaların Anti-Tg'si de negatifse takipte TVT yapılması önerilmemektedir (2). Orta-yüksek riskli hastaların takibinde remnant ablasyondan sonra 6-12 ay içerisinde uyarılmış Tg'ye ek olarak TVT yapılması önerilmektedir. 6-12 ay aralarla yapılan boyun USG'sinin lokal nüksleri saptamada duyarlılığı oldukça iyidir. 8 mm'den daha büyük, şüpheli görümlü lenf nodlarına biyopsi ve duyarlılığını arttırmak için de eş zamanlı Tg yıkama yapılmalıdır. USG takip sıklığı hastanın rekürens risk derecesine göre belirlenmelidir. F-18-FDG-PET özellikle Tg>10 ng/mL'nin üzerinde olan TVT negatif hastalarda metastaz veya rekürensini yerini saptamada değerlidir (2). F-18-FDG-PET aynı zamanda az diferansiye kanser gibi yüksek riskli hastaların başlangıç evrelemesi ve takibinde, iyot aviditesi olmayan metastatik hastalığın tanı

ve takibinde ve yine metastatik hastalıkta radyoterapi, cerrahi rezeksiyon, lokal tedaviler (radyofreakans, embolizasyon kriyoablasyon gibi) veya hedefe yönelik sistemik tedavilere olan yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir (2).

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)'de DTK takibi için online bir rehber yayınlanmıştır. Bu rehberde de DTK takibi için spesifik, organize ve kanıta dayalı öneriler yer almaktadır. NCCN rehberi A.B.D'de yüksek hasta sayılı tersiyer merkezlerde çalışan eksperler tarafından çıkarılmış olup içerisinde PTK, foliküler, hurthle hücreli ve medüller tiroid kanseri için ayrı bölümler bulunmaktadır. NCCN rehberine göre PTK nedeni ile total veya totale yakın tiroidektomi geçirmiş ve RAI ablasyonu almış hastalarda 6-12 ayda bir boyun muayenesi, boyun USG, baskılı Tg ve Anti-Tg ölçümü yapılmalıdır. Ancak düşük riskli hastalara her muayene sonrasında USG yapmak gerekli değildir, rekürens şüphesi durumunda yapılabilir. TVT ise T3-4 tümörü olan veya başlangıçta metastazı olan (M1) hastalarda başlangıç evrelemesi ve takipte, Tg pozitifliği olan hastaların takibinde veya anormal USG bulguları olan hastaların takibinde önerilmiştir. Ek görüntüleme (F18-FDG-PET) ise Tg ölçülebilir düzeyde olan TVT negatif hastalarda önerilmiştir (10).

### DTK Takibinde Tg ve Tg Ölçümünün Kısıtlılıkları

Normalde intakt Tg'nin az bir kısmı dolaşıma geçer. Normal TSH uyarısı altında 1 gr tiroid dokusunun serum Tg'yi 1 µg/l, supresyon altında 0.5 µg/l arttırdığı varsayılmaktadır. İyot alımı normal olan sağlıklı ayaktan hastalarda Tg için referans aralık 3-40 ng/ml'dir. Ancak tiroidit gibi inflamasyon durumlarında Tg artar. Tg'yi arttıran diğer durumlardan bir diğeri de düşük iyot alımıdır. Total tiroidektomi geçirmiş ve remnant ablasyonu almış birinde Tg konsantrasyonunun assayin ölçüm limitinin altında olması beklenir (11).

Şu anda Tg ölçümü ile ilgili temel sorun standardizasyon çabalarının assayler arası değişkenliği ortadan kaldıramamasıdır. Tg'nin değişken yapısından dolayı assayleri standart bir Tg preparatı ile kalibre etmek önemlidir. DTK'lı bir hastayı takip ederken mümkünse aynı kitin kullanılması

önerilmektedir. Eğer bu mümkün değilse en az bir hastanın serumunun eski ve yeni yöntemle çalışılması ve aradaki varyasyonun derecesinin görülmesi akıllıca olacaktır (12). Bu varyasyonun test edilmesi biyokimya laboratuvarı ve endokrinoloğun iletişimini gerekli kılar. Biyokimya uzmanı assay değiştiği zaman mutlaka endokrinoloğu bilgilendirmelidir. Hastaların serumları saklanmalı ve yeni assayle elde edilen sonuçlar bir önceki ile karşılaştırılmalıdır.

Ölçülebilecek en düşük Tg düzeyi assayler arasında farklılık gösterir. Bir çalışmaya göre şu anda Kuzey Amerika'da en çok kullanılan 7 assayin alt deteksiyon limiti 0.002-0.9 µg/L arasında değişmektedir. Ölçümle ilgili tüm interferans ve standardizasyon problemlerine rağmen Tg DTK takibinde güvendiğimiz reküren veya metastatik hastalığın varlığını gösteren çok duyarlı bir belirteçtir. Nadiren tiroid tümörleri Tg üretmeyebilir. İki çalışmada reküren veya metastatik hastalığı olan hastaların sadece %1'inde Tg, interferans olmamasına rağmen yükselmemiştir (13, 14).

Mevcut klinik rehberlerde DTK'lı hastalarda preoperatif Tg bakılması önerilmemektedir. Ancak sınırlı durumlarda preoperatif Tg bakmanın faydaları olabilir. Tiroid kanseri olanlarda nodül çapına da bağlı olarak benign tiroid hastalığı olanlara göre Tg daha yüksektir (15). Ancak preoperatif bakılan Tg'nin kanseri öngörmedeki değeri yüksek değildir. Bir retrospektif çalışmada kanser tanısından ortalama 23 yıl önce Tg yükselmesinin rölatif riski 7 bulunmuştur (16). Ancak bu sıradışı bulgu rutin Tg ölçümünü gerekli kılamak yeterli kanıt düzeyini oluşturmamaktadır.

Cerrahi sonrası preablatif dönemde Tg bakmak klinisyene bir kısım konularda yol gösterir. Örneğin, cerrahi sonrası LT4 supresyonu altında Tg'nin 1-2 ng/mL'den fazla olması metastatik hastalık olasılığını artırır veya ablasyonun başarılı olma ihtimalini azaltır (17). LT4 tedavisinin kesilerek bakıldığı çalışmalarda ise postoperatif uyarılmış Tg'nin 10 ng/mL'den fazla olduğu durumlarda metastatik hastalık saptanma olasılığı artmıştır ve yine ablasyonun başarısı azalmıştır (18). Bir çalışmada Tg düzeyi postoperatif dönemde tiroid yatağındaki tutulum ile oranlanmış ve bu oranın 5.7'nin üzerinde olduğu durumlarda metastaz daha fazla saptanmıştır (19). Webb ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre preablatif Tg düzeyi deteksiyon limitinin altında olanlarda rekürens için negatif prediktif değer %94'dür (20). Bu nedenle preablatif dönemde Tg ölçümü bize prognoz hakkında ek faydalar sağlar ve bu nedenle bakılması önerilmektedir.

TSH supresyonu altında bakılan Tg değerinin rezidü/rekürens/metastatik hastalık için özgüllüğü yüksektir. Ancak normalde Tg üretimi TSH bağımlı olduğu için, supresyon altında bakılan değerler düşük çıkması rezidü hastalık ihtimalini dışlamaz yani duyarlılığı daha düşüktür (21). rTSH ile yapılan çalışmalarda baskılı Tg'si ölçülemeyecek derecede düşük olan hastaların %23'nün stimule Tg'si 2 ng/mL'den yüksek çıkmıştır (22). Ancak bu bölümün başında da bahsedildiği gibi Anti-Tg negatif hastalarda tek bir uyarılmış Tg bakıldıktan ve <1-2 ng/mL'den düşük olduğu görüldükten sonra baskılı Tg'si <0.1-0.2 ng/mL'den düşük seyreden hastalarda rekürens ve metastatik hastalık gelişme olasılığı düşüktür ve baskılanmış Tg ile takibi önerilmektedir.

ATA rehberinde RAI almış hastaların takipte Tg surveyansı hastanın risk durumu ve tedavi yanıtına göre 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Yüksek riskli grupta ölçüm daha sık yapılabilir. Tüm kullanılan assayler CRM 457 ile kalibre edilmelidir. Her Tg ölçümü sırasında Anti-Tg ölçümü de tekrarlanmalıdır. İdeal olarak Tg ve Anti-Tg ölçümleri hep aynı laboratuvarında, aynı assay ile çalışılmalıdır. Düşük veya orta riskli hastalarda takipte mükemmel yanıt yakalanmışsa serum Tg ölçümlerinin intervali 12 -24 aya çıkarılabilir. Ancak bu önerinin kanıt düzeyi düşüktür. LT4 tedavisi alan her hastada supresyon düzeyini monitorize etmek için en az yılda bir kez TSH görülmelidir. Yüksek riskli hastalarda ve biyokimyasal inkomplet, indetermine veya yapısal inkomplet yanıtı olanlarda Tg düzeyi her 6-12 ayda bir ölçülmeye devam edilmelidir. Son rehberde düşük veya orta riskli gruplarda ablasyondan 6-18 ay sonra biyokimyasal mükemmel yanıt doğrulamak için bir kez uyarılmış Tg bakılması önerilmiş ve uyarılmış Tg <1 ng/mL ise hastanın sadece baskılı Tg ile takibin yeterli olduğu vurgulanmıştır. Ancak indetermine, biyokimyasal inkomplet veya yapısal inkomplet yanıtı olan hastalarda aralıklı olarak uyarılmış Tg bakılması ve ek tedavilere cevabın

buna göre değerlendirilmesi önerilmiştir. Ancak bu önerinin kanıt düzeyi düşüktür. Baskılı Tg <0.2 ng/ml olan hastalarda uyarılmış Tg bakmanın faydası sınırlıdır (2).

rTSH'ın sürveyansa eklenmesi tiroid kanserli hastaların hayat kalitesinde majör bir iyileşme sağlamıştır. Bu hastalar tiroid hormon kesilmesi ile karşılaştırıldığında işten daha kısa süre izin almaktadır (23). Düşük riskli hastaların takibinde sadece rTSH ile uyarılmış Tg'nin kullanılmasının etkinliği Wartofsky ve arkadaşlarının çalışmasında değerlendirilmiştir (24). Bu çalışmaya daha önce bilateral total tiroidektomi (BTT) geçiren ve RAI ablasyon alan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastaların tümünün uyarılmış Tg düzeyi <5 ng/mL olmakla birlikte 300 hastanın %89'unun Tg <1.0 ng/mL'dir. Tüm grup içinde Tg düzeyi stimülasyon sonrası 2 ng/mL'nin üzerine çıkan hasta toplamda 53 (%18) bulunmuştur ve bu hastaların %50'sinde TVT'de tiroid yatağında tutulum mevcuttur. Bu çalışmada AJCC evresi III ve üzerinde olanların uyarılmış Tg'leri ve TVT'de tutulum saptanma oranları, daha düşük evre hastalığı olanlara göre daha yüksektir. İlginç olarak, uyarılmış Tg düzeyi 2 ng/mL'nin altında ancak TVT yapılmış 13 hastanın 9'unda TVT'de tutulum saptanmış ve bunların 5'inde metastatik hastalık tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde rTSH sonrası uyarılmış Tg düzeyi 2 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda persistan veya rekürens hastalığın sıklıkla tespit edildiği ancak uyarılmış Tg düzeyinin <2 ng/mL'nin altında olmasının hastada yapısal bir lezyon ihtimalini dışlamadığı söylenebilir (49). Başka bir prospektif çalışmada, 107 DTK'lı hasta 3 yıl boyunca takip edilmiş ve rTSH sonrası bir kez uyarılmış Tg değerinin <0.5 ng/mL bulunmasının %98 hastada yapısal hastalık varlığını dışladığı saptanmıştır (25). Bu çalışmanın sonunda yazarlar bu hasta grubunun takibinin yılda birden daha seyrek yapılabileceğini öne sürmüştür. Aynı kohortun uzun süreli takip verilerinin sunulduğu başka bir çalışmada başlangıçta rTSH ile uyarılmış Tg <0.5 ng/mL olanların 7-10 yıl içinde rekürens oranı %3 olarak rapor edilmiştir ki bu oran uyarılmış Tg'si 0.6-2 ng/mL olanlarda ve > 2 ng/mL olanlarda sırasıyla %11 ve %80'dir (26). rTSH sonrası uyarılmış Tg'si ölçülemeyecek düzeyde düşük olan hastalarda ikinci bir kez uyarılmış Tg bakmak gerekli

midir sorusunu araştıran iki güncel çalışma mevcuttur. İlk çalışmaya 67 BTT yapılmış hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların hepsi remnant ablasyonu tedavisi almıştır ve son bir yıl içinde bir kez rTSH ile uyarılmış Tg'si negatif olanlar ortalama 36 ay boyunca takip edilmiştir. Takip süresi sonunda 67 hastanın 66'sının rTSH ile uyarılmış Tg'si <1 ng/mL ve boyun USG'si normal saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda yazarlar rTSH ile tekrarlayan ölçüm yapmanın sadece ilk ölçümde Tg'si pozitif hastalarda kullanılabileceği yorumunu yapmışlardır (27). Daha fazla sayıda hasta ile yapılan ikinci çalışmada 278 DTK'lı hastada primer tedavi aldıktan 12 ay sonra rTSH ile bakılan uyarılmış Tg'nin negatif olmasının negatif prediktif değeri %97.8 iken ikinci ve üçüncü uyarılmış Tg'lerin negatif prediktif değeri sırasıyla %99.6 ve %100'dür (28).

Son yayınlarda hastaların takibinde Tg ikiye katlanma zamanının (DT) da değerli olduğu iddia edilmiştir. 137 BTT yapılmış DTK'lı hastanın katıldığı bir çalışmada Tg-DT>3 yıl olanlarda hastalık ilişkili survival %100 iken Tg-DT<1 olanlarda bu oran %50 olarak bildirilmiştir (29). Bu çalışmada Tg-DT survival açısından uzak metastaz varlığı, lokal rekürens ve diğer klasik prognostik belirteçlere göre daha üstün bulunmuştur. Bu yeni belirteç özellikle BTT geçirmiş ama ablasyonu yapılmamış kişilerde değerli olabilir (54).

## Tiroid Kanseri Takibinde Boyun USG ve Kısıtlılıkları

Lenf nodlarının ultrasonografik incelenmesi öncelikle çaplarının, şekillerinin ve vaskülarizasyonlarının değerlendirilmesiyle başlar. Lenf nodunun hilusunun olmaması, şeklinin yuvarlak olması, ekojenitesinin irregüler olması, kistik yapı içermesi, kalsifikasyonlarının olması, anormal vaskülarizasyon paterni duyarlılık ve özgüllükleri farklı olmakla birlikte patolojik özelliklerdir. Ancak bunların hiçbirinin özgüllüğü %100 değildir ve genellikle şüpheli lenf nodlarında birden fazla özellik bir arada bulunur (30, 31).

Malign lenf nodlarının çapı genellikle benign olanlara göre daha büyüktür. Ancak unutmamak gerekir ki özellikle genç hastalarda inflamasyon durumlarında özellikle lateral servikal zincirlerde 1 cm'den büyük lenf nodlarının olması doğaldır.

Santral bölgede yer alan lenf nodları ise metastatik olmalarına rağmen çapları genelde küçüktür (<1 cm). Bu nedenle lenf noduna malign dedirtecek çap için bir kesim noktası yoktur. Çalışmalarda en kısa aksın çapı malignite açısından daha duyarlı bulunmuştur. Örneğin bir çalışmada seviye II'de kısa aksın >7 mm, diğer bölgelerde >6 mm olmasının maligniteyi öngörmedeki tanınal netliği %88.5 bulunmuştur (32). Yine 631 hastaya ait 585 lenf nodunun ele alındığı retrospektif bir seride benign lenf nodlarının tama yakınının (%96.8'i), malign lenf nodlarının ise yarısının en kısa çapı <1 cm bulunmuştur (31). Ayrıca kısa /uzun aks oranının >0.5 olması, sadece kısa çap değerine göre daha duyarlı bir parametre olarak rapor edilmiştir ve bu parametre lenf nodunun eliptik yapısını kaybettiğinin ve yuvarlak bir şekil aldığından indirerek göstergesidir (33). Ancak bu parametrelerin duyarlılığı lenf nodunun lokalizasyonuna göre değişir. Yuvarlak şeklin seviye II-V lenf nodlarında metastazi öngörmede spesifik ve pozitif prediktif değeri %90.2 ve %66.7 iken, seviye VI'da bu değerler %11.3 ve %30'a düşer (34). Özellikle kronik tiroiditi olanlarda santral bölgede yuvarlak lenf nodlarının görülmesi nadir bir durum değildir (35). USG yapan kişinin dikkat etmesi gereken bir başka özellik ekojenitedir. Lenf nodunu ekojenitesinin tiroide benzemesi 'ektopik tiroid nodülü' gibi görünmesi patolojik bir özelliktir (36). İlginç olarak bu özellik daha çok lateral bölgedeki metastatik lenf nodlarında görülür (34, 37). Hipoekoik yapı içerisinde hilusa benzemeyen net demarkasyon hattı olan ekojenik odak da metastaz açısından anlamlıdır. Bu bulgu yanlışlıkla kalın hilus olarak değerlendirilir. Oysa ki bu, intranodal nekroz bulgusudur. Mikrokalsifikasyonlar lenf nodu içinde küçük parlak noktalar olarak görünür ve posterior gölgelenme oluşturur. Bu bulgunun özgüllüğü yüksektir ancak tiroid kanseri lenf nodu metastazlarında çok sık rastlanılan bir bulgu değildir (37, 38). İçerisinde kistik alanlar içeren lenf nodları hemen her zaman tiroid kanseri metastazi açısından yüksek riskli kabul edilmelidir. Hatta bu bulgu açık bir tiroid nodülü olmayan kişilerde insidental yakalanabilecek tiroid mikrokanserin lenf nodu metastazi olabilir (39). Tiroid kanseri metastazi açısından kistik görünümün özgüllüğü %95-100'dür ve ayırıcı tanıda tüberküloz yer alır (40). Lenfomalarda da bazen psödokistik balon görüntüsü olabilir (41).

Metastatik lenf nodlarında kapsül kalınlaşabilir ve USG'de keskin düzgün bir sınır oluşturabilir. Bu bulgunun duyarlılığı ile ilgili çok net bir veri yoktur ancak kapsülün sınırlarının belirgin ancak irregüler hale gelmesi ektranodal ekstansiyon göstergesi olabilir (41). Doppler USG'de lenf nodları hiler kanlanma paterni gösterir. Bunun tersi olarak metastatik lenf nodları anarşik kanlanma paterni gösterir. Vaskülarizasyon mikst paterndedir. Hem santral hem de periferel kanlanma görülür (42). Özellikle periferel kanlanma malignite açısından spesifik bir bulgu olarak kabul edilir (43).

Boyun USG yaparken servikal bölgede yer alan farklı kitlelerin de olabileceği akılda tutulmalıdır. Brakial kleft kistleri bunlardan bir tanesidir ve karotis arter ve juguler venin süperiorunda mandibular açılı komşuluğunda yer alırlar (44). Ayırıcı tanıda yer alan bir diğer lezyon tiroglossal kanal kistlerdir. Bunlar genellikle hyoid kemik hizasında bulunurlar. Orta hattın hafif lateralinde yer alırlar. Bunlar lokasyonlarından dolayı lenf nodlarından kolaylıkla ayırt edilebilirler (45). Vagal sinirden köken alan nörofibrom veya schwannomlar da lenf nodu ile karışabilir. Daha önce boyun diseksiyonu geçiren hastalarda operasyon skarı hattında gelişen nöromalar da yanlışlıkla patolojik lenf nodu olarak değerlendirilebilir (46). Bu lezyonlara ince iğne aspirasyon biyopsisi yapmak ciddi ağrıya sebep olabilir. Lenfanjiyom veya hemanjiyom boyunda lenf nodu metastazi ile karışabilecek diğer lezyonlardır. Juguler ven trombozu kistik metastatik lenf nodu ile karışabilecek başka bir durumdur (44). Yine özellikle santral kompartmanda paratiroid adenomları da metastatik lenf nodu ile karışabilir (47).

Tiroid kanseri takibinde boyun rekürenslerinin saptanmasında klinisyen için en pratik ve faydalı araç boyun USG'dir. Dikkatli ve regüler boyun USG yapılması rehberlerde kuvvetle önerilen bir monitorizasyon yöntemidir. Çünkü tiroid kanserli hastalarda boyun rekürensi genelde Tg veya Anti-Tg düzeyini yükseltmez (48). Rekürens anlamı tiroid yatağı veya lateral bölgede tiroid kanseri ile ilişkili olduğu şüphesiz olan lezyonun varlığıdır. Aslında rekürens olarak adlandırılan lezyonların çoğu persistan hastalıktır ve preoperatif USG sırasında veya operasyon sırasında saptanmamıştır (2, 49).

Boyun USG, şüpheli lezyonlara biyopsi ve Tg yıkama ile birlikte hem tiroid yatağı nükslerini hem de boyun rekürenslerini saptamada

faydalıdır. Bir çalışmada USG, 494 DTK'lı ve daha önce total veya totale yakın cerrahi geçirmiş hastaların %10,3'ünde 45 ay içerisinde lokal nüks saptamıştır (50). Rekürens hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunun uyarılmış Tg'si <2 ng/mL'dir ve Tg için kesim noktası 2 ng/mL alındığında nüksü saptamada duyarlılık %56,8'dir. TVT'nin duyarlılığı %45,1, USG'nin duyarlılığı %94,1 bulunmuştur. USG'nin tiroid yatağı veya lenf nodu nükslerini saptamadaki başarısının limitasyonlarını bilmek gerekir. USG yapan kişinin bu konudaki deneyimi çok önemlidir. Az sayıda hasta takip eden küçük merkezlerde mikrokalsifikasyon, kistik değişiklik, periferik vaskülarite veya yağlı hilus kaybı kolaylıkla gözden kaçabilir.

Postoperatif surveyans sırasında ilk USG operasyondan sonra 2-3 ay içinde yapılmalıdır. Bu süre aynı zamanda hastaların RAI alacakları döneme tekabül eder. Daha sonra yapılacak USG'ler ise 6-12 ay aralıklarla tekrarlanır. Bu aralık tümörün histolojisi, TNM evrelemesi, serum Tg düzeyi, TVT'de tutulum olması gibi özellikler göz önünde tutularak belirlenir. Her ne kadar düşük riskli hastalarda rekürens riski düşük de olsa, bazı geniş retrospektif kohortlarda boyun rekürensinin %50'sinin düşük-orta riskli grupta ortaya çıktığı unutulmamalıdır (51). Hastalarda rekürenslerin çoğu santral bölgede gelişir. USG'de bu bölgedeki rekürensler genelde <1 cm, yuvarlak şekilli, hipoekoik lezyonlar olarak görülür (52). Bu lenf nodlarını tiroid yatağında görülebilecek diğer lezyonlardan ayırt edebilmek için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gerekir (53). Lenf nodunun patolojik olduğu düşünülüyor ancak en kısa çapı <1 cm ise girişim kararı tümör özelliklerine göre verilmelidir. Örneğin; düşük-orta riskli bir hastada milimetrik lenf nodu metastazı saptamanın hastanın sağ kalımı veya prognozu üzerinde bir etkisi olmayacaktır (54). Ancak agresif tümör histolojisi olan (tall cell varyant veya invaziv foliküler kanser gibi), lezyonu hızlı büyüyen ya da komşuluğundaki anatomik yapıları invaze eden tümör varlığında daha hızlı davranmak gerekebilir (54). Lateral bölgedeki lenf nodu metastazlarının çoğu seviye II-IV'de saptanır. Bu bölgede kısa çapı > 8-10 mm olan şüpheli lezyonlara rekürens varlığını göstermek için İİAB ve Tg yıkama önerilir. İİAB hastaların %20'nde tanısal değerlidir. Aspirat materyalinde Tg ölçümü biyopsinin duyarlılığını

arttırır (55). 122 lenf nodu ve toplam 70 hastanın ele alındığı bir çalışmada Tg yıkama ve sitolojinin metastazı göstermede duyarlılığı %92, sitolojinin tek başına duyarlılığı %84 bulunmuştur (56). Diğer çalışmalarda ise biyopsi ve Tg yıkama birleştiğinde duyarlılığın %100'e yaklaştığını rapor edilmiştir (57, 58). Tg yıkama ile ilgili temel problem kesim değerinin standart olmamasıdır. Farklı çalışmalarda 1-36 ng/mL arasında değişen farklı kesim değerleri önerilmiştir (57, 58). Tg yıkama yapılırken kullanılan assaylerin analitik performanslarının farklı olması ve örneklemelerin sabit bir volümle dilüe edilmesine rağmen iğne ile toplanan materyalin miktarın net bilinmemesi ve değişken olması diğer limitasyonlardır (59).

## Tiroid Kanseri Takibinde Kullanılan Diğer Görüntüleme Yöntemleri

DTK'lı hastalarda surveyans için kullanılan TVT, verilen ablasyonun başarısını değerlendirmek için çekilen bazal TVT'den ve tedavi sonrası ortalama 1 hafta sonra çekilen TVT'den farklıdır (60). Surveyans için kullanılan TVT tipik olarak 6-12 ay aralıklarla metastaz veya rekürens taraması için çekilir. Burada amaç hastanın remisyonunda olduğunu konfirmasyon etmek ve olası bir metastatik hastalığı yakalamaktır. RAI tedavisinden ortalama 12 ay sonra bir bazal TVT çekilir. Bu TVT'nin amacı gelecekteki TVT'ler için bir komparatör oluşturmaktır. Örneğin, rekürens açısından orta riskli bir hastada Tg düzeyi yükseliyorsa ve yeni TVT'de tiroid yatağında bir tutulum varsa bu hastada tutulum, tam ablate olmamış persistan tiroid dokusuna mı bağlı yoksa yeni ortaya çıkmış bir rekürens mi bu konuda klinisyeni aydınlatılabilir. Bazal tanısal TVT'nin ikinci amacı ablasyonun başarısını değerlendirmektir (60). TVT'nin DTK takibinde kullanımı ile ilgili tartışmalar vardır ve özellikle düşük ve orta riskli grupta kullanımı maliyet etkin değildir (61). Mazzaferi ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada tanısal TVT'nin rTSH ile bakılan uyarılmış Tg'ye ek bir katkısının olmadığını bundan yaklaşık 18 yıl önce rapor etmişlerdir (62). Yüksek riskli hastaların ele alındığı bir çalışmada 112 hasta değerlendirilmiş ve bu grupta bile TVT'nin uyarılmış Tg'ye ek bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (63). Serum Tg ölçümü

ile birlikte yapılan boyun USG'si reküren hastalığı belirlemede TVT'den daha başarılıdır. Fransızda yapılan bir çalışmada farklı AJCC evrelerinde 256 hasta takip edilmiş ve cerrahi ve remnant ablasyon sonrası 6-12 ay aralarla çekilen TVT'lerde tiroid yatağı dışındaki nükslerin hiçbiri tespit edilememiştir. Bu hastaların 46'sının uyarılmış Tg'si  $>1\text{ng/mL}$ 'dir (60). 109 düşük riskli hasta ile yapılan çalışmada başlangıç tedaviden 1-35 yıl sonra 3-5 mci  $\text{I}^{131}$  ile yapılan TVT'de tiroid yatağı dışında tutulum olmamıştır ve bu hastaların 20'nin uyarılmış Tg'si  $>2\text{ng/mL}$ 'dir (62). Ancak bunun tam aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur. Düşük riskli hastalarda yapılan bir çalışmada rTSH ile yapılan TVT'ler %8 hastada metastatik hastalığı saptamıştır ve bu hastaların uyarılmış Tg'leri  $<2\text{ng/mL}$ 'dir (64). Bu çalışmanın alt grup analizinde son TVT'si negatif olan tüm hastaların uyarılmış Tg'si  $<2\text{ng/mL}$  saptanmıştır. TVT'yi takip kriteri olmaktan çıkarırken bazı faktörleri gözden geçirmek gerekir. Bunlardan birincisi hastanın Anti-Tg pozitifliğinin olmamasıdır (bir çalışmaya göre DTK'lı hastaların %25'inde pozitifdir) (65). İkinci önemli durum kullanılan Tg assayinin düşük Tg düzeylerin ölçebilecek yeterli fonksiyonel duyarlılığının olmasıdır. Üçüncü özellik ise eğer yapıldı ise önceki TVT'de patolojik tutulum olmamasıdır. Hastalar metastatik hastalık açısından düşük 'pre-test olasılığına' sahip grupta ise takipte TVT önerilmez. Yeni rehberler genel olarak TVT'yi orta veya yüksek riskli hastalarda veya Anti-Tg pozitifliği olan hastalarda önermektedir (2).

Bu çalışmaların ardından ATA, NCCN ve British Thyroid Association (BTA) düşük riskli hastaların takibinde TVT kullanılmasını önermemektedir. ATA'ya göre ablasyon veya adjuvan amaçlı verilen RAI tedavisi sonrasında hastanın baskılı Tg'si ölçülemeyecek düzeyde düşük, boyun USG'si normal ve Anti-Tg düzeyi negatif ise tanısal TVT'e gerek yoktur. Ancak yüksek riskli veya seçilmiş orta riskli hastalarda adjuvan tedaviden 6-12 ay sonra LT4 kesilerek veya rTSH ile TVT yapılması önerilmiştir. RAI tedavi sonrası 7-10 gün içinde çekilen TVT'de tiroid yatağı dışında tutulum yoksa sonradan çekilen tanısal TVT'lerin duyarlılığı düşüktür (2). ATA rehberinde tanısal TVT için öne sürülen endikasyonlar; 1-Tedavi sonrası TVT'de tiroid yatağı dışı tutulum olması

ki bu hastayı orta riskli gruba sokar, 2-Ablasyon sonrası çekilen TVT'nin güvenilirliği büyük rezidü doku nedeni ile azalmışsa (verilen iyot aktivitesinin %2'den fazlasını rezidü tutuyor ise), 3- Hastanın Anti-Tg'si pozitif ve bu nedenle Tg ölçümleri güvenilir değilse (boyun USG'si normal olsa bile bu grupta takipte kullanılabilir) (2). NCCN tanısal TVT'nin reküren/persistan hastalık, metastatik hastalık veya hastalık ilişkili mortalite riski yüksek hastalarda, daha önce RAI avid metastazı olduğu bilinen hastalarda, Tg yüksekliği olanlarda veya Anti-Tg titresini yükselenlerde veya anormal USG bulgusu olanlarda kullanılabilirliğini önermektedir.

Güncel rehberlerde yüksek riskli hastaların takibinde Tg $>10\text{ng/mL}$  ve TVT negatif ise hastanın 18F-FDG-PET ile takibi önerilmektedir. 18F-FDG-PET'in metastatik DTK takibinde kullanımını 20 yıl öncesine dayanmaktadır ve DTK metastazlarının bazılarının sadece FDG tuttuğu iyot tutmadığı, bazılarının ise ikisini birden tuttuğu o yıllardan beri bilinmektedir (66, 67). PET'in bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilmesi klinisyene hem anatomik hem de metabolik bilgi sağlar. Bu prosedür pahalıdır ve her merkezde bulunmaz (66, 67). 2016 yılında yayınlanan meta-analiz sonuçlarına göre PET DTK'lı hastalarda rekürens tespitinde yüksek tanısal netlik sağlamaktadır (68). Testin duyarlılığı tek başına %90, BT ile birleştiğinde %93 bulunmuştur. Diagnostik Odds Ratio (DOR) denilen duyarlılık ve özgüllüğü birlikte yansıtan parametre yine benzer bir eğri altında kalan alana sahiptir. DOR'un 1 olması testin hastalığı olan ve olmayanları ayırt edemediğini gösterir. Bu meta-analizde DOR PET için 28, PET-BT için 58 bulunmuştur ki bu da tanısal netliğin çok iyi olduğu anlamına gelir (68). Yine aynı meta-analizde rekürensi olan hastalarda PET'in pozitif olma sıklığı olmayanlardan 5 kat daha yüksek bulunmuştur (68). Ancak PET'in negatif olması tek başına yüksek Tg varlığında rekürens ya da metastaz olma olasılığını dışlayamaz ve ek tetkik yapmak gerekebilir.

İyot negatif hastalarda tümör dokusunun FDG tutması hücrelerin daha agresif hale geldiğini ve membranlarındaki sodyum iyot transpoter (NIS) glikoproteinini kaybettiklerini gösterir. Bu hücrelerde 29. gen üzerinde bulunan GLUT1

ekspresyonu artmıştır. Bu durumlarda sonraki tedavi basamağını planlamak için PET ile takip gerekir (68). Hastaların lokal veya sistemik tedaviye vereceği cevabın değerlendirilmesinde primer öneme sahiptir. PET-BT'nin takip algoritmasını içine girmesi hastaların %9-54'ünde tedavi yaklaşımını değiştirir (69). Özellikle daha önceden şüphe edilmeyen lezyonun saptanması başlangıç tedavi planının radikal olarak değiştirebilir. Bunlara ek olarak PET pozitif hastaların hastalık spesifik mortaliteleri PET negatif hastalara göre daha fazladır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 18F-FDG-PET'de verilen standart uptake değerinin (SUV) lezyonun metabolik aktivitesi ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tümörün tedaviye cevabının takibinde Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerinin yanı sıra tümörün PET'deki SUVmax değerindeki değişimin de göz önünde tutulması önerilmektedir. Sistemi PET response criteria a Criteria in Solid Tumors (PERCIST) olarak adlandırılmıştır. (70) Çok yakın bir zamanda yapılmış bir çalışmaya göre SUV değerinde %25 veya üzerinde bir artışın diğer klasik progresyon kriterlerine benzer bir şekilde progresif hastalığın göstergesi olduğu saptanmıştır (71). Yine aynı çalışmada SUV ile Tg arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (71). PET-BT duyarlılığı, yüksek Tg varlığında artmakla birlikte en yüksek duyarlılığın yakalandığı Tg kesim noktası ile ilgili netlik yoktur. PERCIST ve RESIST kriterlerinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde iki tümör yanıt skorlama sistemi arasında neredeyse mükemmel bir konkordans olduğu saptanmıştır (kappa değeri 0.96'dır) (72). Ayrıca SUV tekrarlayan testlerde %10 varyasyon gösterebilir. Bu değişkenliğin sebebi prosedürel faktörler, görüntüleme metodu veya data analizi olabileceği gibi, hastanın kan glukoz düzeyi, tarama sırasında hareket etmesi veya inflamatuvar süreçlerde SUV değerinin farklı ölçülmesine sebep olabilir (71). Tiroid kanserli hastalarda TSH düzeyi de FDG tutulumunu değiştirir.

Tg düzeyi veya antikor titresi yükselen hastalarda boyun USG'sinde hastalık kanıtı yoksa ve eğer yapılmış ve TVT negatif bulunmuşsa, boyun ve toraks BT çekilebilir. Bu görüntülemelerde

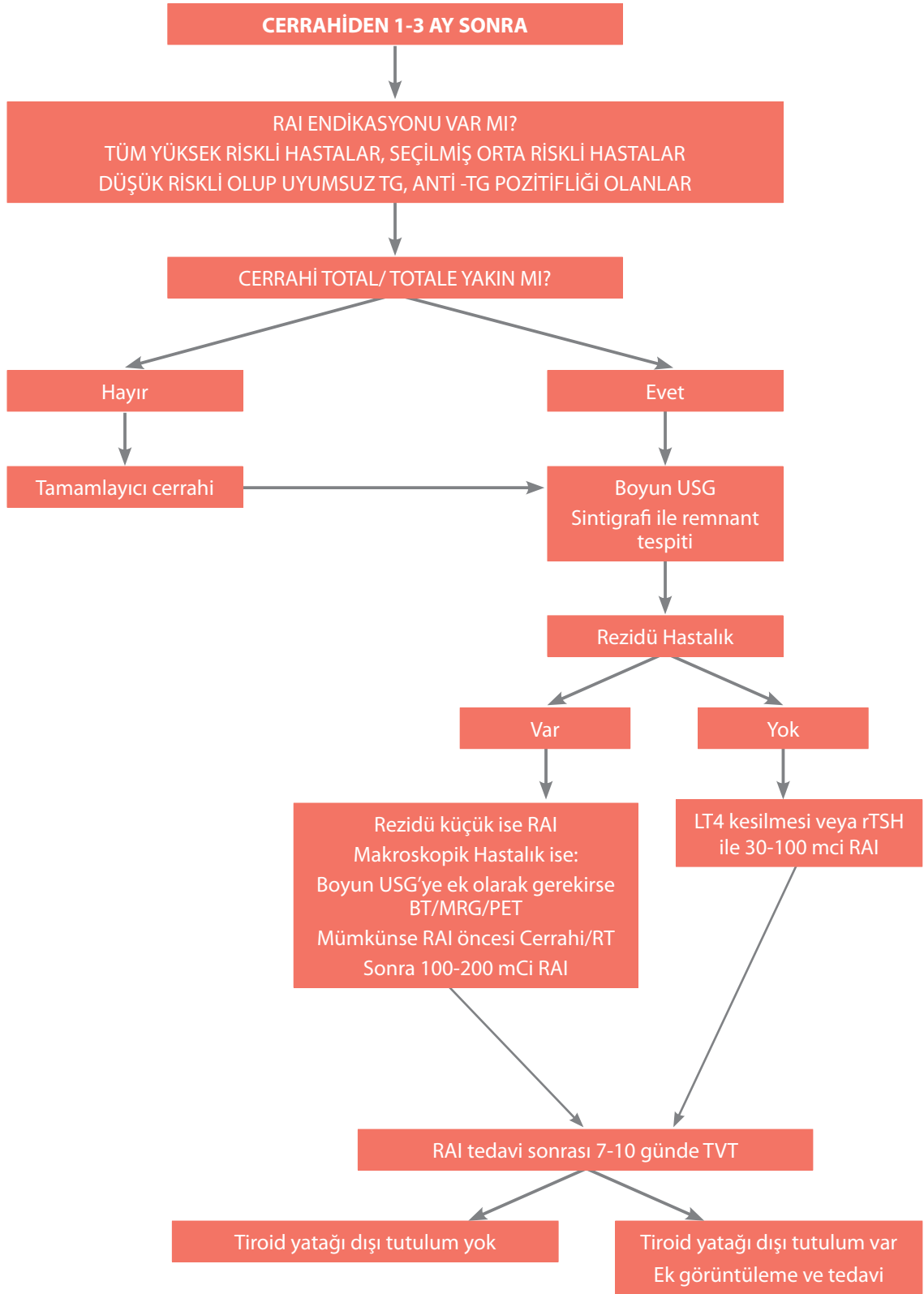
pozitif bulgu saptanma oranı Tg düzeyi >10 ng/mL olanlarda daha yüksektir. Her iki tetkikin de kontrast verilerek yapılması gerekmektedir (73). Ancak kontrast almış kişilerde iyot kontaminasyonunu engellemek için RAI en az 4-8 hafta sonra verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca boyun BT, USG'ye ek olarak boyunda makrometastaz, trakeanın arkasında tutulum veya retrofarangeal tutulum düşünülen hastalarda yapılmalıdır (74, 75). Toraks BT, akciğer mikrometastazlarının tespitinde kullanılan duyarlılığı en yüksek testtir (74, 75). Boyun BT, özellikle revizyon cerrahisinden önce USG, PET veya TVT gibi görüntülemelere ek fayda sağlar. Kontrastlı BT, lokal invaziv rekürensleri ve damar invazyonlarını saptamada faydalıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kontrastlı BT gibi boyun ve mediastinal hastalığın tespitinde kullanılır. Gadolinyum verilerek veya verilmeden çekilebilir. İyotlu kontrast madde gerektirmez. DTK'lı hastalarda MRG ve CT'nin duyarlılığının başa başa karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. BT ile karşılaştırıldığında aerodigestive tutulumu daha iyi gösterir. BT'de görülen lezyonların natürünü daha iyi anlamak için ikinci basamak bir tetkik olarak kullanılabilir. Hastanın hareket etmesi imajların değerlendirilmesini sınırlandırır. Pulmoner metastazları saptamadaki duyarlılığı BT'den azdır (76).

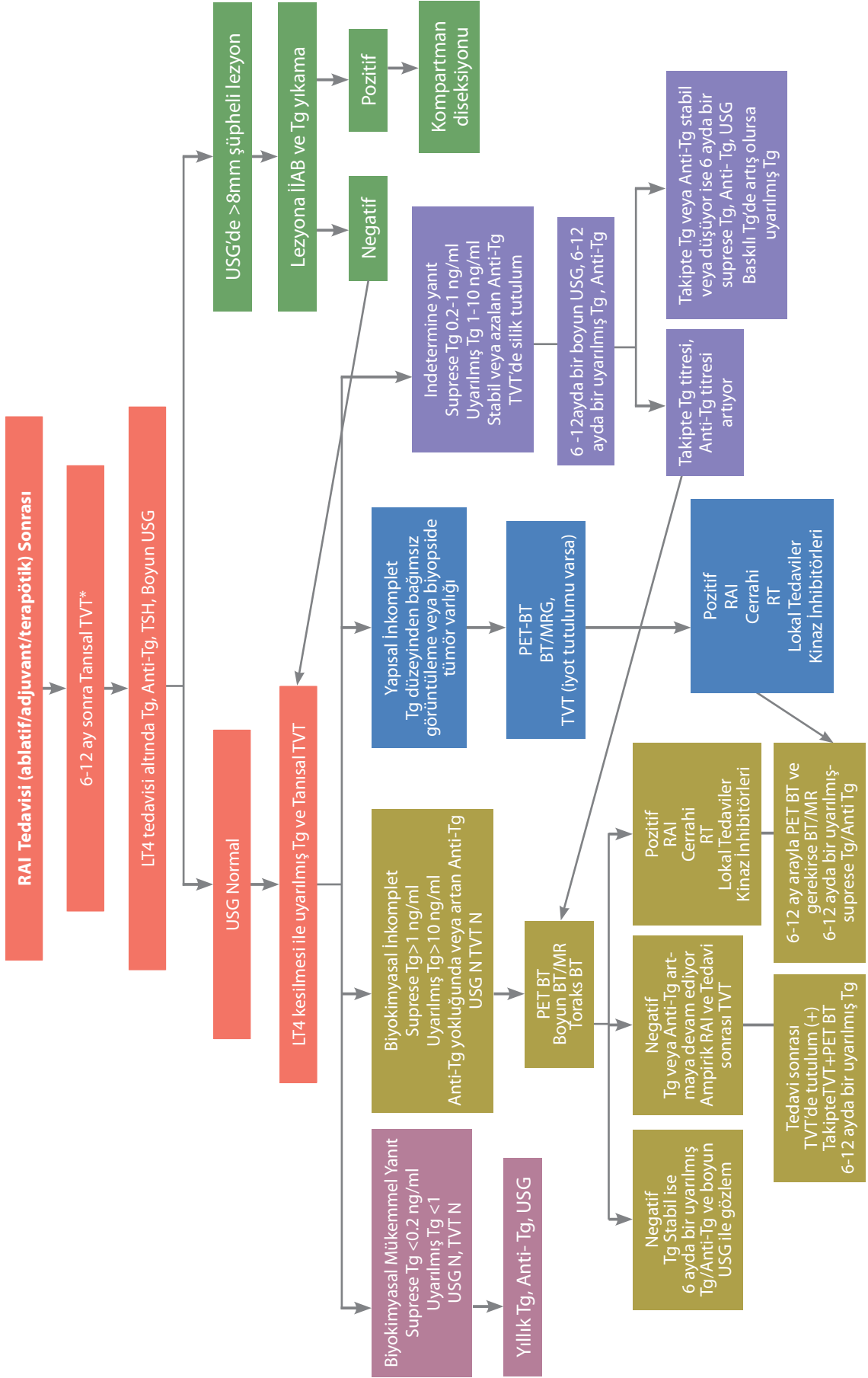
## Sonuç

Diferansiye tiroid kanserinin (DTK) takibi öncelikle rekürens riski ve hastalıktan ölüm riskinin belirlenmesi ile başlar. Hastanın başlangıç risk değerlendirmesi yapılırken hasta ve tümör özelliklerinin yanı sıra başlangıç tedavisine verdiği yanıt dikkate alınır. DTK'lı hastaların takibiyle ilgili tüm gruplar tarafından kabul görmüş bir algoritma yoktur. Takip sıklığı ve derecesi bireyselleştirilmeli ve rekürens riski düşük hastalar daha az sıklıkla kontrole çağırılırken, rekürens veya mortalite riski yüksek olan hastalar yakın takip edilmelidir. Endokrinolog hasta takibinde güncel kanıtlar, kılavuzlar ve klinik deneyimlerinden yararlanmalıdır. Hastaların takibinde bize kolaylık sağlayacağını düşündüğümüz iki algoritma aşağıda sunulmuştur.





RAI: Radyoaktif iyot, TG: Tiroglobulin, Anti-TG: Antitiroglobulin, USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, RT: Radyoterapi, TVT: Tüm vücut tarama, rTSH: rekombinan tiroid stimulan hormon



RAI: Radyoaktif iyot, LT4: Levotiroksin, Tg: Tiroglobulin, Anti-Tg: Antitiroglobulin, TSH:tiroid stimulan hormon, USG: Ultrasonografi, TVT: Tüm vücut tarama, PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, RT: Radyoterapi, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi

\*Başlangıçta RAI tedavisinden 7-10 gün sonra çekilen TVT de boyun dışı hasarların tanısal TVT tercih edilemez. En erken 6 ay sonra PET-BT ve diğer konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılarak ek doz RAI tedavisi için değerlendirilir.

## Kaynaklar

- Mazzaferrri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447-63.
- 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;26(1):1-133.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):441-6.
- Crocetti U, Durante C, Attard M, Maniglia A, Tumino S, Bruno R, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid.* 2008;18(10):1049-53.
- Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3402-7.
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(1):132-8.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20(12):1341-9.
- Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid.* 2011;21(12):1317-22.
- Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(1):112-9.
- National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) 2019.
- Sellitti DF, Suzuki K. Intrinsic regulation of thyroid function by thyroglobulin. *Thyroid.* 2014;24(4):625-38.
- Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement. Techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995;24(4):841-63.
- Westbury C, Vini L, Fisher C, Harmer C. Recurrent differentiated thyroid cancer without elevation of serum thyroglobulin. *Thyroid.* 2000;10(2):171-6.
- Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Verburg FA. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clin Nucl Med.* 2011;36(2):109-12.
- Lee EK, Chung KW, Min HS, Kim TS, Kim TH, Ryu JS, et al. Preoperative serum thyroglobulin as a useful predictive marker to differentiate follicular thyroid cancer from benign nodules in indeterminate nodules. *J Korean Med Sci.* 2012;27(9):1014-8.
- Hrafinkelsson J, Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jonasson JG. Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2000;39(8):973-7.
- Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(2):110-5.
- Lee HJ, Rha SY, Jo YS, Kim SM, Ku BJ, Shong M, et al. Predictive value of the preablation serum thyroglobulin level after thyroidectomy is combined with postablation 131I whole body scintigraphy for successful ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(1):63-8.
- Grunwald F, Menzel C, Fimmers R, Zamora PO, Biersack HJ. Prognostic value of thyroglobulin after thyroidectomy before ablative radioiodine therapy in thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1996;37(12):1962-4.
- Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2754-63.
- Mazzaferrri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, 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):1433-41.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3877-85.
- Borget I, Corone C, Nocaudie M, Allyn M, Iacobelli S, Schlumberger M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(5):531-8.
- Wartofsky L, rh TSHSTSG. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid.* 2002;12(7):583-90.
- Kloos RT, Mazzaferrri EL. A

- single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5047-57.
26. Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5241-8.
  27. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):76-81.
  28. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(1):111-7.
  29. Prpic 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(3):518-27.
  30. Wong KT, Ahuja AT. Ultrasound of thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2005;5:157-66.
  31. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med.* 2006;25(12):1531-7; quiz 8-40.
  32. Rosario PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2005;24(10):1385-9.
  33. Johnson NA, Tublin ME. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology.* 2008;249(2):429-44.
  34. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(1):66-72.
  35. Paksoy N, Yazal K. Cervical lymphadenopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: an analysis of 22 cases by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2009;53(5):491-6.
  36. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(5):1691-9.
  37. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging.* 2008;8:48-56.
  38. Chan JM, Shin LK, Jeffrey RB. Ultrasonography of abnormal neck lymph nodes. *Ultrasound Q.* 2007;23(1):47-54.
  39. Wunderbaldinger P, Harisinghani MG, Hahn PF, Daniels GH, Turetschek K, Simeone J, et al. Cystic lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(3):693-7.
  40. Monchik JM, De Petris G, De Crea C. Occult papillary carcinoma of the thyroid presenting as a cervical cyst. *Surgery.* 2001;129(4):429-32.
  41. Ahuja AT, Ying M, Yuen HY, Metreweli C. 'Pseudocystic' appearance of non-Hodgkin's lymphomatous nodes: an infrequent finding with high-resolution transducers. *Clin Radiol.* 2001;56(2):111-5.
  42. Na DG, Lim HK, Byun HS, Kim HD, Ko YH, Baek JH. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;168(5):1311-6.
  43. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, et al. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography--initial experience. *Radiology.* 2007;243(1):258-67.
  44. Wong KT, Lee YY, King AD, Ahuja AT. Imaging of cystic or cyst-like neck masses. *Clin Radiol.* 2008;63(6):613-22.
  45. Gritzmann N, Hollerweger A, Macheiner P, Rettenbacher T. Sonography of soft tissue masses of the neck. *J Clin Ultrasound.* 2002;30(6):356-73.
  46. Yabuuchi H, Kuroiwa T, Fukuya T, Tomita K, Hachitanda Y. Traumatic neuroma and recurrent lymphadenopathy after neck dissection: comparison of radiologic features. *Radiology.* 2004;233(2):523-9.
  47. Rosenberg TL, Brown JJ, Jefferson GD. Evaluating the adult patient with a neck mass. *Med Clin North Am.* 2010;94(5):1017-29.
  48. Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, Di Coscio G, Alberti B, Iacconi P, et al. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid.* 1995;5(1):25-8.
  49. Shin JH, Han BK, Ko EY, Kang SS. Sonographic findings in the surgical bed after thyroidectomy: comparison of recurrent tumors and nonrecurrent lesions. *J Ultrasound Med.* 2007;26(10):1359-66.
  50. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer.* 2003;97(1):90-6.
  51. Frates MC. Ultrasound in recurrent thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(6):1107-16, viii.
  52. Sheth S, Hamper UM. Role of sonography after total thyroidectomy for thyroid cancer. *Ultrasound Q.* 2008;24(3):147-54.
  53. Kamaya A, Gross M, Akatsu H, Jeffrey RB. Recurrence in the thyroidectomy bed: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(1):66-70.
  54. Udelsman R. Treatment of persistent or recurrent papillary carcinoma of the thyroid--the good, the bad, and the unknown. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2061-3.
  55. Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, Kim SJ, Kim MJ. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(1):38-43.
  56. Giovannella L, Ceriani L, Suriano S. Lymph node thyroglobulin measurement in diagnosis of neck metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Thyroid Res.*

- 2011;2011:621839.
57. Jung JY, Shin JH, Han BK, Ko EY. Optimized cutoff value and indication for washout thyroglobulin level according to ultrasound findings in patients with well-differentiated thyroid cancer. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(12):2349-53.
  58. Kim DW, Jeon SJ, Kim CG. Usefulness of thyroglobulin measurement in needle washouts of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of cervical lymph node metastases from papillary thyroid cancer before thyroidectomy. *Endocrine.* 2012;42(2):399-403.
  59. Aydin C, Ozdemir D, Sacikara M, Polat SB, Yazgan AK, Turkolmez S, et al. A new approach for standardization and increased accuracy of lymph node washout thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(3):177-86.
  60. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):175-8.
  61. Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic (131)I scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1486-9.
  62. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1490-8.
  63. Dam HQ, Manzone TA, Grady EC, Tulchinsky M. Utility of diagnostic whole-body iodine scanning in high-risk differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2012;53(4):661-2; author reply 2-3.
  64. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3242-7.
  65. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(11):1228-74.
  66. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med.* 1987;28(5):910-4.
  67. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med.* 2001;42(1):71-6.
  68. Wan Q, Bai L, Zhao G, Zhang Y, Ma Q, Wang R, et al. Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in DTC patients with thyroglobulin elevation and negative iodine scintigraphy: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019.
  69. Nakajo M, Jinguji M, Shinaji T, Tani A, Nakabeppu Y, Nakajo M, et al. (18)F-FDG-PET/CT features of primary tumours for predicting the risk of recurrence in thyroid cancer after total thyroidectomy: potential usefulness of combination of the SUV-related, volumetric, and heterogeneous texture parameters. *Br J Radiol.* 2019;92(1094):20180620.
  70. Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(Suppl 1):55-66.
  71. 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):641-7.
  72. Kim JH. Comparison of the EORTC criteria and PERCIST in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget.* 2016;7(36):58105-10.
  73. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol.* 2009;19(3):634-42.
  74. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, Shong YK, Hong SJ, Lee DH, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2008;32(7):1552-8.
  75. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, Acar GO, Ecevit C, Mace A, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck.* 2014;36(2):191-202.
  76. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope.* 2001;111(11 Pt 1):1905-9.

## Gebelik ve Laktasyonda Tiroid Kanseri

- Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
- Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR

### Özet

Tüm dünyada sıklığı gittikçe artan tiroid kanseri üreme çağındaki kadınları da sıklıkla etkilemektedir. Gebelikte tiroid kanseri iki farklı klinik olarak karşımıza çıkabilir. Daha önce tiroid kanseri tanısı almış ve takip altındaki hastalarda gebelik söz konusu olabileceği gibi tiroid kanseri tanısı ilk defa gebelikte de konabilir. Bu hastalarda göz önünde bulundurması gereken konular gebeliğin hastalık seyri üzerine etkisi, optimal tedavi zamanlaması ve tedavilerin hem anne hem de bebekte oluşturabileceği risklerdir. Gebelikte tiroid nodüllerine ve tiroid kanserine yaklaşım, radyoaktif iyot görüntüleme ve tedavisinin kontrendike olması dışında genel popülasyonla benzerdir. Genel olarak gebeliğin tiroid kanserinin daha agresif seyretmesine neden olmadığı ve prognozu kötüleştirmediği kabul edilmektedir. Gebelikte ikinci üç aylık dönemde cerrahi güvenli bir şekilde yapılabilse de, klinik ve ultrasonografik olarak yüksek risk özellikleri taşımayan iyi diferansiye tiroid kanserlerinde çoğunlukla cerrahi gebelik sonrasına ertelenebilir. Tiroid kanserinin doğurganlık ve gebelik sonuçları üzerine etkileri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş, fakat geniş çaplı çalışmalarda genel olarak olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir. Düşük riskini önlemek ve rezidü hastalık varsa tespit edilmesini sağlamak için radyoaktif iyot tedavisinden sonra 6-12 ay gebe kalınmaması önerilmektedir.

## Giriş

Tiroid kanseri kadınlarda erkeklere göre yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir ve hastaların yaklaşık üçte biri 45 yaş altındadır (1). Bu da üreme çağındaki kadınlarda tiroid kanseri ile karşılaşma olasılığını arttırmaktadır. Diferansiye tiroid kanseri (DTK), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerden birisidir. Buna bağlı olarak da gebelikte meme ve genitoüriner sistem kanserleri, melanom, lenfoma ve lösemiden sonra en sık görülen kanserler arasındadır (2-4). Gebelik ve postpartum birinci yılda tanı konulan kanserler arasında ise 100.000'de 14 prevalansı ile ikinci en sık kanserdir (5).

Üreme çağındaki görülen tiroid kanserlerinin yaklaşık %10'u gebelik sırasında veya erken postpartum dönemde tanı almaktadır (6). Cinsiyet hormonlarının ve menstrüel siklusun kadınlarda tiroid kanser gelişim ve seyri üzerine etkisi olabileceği yönünde veriler olmakla birlikte direk bir ilişki kanıtlanmamıştır (7-9).

Gebelikte tiroid kanseri, iki farklı durum olarak karşımıza çıkabilir. İlk olarak daha önce tiroid kanseri tanısı olmayan bir hastada gebelik döneminde kanser şüphesi olan nodül veya kanser saptanabilir. Diğer bir klinik durum ise bilinen tiroid kanseri olan hastada gebelik planlanması veya oluşmasıdır.

Gebelik döneminde herhangi bir kanser saptanması hem hasta hem de hekim için endişe verici bir durumdur. Tedavi seçeneklerinin zamanlaması ile anne ve bebek açısından etkilerinin dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir. Kanıtlar gebelikte tanı konulan tiroid kanserlerinin diğer tiroid kanserleri ile benzer prognoza sahip olduğu yönündedir.

Tiroid kanser hastalarının önemli bir kısmının üreme çağındaki kadınlar olduğu düşünüldüğünde kanser tedavi ve takip sürecinde de gebelik planlayan hasta sayısı az değildir. Bu hastalarda hem hastalığın seyrinin takibi hem de tiroid ve postoperatif hipoparatiroidi gelişmişse kalsiyum replasman tedavilerinin düzenlenmesi önemlidir.

## Gebelikte Tiroid Nodülleri

Gebelikte fizyolojik olarak tiroid bezinde büyüme olur. Varolan tiroid nodüllerinde boyut artışı

olabilir veya yeni tiroid nodülü gelişimi gözlemlenebilir (10,11). Tüm hastalarda olduğu gibi gebe hastalarda da tiroid nodülü saptandığında aile hikayesi, ailesel medüller veya papiller tiroid kanseri (PTK), multiple endokrin neoplazi-2 veya ailede tiroid kanseri ile ilişkili tümör sendromu varlığı, baş-boyuna radyoterapi ve 18 yaşından önce iyonize radyasyona maruz kalma hikayesi sorgulanmalıdır. Tiroid ultrasonografi (US) gebelerde de tiroid nodüllerinin saptanmasında ve takibinde, özelliklerinin belirlenmesinde, servikal lenf nodularının değerlendirilmesinde en güvenilir ve etkili yöntemdir. Nodül saptanan tüm gebelerde tirotropin (TSH) ölçümü yapılmalıdır. Ötiroid veya hipotiroid gebelerde, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kararı verilirken gebe olmayan hastalardaki gibi yaklaşılması önerilmektedir (12). Serum TSH düşük olan hastalarda bu düşüklük 16 haftadan sonra devam ediyorsa İİAB gebelik sonrasına ertelenebilir. Doğum sonrası TSH düşüklüğü devam ediyorsa emzirmeden sonra radyonüklid görüntüleme yapılarak daha sonra İİAB yapılabilir. İİAB gebeliğin tüm dönemlerinde güvenle yapılabilir. Sitolojik değerlendirme üzerinde gebeliğin etkisinin olup olmadığının değerlendirildiği geniş çaplı prospektif çalışma olmamakla birlikte, az sayıda retrospektif çalışma herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir (13,14). Bununla birlikte tiroid kanserlerinin çoğunda prognozun oldukça iyi olduğu düşünüldüğünde, İİAB kararının hasta ile birlikte alınması önerilmektedir.

Sitolojik olarak benign nodüller gebe olmayan hastalardaki gibi takip edilebilir, fakat hızlı büyüme veya şüpheli US özellikleri gelişirse tekrar İİAB düşünülmelidir. Sitolojik olarak indeterminate (önemi belirsiz atipi, önemi belirsiz foliküller lezyon, foliküler neoplazi şüphesi, malinite şüphesi) nodüller, malign lenf nodu veya diğer metastaz bulguları yoksa takip edilerek doğum sonrası cerrahi açıdan değerlendirilebilir. Buna karşın agresif davranış gösterebileceğine dair belirtiler varsa gebelikte cerrahi düşünülebilir. Bu nodüllerde moleküler testler kullanılabilse de bu testlerin gebelikte doğruluğu ve güvenilirliği için kanıt bulunmamaktadır (15). İİAB ile malignite tanısı konulan nodüllere yaklaşım bir sonraki bölümde anlatılmıştır.

Gebelikte tiroid nodüllerinde büyüme olmasına karşın malign transformasyon olduğuna dair yeterli kanıt yoktur ve gebe olmayanlara göre malign olma riskinin daha yüksek olup olmadığı net değildir. 221 gebenin alındığı ve 34 gebede ilk muayenede tiroid nodülü saptanan bir çalışmada gebelik süresince ve sonrasında yapılan seri US bulgularına göre gebelikte tiroid nodüllerinin hacminde artış olduğu ve bu artışın postpartum 3. aya kadar devam ettiği görülmüştür (11). Bu çalışmada 25 (%11.3) hastada gebelikte yeni tiroid nodülü gelişimi gözlenmiştir. Fakat doğum sonrası 5 mm üzerindeki nodüllere İİAB yapıldığında hiçbirinde malignite tespit edilmemiştir. Zhou ve ark. tarafından 21 çalışmanın alındığı bir meta-analizde 400.000'den fazla hasta incelendiğinde gebelik hikayesinin tiroid kanser riski ile ilişkili olmadığı, fakat üç veya daha fazla doğum yapmış olanlarda tiroid kanser riskinin arttığı sonucuna varılmıştır (16).

### Gebelikte Tanı Konulan Tiroid Kanseri

Genel popülasyonda olduğu gibi gebelerde de en sık görülen tiroid kanseri PTK'dir ve çoğunlukla erken evrede saptanır. Gebe bir hastada DTK tanısı konduğunda gebeliğin sonlandırılması gerektiğine dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Kadınlarda daha sık olması nedeniyle östrojen ve human chorionic gonadotropin (hCG) ile tiroid kanser gelişimi arasında ilişki olup olmadığı uzun yıllar sorgulanmıştır. Bazı çalışmalarda östrojen ve hCG'nin tiroid kanser hücreleri üzerinde pro-proliferatif etkisi gösterilmişken (17-19), bazılarında östrojenin sadece normal ve adenomatöz tiroid dokuda uyarıcı etki gösterdiği, tiroid kanser hücrelerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (20). Klinik olarak da östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı ile DTK arasında ilişki bildiren çalışmalara karşın herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (21,22).

Geçmişte, gebelikte hCG başta olmak üzere hormonal faktörler nedeniyle tiroid kanserinin daha agresif özelliklere sahip olduğu ve daha hızlı ilerleyeceğine dair düşünceler olsa da gerçekte gebeliğin tümör progresyonuna etkisi oldukça düşüktür. Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada DTK tanısından önceki 5 yılda veya

sonraki 9 ayda gebelik yaşayan 301 hastanın histopatolojik özellikleri diğer hastalarla karşılaştırılmış ve tümör boyutu, tiroid dışına yayılım ve lenf nodu metastazı gibi agresif özellikler açısından fark olmadığı görülmüştür (23). Buna göre gebeliğin yüksek riskli DTK özellikleri ile ilişkili olmadığı söylenebilir. Yapılan çalışmalarda rekürens hızı ve hastaliksız sağkalım gebe olan ve olmayan hastalarda benzer bulunmuştur (24,25). 1991-1999 arasında yapılan bir veri tabanı çalışmasında gebelikte tiroid kanseri olan 595 hasta gebe olmayan tiroid kanserli kadınlarla karşılaştırılmış ve gebeliğin tiroid kanser ilişkili mortalite üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (24). Gebelikte veya postpartum erken dönemde tanı konulan 61 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 528 hastanın 20 yıla yakın süre takip edildiği bir çalışmada rekürens gebe grupta %15, gebe olmayan grupta %23 bulunmuş ve farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca, uzak metastaz ve kanser ilişkili ölüm açısından da fark bulunmamıştır (26).

Amerikan Tiroid Cemiyeti (ATA), gebeliğin erken dönemlerinde sitolojik olarak tiroid kanseri saptanan gebelerin US ile takip edilmesini, 24-26. haftalardan önce belirgin büyüme olursa veya metastaz açısından şüpheli servikal lenf nodları saptanırsa cerrahi düşünülmesini önermektedir (12). Hastalık gebelik ortasına kadar stabil kalırsa veya gebeliğin ikinci yarısında tanı konmuşsa cerrahinin doğum sonrasına ertelenebileceği belirtilmektedir. Sitolojik olarak medüller veya anaplastik karsinom düşündürülen bulgular varsa veya ileri evre DTK saptanmışsa gebelik sırasında cerrahi düşünülmelidir. Gebelerde ikinci üç aylık dönemde cerrahi güvenli bir şekilde yapılabilir (13,27,28). İlk üç ay organogenez dönemidir ve anestetik maddelerin teratojenik potansiyeli olduğu için ve düşük riskini arttırabileceği için bu dönemde cerrahi yapılması tercih edilmez. Son üç ayda ise cerrahi stres ve anestetik maddeler erken doğumu uyarabilir. Bununla birlikte cerrahinin doğum sonrasına ertelenmesi çoğu zaman prognozu kötüleştirmez (24-26,29). Moosa ve ark. tarafından yapılan çalışmada gebelikte tiroid kanseri tanısı almış 61 kadın hastadan 14'ü gebelik süresinde, 47'si doğumdan 1-84 ay sonra opere edilmiş, 22.4 yıl takip süresi sonunda lenf nodu metastazı, rekürens ve uzak metastaz oranlarının



benzer olduğu görülmüştür (26). Çoğu çalışmada cerrahinin doğum sonrasına ertelenmesinin hastalık progresyonuna neden olmadığı gösterilse de az sayıda çalışmada aksi yönde bulgular elde edilmiştir. Vannucchi ve ark. tarafından yapılan çalışmada gebelikte veya doğum sonrasındaki ilk yılda DTK saptanan 15 hastada persistans/rekürrens oranı gebelikten en az bir yıl sonrasında tanı alan 47 ve hiç gebelik yaşamamış 61 hastaya göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (30). Yazarlar gebe grupta östrojen reseptör (ER) alfa ekspresyonunun da diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğunu saptamış ve gebelikteki tiroid kanserlerinde kötü prognozun östrojenin büyümeyi uyarıcı etkisine bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Daha sonra Messuti ve ark. tarafından gebelikte ve doğum sonrasındaki iki yıl içerisinde DTK tanısı alan hastalarda benzer bir çalışma yapılmış ve 6 yıl takip süresi sonunda gebelik grubunda klinik remisyon oranları belirgin düşük, persistan/rekürren hastalık belirgin yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte intratümöral veya peritümöral ER alfa, ER beta, progesteron reseptör ekspresyonu ve BRAF V600E mutasyonu açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (31). Bu çalışmada bazı hastalarda postoperatif ablasyon öncesi tiroglobulin (Tg) değerleri  $>10 \mu\text{g/l}$  olması yeterli tümör rezeksiyonunun yapılmamış olduğunu, prognozun da bu durumdan etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek TSH seviyeleri daha ileri evre tiroid kanseri ile ilişkili olduğundan, cerrahi doğum sonrasına bırakılırsa, serum TSH seviyesini alt sınırdaki tutacak şekilde tiroid hormon tedavisi başlanabilir. Serum TSH'nın hangi aralıkta olması gerektiği konusunda uzlaşma olmamakla birlikte  $0.3-2.0 \text{ mU/L}$  ve  $0.1-1 \text{ mU/L}$  gibi aralıklar önerilmektedir (15,32,33).

Gebelikte cerrahi daha çok yüksek risk gösteren US veya klinik bulgular varsa yapılmaktadır. Bunlar büyük tümör çapı, bası semptomları, agresif patolojik veya klinik bulgular, tümörde hızlı büyüme ve bazen de hastanın isteğidir. Gebelikte cerrahi uygulanan hastalarda hem annede hastalık rekürrens riskini azaltmak hem de hipotiroidinin bebeğin gelişimi üzerine olabilecek olumsuz etkilerinden kaçınmak için levotiroksin tedavisi hemen başlanmalıdır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalara dayanarak gebe hastalarda tiroid kanser tanısı ve tedavisinin birçok hastada doğum sonrasına ertelenebileceği söylenebilir. Hastalık takibi US ve serum Tg ile yapılır. Gebelikte ve emzirme döneminde radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi kontrendikedir. RAİ verilmesi gerekiyorsa emzirme dönemi sonrasına bırakılabilir.

## Tiroid Kanseri Hastada Gebelik

Tiroid kanseri tanısı olan bir hasta gebe kalmayı düşündüğünde kanser progresyonu riski, optimal tedavi zamanlaması ve tedavilerin fetus ve anneye olabilecek yan etkileri düşünülmelidir. Gebelerde tiroid kanser takibi genel olarak gebe olmayanlar ile benzerdir. Bazı çalışmalarda serum Tg seviyelerinin gebelikte her üç aylık dönemde değişebileceği bildirilse de (34), gebe olmayan hastalardaki referans aralıklarına göre değerlendirilmesi önerilmektedir.

Tiroid kanseri tanısı olan bir hastada gebelik söz konusu olduğunda hastalığın kür olup olmadığı, persistan/rekürren hastalık olup olmadığı ayırt edilmelidir. Görüntüleme ve serum Tg ölçümleri ile rekürren veya persistan hastalığı olmayan DTK'li hastalarda, son RAİ tedavisinin üzerinden 6-12 ay geçmişse gebelik oluşmasında sakınca yoktur. Çalışmalarda rekürrensi olmayan hastalarda gebeliğin kanser progresyonu üzerinde olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (35-37). Biyokimyasal veya yapısal hastalığı olmayan bu hastalarda gebelik süresince rutin önerilenden daha sık US ve Tg takibi gerekmez (15). Fakat biyokimyasal veya yapısal inkomplet cevabı olanlarda veya persistan veya rekürren hastalığı olanlarda yönetim ve kanıta dayalı takip oldukça zordur. Bu hastalarda her üç aylık dönemde deneyimli kişilerce yapılan US takibi önemlidir ve gebelik süresince eksizyon veya cerrahi ihtiyacının belirlenmesini sağlar. Yeni tanı alan hastalarda olduğu gibi bu hastalarda da cerrahi gerektiğinde mümkünse ikinci üç aylık dönemde yapılmalıdır. Rekürrens varlığında cerrahi kararı alınmasında primer tümörün patolojik davranışı, agresif özelliği, lezyonun büyüme hızı, bası semptomlarının varlığı rol oynar (38). Yüksek risk özellikleri yoksa cerrahi işlem, doğum sonuna ertelenebilir. Fakat

bu kararın hasta ve yakınları ile birlikte alınması gereklidir.

Son yıllarda düşük riskli papiller tiroid mikrokarsinom (PTMK) hastalarında cerrahi yapmadan aktif takip seçeneği gündeme gelmiştir. Aktif takip edilen hastalarda gebeliğin primer tümöre etkisi ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. PTKM nedeniyle aktif takip edilirken gebe kalan 9 hastanın izlendiği bir çalışmada, hastaların 4'ünde (%44.4) gebelikte tümörde  $\geq 3$  mm'den fazla büyüme olduğu, bu oranın gebe olmayan 27 hastada 3 (%11.1) olduğu bildirilmiştir (39). Yazarlar PTKM'un gebelikte büyüebileceğini ve yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamıştır, fakat bu çalışmadaki hasta sayısı, bir sonuca ulaşmak için oldukça azdır. İto ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 1993-2013 arasında düşük riskli PTKM nedeniyle aktif takip edilen 1549 kadın hastada 51 gebelik/doğum bildirilmiş, bunlardan 4 (%8) hastada primer tümör boyutunda gebelikte  $\geq 3$ mm artış, 1 hastada  $\geq 3$  mm küçülme saptanmış, diğer hastalarda boyutta değişme olmamıştır (29). Boyut artışı olan hastalardan ikisine gebelik sonrası tiroidektomi yapılmış, diğer ikisinde boyut gebelik öncesi değerlere inmiştir. Hiçbir hastada gebelik süresince yeni lenf nodu metastazı gelişmemiştir. Aktif takip edilen PTK'lu hastaların her üç aylık dönemde boyun US ile takibi önerilmektedir.

Çalışmalarda az sayıda hastada gebelikte tiroid kanserinde progresyon olduğu bildirilmiştir (31,40). Bununla birlikte gebeliğin tiroid kanseri prognozunu kötüleştirmediğine dair kanıtlar daha çoktur (41,42). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada gebelerde ATA 2015 kılavuzunda belirlenmiş dinamik risk sınıflamasına göre yapısal hastalık rekürensisi ve/veya progresyonu değerlendirilmiştir (43). 235 tiroid kanserli hastanın alındığı bu çalışmada gebelik öncesi risk sınıflaması dağılımı ile gebelik sonrası risk sınıflaması dağılımı arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Yapısal hastalık rekürensisi gebelik sonrası 11 (%5) hastada saptanmış ve mükemmel, indetermine veya biyokimyasal inkomplet yanıtı olan hastaların hiçbirinde gebelik sonrası yapısal hastalık görülmemiştir. Yani gebelik öncesindeki tedaviye cevap durumu, gebelik ve sonrasındaki hastalık progresyonu için belirleyici görünmektedir.

Gebelik öncesinde yapısal hastalığı olmayanlarda gebeliğin klinik olarak hastalığın ilerlemesine neden olmadığı, yapısal inkomplet cevabı olan hastalarda dahi hastalığın ilerleme derecesinin oldukça düşük olduğu ve ilerleme olan hastaların %90'dan fazlasında postpartum ilk yılda ek tedavi ihtiyacı doğmadığı vurgulanmıştır. Gebelikte progresyon bildirilen az sayıda hastada da bu progresyonun gebeliğe mi bağlı olduğu yoksa hastalığın normal seyri mi olduğunu saptamak mümkün değildir.

Genel olarak herhangi bir kanser tanısı olan gebelerde gebelik sonlanımlarının genel popülasyona göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Fakat tiroid kanseri hikayesinin gebelik sonlanımları üzerine belirgin etkisi olmadığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan ve 7232 tiroid kanser hikayesi olan kadınla 2 milyondan fazla tiroid kanseri olmayan kadının alındığı çalışmada, diğer faktörlere göre düzeltildiğinde sezaryen doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, iri bebek, preeklampsi, plasental ayrılma, plasenta previa ve ölü doğum oranları açısından fark olmadığı, sadece postpartum kanama riskinin tiroid kanserli hastalarda artmış olduğu görülmüştür (44).

Gebeliğin medüller ve anaplastik tiroid kanseri üzerine etkisi ise bilinmemektedir. Serum kalsitonin değerleri düşük olan küçük medüller tiroid kanserleri, gebelik sonuna kadar izlenebilir. Kalsitonin yüksek, büyük medüller tiroid kanserlerinde ise tedavide gecikme kür şansını azaltabileceğinden uygun zamanda cerrahi düşünülmelidir.

Günümüze kadar elde edilen verilere dayanarak tiroid kanserli hastaların çoğunda gebeliğin kendisinin hastalık progresyonunu hızlandırmadığı ve kanser prognozunu etkilemediği söylenebilir (6,45). Rezidü yapısal hastalığı olanların yakın takip edilmesi gereklidir fakat onlarda dahi tiroid kanserine bağlı mortalite çok düşüktür ve yapısal ilerleme takip edilerek doğum sonrası gerekirse müdahalede bulunulabilir.

## Tiroid Kanserli Gebelerde Tiroid Hormon Tedavisi

Tiroid hormonları, normal fetal beyin gelişimi için en önemli hormonlardan birisidir. Hipotalamik-pitüiter-tiroid aksın fonksiyonel hale geldiği ilk üç aylık dönemin sonuna kadar fetal beyin maternal

tiroksinin (T4) lokal olarak deiyodinizasyonuna bağımlıdır (46). Bu nedenle konsepsiyondan yaklaşık 13. haftaya kadar fetal tiroid hormonlarının tek kaynağı annedir.

Gebelikte artan östrojen tiroksin bağlayıcı globulinde artışa neden olarak total T4 seviyelerinde artma ve serbest tiroid hormon fraksiyonlarında azalmaya yol açar. Ayrıca gebelikte özellikle ilk üç aylık dönemde yüksek oranda salgılanan hCG, TSH ile ortak alfa subunitte sahiptir ve TSH benzeri etki göstererek tiroid hormonlarını uyarır. Gebeliğin 9-12. haftalarında serbest T4'de hafif artış, TSH'da düşme gözlenir. Serum TSH genelde 16-18. haftalardan sonra normal sınırlara döner. Gebelikte görülen fizyolojik değişiklikler nedeniyle, tiroid fonksiyon testleri değerlendirilirken gebelik yaşına spesifik referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir. Tiroid kanserli hastalarda bu fizyolojik değişiklikler tam anlamıyla görülmez. Gebeliğin erken dönemlerinde levotiroksin ihtiyacı artar ve 16-20. haftalarda ihtiyaç gebelik öncesi doza göre yaklaşık %30-50 artmış olur. Gebelikte tedavi edilmemiş hipotiroidi fetal kayıp, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasental ayrılma ve düşük riskini artırır, anemiye neden olur. Ayrıca fetal büyüme geriliği, perinatal mortalite ve neonatal morbidite ile ilişkilidir (38) İleri yaşlarda entelektüel ve bilişsel gelişimi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Tiroid kanserli hastalarda yetersiz levotiroksin tedavisi tüm bu olumsuz sonuçlara ek olarak kanser rekürrensi riskini artırabilir. Levotiroksin dozunun ayarlanması için diğer hastalarda olduğu gibi 6-8 haftada bir TSH ve serbest T4 düzeyleri bakılmalıdır. Fakat, gebelerde TSH seviyesini uygun aralıkta tutabilmek için daha sık ölçümler gerekebilir. Özellikle doz değişikliği yapıldıysa 4 hafta sonra tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önerilmektedir (15). Gebelerde demir ve kalsiyum preparat kullanımını sık olabileceğinden levotiroksinin diğer ilaçlarla birlikte alınmaması gerektiği özellikle belirtilmelidir.

DTK, TSH bağımlı bir tümör olduğundan, derecesi ve süresi hastalığın risk sınıflamasına göre değişmekle birlikte levotiroksin supresyon tedavisi önerilmektedir. Gebelerde de diğer hastalarda olduğu gibi prekonsepsiyonel residü veya rekürren hastalık riskine göre supresyon yapılmalıdır.

Özellikle rekürren veya persistan hastalık varlığında TSH 0.1 mU/L altında tutulması gerekir. Gebelikte düşük TSH'nın hem maternal hem fetal sonlanım üzerinde olumsuz etkisi görülmemiştir (47).

Medüller tiroid kanseri TSH bağımlı bir tümör olmadığı için, bu hastalarda gebelikte tiroid fonksiyonlarının ve TSH değerinin primer hipotiroidili gebe hastalarda önerilen aralıkta tutulması yeterlidir.

## Radyoaktif İyot Tedavisi ve Gebelik

Dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi RAİ'nin gebelerde kullanılmayacağıdır. Fetusun yüksek doz radyasyona maruz kalması fetal hipotiroidi, dikkat bozuklukları, mental retardasyon, malformasyon, büyüme gelişme geriliği ve maligniteye neden olabilir. RAİ, 12-13. haftalardan sonra verirse fetal tiroid bezinde birikerek fetal hipotiroidiye neden olur. Bu haftalardan önce fetusun tiroid bezi henüz tam gelişmediği için RAİ'nin hipotiroidi etkisi düşüktür fakat daha çok radyasyonun olumsuz etkilerinden korkulur. Bu nedenle RAİ tedavisi planlanan tiroid kanserli hastalarda tedavi öncesinde mutlaka gebelik ekarte edilmelidir.

RAİ tedavisi verilen hastalarda düşük riskini önlemek ve rezidü hastalık varsa tespit edilmesini sağlamak için gebeliğin en az 6-12 ay ertelenmesi önerilmektedir. Emziren kadınlarda ise verilen radyoaktif I<sup>131</sup> memelerde birikerek süte geçtiği için RAİ tedavisi kontrendikedir. RAİ tedavisi verilmesi gereken emziren hastalarda, tiroid kanserleri çoğunlukla yavaş seyirli tümörler olduğu için hasta ile de görüşülerek tedavi bir süre ertelenebilir. RAİ tedavisi emzirme kesildikten en az 6-12 hafta sonra verilmelidir (12,32). Memedeki tutulumun görülmesi ve gerekirse tedavinin ertelenmesi için I<sup>123</sup> ile veya düşük doz I<sup>131</sup> ile tanısal görüntüleme yapılabilir. Emziren kadınlarda laktasyonu baskılamak ve memenin maruz kalmasını önlemek için RAİ öncesi dopaminerjik ajanların faydalı olabileceği gösterilmişse de yan etkileri nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir (12,48,49).

RAİ tedavisinin üreme çağındaki kadınlarda fertilitiyi azaltabileceği ve ileride gelişebilecek

gebeliklere olumsuz etkisi olabileceği yönünde endişeler mevcuttur. Radyasyonun mutajenik etkisi olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, germ hücrelerini etkileyerek genetik hasara yol açabileceği, bebekte konjenital anomali ve malignite riskini arttırabileceği teorik olarak öne sürülmüştür. Çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de, genel olarak hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar bu potansiyel yan etkilerin klinikte ciddi sorunlara yol açmadığına işaret etmektedir (50-52). RAİ tedavisi sonrası geçici amenore görülebilir (53,54). Souza Rosário ve ark. tarafından yapılan çalışmada RAİ tedavisinden 6 ay sonra belirgin fakat geri dönüşümlü bir folikül stimüle edici hormon yüksekliği olduğu, %20 hastada 6 aya kadar süren amenore geliştiği bildirilmiştir (55). 16 çalışmanın alındığı bir metaanalizde, DTK nedeniyle RAİ tedavisi alan kadınların %8-27'sinde tedaviden sonraki ilk bir yılda geçici menstrüasyon kaybı olduğu bildirilmiştir (54). RAI tedavisine bağlı over hasarının genel popülasyona göre yaklaşık bir yıl erken menopoza girilmesine yol açtığı gösterilmiştir (56). Fakat bu durumun verilen kümülatif doz veya tedavinin verildiği yaş ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ulusal verilere dayanarak yapılan bir popülasyon bazlı kohort çalışmasında RAİ almış ve almamış toplam 11.000'den fazla 15-50 yaş arası DTK'li hastada gebelik oranları değerlendirilmiş, RAİ almış hastalarda gebelik oranları almayanlara göre belirgin düşük bulunmuştur (HR 0.77) (57). Buna karşın bir başka ulusal veri tabanı çalışmasında 18.850 DTK'li kadında RAİ tedavisinin doğum oranlarını etkilemediği, sadece 35-39 yaş aralığındaki kadınlarda doğum oranında RAİ alanlarda almayanlara göre düşüklük olduğu saptanmıştır (58). Bu bulguların sadece RAİ tedavisine bağlanması doğru olmayabilir. Tedaviden sonra belirli bir süre gebe kalınmaması önerisi veya hastanın tercihi gebeliğin ileri yaşlara ertelenmesine ve doğurganlığın azalmasına etki etmiş olabilir.

Son yıllarda, DTK'li hastalarda RAİ tedavisinin erken dönemde over rezervlerini yansıtan serum antimüliyan hormon (AMH) seviyelerinde azalmaya yol açtığı, bu etkinin özellikle 35 yaş üzerinde daha belirgin olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur (59,60). RAİ tedavisi almış 627 kadının, tedavi almamış 187 kadın ile

karşılaştırıldığı bir çalışmada doğurganlık hızı, doğum kilosu ve prematüre oranı benzer bulunmuştur (51). RAİ tedavisi alan grupta sadece bir bebekte ventriküler septal defekt görülmüştür. Üreme çağında RAİ tedavisi almış 692 hastanın retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada ise 40 hastada 50 gebelik geliştiği ve 2 hastada 3 spontan abortus olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, doğan 47 bebeğin 44'ünün normal doğum kilosu ve normal gelişime sahip olduğu belirtilmiştir (50). Yazarlar, yüksek doz RAİ tedavisinin kadınlarda doğurganlığı etkilemediği ve bebekte genetik risk ile ilişkili olmadığı sonucuna varmıştır. 2360 DTK'li hastanın alındığı ve hastaların %53'ünün RAİ tedavisi aldığı retrospektif bir çalışmada, kümülatif doğum oranı RAİ alan grupta %30.0, almayan grupta %29.3 olarak bulunmuştur (52). 2673 gebeliğin değerlendirildiği bir çalışmada ise RAİ tedavisinin spontan düşük, ölü doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyonlarda artışa neden olmadığı gösterilmiştir (61). Bir başka çalışmada tiroid kanseri tedavisi alan 2113 gebelikte RAİ tedavisi sonrası ilk yılda gebelik gelişenlerde düşük sıklığının daha yüksek olduğu, fakat ölü doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyon gibi sonlanım noktalarında fark olmadığı belirtilmiştir (62). Genel olarak RAİ tedavinin doğurganlığı, gebelik sonlanımlarını etkilemediği ve artmış genetik risk ile ilişkili olmadığı kabul edilmektedir.

## Gebelikte Tiroid Kanseri İçin Sistemik Tedavi

Tirozin kinaz inhibitörleri, RAİ tedavisine dirençli metastatik DTK ve medüller tiroid kanseri tedavisinde kabul görmüş sistemik tedavi yöntemidir. Bu ilaçların hayvanlarda teratojenik ve embriyotoksik etkileri gösterilmiştir. Gebelikte ve laktasyonda kullanımı ile ilgili ise klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu ilaçların hepsi gebelik kategorisi D ilaçlardır. (15,32).

## Sonuç

Tiroid kanseri üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılan bir kanser türüdür. Bazı çalışmalarda

gebeliğin tiroid kanseri gelişimi veya progresyonu üzerine olumsuz etkileri bildirilmişse de geniş çaplı çalışmalar ve metaanalizler gebeliğin yeni tanı almış, tedavi edilmiş veya aktif takip edilen DTK'nde klinik olarak ilerleme ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Gebelikte tiroid kanseri saptandığında bir çok hastada olduğu gibi yüksek risk oluşturabilecek agresif özellikler yoksa cerrahinin doğum sonrasına ertelenmesi önerilmektedir. Yüksek risk nedeniyle cerrahiye karar verilirse

cerrahi, ikinci üç aylık dönemde güvenli bir şekilde yapılabilir. Tiroid kanseri tedavisi görmüş ve yapısal veya biyokimyasal rekürensi olmayan hastalarda gebeliğin hastalık üzerine etkisi yoktur. Rekürensi olan hastaların ise düşük de olsa progresyon riski nedeniyle gebelik süresince yakın takip edilmesi gereklidir. RAİ tedavisi gebelikte ve emzirme durumunda kontrendikedir ve RAİ tedavisi alan hastaların en az 6-12 ay gebe kalmaları önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Erişim tarihi: 8 Temmuz 2019)
2. Shim MH, Mok CW, Chang KH, et al. Clinical characteristics and outcome of cancer diagnosed during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2016;59(1):1-8.
3. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. International Network on Cancer and Infertility Pregnancy (INCIP). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *Lancet Oncol* 2018;19(3):337-46.
4. Lee YY, Roberts CL, Dobbins T, et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: A populationbased linkage study. *BJOG*. 2012;119:1572-82.
5. Smith LH, Danielsen B, Allen ME, et al. Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1128-35.
6. Gibelli B, Zamperini P, Proh M, et al. Management and follow-up of thyroid cancer in pregnant women. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31(6):358-65.
7. Negri E, Dal Maso L, Ron E, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999;10(2):143-55.
8. Horn-Ross PL, Canchola AJ, Ma H, et al. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California teachers study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(8):1751-9.
9. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biesy C, et al. Reproductive and menstrual factors and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *Int J Cancer* 2015;136(5):1218-27.
10. Glinioer D, Soto MF, Bourdoux Pet al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7.
11. Kung AW, Chau MT, Lao TT, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1010-4.
12. 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.
13. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, et al. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996;156:2317-20.
14. Marley EF, Oertel YC. Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women. *Diagn Cytopathol* 1997;16:122-5.
15. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89
16. Zhou YQ, Zhou Z, Qian MF, et al. Association of thyroid carcinoma with pregnancy: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2015;3(2):341-6.
17. Lee M L, Chen GG, Vlantis AC, et al. Induction of thyroid papillary carcinoma cell proliferation by estrogen is associated with an altered expression of Bcl-xL. *Cancer Journal* 2004;11(2):113-121.
18. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995;5:425-34.
19. Dalla Valle L, Ramina A, Vianello S, et al. Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3702-9.
20. Del Senno L, Degli Uberti E, Hanau S, et al. In vitro effects of estrogen on tgb and c-myc gene expression in normal and neoplastic human thyroids. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1989;63(1-2):67-74.
21. McTiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors. *American Journal of Epidemiology*, 1984;120(3):423-35.
22. Mack WJ, Preston-Martin S, Bernstein L, et al. Reproductive and hormonal risk factors for thyroid cancer in Los Angeles County females. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 1999;8(11):991-7.
23. Chen AJ, Livhits MJ, Du L, et al. Recent pregnancy is not associated with high risk pathological features of well differentiated thyr-

- id cancer. *Thyroid* 2018;28:68-71.
24. Yasmeen S, Cress R, Romano PS, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2005;91:15-20.
  25. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, et al. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1994;120:1191-3.
  26. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2862-6
  27. Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, et al. Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women. *World J Surg* 2014;38(3):704-8.
  28. Doherty CM, Shindo ML, Rice DH, et al. Management of thyroid nodules during pregnancy. *Laryngoscope* 1995;105:251-5.
  29. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al. Effects of Pregnancy on Papillary Microcarcinomas of the Thyroid Re-Evaluated in the Entire Patient Series at Kuma Hospital. *Thyroid* 2016;26:156-60.
  30. Vannucchi G, Perrino M, Rossi S, et al. Clinical and molecular features of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2010;162:145-51.
  31. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, et al. Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol* 2014;170:659-66.
  32. Khaled H, Al Lahloubi N, Rashad N. A review on thyroid cancer during pregnancy: Multitasking is required. *J Adv Res.* 2016;7(4):565-70.
  33. Papini E, Negro R, Pinchera A, et al. Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer management in pregnancy. An Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Thyroid Association (AIT) joint statement for clinical practice. *J Endocrinol Invest* 2010;33 (8):579-86.
  34. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004;14(12):1084-90.
  35. Rosvoll RV, Winship T. Thyroid carcinoma and pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:1039-42.
  36. Hill CS, Clark RL, Wolf M. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:1219-22.
  37. Rosário PW, Barroso AL, Purisch S. The effect of subsequent pregnancy on patients with thyroid carcinoma apparently free of the disease. *Thyroid* 2007;17(11):1175-6.
  38. Imran SA, Rajarama M. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Pregnancy *J Thyroid Res* 2011;2011:549609.
  39. Shindo H, Amino N, Ito Y, et al. Papillary thyroid microcarcinoma might progress during pregnancy. *Thyroid* 2014;24(5):840-4.
  40. Leboeuf R, Emerick LE, Martorella AJ, et al. Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors. *Thyroid* 2007;17:543-7.
  41. Budak A, Gulhan I, Aldemir OS, Ileri A, Ozeren M. Lack of influence of pregnancy on the prognosis of survivors of thyroid cancer. *Asian Pacific J Cancer Prevent APJCP* 2013;14:641-3.
  42. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, et al. Impact of pregnancy on outcome and prognosis of survivors of papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20(10):1179-85.
  43. Rakhlin L, Fish S, Tuttle RM. Response to Therapy Status Is an Excellent Predictor of Pregnancy-Associated Structural Disease Progression in Patients Previously Treated for Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2017;27(3):396-401.
  44. Cho GJ, Kim SY, Lee HC, et al. Risk of adverse obstetric outcomes and the abnormal growth of offspring in women with a history of thyroid cancer. *Thyroid* 2019;29(6):879-85.
  45. Haymart MR, Pearce EN. How much should thyroid cancer impact plans for pregnancy? *Thyroid* 2017;27(3):312-4.
  46. Patel J, Landers K Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 2011;209:1-8.
  47. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(2):337-41.
  48. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2011;21:335-46.
  49. Bernard N, Jantzen H, Becker M, et al. Severe adverse effects of bromocriptine in lactation inhibition: a pharmacovigilance survey. *BJOG* 2015;122:1244-51.
  50. Bal C, Kumar A, Tripathi M, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:449-55.
  51. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, et al. Assessment of female fertility and carcinogenesis after I-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1995;36:21-7.
  52. Anderson C, Engel SM, Weaver MA, et al. Birth rates after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer.* 2017;141(11):2291-5.
  53. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69:186-90.
  54. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(3):479-90.
  55. Souza Rosário PW, Alvarenga Fagundes T, Villas-Boas Fagundes AS, et al. Ovarian function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:331-3
  56. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study.

- J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3512-5.
57. Ko KY, Yen RF, Lin CL, et al. Pregnancy Outcome After I-131 Therapy for Patients With Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2685.
58. Wu JX, Young S, Ro K, et al. Reproductive outcomes and nononcologic complications after radioactive iodine ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:133-8.
59. Yaish I, Azem F, Gutfeld O, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid* 2018;28(4):522-7.
60. Evranos B, Faki S, Polat SB, et al. Effects of Radioactive Iodine Therapy on Ovarian Reserve: A Prospective Pilot Study. *Thyroid* 2018; Sep 29. doi: 10.1089/thy.2018.0129. [Epub ahead of print]
61. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008;49:845-52.
62. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996;37(4):606-12.

## Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Kemoterapi ve Hedef Tedaviler

- Uzm. Dr. Mutlu HIZAL
- Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

### Özet

Tiroid kanserleri 2018 yılı verilerine göre tüm dünyada görülen yeni kanser vakalarının %3,1'ine ve kanser ilişkili mortalitenin %0,4'üne neden olurlar. Literatürde metastaz geliştiren hastaların oranı %7-23 olarak bildirilmiştir ve bu hastaların 2/3'ü radyoaktif iyot (RAİ) tedavisine direnç geliştirmektedir. RAİ refrakter hastalar için ise metastaz saptanan andan itibaren beklenen 10 yıllık sağkalım %10'a inmektedir. RAİ refrakter diferansiye tiroid kanserlerinin patogeneziyle ilişkin bilgilerimizde ve hastalığa karşı geliştirilen tedavilerin etkinliğinde son on yılda ciddi gelişmeler mevcuttur. Sitotoksik kemoterapilerle elde edilemeyen yanıt oranları ve hastalık kontrol sürelerine hedeflenmiş tedavilerle ulaşılmıştır. Sorafenib ve Lenvatinib başta olmak üzere anti-VEGF tedaviler, V600E mutasyonu olan hastalarda BRAF inhibitörleri, kanser alt tipinden bağımsız kullanılan TRK inhibitörleri gibi birçok hedeflenmiş tedavi ajanı etkinlik göstermiştir. Bir diğer başlık henüz tiroid kanseri tedavisinde aktif rol almayan ancak günümüz itibarıyla kanser tarihinde ciddi kırılmalara yol açan immünoterapidir. Kontrol noktası inhibitörleri olan İpilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab ve Avelumab birçok kanser tipinde kullanılmaktadır. Tiroid kanserlerinde de bu ajanların monoterapi veya kombinasyon halinde test edildiği birçok çalışma devam etmektedir.



## Giriş

Tiroid kanserleri 2018 yılı verilerine göre tüm dünyada görülen yeni kanser vakalarının %3,1'ine ve kanser ilişkili mortalitenin %0,4'üne neden olmaktadır. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete göre 2-3 kat daha sık görülür ve insidansı tüm dünyada %5,1 olarak bildirilmiştir (1). Ülkemizde ise 2014 yılı verilerine göre erkeklerde tüm kanserlerin %5,5'ünü oluşturarak 9. sırada; kadınlarda ise %20,7 ile ikinci sıklıkta görülen kanser tipidir (2). Diferansiye tiroid kanserleri papiller, foliküler ve Hürthle hücreli alt tipleri içerir. Geniş kapsamlı bir çalışmada tiroid kanserlerinin %89,8'inin papiller, %4,5'inin foliküler ve %1,8'inin Hürthle hücreli olduğu bildirilmiştir (3). Dolayısıyla diferansiye tiroid kanserleri %95 ve üstünde bir sıklıkla tiroid kanserlerinin büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Tiroid kanserlerine özellikle nodül tespiti ve örneklemenin daha sık uygulandığı gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde oldukça sık rastlanmaktadır. Prognozu oldukça iyi olan diferansiye tiroid kanserlerinin mortalitesi, kutanöz dışı diğer kanser tiplerinde rastlanmayacak kadar düşüktür. Öyle ki diferansiye tiroid kanserlerinde beklenen 10 yıllık sağkalım oranı %90-95'i bulmaktadır (4). Kuşkusuz hastalığın biyolojisinin göreceli olarak "yavaş" seyirli karakteristiği, cerrahi ve takiben hormon supresyonuyla kür edilebilmesi, opere yüksek riskli veya sistemik hastalığın radyoaktif iyot (RAİ) yöntemiyle tedavi edilebilmesi, dirençli lokal relapsların veya ameliyata uygun olmayan uzak tutulum bölgelerinin radyoterapiyle kontrol altına alınabilmesi bu sağkalım oranlarının yakalanabilmesindeki en önemli faktörleri oluşturmaktadır.

Bu başarılı takip ve tedavi algoritması ile şifa bulamayan ve konsulte edildiği Tıbbi Onkoloji bölümüne gelen bir hasta neler hisseder? Belki de aynı anlama gelmek üzere Tıbbi Onkoloji, diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde nasıl bir yer tutmaktadır?

Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network-NCCN*) kuruluşunun 2019 tiroid kanseri kılavuzunun "sistemik tedavi" başlığı altındaki giriş cümlesi olan: "*Sistemik tedavi, cerrahi olarak*

*rezektabl olmayan; I131 tedavisine yanıt vermeyen; EBRT, SBRT, IMRT veya diğer lokal tedavilere uygun olmayan; son 6-12 ayda progresyon gösteren klinik olarak anlamlı hastalık varlığında değerlendirilir*" şeklinde yanıt vermek gerekirse ortada olumsuz bir tablo olduğu düşünülebilir (5). Bu kesitsel yanıtın, dünyada yüksek hasta sayısına sahip kanser alt tiplerine özelleşmiş istisnai referans merkezler hariç tutulursa; klinik pratiğin de bir yansımaları oluşturduğu görülebilir. Onkolojinin erken veya ileri evre fark etmeksizin hasta yönetiminin sürekli merkezinde bulunduğu diğer soliter kanser çeşitlerinin aksine tiroid kanserli hastalar ileri evrede refrakter hale gelene dek dünyada ve ülkemizde genel olarak Endokrinoloji, Cerrahi ve Nükleer Tıp klinikleri tarafından takip ve tedavi edilmektedir. Ancak tedavi seçeneklerini tüketerek bu algoritmanın dışında kalan hasta popülasyonu sanıldığı kadar az değildir.

Literatürde metastaz geliştiren hastaların oranı %7-23 olarak bildirilmiştir ve bu hastaların 2/3'ü RAİ tedavisine direnç geliştirmektedir (6, 7). RAİ refrakter hastalar için ise klinik tablo beklenildiği üzere aşırı bir hal alır ve metastaz saptanan andan itibaren beklenen 10 yıllık sağkalım %10'a inmektedir (8).

Ancak unutulmamalıdır ki RAİ refrakter diferansiye tiroid kanserlerinin patogeneziyle ilişkin bilgilerimizde ve hastalığa karşı geliştirilen tedavilerin etkinliğinde son on yılda ciddi artışlar mevcuttur. Sitotoksik kemoterapilerle elde edilemeyen yanıt oranları ve hastalık kontrol sürelerine hedeflenmiş tedavilerle ulaşılmıştır. Bu hedeflenmiş tedavi ajanlarının geliştirilmesi, yeni tedavi hedeflerinin bulunması ve tümörün immün kaçış mekanizmalarını engelleyen immünoterapi ajanlarının test edilmesiyle çeşitlenen sistemik tedavi yöntemleriyle "kür" yakın bir gelecekte elde edilemeyecek bile, mortaliteyi öteleyerek kanseri kronik bir hastalığa dönüştürmek mümkün olabilir. Hatta bu tarihsel dönüşümün yaratacağı etkinin yukarıda bahsedilen kılavuz bilgisini değiştireceği ve Tıbbi Onkoloji'nin yönettiği sistemik tedavilerin hastalığın RAİ sensitif ve/veya lokal evrelerinde de kullanıma girebileceği öngörülebilir.

Bu bölümde kemoterapi ve hedeflenmiş ajanlar başta olmak üzere diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılmış ve/veya kullanılan sistemik tedaviler anlatılacaktır.

## Kemoterapi

Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde monoterapi veya kombinasyon olarak birçok farklı kemoterapi ajanı denenmiştir. Bunların arasında başlıca Bleomisin, Doksorubisin, platin bileşik-leri, Etoposid ve Pemetreksed sayılabilir. Yanıtlar farklı serilerde farklı ajanlarla değişken olmakla birlikte sitotoksik kemoterapinin tiroid kanserinde etkinliği testis kanseri, lenfoma, meme kanseri gibi örneklerle kıyaslandığında tatminkar olmaktan uzaktır (9).

**Bleomisin**, bir DNA sentez inhibitörüdür ve tiroid kanserinde tedavi sonuçları rapor edilen ilk ajan olma özelliğini taşır. Harada ve arkadaşları tarafından 1971'de yayınlanan çalışmada ileri evre 17 papiller tiroid kanserli hastaya toplam 300 mg dozu aşmayacak şekilde tedavi verilmiştir (10). O dönemde henüz uluslararası olarak standardize edilmiş yanıt değerlendirme kriterlerinin yokluğunda klinik olarak hastaların kitlelerinde ve lenf nodlarında "yumuşama", "küçülme" görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu "etkinlik" sonuçları daha sonraki çalışmalarla desteklenmemiş ve Bleomisine, özellikle pulmoner toksisite gibi uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurularak tedavide yer verilmemiştir.

**Sisplatin ve Karboplatin**, DNA sentez inhibisyonu yapan platin bileşikleridirler ve yine erken dönem çalışmalarda monoterapi ile minör yanıtlar bildirilmiştir (9). Fakat 1990 yılında yayınlanan Droz ve arkadaşlarının çalışmasında 19 tiroid kanserli hastanın hiçbirinde yanıt gözlenmemiştir (11).

**Etoposid**, Topoizomeraz II ve hücre döngüsü inhibisyonu ile etki eden bir ajandır. Tıpkı platin bileşik-leri gibi diferansiye tiroid kanseri tedavisinde denenmiş ancak yanıt alınamamıştır (12).

**Doksorubisin**, hem DNA hem RNA sentez inhibitörü olarak görev yapar. Klinik anlamı olan ilk çalışma sonucu 1972 yılında yayınlanmıştır (13). Toplam 19 metastatik diferansiye tiroid kanserli hastayı içeren çalışmada parsiyel yanıt kriteri radyografik kitle alanında %50 düşüş olarak tariflenmiş ve 7 hastada parsiyel, 6 hastada stabil yanıt bildirilmiştir. Değişken yanıt kriterlerinin kullanıldığı birçok farklı klinik seride değişken yanıt oranları bildirilmiş ve WHO (Dünya Sağlık

Örgütü) kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada yanıt oranının %5'e kadar düştüğü görülmüştür (9). Doksorubisin, yeni nesil tedavi seçeneklerini tüketen veya bir nedenle alamayan, kemoterapi planlanan hastalar için hala kullanılan bir ajandır. Özellikle geri dönüşümsüz ve doz bağımlı kardiyotoksitesisi nedeniyle kümülatif dozun 450 mg/m<sup>2</sup> üstüne çıkmaması önerilir.

Diğer ajanlara göre Doksorubisin ile yanıt elde edilebilmiş olması ancak monoterapiyle istenen etkinliğin yakalanamaması nedeniyle Doksorubisin içeren kombinasyon rejimleri denenmiştir. Bunların en önemlilerinden birisi Shimaoka ve arkadaşlarının yaptığı histolojik tip fark etmeden tiroid kanserli 84 hastanın Doksorubisin ve Doksorubisin- Siplatin kombinasyonunu içeren iki kola randomize olduğu prospektif çalışmadır (14). Ancak kombinasyon kolunda %16 oranında yanıt görülürken, Doksorubisin monoterapi kolunda bu oran %31 olarak bildirilmiştir ve çalışmada kombinasyon tedavisi monoterapiye üstünlük göstermemiştir. Doksorubisin içeren diğer kombinasyonlar (Vinkristin, Bleomisin, Siklofosfamid, Etoposid, 5-Fluorourasil, Melfalan, İnterferon vs.) başka küçük çalışmalar ile test edilmiş ancak anlamlı bir etkinlik yakalanamamış ve toksisitede artış gözlenmiştir (9).

**Taksanlar**, anaplastik karsinomda kullanılmakla beraber diferansiye tiroid kanserlerinde küçük gruplarda Dosetaksel monoterapisi veya daha yeni olarak 2010 yılında Paklitaksel - Gemsitabin kombinasyonu ile yanıt alınmadığını bildiren raporlar mevcuttur (9, 15).

**Pemetrexed**, yeni nesil bir antimetabolit ajandır. İlaç folat metabolizmasında rol alan timidilat sentaz, dihidrofolat redüktaz başta olmak üzere birçok enzimi inhibe eder. Tiroid kanserinde etkin olabileceğini gösteren ve Paklitaksel ile kombine edildiği bir faz 1 çalışmaya sahiptir (16). Bu çalışmaya alınan 15 diferansiye tiroid kanserli hastanın üçünde (%20) parsiyel yanıt gözlenmiştir. Fakat sonrasında yayınlanan herhangi bir faz 2 ve/veya 3 çalışma verisi bulunmamaktadır.

Kemoterapi tedavisi, hedeflenmiş tedavilerin kullanılmaya başlanmasından sonra rutin olarak önerilmemektedir. Mevcut hedeflenmiş tedavi seçeneklerini tüketmiş ve/veya bir şekilde bu tedavilerin kontrendike olduğu, bu

tedavilere ulaşılamadığı semptomatik ve sistemik tedavi gereksinimi olan hastalarda vaka bazında değerlendirilebilir.

## Hedeflenmiş Tedaviler

Diferansiye tiroid kanserlerinin patogenetik özellikleri bu bölümün konusu kapsamında olmamakla birlikte hedeflenmiş tedavilerin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi adına Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) yolağı, BRAF (*v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*) mutasyonu, mTOR (*mammalian target of Rapamycin*) yolağı ve Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz (NTRK – *the neurotrophic receptor tyrosine kinase*) gen füzyonu ve bu “hedeflerin” etkileri hakkında genel bilgiler verilecek ve sonrasında mevcut ajanların klinik çalışmalarından bahsedilecektir.

## Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Reseptörü İnhibitörleri

Anjiyogenez, kanser hücrelerinin hayatta kalması, lokal tümör büyümesi, uzak metastaz gelişimi başta olmak üzere kanserin oluşumu, gelişimi, yayılmasıyla ilgili tüm süreçlerde başrol oyuncularından birisidir (17, 18). Anjiyogenezin uyarılması, gelişimi, yönetiminde rol oynadığı gösterilen sayısız büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, ekstraselüler matriks proteinleri, transkripsiyon faktörleri, sinyal molekülleri ve bunların ilişkiye geçtiği birçok reseptör tanımlanmış ve konu güncelliğini yitirmeyen bir araştırma başlığı olma özelliğini sürekli korumuştur (19, 20). Büyüme faktörleri içerisinde anjiogenez uyarıcı en önemlileri arasında VEGF, Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF), Platelet kökenli Büyüme Faktörü (PDGF) sayılabilir ve temel düzenleyici olan VEGF, etkilerinin büyük kısmını VEGF reseptörü (VEGFR) –özellikle VEGFR2- üzerinden yapar (21).

Artmış VEGF ekspresyonu tiroid kanserinde anjiyogenez ve ileri hastalık evresi ile prognostik bir ilişki içerisindedir (22). Ayrıca diferansiye tiroid kanserlerinde hastaliksız sağkalımda kısalma, rekürrenste artış ve metastatik hastalık ile ilişkisi gösterilmiştir (23).

Bu kısımda RAİ dirençli ileri evre diferansiye tiroid kanserlerinde yaygın şekilde kullanılan ve bazıları kılavuz bilgisi haline gelmiş, ortak noktaları VEGFR inhibisyonu olan, bunun yanında “hedef spektrumlarında” nüanslar olan tirozin kinaz inhibitörlerinin klinik çalışmaları anlatılacaktır. Faz 3 verisi olan ve kılavuzlar tarafından önerilen Sorafenib ve Lenvatinib’in yanında faz 2 verileri olan diğer ajanlardan da bahsedilecektir.

## Sorafenib

Sorafenib, oral yoldan kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve çoklu hedefe sahiptir. Bu hedeflerin başlıcaları olan BRAF, VEGFR1 ve VEGFR2 blokajı ile tümör gelişimini ve anjiyogenezini inhibe eder (24). Tarihsel süreç içerisinde Sorafenib, solid tümörler için geliştirilen ilk tirozin kinaz inhibitörlerinden birisidir. Bu anlamda, tıpkı renal hücreli karsinom ve hepatoselüler karsinomda olduğu gibi denendiği birçok hastalıkta ilk test edilen ve tedavi seçeneği haline gelen tirozin kinaz inhibitörüdür. Denendiği birçok hastalıkta elde edilen başarılı ve aynı zamanda geliştirilmeye açık ilk sonuçlarla patogenetik rasyonelin klinik anlamda karşılığı olduğunu gösteren bir kılavuz TKİ işlevi görmüş, kendisinden sonra geliştirilecek daha güçlü ve seçici yeni kuşak TKİ tedavileri için yolu açmıştır.

Henüz Sorafenib olarak adlandırılmamışken, BAY 43-9006 molekülü olarak 2004 yılında yayınlanan çalışması ile meme, kolon ve küçük hücre dışı akciğer kanseri xenograft modellerinde anti-tümör etkinlik göstermiştir (24). Elde edilen prelinik sonuçlar hızlı bir şekilde polarize edilerek ortak hedefleri içerdiği gösterilmiş farklı kanser tiplerinde faz 1 ve faz 2 çalışmalara yön vermiştir. 2008 ve 2009 yıllarında yayınlanan iki farklı faz 2 çalışma ile RAİ dirençli diferansiye tiroid kanserleri bu hastalık gruplarından biridir (25, 26).

2008 yılında yayınlanan, Gupta-Abramson ve arkadaşlarının faz 2 çalışması tek kol olarak tasarlanmıştı. Otuz RAİ dirençli diferansiye tiroid karsinomu olan hastaya günde iki kez 400 mg Sorafenib verilen çalışmanın primer sonlanım noktaları yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım olarak belirlenmişti. Hastaların 18 tanesi papiller ve 9 tanesi folliküler/ Hurthle hücreli histolojije

sahipti. Onkolojide RECIST olarak kısaltılan (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) yanıt değerlendirme kriterlerine göre 7 hastada parsiyel yanıt (hedef lezyonların uzun çaplarının toplamının %30 ve üzerinde küçülmesi) elde edilmişti. Bu otuz hastalık grupta %23'lük bir objektif yanıt oranına denk gelmekteydi. Ayrıca 16 hastada (%53) stabil hastalık saptanmıştı ve toplamda klinik olarak fayda gören hasta oranı %77 olarak rapor edilmişti. Ortanca progresyonsuz sağkalım (PFS), diferansiye tiroid kanseri olan hasta grubu için 84 hafta olarak bulunmuştu (25).

Aynı ajanla aynı hastalıkta iki farklı faz 2 çalışma olması sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte 2009 yılında bu kez Kloos ve arkadaşlarının çalışması yayınlanmıştı. Bu kez hastalar özelliklerine göre iki farklı kola ayrılmıştı. A kolunu daha önce kemoterapi tedavisi almamış, RAİ dirençli ve hepsi papiller histolojiden oluşan 19 hasta oluştururken; B kolunda yine RAİ dirençli ancak %36'sı daha önce sitotoksik kemoterapi almış 22 papiller tiroid karsinomu ve bunun yanında 2 folliküler, 9 Hürthle hücreli, 4 anaplastik olmak üzere toplam 37 hasta bulunmaktaydı. Standart protokol olan günde iki kez 400 mg Sorafenib tedavisi tüm hastalara verilmişti. Primer sonlanım noktası olan objektif yanıt oranı (ORR), daha önce kemoterapi almamış 33 papiller tiroid karsinomlu hastada %15 ve stabil hastalık %57 olarak saptanmıştı. Bu grupta ortanca PFS 16 ay ve genel sağkalım (OS) 23 ay olarak bulunmuştu. Foliküler veya Hürthle hücreli tiplerde ise parsiyel yanıt görülmemekle birlikte 11 hastanın dokuzunda (%82) stabil hastalık elde edilmişti. Bu histolojik alt gruplarda ortanca PFS 4,5 ay iken OS ise papiller varyanta benzer şekilde yine 24,2 ay olarak bulunmuştu (26).

Prospektif faz 2 çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu şekilde retrospektif gerçek yaşam verilerinde de ilk basamak tedavide %30 ORR elde edilmiş ve gerek birinci gerek ikinci basamak tedaviler için ortanca PFS 7,2 ve 6,7 ay olarak bildirilmiştir (27).

İlacın, RAİ dirençli hastalıkta süreci tersine çevirebileceğini ve kanser hücrelerini yeniden duyarlı hale getirerek RAİ alımını artırıp artırmayacağını test eden başka bir prospektif faz 2 çalışma tam anlamıyla negatif sonuçlanmış ve

hastaların hiçbirinde RAİ alımında artış gözlenmemiştir (28). Kısacası hedeflenmiş tedavi ajanı, indiferansiye hale gelen kanser hücrelerini yeniden iyot tedavisine hazırlayan bir işlev görmüyor; tedavisi için kullanıldığı kanserin yeni geliştirdiği doğasına uygun şekilde sadece "hedefleriyle" ilgileniyordu.

Sorafenibin faz 2 çalışmalarından elde edilen %15-20 oranındaki ORR ve %70'in üzerinde görülen klinik fayda oranları, sitotoksik kemoterapiye kıyasla devrim niteliğinde bir başarıyı ortaya koyduğundan, ilacın faz 3 çalışması olan DECISION'ın sonuçları merakla bekleniyordu.

DECISION, 18 ülke ve 77 merkezden lokal ileri veya metastatik RAİ dirençli diferansiye tiroid kanseri olan 417 hastayı bire bir oranında Sorafenib ve plasebo kollarına randomize eden çift-kör prospektif bir faz 3 çalışmaydı (29). Toplamda hastaların %96,4'ü metastatik hastalığa sahipti. Sorafenib kolundaki hastaların %57'si papiller, %17,9'u Hürthle hücreli, %6,3'ü foliküler ve %11,6'sı kötü diferansiye histolojiye sahipti. Ayrıca hastaların %77,8'inde bazal FDG tutulumu pozitif. Daha önce sistemik anti-kanser tedavi alan hasta oranının %3,4 olduğu çalışmada öncesinde alınan ortanca kümülatif RAİ dozu ise 400 mCi olarak bildirilmişti. Primer sonlanım noktası PFS, sekonder sonlanım noktaları ise OS, progresyona kadar geçen süre, ORR, hastalık kontrol oranı ve yanıt süresiydi. Ortanca 16,2 ay izlem sonunda ortanca PFS 10,8 aya 5,8 ay olarak Sorafenib tedavisi lehine istatistiksel olarak anlamlıydı (HR 0.49;  $p < 0,0001$ ). Bu PFS avantajı tüm alt gruplarda tutarlılık gösteriyordu ancak genel sağkalımda kollar arasında anlamlı fark oluşmamıştı (HR 0.80,  $p = 0,14$ ). Kuşkusuz mevcut izlem süresinde genel sağkalım verisi olgunluğa ulaşmamıştı. Öte yandan fark oluşmamasındaki en büyük neden çalışmanın tedavi kolları arasında çapraz geçişe izin veren tasarımıydı ve plasebo alan hastaların %71,4'ü Sorafenib koluna geçiş yapmışlardı. Objektif yanıt oranı %12,2 ve yanıt veren hastalarda ortanca yanıt süresi 10,2 ay olarak bildirildi. En az 6 ay boyunca stabil yanıt veren hastaların oranı ise %41,8 olarak bildirildi (29).

Çalışmanın bir diğer hedefi analize uygun örnek elde edilebilmiş katılımcıların tümörlerinde genetik analiz yaparak, hedeflenmiş bir tedavi

ajanı olan Sorafenibin farklı mutasyonlarda gösterdiği etkinliği incelemektir (29). DECISION çalışması bu anlamda da literatüre değerli katkılar yapmıştır. Sorafenib grubunda olan ve mutasyon analizi yapılabilen toplam 126 hastanın %27'sinde BRAF mutasyonu, %19'unda RAS mutasyonu saptanmıştı. Beklendiği üzere papiller tipte BRAF mutasyonu %46,2 ile en sık, az diferansiye histolojide ise RAS mutasyonu %32,3 ile en sık gözlenen mutasyonlardı. Özellikle BRAF mutant hastalarda Sorafenib tedavisinin PFS avantajı ortalama 20,5 aya 9,4 ay ile (HR=0.46) daha belirgin olmakla birlikte ilaç BRAF mutasyonu olmayanlarda da etkindi. Benzer şekilde RAS mutasyonu olan ve olmayanlarda da ilaç sırası ile 2 ay (HR=0.49) ve 5 aylık (HR=0.60) PFS avantajı yaratmıştı.

Sorafenibin faz 3 DECISION çalışmasındaki yan etki profili incelenecek olursa ciddi yan etkilerin tedavi alan hastaların %37,2'sinde görüldüğünü ve hastaların %18,8'inde yan etki nedeniyle tedavinin kesildiği görülür. Yan etkilerin 5 derece şeklinde sınıflandırıldığı toksisite skorlama sistemlerine göre "grade 5", yan etkiye bağlı ölüm anlamına gelmek üzere, grade 3 ve 4 yan etkiler "ciddi" toksisite olarak sınıflandırılır. Buna göre ilaç grade 3 ve üstü yan etkileri bakımından incelendiğinde %20,3 hastada el ayak sendromu, %9,7 hastada hipertansiyon, %5,8 hastada hipokalsemi, %5,3 hastada diyare ve yine %5'in üzerinde halsizlik ve kilo kaybına neden olmuştur (29).

Sorafenib Kasım 2013'te RAI dirençli tiroid kanseri tedavisinde kullanımı için FDA onayı almıştır. Kılavuzlar tarafından birinci basamak tedavide Lenvatinib ile beraber önerilmektedir (5). Lenvatinib sonrasında birinci tercih olma özelliğini yitirmiştir ancak ülkemizde dahil birçok coğrafyada, lokal tedavilerin mümkün olmadığı RAI dirençli rekürrens veya metastatik diferansiye tiroid karsinomu tedavisi için tıbbi onkoloji klinikleri tarafından aktif olarak kullanılmaktadır.

### Lenvatinib

Her geçen gün genişlemekte olan TKİ ailesinin bir üyesi olarak Lenvatinib, VEGF reseptörünün 1, 2 ve 3 alt gruplarının, FGF reseptörünün 1, 2, 3 ve 4 altgruplarının, ayrıca PDGFR $\alpha$ , RET ve KIT hedeflerinin inhibitörüdür. İlacın henüz molekül adı E7080 iken prelinik çalışmaların

sonrasında, 2012 yılında faz 1 verisi yayınlanmıştır (30). Toplam 82 hastanın dahil edildiği bu çalışma kolorektal, meme, akciğer, renal, melanom, over kanserleri ve hatta sarkom hastalarına uzanan oldukça geniş bir kanser çeşitliliğine sahipti. Günlük 25 mg dozun tolere edilebilir en efektif doz olarak belirlendiği çalışmada her ne kadar tiroid kanserli bir vaka bulunmasa da molekülün oldukça heterojen bu hasta grubunda sağladığı %80'e varan hastalık kontrol oranı, gelecek için umut vaat ediyordu (30).

Her ne kadar faz 1 çalışması tiroid kanserini içermese de, diferansiye tiroid kanserlerinde FGFR, RET ve VEGFR2 gibi ortak hedeflerin patogeneze oynadığı rol ve kötü prognostik etkisi göz önünde bulundurulduğunda tiroid kanserleri de doğal bir tedavi alanı olarak Lenvatinib'in önünde duruyordu (23). Lenvatinib'in diferansiye, RAI dirençli, metastatik tiroid kanserli 58 hastayı içeren faz 2 çalışması ise 2015 yılında yayınlandı (31). Günlük 24 mg dozunda Lenvatinib uygulanan çalışmanın primer sonlanım noktası ORR, sekonder sonlanım noktaları ise PFS ve güvenlikti. Hastaların %74'ü papiller ve %26'sı foliküler histolojiye sahipti ve öncesinde anti-VEGF tedavi alanlar hastaların %29'unu, önceden antrasiklin kemoterapisi alanlar %14'ünü oluşturuyordu. Ortalama 14 ay ve üzerinde izlem süresinden sonra primer sonlanım noktası olan ORR %50, ortalama yanıt süresi 12,7 ve ortalama PFS 12,6 ay olarak bulundu. Lenvatinib'in %50 parsiyel yanıtı da içeren ve %78'e varan 6 ay ve üzerinde hastalık kontrolü tiroid kanserinde bir tirozin kinaz inhibitörüyle elde edilmiş en iyi yanıt oranlarını içeriyordu. Üstelik daha önce anti-VEGF tedavi alan 17 hastanın onunda (%59) da parsiyel yanıt elde edilebilmişti (31).

Refrakter, diferansiye tiroid kanserlerinde Lenvatinib'in faz 2 verisiyle elde edilen büyük başarı sonrasında beklenen faz 3 "SELECT" çalışmasının sonuçları 2015'te yayınlanmıştı (32). Çok merkezli, çift-kör çalışmaya 21 ülkeden toplam 392 RAI dirençli, ileri evre diferansiye tiroid kanserli hasta 2:1 oranında Lenvatinib ve plasebo kollarına randomize edilmişti. Hasta özellikleri incelendiğinde Lenvatinib kolundaki hastaların %47,9'unun erkek, %95'inin ECOG 0-1 performansına sahip, %25'inin daha önce başka bir TKİ

ile tedavi edildiği; histolojik olarak %50,6 papiller, %20,3 foliküler, %18,4 Hürthle hücreli, %10,7 az diferansiye tipte olduğu; %39,8 kemik ve %86,6 akciğer metastazı olduğu görülür. Lenvatinib kolunun 24 mg/gün standart dozuyla tedavi edildiği çalışmada 10 mg/gün dozuna kadar redüksiyona izin verilmişti. Çalışmanın primer sonlanım noktası PFS, sekonder sonlanım noktaları ise ORR, OS ve güvenlik olarak belirlenmişti. Sonuç olarak ortanca 17,1 ay takip süresinin sonunda ortanca PFS 18,3 aya 3,6 ay olarak (HR:0.21, p<0,001), Lenvatinib kolu lehine primer sonlanım noktasını karşılıyordu. 6 aylık PFS oranları Lenvatinib kolunda %77,5 iken plasebo kolunda %25,4 olarak bulunmuştu. Önceden tedavi alan hastalarda PFS 15,1 ay ve birinci basamak tedavi alan hastalarda ise 18,7 ay olarak etkinliğini koruyordu. Buna benzer şekilde PFS avantajı tüm alt gruplar için geçerliydi. Lenvatinib, BRAF veya RAS mutasyonlarından bağımsız şekilde etkinliğini koruyordu. Yanıt oranlarına bakıldığında ilaç, faz 2 verisini destekleyen şekilde 4 hastada tam yanıt olmak üzere %64,8 oranında objektif yanıt sağladığı; altı ay boyunca stabil olarak kontrol sağladığı hastalar da eklendiğinde bu oranın %80'e ulaştığı görülebilir. Plaseboya karşı yapılan tiroid kanseri çalışmalarından alışkın olduğu üzere progresyonsuz sağkalımdaki ve yanıt oranlarındaki bu etkileyici üstünlük genel sağkalıma yansımamıştı (HR:0.73). Buradaki en önemli nokta çalışmanın etik kuralları dikkate alarak çapraz geçişe izin vermesiydi. Plasebo alıp progresyon sonrasında Lenvatinib koluna çapraz geçiş yapan hastaların OS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak kaldırıldığında OS farkındaki artış istatistiksel anlama yaklaşıyordu (HR:0.62, p-0,05) (32).

SELECT çalışmasında Lenvatinib'in BRAF ve RAS mutasyonundan bağımsız etkinlik gösterdiği bildirilmişti (32). Çalışmanın genişletilmiş biyobelirteç analizinde ise yine BRAF ve RAS mutasyonlarından bağımsız olarak PFS avantajı gösterdiği bir kez daha ortaya kondu (33). Buna ek olarak hastalardan tedavi öncesi ve çalışma boyunca elde edilen kan örneklerinde bakılan sitokin ve anjiyogenik faktörler değerlendirildiğinde diğer bazı kanser türlerinde de prognostik etkisi gösterilmiş bir anjiyogeniz düzenleyicisi olan Anjiopoetin-2'nin bazal değerlendirmede düşük

olan değerlerinin Lenvatinib alan hastalarda tümör küçülmesiyle ve PFS ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Ayrıca Lenvatinib tedavisi alan hastalarda VEGF ve FGF23 değerlerinin anlamlı şekilde arttığı ve 15. günde bu belirteçlerin seviyesindeki artışın daha uzun PFS ile ilişkili olduğu gösterildi (33). Henüz TKİ tedavilerinin etkinliğini değerlendirebileceğimiz, rutin klinik pratiğin bir parçası olan bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Refrakter, diferansiye tiroid kanserlerinde SELECT çalışmasıyla alınan ve tedaviye dönük beklentileri yükselten etkinlik sonuçları, elbette belli bir yan etki profili karşılığında elde edilebilirdi. Çalışmada grade 3 ve üzeri ciddi yan etki hastaların %75,9'unda görülmüştü (32). Lenvatinib'in en önemli yan etkileri hipertansiyon (grade  $\geq$ 3, %42,9), proteinüri (grade  $\geq$ 3, %10), arteriyel tromboemboli (grade  $\geq$ 3, %2,7), venöz tromboemboli (grade  $\geq$ 3, %3,8), akut böbrek yetmezliği (grade  $\geq$ 3, %1,9), gastrointestinal fistül (grade  $\geq$ 3, %0,8), kardiyak olarak QT uzaması (grade  $\geq$ 3, %1,5) olarak bildirilmişti (32). Buna bağlı olarak tedavi verilen hastaların %14,2'sinde tedavi yan etki nedeniyle kesilmişti. Ayrıca tedavi alanların %82,4'ünde yan etki nedeniyle tedaviye ara verilmiş ve %67,8'inde doz azaltımı yapılmıştır. Her ne kadar 24 mg/gün standart doz olsa da çalışmadaki hastaların aldığı ortalama Lenvatinib dozu günde 17,2 mg olmuştur. İlacın azımsanmayacak ciddi yan etkilerinin görülme oranları ve çeşitliliği tedaviye başlarken mutlaka dikkate alınmalı, hastayla paylaşılmalı ve bir medikal onkolog tarafından dikkatli takibi ve doz ayarlaması gerekmektedir.

Lenvatinib, Şubat 2015'te RAİ dirençli diferansiye ileri evre tiroid kanserlerinin tedavisi için FDA tarafından onay almıştır. Ülkemizde henüz rutin kullanıma girmemiştir. Refrakter ileri evre diferansiye tiroid kanserlerinin birinci basamak tedavisinde kılavuzlar tarafından öncelikli olarak önerilen tedavi ajanıdır (5).

## Diğer Ajanlar

Sorafenib ve Lenvatinib gibi faz 3 çalışma sonuçlarına sahip olmadıklarından Amerika ve Avrupa kılavuzlarının öncelikli tedavi olarak önermediği, ancak tiroid kanserinde etkinliğini faz 2

çalışmalarla ortaya koymuş başka tirozin kinaz inhibitörleri de mevcuttur. Ortak noktası VEGF karşıtı etkinlikleri olan bu ajanların en önemlilerine sırasıyla değinilecektir.

**Sunitinib** çoklu hedefe sahip, oral yolla kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve VEGFR1, VEGFR2, PDGFR, c-KIT, FLT3 ve RET inhibitörüdür. Diferansiye tiroid kanserlerinde özellikle VEGFR ve RET inhibisyonu yapması nedeniyle hedef tedavi olarak denenmiştir. 2010 yılında yayınlanan faz 2 çalışmada 28 diferansiye tiroid kanserli toplam 35 metastatik, iyot-refrakter hastaya 37,5 mg/gün dozunda Sunitinib verilen çalışmada ortalama 15,5 ay izlem sonrası diferansiye tiroid kanseri olan hastaların %28'inde objektif yanıt elde edilmişti (34). Sunitinib'in 2017 yılında yayınlanan ve yine tüm histolojik alt tipleri içeren daha geniş kapsamlı başka bir faz 2 verisi (THYSU çalışması) daha mevcuttur (35). Bu çalışma 41 diferansiye, 26 medüller ve 2 anaplastik histolojide olmak üzere toplam 71 RAİ refrakter, ileri evre tiroid kanseri hastası içermektedir. Primer sonlanım noktası ORR ve sekonder sonlanım noktaları PFS, OS ve güvenlik olan çalışmada hastalara 50 mg/gün dozunda 4 hafta tedavi/2 hafta ara olacak şekilde Sunitinib tedavisi uygulandı. Non-medüller histolojide %20 ORR ve 12 haftanın üzerinde stabil yanıt hastaların %42'sinde saptanmıştı. Yine bu grupta ortalama PFS 11,9 ay ve OS 26,4 ay olarak bildirildi. İlacın grade 3 ve üzeri yan etkileri incelendiğinde sıklık sırasına göre asteni/halsizlik %26,8, el-ayak sendromu %18,3, diare %12,7, mukozit %11,3 sıklıkta görülmüştü (35).

**Axitinib** oral yolla kullanılan ve VEGF reseptörünün 1, 2 ve 3 alt gruplarını seçici olarak inhibe eden potent bir tirozin kinaz inhibitörüdür. 2008 yılında yayınlanan faz 2 verisiyle tiroid kanserinde etkinliğini göstermiştir (36). Diğer çalışmalardan farklı olarak Axitinib, refrakter ileri evre tiroid kanserlerinin histolojik olarak tüm alt tiplerini hedeflemiştir. Altmış hastanın alındığı çalışmada 45 hasta (%75) diferansiye tiroid kanseriyken 11 hasta medüller ve 2 hasta anaplastik histolojiye sahipti. Hastaların %50'si metastatik, %50'si rekürren hastalığa sahipken; %72'si önceden RAİ almış ve %15'i ise kemoterapi tedavi almış hastalardan oluşmaktaydı. Axitinib tedavisinin 2x5 mg/gün

dozunda başlandığı ve renal hücreli kanserden alışkın olduğu üzere 2x10 mg/gün dozuna kadar titre edilebildiği çalışmanın primer sonlanım noktası ORR ve sekonder sonlanım noktaları ise yanıt süresi, PFS, OS, güvenlik ve solubl VEGFR analizi olarak belirlenmişti. Hastaların %30'unda parsiyel yanıt ve %38'inde stabil yanıt sağlanmıştı. Başlığımıza konu olan diferansiye alt tiplerdeki 45 hastanın ise 14'ünde parsiyel yanıt ve 19'unda stabil yanıt elde edilmişti. Grubun ortalama PFS değeri 18,1 ay olarak bulunmuştu. Biyobelirteç analizlerine bakıldığında bazal değerlere göre VEGF değerinde 2,8 kat artış, solubl VEGF2 ve VEGF3'te ise sırasıyla %32 ve %35'lik düşüşler olması, bunun yanında solubl KIT konsantrasyonundaki daha minimal azalış kuşkusuz Axitinib'in selektif anti-VEGF özelliğini vurguluyordu ancak söz konusu potansiyel "belirteçler" yanıtı predikte eden bir özelliğe sahip değildi (36). Çalışmanın ortalama 34 ay izlem sonrasında güncellenen sağkalım verilerinde ortalama PFS 15 ay, yanıt süresi 21 ay ve OS 35 ay (diferansiye histoloji için min.-maks.: 21 ay-ulaşamadı) olarak bildirildi (37). İlacın yanıt etki profili diğer kanserlerdekine benzer şekilde hastaların %35'inde grade 3 ve üstü yan etkiye neden olmuştu ve en sık görülen grade 3 ve üstü yan etkiler sırasıyla hipertansiyon (%13), proteinüri (%8), diare (%7), kilo kaybı (%7) ve halsizlik (%5) olarak bildirildi (37). Benzer bir hasta popülasyonunda Axitinib ile yapılan ve 2014 yılında yayınlanan başka bir faz 2 çalışmayla sonuçlar konsolide edilmiş; papiller histolojide (n=28) %32 parsiyel ve %29 stabil yanıt, folliküler histolojide (n=17) %47 parsiyel ve %29 stabil yanıt elde edilmiştir (38).

**Pazopanib** diğer benzerleri gibi yine oral yolla kullanılan ve VEGFR, PDGFR ve c-KIT inhibisyonu yapan başka bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İleri evre RAİ refrakter diferansiye tiroid kanserli 39 hastanın alındığı faz 2 çalışmasının sonuçları 2010 yılında yayınlanmıştır (39). Papiller, folliküler ve Hürthle hücreli histolojiye sahip hasta sayısının sırasıyla 15, 11 ve 11 olduğu gruba Pazopanib tedavisi 800 mg/gün dozunda verilmiş ve primer sonlanım noktası radyolojik yanıt oranı olarak belirlenmiştir. Hastaların %49'unda parsiyel yanıt saptanmış, ortalama PFS 11,7 ay ve ortalama 1 yıllık OS %81 olarak bildirilmiştir. Çalışmada

Pazopanib tedavisiyle %5 ve üzerinde bir oranda bildirilmiş grade  $\geq 3$  yan etki yoktur (39).

Vandetanib ve Cabozantinib daha çok medüller tiroid kanserinde ön plana çıkmış tedaviler olmakla birlikte RAİ refrakter, diferansiyel tiroid kanserlerinde de faz 2 çalışma verilerine sahiptirler.

**Vandetanib** oral yolla kullanılan RET, VEGFR ve EGFR inhibisyonu yapan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. 2012 yılında çift-kör, randomize, plasebo kontrollü faz 2 çalışması yayınlanmıştır (40). Bu çalışmada 145 ileri evre RAİ dirençli diferansiyel tiroid kanserli hasta 1:1 oranında Vandetanib ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktasının PFS olduğu çalışmada Vandetanib standart 300 mg/gün dozunda verilmişti. Her iki kol az diferansiyel histolojiye sahip hastaların çokluğuyla (Vandetanib kolunda 29/72, %47) dikkat çekiyordu. Ortanca 18,9 ay ortanca izlem süresinden sonra ortanca PFS 11,1 aya 5,9 ay ile Vandetanib tedavisi lehineydi (HR:0,63, p=0,008). Papiller histolojide ise ortanca PFS tedavisiyle 16,2 ay olarak bildirilmişti. Foliküler veya az diferansiyel histolojide ortanca PFS 7,7 ay olarak bulunmuş ve PFS avantajı bu alt grupta 2,1 aya kadar düşmüştü. Çalışmanın ilginç yanı özellikle papiller histoloji için geçerli olan ciddi PFS avantajının, ilacın hastalığı stabil olarak kontrol edebilmesine bağlı oluşmasıydı çünkü araştırmacı değerlendirmesine göre Vandetanib kolunda görülen ORR %8, bağımsız değerlendirmeye göre ise sadece bir hastada objektif yanıt görülmüştü. Plasebo kolunda başlayan hastalardan 59 kişi progresyon sonrası Vandetanib kullanmaya başlamış ve PFS avantajı genel sağkalıma yansımamıştı. İlacın yan etki profili incelendiğinde tüm TKİ ile görülebilen kardiyak QT uzamasının, Vandetanib için klinik olarak yakın takip gerektirecek şekilde anlamlı yüksek olduğu görülebilir. Grade 3 ve üstü derecede yan etkiler sıklık sırasına göre QTc uzaması (%14), diare (%10), asteni (%7), halsizlik (%5), her ikisi de %4 sıklıkta hipokalemi ve hipokalsemi olarak bildirilmiştir (40).

**Cabozantinib** küçük molekül yapısına sahip başka bir TKİ olarak ön planda MET, VEGFR2 ve RET inhibisyonu yapar. Refrakter diferansiyel ileri evre tiroid kanserlerinde 15 hastayı içeren ve %53 parsiyel yanıt oranına ulaşılan faz 1 güvenlik

çalışmasından sonra 2017'de faz 2 çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır (41, 42). Çalışma yine ileri evre, RAİ refrakter diferansiyel tiroid kanserli hastaları içeriyordu (42). Ancak Cabozantinib'in faz 2 çalışmasının diğer çalışmalardan en belirgin farkı daha önce TKİ tedavisi almış hastalarda 2. basamak tedavide test edilmiş olmasıydı. İlacın güçlü MET inhibisyonu yapması ve VEGFR karşıtı tedavilere dirençte MET varlığının rol oynaması temel mantığı oluşturuyordu. Toplam 25 hastanın bulunduğu çalışmada bir basamak VEGFR hedefli TKİ tedavisi alan hasta oranı %84 (çoğunluğu Sorafenib) ve iki basamak TKİ alan hasta oranı %16 idi. Farklı histolojiler papiller, foliküler/Hürthle ve az diferansiyel olmak üzere sırasıyla %36, %36 ve %28 olarak temsil ediliyordu. Hastalara 60 mg/gün dozunda başlanan tedavi yan etki tolerabilitesine göre 40-80 mg/gün dozları arasında titre edilebiliyordu. Primer sonlanım noktası olan ORR %40 ve ayrıca stabil hastalık oranı ise %52 olarak saptanmıştı. Geriye kalan iki hastada (%8) ise yanıt değerlendirme klinik progresyon ve yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi yüzünden gerçekleştirilememiştir. Ortanca 22,8 ay izlem süresinden sonra ortanca PFS 12,7 ay ve OS 34,7 ay olarak bildirilmiş ve başarılı yanıt oranlarıyla uyumlu şekilde ikinci basamak ve sonrası tedavi için umut verici bir sağkalım eğrisi elde edilmiştir. Çalışmanın sadece 25 hasta içermesi dolayısıyla toksisiteyi değerlendirme gücü elbette bir faz 3 çalışma gibi değildir. Bununla birlikte Cabozantinib tıpkı diğer endikasyonlardaki çalışmalarında olduğu gibi yakın takibi ve klinik yönetimi gerektiren yan etki profiliyle yönetilmesi gereken bir ilaç olduğunu göstermiştir. Grade 3 ve üstü yan etkiler nötropeni (%12), hipofosfatemisi (%16), amilaz veya lipaz yüksekliği (%12), halsizlik (%12), kilo kaybı (%12), diare (%8), el-ayak sendromu (%8), hipertansiyon (%4) olarak bildirilmiştir (42).

### BRAF Kinaz İnhibisyonu

Ras, Raf, Mek, Erk çeşitli büyüme faktörlerinin sinyalleriyle sırasıyla aktifleşen ve sonucunda hücre proliferasyonunu, diferansiyasyonunu, apoptozisini ve sağkalımını sağlayan MAPK (*mitogen activated protein kinase*) sinyal kaskadının üyeleri olan kinazlardır. Raf izoformu olan BRAF



mutasyonu en sık olarak valin aminoasidinin glutamik asitle yer değiştirmesi (V600E) şeklinde gerçekleşir. Bu aktive edici mutasyon sonrasında MAPK yolağında aşırı aktivasyon ile onkojenik transformasyona yol açar (43).

Somatik BRAF V600E mutasyonu papiller tiroid kanserlerinde %37-50 gibi oldukça yüksek oranlarda saptanır (44). Ayrıca BRAF mutasyonunun varlığı tiroid kanserinde ekstratiroidal uzanım, tanı anında ileri evre varlığı, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı ve muhtemelen hastalık ilişkili mortalitede artış ile ilişkilidir (45, 46).

Vemurafenib ve Dabrafenib, özellikle BRAF V600E mutasyonu sonrası aktifleşen ve onkojenik transformasyona yol açan BRAF kinazın potent inhibitörleri olan iki farklı tedavi ajanıdır.

**Vemurafenib** ile 2013 yılında yayınlanan faz 1 doz belirleme çalışmasında metastatik papiller tiroid kanserli 3 hastanın birinde parsiyel diğer ikisinde stabil yanıt elde edilmiş; 11 ayı aşan PFS bildirilmiş ve BRAF mutasyonu olan tiroid kanserli hastalar için yeni bir tedavi hedefi ortaya konulmuştu (47). Ancak Vemurafenib için daha önemlisi 2016 yılında faz 2 çalışmanın yayınlanmasıyla beraber klinik aktivitesinin ortaya konulmasıyla gerçekleşti (48). Bu çalışmaya BRAF V600E mutasyonu olan, RAİ refrakter, rekürren/metastatik papiller tiroid kanseri olan 51 hasta alınmıştı. Vemurafenib tedavisinin (2x960 mg/gün) daha önce VEGFR inhibitörü almayan (kohort 1) ve alan (kohort 2) hastalara iki ayrı kohort şeklinde verildiği çalışmanın primer sonlanım noktası birinci basamak tedavi verilen Kohort 1 hastalarındaki ORR, sekonder sonlanım noktaları ise Kohort 2 için ORR, yanıt süresi, güvenlik, PFS ve OS olarak belirlenmişti. Kohort 1 (n=26) için ORR %38,5 ve stabil hastalık %57,7 olarak; Kohort 2'de (n=22) ise ORR %27,3 ve stabil hastalık %63,6 olarak bildirildi. İlaç hem birinci basamak hem daha önce anti-VEGFR tedavi alan ileri basamak hastalarda aynı şekilde etkinlik göstermiş ve her iki kohorttan birer hastada hiç yanıt alınamamıştı. Kohort 1 için ortalama PFS 18,2 ay ve ortalama yanıt süresi 16,5 ay; Kohort 2 için ise bu değerler sırasıyla 8,9 ay ve 7,4 ay olarak bildirilmişti. Vemurafenib grade 3 ve üstü yan etkileri açısından incelendiğinde Kohort 1 ve 2'de sırasıyla %65 ve %68 (n=17) olarak gözlenmiştir (48).

**Dabrafenib** ise henüz yayınlanmış faz 2 ve/veya faz 3 çalışma verisine sahip değildir. 2015 yılında yayınlanan faz 1 çalışmada BRAF V600E mutant 14 tiroid kanserli hastanın 13 tanesi daha önce RAİ tedavisi almış, 9 hasta birinci basamak tedavi olarak Dabrafenib alan ve 5 hasta daha önce sistemik tedavi almış hastalardan oluşuyordu (49). Dört hastada (%29) parsiyel yanıt, dokuz hastada (%64) stabil yanıt elde edilmiş ve ortalama PFS 11,3 ay olarak bildirilmiştir. Bunun karşılığında hepsi birer hastada olmak üzere grade 3 ve üzeri yan etkiler amilaz yüksekliği, lipaz yüksekliği, nötropenik ateş ve halsizlik olmuştur (49).

Gerek Vemurafenib gerek Dabrafenib için bir diğer önemli toksisite kutanöz skuamöz hücreli karsinom gelişimine yol açabilmeleridirki yukarıdaki küçük hasta gruplarını içeren tiroid kanseri çalışmalarının her ikisinde de birer hastada bu yan etki raporlanmıştır (48, 49).

Dabrafenib ile ilgili bir diğer ilginç çalışma sonucu 2014'te yayınlanmıştır (50). Bu çalışmaya RAİ refrakter ve BRAF V600E mutasyonu olan 10 papiller tiroid kanserli hasta alınmıştır. Hastalara Dabrafenib tedavisi 2x250 mg/gün dozunda 25 gün verildikten sonra I-131 tüm vücut taraması yapılmış ve yeni bir tutulum bölgesi gelişen hastalara tedavi 17 gün daha devam edilerek sonrasında 150 mCi I-131 tedavisi verilmiştir. Yukarıda bahsedildiği üzere daha önce de Sorafenib ile denenilen ancak hiçbir hastada yanıt alınamayan "rediferansiyasyon" stratejisi Dabrafenib tedavisiyle bu küçük grupta ümit vaat etmiştir. Altı hastada (%60) yeni tutulum bölgeleri saptanmış ve devamında bu 6 hastaya verilen RAİ tedavisiyle 2 hastada parsiyel yanıt ve diğer 4 hastada stabil hastalık elde edilmiştir. Böylece papiller tiroid kanserinde BRAF mutasyonuna bağlı olarak gelişen ve RAİ direncine katkıda bulunan sodyum-iyot taşıyıcısının *-symporter-* ekspresyonunda azalmanın hedef tedaviyle klinik olarak tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (50).

### mTOR İnhibisyonu

Hücre içi tirozin kinaz yolaklarının ana kollarından biri yukarıda bahsedilen Ras-Raf-MAP kinaz sinyal yolağı iken bir diğer ana kol ise Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) – Akt yolağıdır ve bu yolak mTOR denilen ve bir serin/treonin

kinazı olan modülatör tarafından kontrol edilir. PI3K-Akt-mTOR yolunun aşırı aktivasyonu hücre proliferasyonu, mitogenez, protein sentezi gibi onkogenik transformasyonda rolü olan faktörlerin kontrolsüz bir şekilde uyarılmasını sağlar (51). Bu yolun aşırı aktivasyonu ile sonuçlanan PI3K amplifikasyon ve mutasyonları, Ras mutasyonu, PTEN mutasyonu gibi birçok genetik bozukluk farklı kanser tiplerinde olduğu gibi tiroid kanserlerinde de gösterilmiştir (52).

**Everolimus**, oral yolla kullanılan ve mTOR yolunu inhibe eden bir ajandır. Everolimus ile yapılan biri 2013, diğeri 2016 yılında yayınlanan iki farklı faz 2 çalışmanın sonuçları mevcuttur (53, 54). Lim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid kanserinin tüm histolojik alt tiplerini içeren (diferansiyel tipler %63, medüller %22, anaplastik %15) 40 hasta alınmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olan hastalık kontrol oranı (parsiyel yanıt ve  $\geq 12$  hafta stabil yanıt verenlerin oransal toplamı) %81 olarak bulunmuş olmasına rağmen parsiyel yanıt veren sadece 2 hasta (%5) ve stabil yanıtını  $\geq 24$  hafta koruyan hastaların oranı ise %45 olarak bildirildi (53). Schneider ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 28 refrakter ileri evre diferansiyel tiroid kanserli hasta alınmıştır. Primer sonlanım noktası benzer şekilde hastalık kontrol oranı olarak belirlenmiş ancak diğeri çalışmadan farklı olarak stabil yanıtın tiroid kanserinin

yavaş döngülü doğasına uygun olarak 24 haftadan uzun sürmesi şart koşulmuştur (54). Everolimusun standart 10 mg/gün dozunda verildiği çalışmada hiç parsiyel yanıt alınamamış ve diğeri çalışmaya benzer şekilde %58 hastada  $>24$  hafta stabil yanıt sağlanmıştır.

Her iki çalışmada elde edilen yanıt oranları, yanıt süreleri ve Everolimus tedavisinin stomatit, hipertansiyon, hipokalsemi, anemi, hipofosfateminin yanında kendisine has hiperglisemi, hipertrigliseridemi, pnömonit gibi yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda sonuçların birinci basamak tedavide tercih için yeterli olmadığı ve konsolidasyona ihtiyaç duyduğu aşıkardır. Tedavilerin etkinliği **tablo 1**'de özetlenmiştir.

### Kansere Özel Hedeflerden, Hedefe Özel Kansellere: TRK İnhibisyonu

Nörotrofik Reseptör Tirozin Kinaz genleri olan NTRK1, NTRK2, NTRK3 ifadelerini TRKA, TRKB ve TRKC proteinlerini kodlayarak bulurlar. TRK kinaz ailesi ağrı, propriosepsiyon, iştah ve hafızanın düzenlenmesinde rol alırlar ve temel olarak santral sinir sisteminde etkinlik gösterirler (55). NTRK'nın özellikle karboksi-terminali ile füzyon proteini oluşturan translokasyonlar sonrasında kodladığı kimerik proteinin aşırı ekspresyonu gerçekleşmiş olur. Böylece bu füzyon, sürekli aktifleşen uyarısıyla köken aldığı dokudan

<b>Tablo 1</b> Hedeflenmiş Tedavi Ajanlarının Etkinliği					
Tedavi ajanı	Çalışma Fazı	Objektif Yanıt Oranı (%)	İzlem Süresi (ay, ortanca)	Progresyonsuz Sağkalım (ay, ortanca)	Genel Sağkalım
Sorafenib	3	12,2	16,2	10,8	HR: 0,80
Lenvatinib	3	64,8	17,1	15,1 18,7 (1. basamak)	HR: 0,73
Sunitinib	2	20	19	11,9	26,4
Axitinib	2	30	34	15	35
Pazopanib	2	49	-	11,7	1 yılda %81
Vandetanib	2	8	18,9	11,1 16,2 (papiller tip)	
Cabozantinib (2. basamak)	2	40	22,8	12,7	34,7
Vemurafenib	2	38,5	18,8	18,2	-
Dabrafenib	1	29	-	11,3	-
Larotrectinib	2	100 (n=5)	8,3	-	-

bağımsız ve “onkojen bağımlılığı” olarak isimlendirilen bir duruma yol açar. Füzyon sonrasında aşırı ekspresyonu gözlenen bu proteinlerin onkojenik etkisinin, alt tipinden bağımsız bir şekilde tüm tümörlerin yaklaşık %1’inde görülebilmesi tüm kanserler için “ortak bir hedef” ortaya koymuştur. Tiroid kanserleri ise ilginç şekilde TRK füzyonunun gösterildiği ilk kanser tiplerinden birisi olmuştur (55, 56).

**Larotrectinib**, TRK proteinlerinin her 3 alt tipini de (TRKA, TRKB, TRKC) selektif olarak inhibe eden, oral yoldan kullanılan potent bir ajandır. Yaştan ve tümör alt tipinden bağımsız olarak gerçekleştirilen faz 1-2 çalışmasının ilk sonuçları 2018’de yayınlanmış ve oldukça ümit verici olmuştur (57). Bu çalışmada hepsinin ortak özelliği NTRK füzyonunun pozitif olduğu farklı kanser tiplerine sahip 55 hastanın arasında 5 kişi tiroid kanserine sahipti. Larotrectinib tedavisinin erişkinlerde 2x100 mg/gün dozunda verildiği çalışmada tüm grupta %75-80’e varan bir ORR elde edilmiştir. Çalışmadaki beş ileri evre tiroid kanserli hastaların ise hepsinde (%100) objektif yanıt elde edilmiştir. Üstelik hastaların bir tanesinde radyolojik olarak tam yanıt (CR) elde edilmiştir. Yanıt veren diğer dört hastanın tümörlerinde RECIST kriterlerine göre kabaca %40-80 arası küçülme gerçekleşmiştir. Ortanca 8,3 aylık izlem süresinden sonra ortanca yanıt sürelerine ve PFS değerlerine ulaşamaması yanıtların uzun süreli olabileceğine dair fikir vermektedir. İlacın yanıt profili incelendiğinde grade 3 yan etkilerin oldukça az görüldüğü ve transaminaz artışı (%5), anemi (%2), nötropeni (%2), bulantı (%2) gibi yönetilebilir bir toksisite profiline sahip olduğu görülmüştür (57).

Larotrectinib, FDA tarafından NTRK füzyonu olan kanserlerin tedavisinde kullanılmak üzere Kasım 2018’de onaylanmıştır.

## Tiroid Kanseri Tedavinin Geleceği

Özellikle son bir-iki dekatta cerrahi, hormon supresyonu ve radyoaktif tedavilerle çözüm bulunamayan ileri evre hastaların sistemik tedavisinde önemli gelişmeler yaşanmış, anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Hedeflenmiş tedavilerin gelişim ivmesinde zaman zaman iniş-çıkışlar olması kaçınılmaz olsa da bir tedavi rasyoneli olarak sürekliliğini koruyacaktır. Mevcut hedefler için daha potent ajanların, toksisitesi daha az olan ajanların, farklı hedef spektrumlarını kombine eden ajanların geliştirilmesi ve belki de en önemlisi kanserle ilgili artarak devam eden moleküler keşiflerin yeni tedavi hedeflerini ortaya koyuşu durmaksızın genişleyen bir çalışma alanı yaratmıştır.

Diferansiye tiroid kanserlerinin sistemik tedavi için devam eden faz 2 ve faz 3 çalışmalarının en önemlileri **tablo 2’de** özetlenmiştir.

Bir diğer başlık henüz tiroid kanseri tedavisinde aktif rol almayan ancak günümüz itibarıyla kanser tarihinde ciddi kırılmalara yol açan immünoterapidir. Özellikle “*programmed death*” olarak adlandırılan PD-1 ve ligandı olan PD-L1 arasındaki etkileşim başta olmak üzere immün sistemden kaçış mekanizmaları geliştiren tümörlerin tedavisinde bu etkileşimi bloke ederek immün sistemin tümöre karşı fren mekanizmalarını devreden çıkararak tedavi ajanları mevcuttur. Kontrol noktası inhibitörleri olarak çevrilebilecek *checkpoint* inhibitörleri olan İpilimumab (anti-CTLA4), PD-1 inhibitörleri Nivolumab ve Pembrolizumab, PD-L1 inhibitörleri Atezolizumab, Durvalumab ve Avelumab birçok kanser tipinde kullanılmaktadır. Tiroid kanserlerinde de bu ajanların monoterapi veya kombinasyon halinde test edildiği birçok çalışma devam etmektedir.

<b>Tablo 2 Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Devam Eden Bazı Faz 2 ve 3 Çalışmalar</b>				
Çalışmanın Adı	Kodu	Fazı	İlaç	Bitiş Tarihi
Study of Anlotinib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer (ALTER01032)	NCT02586337	2 - 3	Anlotinib	Aralık 2019
Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer	NCT03048877	3	Apatinib	Aralık 2019
Donafenib in I31I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	NCT03602495	3	Donafenib	Haziran 2020
A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior VEGFR-targeted Therapy	NCT03690388	3	Cabozantinib	Aralık 2022
A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China	NCT02966093	3	Lenvatinib	Nisan 2020
A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting	NCT02041260	2	Cabozantinib	Mart 2020
Study of Everolimus and Sorafenib in Patients With Advanced Thyroid Cancer Who Progressed on Sorafenib Alone	NCT01263951	2	Everolimus + Sorafenib	Aralık 2019
Phase 2 Trial of Apatinib Mesylate in Locally Advanced/Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma	NCT03167385	2	Apatinib	Aralık 2020
Lenvatinib and Iodine Therapy in Treating Patients With Radioactive Iodine-Sensitive Differentiated Thyroid Cancer	NCT03506048	2	Lenvatinib	Ocak 2021
Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivolpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer	NCT03914300	2	Cabozantinib+ Nivolumab+ İpilimumab	Ocak 2020
Cyclophosphamide and Sirolimus for the Treatment of Metastatic, RAI-refractory, Differentiated Thyroid Cancer	NCT03099356	2	Siklofosfamid+ Sirolimus	Mayıs 2023
Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer	NCT01788982	2	Nindetanib	Ekim 2019
UPCC 36315 A Phase II Study Of Everolimus (RAD001) And Lenvatinib (E7080) In Patients With Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed on Lenvatinib Alone	NCT03139747	2	Everolimus+ Lenvatinib	Nisan 2020
Efficacy of MEK (Trametinib) and BRAFV600E (Dabrafenib) Inhibitors With Radioactive Iodine (RAI) for the Treatment of Refractory Metastatic Differentiated Thyroid Cancer	NCT03244956	2	Dabrafenib+ Trametinib+ RAI	Ağustos 2022
Study of Sulfatinib in Treating Advanced Medullary Thyroid Carcinoma and Iodine-refractory Differentiated Thyroid Carcinoma	NCT02614495	2	Sulfatinib	Temmuz 2019
Lenvatinib and Pembrolizumab in DTC	NCT02973997	2	Lenvatinib+ Pembrolizumab	Eylül 2022

(Devam ediyor)

**Tablo 2** Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Devam Eden Bazı Faz 2 ve 3 Çalışmalar

Çalışmanın Adı	Kodu	Fazı	İlaç	Bitiş Tarihi
Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer	NCT03630120	2	Lenvatinib, Sorafenib, Cabozantinib, Vandetanib	Aralık 2023
Iodine I-131 With or Without Selumetinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer	NCT02393690	2	Selumetinib+ RAİ	Ağustos 2020
Trametinib in Increasing Tumoral Iodine Incorporation in Patients With Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer	NCT02152995	2	Trametinib	?
Nivolumab Plus Ipilimumab in Thyroid Cancer	NCT03246958	2	Nivolumab+ Ipilimumab	Mart 2025
Durvalumab Plus Tremelimumab for the Treatment of Patients With Progressive, Refractory Advanced Thyroid Carcinoma -The DUTHY Trial	NCT03753919	2	Durvalumab+ Tremelimumab	Temmuz 2021

## Kaynaklar

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara, 2017.
- Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
- Amin, M.B., Edge, S., Greene, F. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition. Springer International Publishing, 2017.
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2019, 2019.
- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):191-7.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travaglini JP, 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):2892-9.
- Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):356-8.
- Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22(6):464-8.
- Harada T, Nishikawa Y, Suzuki T, Ito K, Baba S. Bleomycin treatment for cancer of the thyroid. *Am J Surg.* 1971;122(1):53-7.
- Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori.* 1990;76(5):480-3.
- Leaf AN, Wolf BC, Kirkwood JM, Haselow RE. Phase II study of etoposide (VP-16) in patients with thyroid cancer with no prior chemotherapy: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1385). *Med Oncol.* 2000;17(1):47-51.
- Gottlieb JA, Hill CS, Jr., Ibanez ML, Clark RL. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer.* 1972;30(3):848-53.
- Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer.* 1985;56(9):2155-60.
- Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, Kegel T, Dralle H, Schmoll HJ, et al. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2010;42(1):61-4.
- Hanauske AR, Dumez H, Piccart M, Yilmaz E, Graefe T, Gil T, et al. Pemetrexed combined with paclitaxel: a dose-finding study evaluating three schedules in solid tumors. *Invest New Drugs.* 2009;27(4):356-65.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumori-

- genesis. *Cell*. 1996;86(3):353-64.
18. Verheul HM, Voest EE, Schlingemann RO. Are tumours angiogenesis-dependent? *J Pathol*. 2004;202(1):5-13.
  19. Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(10):569-79.
  20. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006;580(12):2879-87.
  21. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9(6):669-76.
  22. Erdem H, Gundogdu C, Sipal S. Correlation of E-cadherin, VEGF, COX-2 expression to prognostic parameters in papillary thyroid carcinoma. *Exp Mol Pathol*. 2011;90(3):312-7.
  23. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V, Toussaint B, Bresler L, Plenat F, et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):656-8.
  24. 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;64(19):7099-109.
  25. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714-9.
  26. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1675-84.
  27. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):575-82.
  28. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):923-31.
  29. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-28.
  30. Boss DS, Glen H, Beijnen JH, Keesen M, Morrison R, Tait B, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1598-604.
  31. 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;121(16):2749-56.
  32. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30.
  33. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, Habra MA, Kiyota N, Paschke R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer*. 2017;75:213-21.
  34. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5260-8.
  35. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Caron P, Doussau A, Do Cao C, Asselineau J, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer*. 2017;76:110-7.
  36. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4708-13.
  37. Cohen EE, Tortorici M, Kim S, Ingrosso A, Pithavala YK, Bycott P. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(6):1261-70.
  38. Locati LD, Licitra L, Agate L, Ou SH, Boucher A, Jarzab B, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer*. 2014;120(17):2694-703.
  39. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Meneff ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):962-72.
  40. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905.
  41. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, Ferguson KC, Sherman SI. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(10):1508-14.
  42. Cabanillas ME, Souza JAd, Geysler S, Wirth LJ, Meneff ME, Liu SV, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(29):3315-21.
  43. Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activa-

- ted protein kinase cascade for the treatment of cancer. *Oncogene*. 2007;26(22):3291-310.
44. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(2):245-62.
  45. 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;90(12):6373-9.
  46. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309(14):1493-501.
  47. Kim KB, Cabanillas ME, Lazar AJ, Williams MD, Sanders DL, Ilagan JL, et al. Clinical responses to vemurafenib in patients with metastatic papillary thyroid cancer harboring BRAF(V600E) mutation. *Thyroid*. 2013;23(10):1277-83.
  48. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, 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;17(9):1272-82.
  49. Falchook GS, Millward M, Hong D, Naing A, Piha-Paul S, Wagüespack SG, et al. BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(1):71-7.
  50. 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):1028-35.
  51. Hall MN. mTOR-what does it do? *Transplant Proc*. 2008;40(10 Suppl):S5-8.
  52. Liu D, Hou P, Liu Z, Wu G, Xing M. Genetic alterations in the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway confer sensitivity of thyroid cancer cells to therapeutic targeting of Akt and mammalian target of rapamycin. *Cancer Res*. 2009;69(18):7311-9.
  53. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, Hong YK, Kim H, Chung WY, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3089-94.
  54. Schneider TC, de Wit D, Links TP, van Erp NP, van der Hoeven JJ, Gelderblom H, et al. Everolimus in Patients With Advanced Follicular-Derived Thyroid Cancer: Results of a Phase II Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):698-707.
  55. Chao MV. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4(4):299-309.
  56. Russell JP, Powell DJ, Cunnane M, Greco A, Portella G, Santoro M, et al. The TRK-T1 fusion protein induces neoplastic transformation of thyroid epithelium. *Oncogene*. 2000;19(50):5729-35.
  57. 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):731-9.

## Tiroid Kanserlerinde Eksternal Radyoterapi

- Prof. Dr. Yılmaz TEZCAN
- Dr. Öğrt. Üyesi Süheyla AYTAÇ ARSLAN

### Özet

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitelerdir. Kadınlarda daha sık görülür ve mortalite erkeklerde daha yüksektir. Dünyada kadınlar arasında görülen en sık sekizinci kanser türüdür ve 45 yaşın altındaki kadınlar arasında da en yaygın üçüncü kanser türüdür.

Tiroid kanserlerinin %90'ı folliküler epitelden kaynaklanır ve iyi diferansiye (Papiller, Folliküler, Hürthle), kötü diferansiye (Anaplastik) ve Medüller olmak üzere üç tipte sınıflandırılırlar. En sık papiller tiroid kanserleri görülür. Klinik olarak çoğu vaka asemptomatiktir ve tesadüfen tanı konulur. Tiroid kanserlerinin temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda adjuvan olarak öncelikle radyoaktif iyot (RAI) tedavisi uygulanır, ek olarak radyoterapi (RT) uygulanabilir.

Tiroid kanserlerinde Eksternal radyoterapi (EBRT) adjuvan, primer veya palyatif amaçla ve üç boyutlu konformal radyoterapi (3-BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART-IMRT), Volumetrik ark tedavisi (V-MAT), Tomoterapi (Helikal YART-IMRT), SBRT (Stereotaktik Vücut Radyoterapisi) ve SRS (Stereotaktik Radyocerrahi) gibi tekniklerle uygulanmaktadır.

Lokalize diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde ana tedavi modaliteleri cerrahi, RAI tedavisi ve TSH baskılama tedavileridir. Bu hasta grubunda EBRT'nin değerlendirildiği kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamaktadır. Retrospektif serilerin verilerine dayanarak ana tedavi modalitelerinin uygulanmadığı hastalarda primer tedavi olarak, mikroskopik rezidü hastalığı ya da nüks riski yüksek olan seçilmiş olgularda adjuvan tedavi olarak, nüks hastalarda salvaj cerrahi ve RAI tedavileri uygulanıyorsa kurtarma tedavisi olarak EBRT uygulanabilir. Kılavuzlarda nüks hastalığa yaklaşımda EBRT, RAI tedavisine refrakter ve ek cerrahinin etkili olmayacağı hastalarda önerilmektedir.

Sonuç olarak, EBRT tiroid kanserlerinin tedavisinde histopatolojik tipe göre farklı şemalarda uygulanabilir, bununla birlikte hastanın tedavi şemasının başlangıçta multidisipliner yaklaşımla belirlenmesi gerekmektedir.



## Giriş

Tiroid bezinin en önemli fizyolojik görevi büyüme, gelişme ve metabolik olaylarda çok önemli rol oynayan tiroid hormonlarını üretmektir. Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin malignitelerdir. Kadınlarda daha sık görülür ve mortalite erkeklerde daha yüksektir. Dünyada kadınlar arasında görülen en sık sekizinci kanser türüdür ve 45 yaşın altındaki kadınlar arasında da en yaygın üçüncü kanser türüdür (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen beşinci kanser iken, erkekler arasında kanser tanısı almış olan altıncı kanser türü olup, 2002-2011 yılları arasında kadın ve erkekler için yıllık yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları 100.000'de 19,4 ve 6,6'dır (2). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında tahmini tiroid kanseri tanısı alacak olan kanser vaka sayısı 53,990, bunların 40,900'ü kadın, 13,090'ı erkek iken, her iki cinsiyette de toplam 2,060'nın öleceği tahmin edilmektedir (3).

Türkiye'de tiroid kanserleri 2002 yılında 100 binde 0,5 iken, 2015 yılında 100 binde 6,0 olmuştur ve ülkemizde en sık görülen kanserler arasında 9. sıradadır. 2015 sağlık istatistikleri yılına göre, kadınlarda meme kanserinden sonra tiroid kanseri 2. sırada yer alırken (%12,1), erkeklerde en sık görülen 10. kanser türü içerisinde tiroid kanserleri 9. sırada yer almıştır (%2,7) (4).

Tiroid kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle çocukluk çağında iyonizan radyasyona maruz kalma bilinen en önemli faktörken, obezite, sigara, seks steroid hormonlarına maruz kalma, bazı çevresel kirleticiler, ultraviyole radyasyon, kimyasal maruz kalma, fiziksel aktivitenin azlığı ve genetik yatkınlık gibi etkenler önemli rol oynamaktadır (1).

Tiroid kanserlerinin (ICD-10 kod C73.9) %90'ı folliküler epitelden orjin alır, iyi diferansiye (Papiller, Folliküler, Hürthle), kötü diferansiye (Anaplastik) ve Medüller olmak üzere üç tipte sınıflandırılırlar. En sık papiller tiroid kanserleri görülür. Klinik olarak çoğu vaka asemptomatiktir ve tesadüfen tanı konulur. Baş-boyun kanserlerinde olduğu gibi radyoterapi açısından tümör volümünü tanımlarken, yayılım yolları açısından boyun lenf nodları ve kritik organların

tanımlanması çok önemlidir. Tiroid bezi boynun ön kısmında 15-20 gram ağırlığında ve kelebeğe benzer iki lobtan oluşur. Trakeanın önünde, larenksin hemen altında, C5-T1 vertebralar arasında uzanır ve baş-boyun bölgesini besleyen zengin bir arter, ven ve lenfatik ağa sahiptir. Tiroid kanserlerinde en sık tutulan boyun lenfatik seviye santral (en sık level-6) ve lateral boyun lenf nodlarıdır. Lateral boyun lenfatiklerinden de en sık tutulan seviye level-III ve IV iken level-II ve V tutulumu sık değildir (5, 6). Bu açıdan radyoterapi planlamalarında anatomik lokalizasyon, lenf nodlarının dağılımı ve komşu organlarla ilişkileri çok önemlidir.

Tiroid kanserlerinde uzak metastazlar sıklıkla akciğer, kemik, santral sinir sistemi ve yumşak dokularda görülmektedir. Çoğu kez klinik bulgu ve semptom vermez, ancak tümörün histopatolojik özelliği, lenf nodu ve uzak metastaz yapısı yapmasına göre farklılıklar gösterebilir. Lokalize hastalıkta ağrı, yutma güçlüğü, ses değişiklikleri olabileceği gibi, yaygın hastalıkta ve metastazlara bağlı olarak vena kava superior sendromuna (VCSS) kadar giden semptomlarla birlikte, kemik ağrıları, nefes darlığı ve nörolojik bulgularla seyredebilir.

Tiroid kanserlerinde evreleme için AJCC/TNM evreleme sisteminin 8. baskısı kullanılmaktadır (7). Ayrıca çeşitli grupların tanımladığı farklı risk sınıflamaları bulunmaktadır. Bu prognostik skorlama sistemlerinden AGES sistemi (yaş, grade, tümörün yaygınlığı ve boyut), AMES sistemi (yaş, metastaz, tümörün yaygınlığı ve boyut) ve MACIS sistemi (metastaz, yaş, rezeksiyonun tamlığı, invazyon ve boyut) mortalite oranlarını saptamakta önemlidir (8).

Tiroid kanserlerinin temel tedavisi cerrahidir. Cerrahi sonrası yüksek riskli hastalarda adjuvan olarak öncelikle radioaktif iyot (RAI) tedavisi uygulanır, ek olarak radyoterapi (RT) uygulanabilir.

## Tiroid Kanserlerinde Eksternal Radyoterapi

Tiroid kanserlerinde Eksternal radyoterapi (EBRT) adjuvan, primer veya palyatif amaçla ve üç boyutlu konformal radyoterapi (3-BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART-IMRT), Volumetrik

ark tedavisi (V-MAT), Tomoterapi (Helikal YART-IMRT), SBRT (Stereotaktik Vücut Radyoterapisi) ve SRS (Stereotaktik Radyocerrahi) gibi tekniklerle uygulanmaktadır.

## Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Eksternal Radyoterapi

Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde ilk amaç, primer tümör ve tutulu lenf nodlarının diseksiyonuyla birlikte tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektir.

Hastanın ilk başta doğru evrelendirilmesi ve cerrahi sonrası risk grubunun doğru belirlenmesi uygulanacak adjuvan tedavi seçiminde kritik rol oynamaktadır (9, 10).

Diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde EBRT'nin yeri kısıtlıdır. Cerrahi sonrası uygulanan RAI tedavisi ablatif, ve adjuvan tedavi şeklinde olabilmektedir. TSH baskılama tedavileriyle sağlanan yüksek kontrol oranları ve bu hasta grubunda EBRT ile yapılmış kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmaların bulunmayışı, primer ve adjuvan tedavide yerini kısıtlı hale getirmiştir. EBRT'nin bu hastalarda endikasyonlarını belirlemede ışık tutacak randomize çalışma yoktur ve farklı merkezlerin ve kılavuzların önerileri kısmi farklılıklar göstermektedir. Genel olarak ana tedavi modalitelerinin uygulanmadığı hastalarda (yeterli cerrahi yapılamayan, RAI tedavisine refrakter hasta grubu gibi), farklı kılavuzlara göre yüksek riskli hasta grubunda ve palyatif tedavinin gerektiği hastalarda EBRT'ye başvurulmaktadır (9-13).

Retrospektif çalışmaları incelediğimizde, çalışmaların çoğu cerrahi tedavinin yapılamadığı, hastalığın lokal tutulumu nedeniyle yeterli cerrahi tedavinin uygulanamayacağı ve inkomplet rezeksiyon uygulanmış hastalarda EBRT sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar oluşturmaktadır. Bu çalışmaların retrospektif olması ve hasta seçiminin kötü risk faktörleri içeren ya da ana tedavi modalitelerine yanıt alınamayan hastalardan oluşması çalışmaları değerlendirirken göz önünde bulundurulmalıdır. Yine akılda tutulması gereken önemli bir nokta da çalışmaların çoğunda eski EBRT teknikleri ve radyoterapi şemalarının yer alıyor olmasıdır.

Wu ve arkadaşlarının 90'lı yıllarda yaptıkları çalışmalarında diferansiye tiroid kanserlerinde EBRT'nin rolü değerlendirilmiştir. Bu amaçla retrospektif olarak 405 hastanın verileri değerlendirilmiş, hastalar cerrahi olarak tam rezeksiyon uygulanabilmesi ve EBRT tedavisi almalarına göre gruplandırılmıştır. Tam rezeksiyon uygulanan hasta grubuna bakıldığında EBRT uygulanmayan kolda 5 yıllık sağkalım %92 iken, EBRT uygulanan kolda %78 olarak raporlanmış ve EBRT'nin bu hasta grubunda sağkalıma katkısı gösterilememiştir. Bununla birlikte inkomplet rezeksiyon yapılan 108 hastadan EBRT uygulanan (n=51) ve uygulanmayan (n=57) hastaların 5 yıllık sağkalım farkına bakıldığında, EBRT'nin sağkalıma katkısı gösterilmiştir (%70 vs %33 p<0,05). Yine bu çalışmada EBRT'nin iyi diferansiye tümörlerde daha etkin olduğu vurgulanmıştır (14).

RAI tedavisinin de tedavi şemasında yer aldığı papiller tiroid kanserli hastaların değerlendirildiği başka bir tek merkezli çalışmada, 842 hastanın 10 yıllık takip sonuçları rapor edilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar EBRT'nin özellikle postoperatif rezidü hastalığı olan hastalarda lokal kontrolü arttırdığını bildirmişlerdir (15). Yalnızca büyük rezidüsü olan yada cerrahi olarak rezeksiyon uygulanamayan 66 hastanın değerlendirildiği güncel bir diğer çalışmada ise genel sağkalım 42 ay ve lokal progresyonsuz sağkalım (LPS) %77,3 olarak rapor edilmiş, az differansiye olgularda LPS daha iyi iken uzak metastazsız sağkalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir (16).

Mikroskobik rezidü hastalığı olan hasta grubunda EBRT'nin yerini inceleyen spesifik çalışma olmamakla birlikte, bu hasta grubunun da değerlendirildiği çalışmaların subgroup analizlerinde EBRT'nin lokal kontrole katkı sağladığı gösterilmiştir (17, 18).

Tiroid kanserine yaklaşımda tedavi başında ya da cerrahi sonrası hastaların rekürrens ve sağkalımını öngörmek için birçok farklı risk sınıflama sistemi oluşturulmuştur. Bunlardan cerrahi sonrası risk grubunu belirlemede kullanılan iki güncel kılavuzun yüksek riskli hastalık sınıflaması tablo 1'de özetlenmiştir (13, 19). Genel olarak kabul edilen risk faktörleri ileri yaş, büyük tümör boyutu ve ekstratiroidal uzanımdır. Özellikle ileri yaş ve ekstratiroidal uzanım birlikteliği lokal rekürrens

riskini arttırmaktadır (20). Ortak bir tanımlamanın olmaması ve çalışılan hasta gruplarının farklı olması EBRT'nin bu hastalarda faydasının değerlendirilmesini daha da güçleştirmektedir.

**Tablo 1** Farklı Kılavuzlarda Yüksek Riskli Hasta Tanımlaması

American Thyroid Association (13)	British Thyroid Association (19)
1. Makroskobik tümör	1. İleri yaş
2. İnvazyonu varlığı	2. Erkek cinsiyet
3. Cerrahi sonrası büyük rezidü varlığı	3. Az differansiye hastalık
4. Uzak metastaz varlığı	4. Tümör boyutu
5. Postoperatif bakılan serum TG düzeyinin uzak metastazı düşündürmesi	5. Ekstratiroidal invazyon varlığı
6. En büyük boyutta $\geq 3$ cm metastatik lenf nodu olan patolojik N1 varlığı	
7. Kapsamlı vasküler invazyonu olan foliküler tiroid kanseri ( $> 4$ vasküler invazyon odağı)	

Retrospektif seriler içerisinde hasta seçimi açısından en homojen hasta grubu olarak değerlendirilebilecek çalışma Farahati ve arkadaşlarının yaptığı patolojik T4 olarak evrelendirilen 238 diferansiye tiroid kanseri hastasının geriye yönelik değerlendirildiği ve RAI sonrası evrelemede metastazı olmayan 169 hastanın EBRT sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmadır. Hastaların 70'ine standart tedavi (total tiroidektomi, radyasyon ablasyon tedavisi ve levotiroksinle TSH baskılanması), kalan 99'una da standart tedaviye ek olarak boyun bölgesine 50-60 Gy EBRT uygulanmıştır. Lokal ve uzak başarısızlığa kadar geçen zaman için papiller (PTK) ve folliküler (FTK) tiroid kanserli hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde EBRT'nin yalnızca PTK kolunda fayda sağladığı, daha ileri analizde ise PTK hastalarından da LN tutulumu olan hastalarda belirgin fayda sağladığı gösterilmiştir (21). PTK'da postoperatif olarak bölgesel metastaz, lokal nüks ve uzak metastaz olmak üzere 3 tip tümör nüksü görülebilir.

Prognostik faktörlerin ve tedaviye bağlı etkilerin değerlendirildiği 729 hasta ve 11,3 yıllık takip süresi olan çalışmada  $>60$  yaş, ekstratiroid uzanımı olmakla birlikte büyük rezidü hastalığı olmayan vakalarda adjuvan EBRT ile nedene özgü sağkalım (NÖS) ve lokal nüksüz sağkalım oranlarında (LNS) fayda sağlandığı gösterilmiştir (10 yıllık NÖS %81 vs. %64,6,  $p=0.04$  ve 1 yıllık LNS %86,4 vs. %65,7,  $p=0.01$ ) (22).

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda gelişen nüks hastalık tedavisinde EBRT'nin yeri yine çalışmalarda subgroup analizleri şeklinde değerlendirilmiştir. Kılavuzlarda nüks hastalığa yaklaşımda EBRT, RAI tedavisine refrakter ve ek cerrahinin etkili olmayacağı hastalarda önerilmektedir (12). Özellikle YART-IMRT gibi gelişmiş radyoterapi teknikleri ile rezeke edilemeyen nüks hastalıkta fayda sağlanabilir (13). MD Anderson'da yapılan bir çalışmada, hastaların %58'ini nüks nedeniyle EBRT uygulanan hastalar oluşturmaktadır. Bu çalışmada uygulanan medyan EBRT dozu 60 Gy (56-66 Gy)'dir ve vakaların %44'üne YART-IMRT uygulanmıştır. Çalışmada 4 yıllık bölgesel başarısızlık oranı %79, hastalığa özgü spesifik sağkalım %76 ve genel sağkalım %73 olarak rapor edilmiştir. YART-IMRT'in sağkalım üzerine etkisi gösterilememekle birlikte ciddi geç toksisite sıklığında azalma sağladığı bildirilmiştir (%12 vs %2) (17).

Farklı klavuzların EBRT için tanımladıkları endikasyonlar **tablo 2**'de özetlenmiştir.

Özet olarak lokalize diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde ana tedavi modaliteleri cerrahi, RAI tedavisi ve TSH baskılama tedavileri yer almaktadır. Retrospektif serilerin verilerine dayanarak ana tedavi modalitelerinin uygulanmadığı hastalarda primer tedavi olarak, mikroskopik rezidü hastalığı yada nüks riski yüksek olan seçilmiş olgularda adjuvan tedavi olarak, nüks hastalarda salvaj cerrahi ve RAI tedavileri uygulanamıyorsa kurtarma tedavisi olarak EBRT uygulanabilir. Hastanın tedavi şemasının başlangıçta multidisipliner yaklaşımla belirlenmesi gerekmektedir.

**Tablo 2** Diferansiye Tiroid Kanserlerinde EBRT Endikasyonları

Yaş	Florida Üniversitesi klavuzu (23)	Amerikan Tiroid Derneği klavuzu(13)	NCCN klavuzu (9)
Yaş ≤ 18 y	Ağrılı metastaz veya diğer tedavilere cevap vermeyen büyüyen bir tümör sonucu olası normal doku hasarı varsa EBRT uygulanabilir.	Çocuklara özgü klavuz yok	Çocuklara özgü klavuz yok
Yaş > 18 y Görünür, anrezektabil boyun hastalığı	Kabul edilebilir morbitite ile birlikte gros tümörün cerrahi ile çıkarılmadığı çoğu durumda EBRT uygulanabilir, fakat genç hastalarda EBRT artmış yan etki riski nedeniyle yaş açısından bir faktördür, <2 cm <sup>3</sup> den küçük tümörlü, boyunda anrezektabil rezidüel tümörü olan < 55 yaş hastalar eğer I-131 naive ise EBRT uygulanmadan genellikle I-131 ile tedavi edilir. Eğer I-131 küratif olacaksa ve Tg yüksekliği hastalığın tek işareti ise EBRT önerilmiyor.	Özellikle uzak metastazı olmayan Anrezektabil hastalıkta lokorejional nüks açısından EBRT önerilir.	Anrezektabil ve/veya hayati organları tehdit eden gros hastalıkta EBRT düşünülür.
Yaş > 18 y Tiroidektomi sonrası adjuvan tedavi	T4 tümör, ekstensif ekstra nodal yayılımı olan lenf nod tutulumunda EBRT önerilir, fakat yaş önemli bir faktördür. Mikroskopik rezidüel tümör için risk faktörleri olan <55 yaş hastalarda sıklıkla adjuvan EBRT önerilmez. Eğer I-131 küratif olacaksa ve Tg yüksekliği hastalığın tek işareti ise EBRT önerilmez.	Tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılmasından sonra hastalarda rutin adjuvan boyuna EBRT uygulamasının bir rolü yoktur.	Anrezektabil hastalık yoksa öneri yoktur.
Yaş > 18 y gros total rezeksiyon sonrası ilk tedaviyi takiben nüks	Tiroidektomi sonrası adjuvan EBRT ile aynı.	Anrezektabil hastalık yoksa öneri yoktur.	Anrezektabil hastalık yoksa öneri yoktur.

## Medüller Tiroid Kanserlerinde Eksternal Radyoterapi

Medüller tiroid kanseri (MTK) köken aldığı hücre tipi ve tedavisinde kullanılabilen ajanlar açısından diferansiye tiroid kanserlerinden oldukça farklılık göstermektedir. MTK'de daha önceden diğer bölümlerde bahsedilen yaş, kadın cinsiyet, vasküler invazyon varlığı, kalsitonin immünoreaktivitesi, amyloid boyanması, postoperatif gros rezidüel hastalığın varlığı ve anormal postoperatif kalsitonin seviyesi çok önemli prognostik faktörlerdir.

MTK'de multisentrik, bilateral ve lenf nod metastazı riski yüksek olduğu için cerrahi yaklaşım olarak total tiroidektomiye ilave santral lenf nod kompartmanı ve lateral boyun diseksiyonunun uygulanması önemlidir. Yine hastalığın herediter yönü, sıklığının diğer tiroid kanseri türlerine göre daha az olması ve kanıt düzeyi yüksek çalışmaların bulunmaması tedavi yaklaşımının merkezlerin deneyimleri doğrultusunda farklılıklar göstermesine neden olmaktadır. Bununla birlikte tedavide amaç diğer histolojik alt tiplerde olduğu gibi hastalığın ve nodal tutulu alanlarının cerrahi

olarak tam rezeksiyonudur (9, 24, 25). Hastalığın doğası gereği RAI tutmaması adjuvan tedavi seçeneğini daha kısıtlı hale getirmektedir.

EBRT'nin MTK tedavisinde yerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmalara bakacak olursak, özellikle büyük rezidü olan olgularda lokal kontrol sağlama başarısı maalesef düşüktür. Sınırlı sayıda MTK'li hastaların değerlendirildiği eski retrospektif çalışmalarda uzun dönem sağkalım oranları %20-25 civarındadır (26, 27). Kanıtlanmış ve etkinliği gösterilmiş yeterli bir adjuvan tedavi olmaması nedeniyle tedavide primer amaç tümörün ve lenf nodlarının tam rezeksiyonu olmalıdır.

Adjuvan tedavide EBRT'nin rolünün değerlendirildiği veritabanı bazlı çalışmada 534 MTK hastasının tedavi, hastalık ve sağkalım verileri analiz edilmiştir. Hastaların %12,3'üne (n=66) EBRT ile adjuvan tedavi uygulanmıştır. Lenf nodu tutulumu olanlara yönelik yapılan tek değişkenli analizde sağkalım faydası gösterilirken, çok değişkenli analizde aynı fayda gösterilememiştir (28).

Retrospektif bu çalışmalarda sağkalım faydası gösterilememekle birlikte bazı çalışmalarda, nüks açısından yüksek riskli kabul edilen hastalarda, adjuvan EBRT ile lokal progresyonsuz sağkalımda iyileşme rapor edilmiştir. Call ve arkadaşlarının adjuvan yada palyatif amaçla EBRT uygulanan 17 MTK hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, adjuvan EBRT ile kalıcı lokal hastalık kontrolünü sağladıklarını ve buradan da yola çıkarak lokal nüks açısından yüksek riskli hastalarda da EBRT ile lokal kontrol sağlanabileceğini raporlamışlardır (29).

Yine Brierley ve arkadaşlarının çalışmasında da lokal nüks açısından yüksek riskli hasta grubunda (makroskobik yada mikroskobik rezidü hastalık, ekstraparadülar yayılım, nodal hastalık varlığı) EBRT ile daha iyi lokal progresyonsuz sağkalım (10 yılda %86 vs %52) bildirilmiştir (20). Daha güncel bir çalışmada evre-IV MTK hastalarında EBRT ile 5 yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %87 olarak raporlanmıştır (28).

Özetle MTK hastalarında EBRT, rezeke edilemeyen lokal ileri hastalıkta, cerrahi sonrası nüks beklenen büyük ekstraparadülar uzanımı olan vakalarda, cerrahi marjini pozitif olanlarda, servikal ve mediastinal lenf nod tutulumu, T3 veya

T4 hastalık ve ekstra nodal yayılım durumlarında uygulanmaktadır. Bununla birlikte elde edilen başarı oranları bu hasta grubunda differansiye tiroid kanserine oranla daha düşüktür.

## Anaplastik Tiroid Kanselerinde Eksternal Radyoterapi

Boyunda hızlı büyüyen kitle ve buna bağlı gelişen ses kısıklığı, dispne, disfaji ve ağrı gibi klinik semptomlarla seyreden anaplastik tiroid kanseri (ATK) tüm tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmakla birlikte prognozu en kötü seyreden tiroid kanseridir. Sağkalım nadiren 1 yıldır. Tanı anında vakaların yüksek oranda metastatik olduğu bildirilmiştir (%30-50) (31-33). Hastalığın hızlı progresyonu ve tanı anında sıklıkla ekstraparadülar uzanımına seyrediyor olması radikal cerrahi şansını da oldukça azaltmaktadır.

ATK'nin tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilen tedavi şeması henüz yoktur. Güncel tedavi şemalarıyla elde edilen sağkalım oranları evre-I-VA hastalıkta 11 ay civarındadır (33).

RAI tutmaması ve cerrahinin çoğu hastada yapılamıyor olması EBRT'yi ATK tedavisinde önemli kılmaktadır. Ancak ATK oldukça agresif ve radyorezistan tümörlerdir, bu nedenle ATK'de en önemli yaklaşım, boyundaki lokalize hastalığın yok edilmesi, trakea, özefagus ve nörovasküler yapıların korunması ve metastatik hastalığın kontrolünü içermelidir.

SEER veri tabanının evre IVB tiroid kanserlerinin tedavisiyle ilgili analizinde cerrahi sonrası adjuvan EBRT tedavisiyle kısa dönem sağkalımda artış sağlandığı gösterilmiştir (34). ATK tedavisinde EBRT ile başarı oranını arttırmak için farklı fraksiyonasyon ve doz şemaları çalışılmaktadır.

ATK tedavisinde hızlı nötron radyoterapisi (Fast neutron radiation therapy-FNRT) bir tedavi seçeneği olarak lokal kontrolü ve sağkalımı arttırabilir (35).

ATK'nin hızlı büyüme paterni ve radyoresiztan tümörler olması nedeniyle EBRT çalışmaları akselere ve hiperfraksiyone rejimlere yönlendirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının retrospektif analizinde hiperfraksiyone rejimle sağkalımda artma eğilimi gösterilmekle birlikte istatistiksel anlamlı

fark bulunamamıştır. Bu çalışmada hiperfraksiyone rejim olarak 1,5 Gy fraksiyon dozundan günde 2 fraksiyon uygulanarak toplamda 60 Gy tedavi uygulanmıştır. Hiperfraksiyone rejimin değerlendirildiği faz II başka bir çalışmada 17 hasta değerlendirilmiş, 3 hastada tam yanıt, 5 hastada stabil hastalık sağlanırken, 10 hastada ciddi özefajit gelişimi bildirilmiştir (36). Teknik gelişmeler ve YART-IMRT tekniğinin kullanılması ile daha yüksek dozlarla tedavi başarısında artış hedeflenmiştir. He ve arkadaşlarının çalışmalarında lokal kontrol oranlarında yüksek dozla artış sağlandığı bildirilmiştir (37).

Hiperfraksinyasyon ya da daha yüksek dozlarla lokal kontrol oranlarında artış sağlanmakla birlikte, beraberinde getirdiği toksisite nedeniyle kısa sağkalım beklentisi olan hasta grubunda dikkatli yaklaşılmalıdır. Kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi de yine başarı oranını yükseltmek için kullanılmaktadır. Bu konuda ilk çalışmalar doksorubisin ile yapılmıştır (38, 39). Swaak-Kragten ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, 30 ATK olguya cerrahi sonrası adjuvan doksorubisin ile eşzamanlı EBRT uygulamışlar ve 1 yıllık sağkalımın %9'dan %23'e çıktığını rapor etmişlerdir (40). Yeni çalışmalarda ise radyoduyarlayıcı olarak platin ve taksan bazlı kemoterapötik ajanlar (41, 42) ve hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) kullanılmaktadır.

Güncel kılavuzlar ATK tedavisinde R0/R1 rezeksiyon uygulanması durumunda, adjuvan radyoterapi (YART) ile eşzamanlı kemoterapiyi önermektedir. Başta rezeke edilemeyecek hastalığı olan sınırlı hasta grubunda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası hastanın tekrar cerrahi açıdan değerlendirilmesi önerilmektedir (9, 13). Tedavi kararı verirken hastalığın yayılım durumu, üst solunum yollarına bası etkisi, beklenen yaşam süresi ve hastaya bağlı faktörler mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve tedavi ile ilişkili toksisiteler değerlendirilerek tedavi seçimi yapılmalıdır.

ATK'de RT dozları standart değildir, ancak akselere ve hiperfraksiyone şemalar tercih edilmelidir. Dozlar 40-60 Gy/akselere fraksiyonlar, 57,6 Gy/1,6 Gy/günde 2 fraksiyonda hiperfraksiyone veya konvansiyonel olarak 70 Gy/63 Gy/56 Gy 35 fraksiyonda uygulanabilir (43).

## Palyatif Tedavide EBRT

Tiroid kanserlerinde en sık uzak metastazlar akciğer, kemik, santral sinir sistemi ve yumşak dokulara görülmektedir. Metastazlara bağlı semptom ve bulguların varlığı EBRT açısından önemlidir. Metastatik hastalığa yaklaşımda tümör histolojisi, tutulan organ, tümör yükü ve hastalığın RAI tutup tutmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Diffüz akciğer tutulumu olan differansiye tiroid kanserli vakalarda, RAI tedavisi ile sonuç alınabilmektedir (44). RAI dirençli, tümör yükü fazla yada semptomatik olması nedeniyle hızlı cevap istenen akciğer metastazlı hastalarda EBRT ile tedavi uygulanabilir.

Kemik metastazlarında RAI ile başarı oranları daha düşüktür (44, 45). Özellikle soliter kemik metastazlarında cerrahi ve radyoterapi uygulanmalıdır. Kemik metastazlarının ağırlık taşıyan kemiklerde bulunma durumu, eşlik eden yumuşak doku komponenti varlığı, ağrı semptomlarının varlığı gibi faktörler de göz önünde bulundurularak tedavi şeması seçilmelidir. Palyatif amaçla uygulanan doz şemaları, 8 Gy/1 fraksiyon, 20 Gy/5 fraksiyon, 30 Gy/10 fraksiyon, 37.5 Gy/15 fraksiyon ve 40 Gy/20 fraksiyon şeklindedir (43).

## Radyoterapi Tekniği ve Zamanlaması

Tiroid kanseri tedavisinde EBRT için kullanılacak doz şemaları ve hacim tanımları farklılık gösterebilir. Tiroid kanserli hastaların EBRT planlaması için öncelikle hastaların immobilizasyonu amacıyla BT-Simülasyon (Bilgisayarlı Tomografi) esnasında baş-boyun maskelerinin kullanılması gerekmektedir (Resim 1). BT çekimlerinin 2-5 mm aralıklarla yapılarak, gerektiğinde hedef hacimlerin, damarların, normal çevre dokuların ayırımında, İV kontrast madde verilmesi planlama aşamasında oldukça faydalıdır. Ancak 3 ay içerisinde RAI tedavisi uygulanacaksa İV kontrast uygulaması bu hastalarda kontrendikedir.

Ayrıca tiroid glandı, tümör yatağı, tutulu lenf nodları, rezidü hastalık bölgelerini ve korumak istediğimiz kritik organ ve dokuların konturlanmasında 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET-BT ve MRI görüntüleri ile elde edilen fizyon görüntüleri klinisyene oldukça kolaylıklar sağlamaktadır.



**Resim 1:** BT simülasyonu için baş-boyun maskesi.

Tiroid kanserlerinde YART-IMRT, V-MAT, Tomoterapi (Helikal YART-IMRT), SBRT ve SRS gibi EBRT teknikleri ile çevre doku ve riskli organlar üzerindeki toksisite oranları düşük tutularak ve daha yüksek tedavi dozları ile cevap oranları artırılabilir (Resim 2).

Tiroid kanserleri histopatolojik tipine göre başta lenf nodları olmak üzere, en sık uzak metastazları akciğer ve kemiğe olmaktadır. Palyatif hastalarda hedef volüm tanımlaması yalnızca gross kitleye ve tutulu alanlara güvenlik sınırı verilerek oluşturulan hacmi içermektedir. EBRT Palyatif hastalarda 3-BKRT, YART-IMRT, SBRT veya SRS olarak uygulanabilir.



**Resim 2:** Tomoterapi Radixact®.

Lokal ileri hastalık veya nüks hastalıkta EBRT primer tedavi olarak uygulandığında ya da yüksek riskli hasta grubunda, adjuvan tedavi amaçlanıyorsa radyoterapi hedef hacimlerine tiroid yatağı veya tiroid bezi, rejional lenfatik alanların da dahil edilmesi önerilmektedir (47). Lenfatik alan tanımlamasında kısmi farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak EBRT alanlarımız, santral ve lateral boyun lenfatikleri, bilateral level-II, III, IV, V, VI ayrıca level-II tutulu olduğunda veya bulky lenf nodu varlığında level-VII ile birlikte üst mediastinal lenf nodlarını içermelidir (Resim 3).

EBRT alanları içindeki akciğerler, spinal kord, özefagus, larenks, farengeal kaslar ve brakial plexus gibi kritik organlara olan komşuluğu nedeniyle radyoterapiye bağlı toksisite riskini arttırdığı için artık 3-BKRT yerine YART-IMRT, V-MAT, SBRT, FNRT ve proton tedavisi gibi yeni teknikler kullanılmaktadır.

### EBRT Volümü ve Dozlar

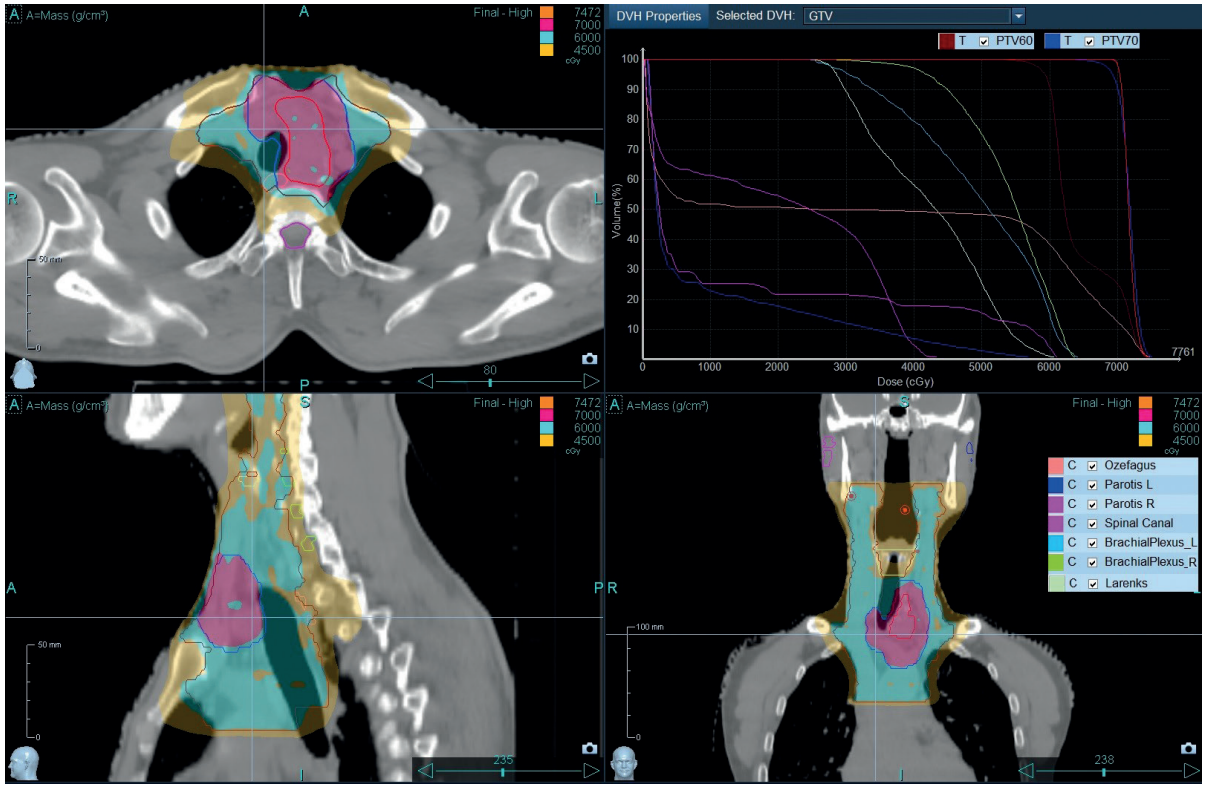
EBRT planlaması ve tedavisinde bazı tanımlamalar önemlidir. Bu bağlamda GTV (gross target volume), CTV (clinical target volume) ve PTV (planning target volume) tanımlamalarını tedavi için konturlama, planlama, doz volüm histogramları (DVH) ve kalite kontrolleri için kullanılmaktadır.

Baş-boyun kanserleri için kullanılan YART-IMRT tekniklerinde target volüm tanımlamalarında CTV1 ve CTV2 kavramları da kullanılmaktadır (Tablo 3) (47).

Tiroid kanserleri için farklı merkezlerde farklı EBRT doz, fraksiyonasyon ve teknikleri uygulanmaktadır. YART-IMRT ile aynı sekansta baş-boyun lenfatiklerine ve primer tümör yatağına EBRT uygulanacaksa SIB tekniği (Simültane İntegre Boost) sık olarak kullanılmaktadır.

Florida Üniversitesi'nin Tiroid kanserlerinde YART-IMRT SIB tekniği ile target volüm ve doz önerileri yaygın olarak kullanılmaktadır ve bu öneriler aşağıda tanımlanmıştır (23).

A. Nüks açısından orta riskli hastalar için standart fraksiyonasyon dozu 60/54 Gy'dir. Endikasyonu, görünür rezidüel tümör yok ve ektranodal tümör uzanımı olmaması veya cerrahi sınırın <0,5 cm olduğu olgular.



**Resim 3:** Nüks hastalık olgusu. Papiller karsinom, anrezektabil, Level II, III, IV, V ve VI boyun lenfatiklerine 60 Gy/33 fraksiyonda, gros tümöre 70 Gy/33 fraksiyonda SIB Helikal IMRT tekniği ile (Tomoterapi Radixact®) tedavi uygulandı.

<b>Tablo 3</b> Definitif ve Postoperatif YART-IMRT için target volüm tanımlamaları			
Target	Definitive YART-IMRT	High-Risk Postoperative YART-IMRT	Intermediate-Risk Postoperative YART-IMRT
CTV1	Gross tümör ve komşu yumşak doku/nodal bölge	Yumuşak doku tutulumu cerrahi yatak veya ekstrakapsüler yayımlı nodal bölge	Yumuşak doku tutulumu olmayan cerrahi yatak veya ekstrakapsüler yayılımı olmayan nodal bölge
CTV2	Elektif nodal bölgeler	Elektif nodal bölgeler	Elektif nodal bölgeler

CTV60 Gy/2 Gy fraksiyonda; Nüks açısından yüksek riskli postoperatif bölgeler, anatomik olarak tümör yayılım bölgeleri ve patolojik olarak pozitif nodal istasyonlar 1 cm marjla tedavi sahasına alınır.

CTV54 Gy/1,8 Gy fraksiyonda; Nüks riski %10'dan fazla olan lenf nod bölgeleri.

$$PTV = CTV + 0,3 \text{ cm}$$

- B. Nüks açısından yüksek riskli hastalar için standart fraksiyasyon dozu 70/63/56 Gy'dir. Endikasyonu, görünür rezidüel tümör varlığı, ekstranodal tümör uzanımı olması veya cerrahi sınırın <0,5 cm olduğu olgular.

CTV 70 Gy/2 Gy fraksiyonda; Görünür rezidüel tümör, yakın marjin veya ekstra nodal yayılım olan postoperatif bölge 1 cm marjla tedavi sahasına alınır.

CTV 63 Gy/1,8 Gy fraksiyonda; Patolojik olarak disseke edilmiş pozitif nodal istasyonlar.

CTV 56 Gy/1,6 Gy fraksiyonda; Nüks riski %10'dan fazla olan lenf nod bölgeleri.

$$PTV = CTV + 0,3 \text{ cm}$$

- C. SBRT (Stereotaktik Vücut Radyoterapisi); Genellikle 3-10 fraksiyonda uygulanabilir.

Endikasyonu, boyunda gözle görülebilen <2 cm<sup>3</sup> küçük tümörler.



PTV'nin %95 izodozunda 5 GyX10 fraksiyon-  
da toplam 50 Gy

7 GyX5 fraksiyonda toplam 35 Gy

CTV = GTV, PTV = CTV + 0,2 cm

Hastalarda radyoterapiye bağlı olarak akut ve kronik yan etkiler ortaya çıkabilir (Tablo 4). Çoğu yan etkiler, özellikle de akut yan etkiler tolere edilebilir. Kronik yan etkiler ise sık olmamakla birlikte baş boyun bölgesi EBRT'lerinde görülebilir.

**Tablo 4** Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Yan Etkiler	Yan Etkiler
Akut yan etkiler	Dermatit, larenjit, farenjit, trakeit, özefajit, mukozit, disfaji
Kronik yan etkiler	Larengeal ödem, kartilaj nekrozu, özefageal ve trakeal stenoz, kserostomi, myelit, brakial pleksopati, pulmoner fibrozisi, cilt telenjektasi, artmış cilt pigmentasyonu, yumuşak doku fibrozisi, lenf ödem

Tiroid kanseri tedavisinde doz-cevap ilişkisinin değerlendirilebildiği yeterli kanıtlar olmakla birlikte, bazı çalışmalarda daha yüksek dozla daha yüksek lokal kontrol sağlandığı öne sürülmüştür (48-50). Doz seçiminde gross rezidü hastalık varlığı önemlidir. Radyoterapi primer tedavi olarak uygulandığında önerilen doz gross hastalığa 66-70 Gy'dir (51). Mikroskopik rezidü hastalık ya da yüksek riskli hastalarda önerilen doz 60 Gy olmakla birlikte, fraksiyon şemalarına göre doz seçimi farklılık gösterebilmektedir. Özellikle ATK'ne yönelik yapılan planlamalarda tümör hücrelerinin hızlı çoğalma paterni nedeniyle hiperfraksiyone şemalar tercih edilmektedir.

Plan değerlendirmesinde yüksek riskli nodal alanların ve özellikle trakeo-özefageal bölgenin yeterli doz aldığından emin olunmalıdır. Bununla birlikte YART-IMRT ile tükrük bezleri, epiglotis, vokal kordlar, arytenoid kıkırdaklar, farengeal konstriktör kaslar ile birlikte spinal kord ve brakial pleksus gibi kritik organların aldığı dozlar mümkün olduğunca sınırlandırılmalıdır. Kritik organ dozlarında yan etkiler açısından doz sınırlandırmalarına dikkat edilmelidir (52) (Tablo 5).

**Tablo 5** Konvansiyonel Fraksiyonasyon Kritik Organ Dozları

Organ	Doz	Yan etki
Brakial pleksus	Dmax < 66 Gy	Nöropati
Larinks	Mean dose < 50 Gy Dmax < 66 Gy	Aspirasyon Vocal disfonksiyon
Farengeal konstrüktörler	Mean dose < 50 Gy	Disfaji ve aspirasyon
Spinal kord	<50 Gy	Nöropati
Akciğerler	mean<20 Gy	Klinik pnömonit
Özefagus	mean<34	özefajit
Parotis, bilateral	mean<25 Gy	kserostomi

EBRT zamanlaması tedavi verilen tiroid kanseri subtipine, tedavi verilmiş amacına ve uygulanan diğer tedavi modalitelerine göre farklılık göstermektedir. Anaplastik tiroid kanserinde EBRT genellikle cerrahi sonrası uygulanmakla birlikte neoadjuvan tedavi olarak da uygulanabilmektedir. Arora ve arkadaşlarının 1352 hastalık retrospektif analizinde preoperatif RT alan hastalarda postoperatif RT uygulananlara göre sebebe özgü sağkalımın istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir (9 ay vs 51 ay p<0,0001) (53). ATK'de adjuvan tedavi uygulamasında RT'nin cerrahi sonrası 2-3 hafta içerisinde başlaması önerilir (54). Diferansiye tiroid kanseri tedavisinde EBRT ve RAI tedavileri arasında ne kadar süre bırakılması, zamanlamanın nasıl yapılmasına dair yeterli çalışma yoktur. ATA klavuzunda rezidü hastalığın boyutu ve RAI tedavisinin başarısının öngörülerek tedavi zamanlamasının yapılması önerilmektedir (13).

Sonuç olarak, EBRT tiroid kanserlerinin tedavisinde histopatolojik tipe göre belirlenmelidir. Lokalize diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde ana tedavi modaliteleri cerrahi, RAI tedavisi ve TSH baskılama tedavileri yer almaktadır. Bunlarda EBRT ana tedavi modalitelerinin uygulanmadığı hastalarda primer tedavi olarak, mikroskopik rezidü hastalığı ya da nüks riski yüksek

olan seçilmiş olgularda adjuvan tedavi olarak, nüks hastalarda salvaj cerrahi ve RAI tedavileri uygulanamıyorsa kurtarma tedavisi olarak uygulanabilir. Ayrıca EBRT, rezeke edilemeyen lokal ileri hastalıkta, cerrahi sonrası nüks beklenen büyük ekstratiroidal uzanımı olan vakalarda, cerrahi marjini pozitif olanlarda, servikal ve mediastinal

lenf nod tutulumu, T3 veya T4 hastalık ve ekstra nodal yayılım durumlarında uygulanmaktadır. ATK'nin EBRT uygulamasında hipofraksiyone ve eşzamanlı kemoradyoterapi şemaları tercih edilmelidir. Hastanın tedavi şemasının başlangıçta multidisipliner yaklaşımla belirlenmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Kitahara CM, Schneider AB, Brenner AV, et al. eds. Thyroid cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York, Oxford University Press. 2018.p.839-860.
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011. Featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst*, 2015;107 (6).
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2018*. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
4. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017. p.39-40.
5. Won HR, Chang JW, Kang YE, et al. Optimal extent of lateral neck dissection for well-differentiated thyroid carcinoma with metastatic lateral neck lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018;87:117-125.
6. McNamara WF, Wang LY, Palmer FL, et al. Pattern of neck recurrence after lateral neck dissection for cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2016;159(6):1565-1571.
7. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY, Springer 2017.
8. Hay ID, McConahey WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: Insights gained from the mayo clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241–260.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma; version 3. 2018-December 20, 2018.
10. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130 (S2):S150-S160.
11. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H F, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):787-803.
12. 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* 2016;103(2):114-23.
13. 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.
14. Wu XL, Hu YH, Li QH, et al. Value of postoperative radiotherapy for thyroid cancer. *Head Neck Surg* 1987;10(2):107-12
15. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):784-95.
16. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2014;110(4):375-82.
17. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conforml treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):1083-91.
18. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, et al. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. *Radiother Oncol* 2008;89(1):105-13.
19. British Thyroid Association Guidelines for the management of thyroid cancer. July, 2014 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cen.12515>.
20. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(2):497-509.
21. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77(1):172-80.
22. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, et al. 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(4):418-27.
23. Amdur RJ, Dagan R. The University of Florida Department of Radiation Oncology Guidelines for Treatment of Differentiated Thyroid Cancer With I-131 or External-beam Radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2019;42(1):92-98.
24. Greenblatt DY, Elson D, Mack E, et al. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian J Surg* 2007;30:108–112.
25. Grozinsky-Glasberg S, Benbassat CA, Tsvetov G, et al. Medullary thyroid cancer: a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. *Thyroid* 2007;17:549–556.
26. Fife KM, Bower M, Harmer CL. Medullary thyroid cancer: the role

- of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(6):588-91.
27. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996;6 (4):305-10.
  28. Martinez SR, Beal SH, Chen A, et al. Adjuvant external beam radiation for medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2010;102(2):175-8.
  29. Call JA, Caudill JS, McIver B, et al. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. *Rare Tumors* 2013;5(3):37.
  30. 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(7):883-8.
  31. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report 53,856 cases of thyroid cancer treated in U.S. *Cancer* 1998;83:2638-48.
  32. Voutilainen PE, Multanen M, Hapapiainen NK et al. Anaplastic thyroid carcinoma survival. *World J Surg* 1999;23(9):975-8.
  33. Haymart MR, Banerjee M, Yin H et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 2013;119(17):3133-9.
  34. Chen J, Tward JD, Shireve DC, et al. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results. *Am J Clin Oncol* 2008;31:460-4.
  35. Chapman TR, Laramore GE, Bowen SR, et al. The Treatment of Thyroid Cancer With Fast Neutron Radiation Therapy: A 30-Year Institutional Experience. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. November 1, 2015, Volume 93, Issue 3, Supplement, p.E322-2800.
  36. Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;50(1):33-8.
  37. He X, Li D, Hu C, et al. Outcome after intensity modulated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:235.
  38. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, et al. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer* 1994;74:1348-54.
  39. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, et al. Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. *Radiother Oncol* 2011;101:425-30.
  40. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, et al. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:100-104.
  41. Troch M, Koperek O, Scheuba C, et al. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E54-E57
  42. A randomised phase II study of concurrent intensity modulated radiation therapy (IMRT), paclitaxel and pazopanib (NSC 737754)/placebo, for the treatment of anaplastic thyroid cancer 2009 RTOG 0912 ( on the internet)
  43. Edward C. Halperin, David E. Wazer, Carlos A. Perez and Luther W. Brady. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, Seventh edition, Philadelphia, Wolters Kluwer; 2019;p.3540-3545
  44. Schulumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37(4):598-605.
  45. Proye CA, DromerDH, Carnaille BM, et al. Is it still worth while to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? *World J Surg* 1992;16:640.
  46. Brito JP, Hay ID, Foote RL. *Thyroid Cancer*. In: Gunderson LL, Tepper JE, eds. *Clinical Radiation Oncology*. 4th edition. Philadelphia. Elsevier; 2016. p.715-30.
  47. Ozyigit G, Chao KS. Clinical experience of head-and-neck cancer IMRT with serial tomotherapy. *Medical Dosimetry* 2002;27(2):91-98.
  48. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, et al. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55:2062-2071,
  49. Ford D, Giridharan S, McConkey C, et al. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(6):337-41.
  50. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, et al: External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2006;27:24-28.
  51. Romesser PB, Lee NY. *Thyroid Carcinoma*. In: Lee NY, Nadeem R, Lu JJ, eds. *Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. Switzerland: Springer; 2015. p.103-14.
  52. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
  53. Arora S, Christos P, Pham A, et al. Comparing outcomes in poorly-differentiated versus anaplastic thyroid cancers treated with radiation: surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Cancer Res Ther* 2014;10(3):526-30.
  54. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):486-97.

## Pediyatrik Yaş Grubunda Diferansiye Tiroid Kanserinin Genel Özellikleri

- Prof. Dr. Zehra AYCAN
- Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT

### Özet

Tiroid kanseri insidansı yetişkinlerde olduğu gibi genç yaş grubunda da giderek artmaktadır. 15-19 yaş grubu adölesanlarda tiroid kanseri en sık görülen sekizinci malignitedir ve bu yaş grubundaki kızlarda en sık maligniteler arasında ikinci sıklıkta yer alır. En sık tanı alma sebebi tarama sırasında saptanan tiroid nodülüdür. Ancak erişkinlerden farklı olarak pediyatrik çağda tiroid kanserlerinin ilk bulgusu palpe edilebilen tiroid nodülü olmaksızın servikal lenfadenopati de olabilir. Erişkinlerde olduğu gibi pediyatrik çağda da kanserlerin %90'ından fazlasını papiller tiroid kanseri oluşturur (PTK). Foliküler tiroid kanseri (FTK) daha az sıklıkta görülürken medüller tiroid kanseri, az veya andiferansiye kanser çok daha nadirdir. PTK erişkin yaşta olduğu gibi farklı varyantlar gösterebilir. Çocukluk çağı ve erişkin yaş diferansiye tiroid kanserlerinin (DTK) klinik davranışı arasında dramatik farklar vardır. Örneğin çocuklarda tanı anında yaygın hastalık erişkinlerden daha sıktır ve %70 vakada tiroid kapsülünü aşmış veya lokorejyonel lenf nodlarına sızramıştır ve %10-28'inde tanı anında pulmoner metastaz mevcuttur. Hastalık daha yaygın başlasa bile PTK nedeni ile ölme riski erişkinlerden çok daha düşüktür. Papiller tiroid kanserinin %5'i otozomal dominant geçişle aktarılır. Çocukluk çağında spontan gelişen tiroid kanserlerinin etiyojisi net bilinmemekle birlikte; yeni kanıtlar bu kanserlerin tiroid kök hücrelerinden geliyiyor olabileceğini göstermektedir. Spontan tiroid kanserlerinde çok farklı genetik değişiklikler rapor edilmekle birlikte en sık görülen mutasyonlar RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$  ve BRAF'tır. Genç yaşta tanı almış DTK'larda cerrahi total tiroidektomi olmalıdır. Postoperatif dönemde tümör özelliklerine göre risk sınıflaması yapılır ve radyoaktif iyot endikasyonu buna göre belirlenir. Düşük riskli hastalar serum tiroglobulin (Tg) ve boyun ultrasonografi ile takip edilirken yüksek riskli hastaların takibinde tüm vücut tarama da yapılır. Çeşitli sebepler nedeni ile çocuk çağda tanı alan ve erişkin yaşa geçen kanser hastaları, erişkin kanserli hastalardan biyolojik ve psikososyal açılardan farklılık gösterir. Bildiğimiz kadarı ile çocukluk çağında tiroid kanseri tanısı almış ve erişkin yaşa geçmiş hastaların özellikleri, ihtiyaçları ve bu hasta grubunun takip algoritması ile ilgili herhangi bir yayın veya rehber bulunmamaktadır. Bu hastalar erişkin döneme geçtiklerinde takip edilecekleri merkezde çalışan endokrinoloji hekimi tarafından detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Hastanın geçirmiş olduğu cerrahi tipi, kompartman cerrahisi yapılıp yapılmadığı, radyoaktif iyot tedavisi ile ilgili detaylar (kaç kez? hangi dozlarda?) ve varsa yapılan görüntülemelerin sonuçları (tüm vücut tarama, pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi ve benzeri) detaylı olarak sorgulanmalıdır.

## Pediyatrik Yaş Grubunda Diferansiye Tiroid Kanseri ile İlgili Genel Bilgiler

Kuzey Amerika kanser veri tabanı verilerine göre yirmi yaşından genç bireylerde yeni tanı tiroid kanseri tüm kanser vakalarının %1,8'ini oluşturmaktadır (1). Tiroid kanseri insidansı yetişkinlerde olduğu gibi genç yaş grubunda da giderek artmaktadır (2). 15-19 yaş grubu adölesanlarda tiroid kanseri en sık görülen sekizinci malignitedir ve bu yaş grubundaki kızlarda en sık maligniteler arasında ikinci sıklıkta yer alır (3). Adölesanlarda görülme sıklığı daha küçük yaşta çocuklardan 10 kat daha fazladır ve kız çocuklarında daha sık görülür (4).

En sık tanı alma sebebi tarama sırasında saptanan tiroid nodülüdür. Ancak erişkinlerden farklı olarak pediyatrik çağda tiroid kanserlerinin ilk bulgusu palpe edilebilen tiroid nodülü olmaksızın servikal lenfadenopati de olabilir (5). Nadiren hastalar başka sebeplerle yapılan operasyon sonrasında veya direk uzak metastaz bulgusu ile de başvurabilirler (6). Erişkinlerde olduğu gibi pediyatrik çağda da kanserlerin %90'ından fazlasını papiller tiroid kanseri oluşturur (PTK). Foliküler tiroid kanseri (FTK) daha az sıklıkta görülürken medüller tiroid kanseri, az veya andiferansiye kanser çok daha nadirdir. PTK erişkin yaşta olduğu gibi farklı varyantlar gösterebilir. On yaşın altındaki çocuklarda PTK klasik papiller histoloji göstermeyip kapsülsüz yapıya sahip olabilir, bezi tamamen invaze edebilir. Bunlara ek olarak, foliküler ya da solid mikro mimariye sahip olup PTK için tipik nükleer özellikler gösterebilir (7). Pediyatrik yaş grubunda da erişkinlerde olduğu gibi tümörlerin üçte biri multifokaldır. Uzun veya kolumnar hücreli varyant gibi kötü histolojik alt tiplerin sıklığı ve prognozu pediyatrik yaş grubunda rapor edilmemiştir (8). Çocukluk çağı ve erişkin yaş diferansiye tiroid kanserlerinin klinik davranışı arasında dramatik farklar vardır. Örneğin çocuklarda tanı anında yaygın hastalık erişkinlerden daha sıktır ve %70 vakada tiroid kapsülünü aşmış veya lokorejyonel lenf nodlarına sızmıştır ve %10-28'inde tanı anında pulmoner metastaz mevcuttur (9). Hastalık daha yaygın başlasa bile PTK nedeni ile ölme riski erişkinlerden çok daha düşüktür (10). Tanıdan sonraki kırk yıl içerisinde

mortalite %2 civarındadır (11). Pulmoner metastazı olan çocukların yarısında metastazlar stabil ancak persistan seyretse dahi mortalite düşük kalmaya devam eder (12,13). Erişkinlerde ise pulmoner metastaz varlığında on yıllık mortalite %75'tir (14). Foliküler tiroid kanserinin seyri ile ilgili data sınırlıdır. Sonuç olarak denilebilir ki tiroid kanseri çocuklarda daha iyi seyrlidir.

Papiller tiroid kanserinin %5'i otozomal dominant geçişle aktarılır (15). Familial PTK birçok tümör sendromunun parçası olabilir. Bunların içerisinde ailesel adenomatöz polipozis, PTEN hamartom sendromu, DICER2 sendromu ve Carney kompleks yer alır (16). Ailesel adenomatöz polipozis 5 q21 kromozomundaki APC geninin germline mutasyonundan kaynaklanır (17). Etkilenmiş bireylerde intestinal, dermoid tümörler, lipomlar veya epidermoid kistler görülür. Bu tümörlerin ortaya çıkış yaşı 10-20'dir ve zaman içinde kansere dönüşür (12). Bu ailesel sendromda PTK'nın özel bir tipi olan kribriform morular varyant görülür (13). PTEN hamartom tümör sendromu 10q22-q23 kromozomu üzerindeki PTEN tümör süpresör geninin mutasyonundan kaynaklanır. Bu gendeki mutasyon Protein kinaz B (Akt) yolağında aşırı aktivasyona yol açar (14). Klinik bulgular arasında makrosefali, mukokütanöz lezyonlar, glans peniste çillenme, tiroid ve meme kanseri yer alır (14). DICER2 sendromu ise kromozom 14q32.13 üzerindeki DICER1 geninde missense mutasyondan kaynaklanır. Diğer allelde de mutasyon gelişirse plöropulmoner blastom, Sertoli-Leydig hücreli tümörler, kistik nefroma, multi nodüler guatr ve/veya diferansiye tiroid kanseri gelişebilir (15). Carney kompleks 17q22-q24 kromozomu üzerinde protein kinaz A regülatör alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyondan kaynaklanır ve kalıtsal tiroid kanserlerinin %3,8'den azını teşkil eder (16,17). Kalıtsal tiroid kanserleri nadir olsa da dominant kalıtım paterni gösteren ailesel geçiş hikayesi varsa mutlaka taranmalıdır.

Genç yaşta iyonize radyasyona maruz kalmak hem malign hem de benign tiroid neoplazi riskini artırır (18). Genellikle maruz kalma sonrası ilk beş yıl içinde ortaya çıkar ve spontan tiroid kanserinin aksine adölesan dönemden daha önce tanı alır (19). Radyasyon ilişkili tiroid kanseri çocuklarda genellikle multifokaldır, RET proto

onko gen eksprese eder ve daha çok VEGF üretir (20,21). Çocuklarda radyasyon ilişkili PTK'de spesifik rekombinant RET/PTC3 geni bulunur ki bu raranjman radyasyon ilişkili kromozomal kırılma ve ELE1 ve RET'in geometrik olarak birbirine yaklaşmasıyla oluşur (22,23).

Çocukluk çağında spontan gelişen tiroid kanserlerinin etiyojisi net bilinmemekle birlikte ;yeni kanıtlar bu kanserlerin tiroid kök hücrelerinden geliyor olabileceğini göstermektedir. Guatrı olan hastalardan izole edilen kök hücrelerinde pluripotent kök hücre belirteçlerinden Oct-4, Gata-4 ve HNF 4a eksprese edilmektedir (24). Bu hücreler tirootropin (TSH) ile uyarıldığında PAX8, tiroglobulin (Tg), sodyum iyot transporter (NIS), TSH reseptör (TSHR) ve tiroid peroksidaz (TPO) üreten ve bölünebilme özelliğine sahip hücrelere dönüşmektedir (25).

Spontan tiroid kanserlerinde çok farklı genetik değişiklikler rapor edilmekle birlikte en sık görülen mutasyonlar RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$  ve BRAF'tır (26). BRAF mutasyonu erişkinlerde PTK'de en sık görülen mutasyondur ve yapılan çalışmalarda ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı ve ileri evre hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (24,25,26). Ayrıca BRAF mutasyonu varlığı radyoaktif iyot aviditesini azaltmakta ve hastalık rekürens oranlarını arttırmaktadır (27,28). Çocuklarda yapılan çalışmalarda pediatrik yaş grubundaki PTK'lerde BRAF V600E ekspresyon oranının %30-40 arasında olduğu ancak yetişkinlerin aksine invaziv davranış veya kötü prognozla ilişkili olmadığı rapor edilmiştir (29). Pediatrik yaşta ortaya çıkan PTK'ların yarısında RET protonkogen mutasyonu mevcuttur (30,31). Bu mutasyonu taşıyan kanserler genellikle klasik tipte PTK'lardır ve daha çok psammoma cisimciği ihtiva ederler. Bu mutasyon radyasyon ile ilişkilidir ve lokorejyonel lenf nodu metastazı riskini artırır (32). RET/PTC rearanjmanı erişkin PTK'ların % 20'sinde , radyasyon maruziyeti olanların %50-80'ninde ve pediatrik hastaların %40-70'inde pozitifdir (33,34,35). Çocuklarda spesifik bir RET/PTC mutasyonunun özel bir klinik seyirle ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla ilgili sadece bir yayın vardır. Bu yayında RET/PTC mutasyonunun hastalık seyri üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisi gösterilememiştir(36).

Ancak erişkinlerde RET/PTC mutasyonu kötü prognozla ilişkilidir (37). Tiroid tümörlerinde görülebilen başka bir mutasyon da H-, N-ve K-RAS mutasyonudur. Bu mutasyon foliküler adenomdan foliküler kansere, foliküler varyant PTK'den kötü diferansiye tiroid kanserine kadar tiroid neoplazmalarının geniş bir spektrumunda görülebilmektedir (38,39,40). Pediatrik yaş grubunda bu mutasyon erişkin yaşa göre daha az görülür (41). PAX8/PPAR $\gamma$ rearanjmanı farklı tipte tiroid tümörlerinde görülmekle birlikte en sık FTK'de görülür ve daha yaygın kapsüler ve vasküler invazyonla ilişkilidir (42). Bu raranjmanın çocukluk çağı tiroid tümörlerinde görülme sıklığı ve klinik üzerindeki etkisi ile ilgili bir çalışma yoktur.

### Pediatrik Yaş Grubunda DTK Yönetimi

Pediatrik yaş tiroid kanseri 18 yaşından önce tanı almış vakaları kapsar. Bu hastaları takip ederken bu yaş grubunda mortalitenin düşük olduğunu akılda tutmak gereklidir. Bu bilgi agresif tedavilerden kaçınmak için faydalı olacaktır. Bu yaş grubunda verilen tedavilerin ileride sekonder malignite gelişimi ile sonuçlanabileceği bilinmelidir (43). Agresif tedaviler sadece çok küçük bir kısım yüksek riskli hasta için uygulanmalıdır. Düşük yoğunluklu tedavilerden yana olunması gerekmele birlikte bu hastalarda da lokal rekürens, persistan ancak progresif olmayan hastalık oranlarının artabileceği de bir gerçektir (44).

DTK düşünülen tüm vakalarda cerrahi seçeneği total tiroidektomi olmalıdır. Bunun sebebi çocuklarda bilateral ve multifokal hastalık insidansının artmış olmasıdır (45). Uzun vadeli sonuçlar bilateral lobar rezeksiyonun lobektomiye kıyasla persistan ve rekürens hastalık riskini düşürdüğünü göstermektedir (46). Santral lenf nodu diseksiyonu geniş ekstratiroidal ekstansiyon (ETE) ve/veya lenf nodu metastazı olduğu gösterilmiş vakalara uygulanmalıdır. Profilaktik lenf nodu diseksiyonu tümörün özelliklerine ve cerrahın deneyimine göre seçilmiş vakalarda uygulanabilir. Lateral diseksiyon sitolojik olarak kanıtlanmış lateral lenf nodu metastazı olan hastalara önerilmelidir (46).

Postoperatif sonuçlara göre en erken 12 hafta sonra hastalara evreleme yapılmalıdır. ATA

klasifikasyon sistemine (46) göre hastalar Evre 1 (uzak metastaz olmayan) ve Evre 2 (uzak metastaz olan) olarak sınıflandırılmakta idi. Ancak Evre 1 içinde hem mikrokarsinomlu hastalar hem lokal invazyon veya lenf nodu metastazı olan hastalar bulunmaktaydı. Şu ana kadar bu yaş grubu için valide edilmiş bir evreleme sistemi yoktur. Erişkin yaş tiroid kanseri için en çok kullanılan evreleme sistemi AJCC/ TNM sınıflamasıdır. Ancak bu sınıflama sistemi çocuklarda prognozu öngörmede sınırlılık taşımaktadır (47,48). Çocuklarda TNM sınıflaması lokareyonel lenf nodu tutulumunu ve metastazı göz önünde tutarak evreleme yapabilir ancak bu evre mortaliteyi öngöremez. ATA çocuklar için düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç sınıf önermektedir(46). Düşük risk grubu, kanserin sadece tiroid bezi içinde sınırlı olduğu, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan hastaları içermektedir. Santral lenf nodlarında tesadüfen yakalanmış mikrometastazı olan hastalar da yine düşük riskli sayılmaktadır. Orta risk grubunda ekstensif santral lenf nodu tutulumu olan veya minimal lateral lenf nodu tutulumu olan hastalar yer alır. Bu hastalarda uzak metastaz gelişme riski düşük olmakla birlikte inkomplet lenf nodu diseksiyonu ve persistan servikal hastalık oranları yüksektir. Mikroskopik ekstratiroidal ekstansiyonun (ETE) çocuk yaş grubunda sonlanım noktaları ile ilişkisi net değildir. Yüksek riskli grupta yaygın lateral lenf nodu tutulumu olan, lokal invaziv hastalığı olan ve/veya uzak metastazı olan hastalar yer alır. Bu gruptaki hastalar inkomplet rezeksiyon, persistan hastalık ve uzak metastaz için risk altındadır. Bu evrelendirmeye göre hangi hastaların radyoaktif iyot tedavisinden (RAI) fayda göreceği belirlenir. Düşük risk grubunda olan hastalar suprese Tg ile takip edilirken, orta ve yüksek risk grubundaki hastalarda uyarılmış Tg ve tanısal tüm vücut tarama ile takip önerilmektedir (46). Pediatrik yaş grubunda cerrahi sonrası RAI tedavisinin amacı rezidü tiroid dokusunu ortadan kaldırarak reküren hastalık takibinde Tg takibinin duyarlılığını arttırmak ve reküren hastalık riskini azaltmaktır. RAI tedavisinin mortalite ve sağ kalım üzerindeki etkilerini pediatrik yaş grubunda değerlendirmek zordur, çünkü hasta sayısı azdır ve prognoz iyidir. Ayrıca hastaların büyük kısmı halihazırda total tiroidektomi ve lenf

nodu diseksiyonu geçirmiştir. Pediatrik yaş grubunda RAI'nin rutin olarak verildiği grup cerrahi ile çıkarılamayan nodal veya lokoreyonel hastalığı olanlar ve iyot tutan uzak metastazı olanlardır. Ayrıca bazı eksperler T3 tümörü olan veya ekstansif reyonel lenf nodu tutulumu olanlara da önermektedir (49). Özellikle küçük çaplı akciğer metastazı olan hastalarda RAI ile remisyon sağlanabilmektedir (50). Çocuklarda pulmoner metastazlar için RAI terapötiktir ancak tekrarlayan dozlar vermek gerekebilir. RAI hazırlığı yaparken erişkinlerde olduğu gibi TSH>30 mIU/L olmalıdır ve bunun için 14 günlük LT4 tedavisi kesilmesi yeterlidir (46). rTSH remnant ablasyonu için olduğu gibi orta-yüksek riskli hastalarda tedavi öncesinde de kullanılabilir. Çocuklarda 24 saat arayla verilen 0,9 mg iki doz genellikle hazırlık için yeterlidir (46). Endojen hipotiroididen kaçınılması gereken durumlarda kullanılmalıdır. Çocuklara iki haftalık iyottan fakir diyet önerilir. Bu diyet erişkinlerde RAI tutulumunu %50-150 arasında arttırırken çocuklarda etkisi net değildir. Çocuk RAI öncesi kontrast madde aldıysa erişkinde olduğu gibi tedavi öncesi 2-3 ay beklenmelidir. Verilecek RAI dozu ampirik olarak belirlenebileceği gibi tüm vücut dozimetresi de kullanılabilir. Çoğu eksper dozimetreyi pulmoner mikrometastazı olan, kemik iliği rezervi yetersiz olan veya tekrarlayan dozlar alması gereken hastalarda tercih etmektedir. Ampirik RAI dozu hesaplanırken vücut yüzey alanı (51) veya kiloya göre hesaplanır (52). Genel olarak 15 yaşındaki bir çocuğun ihtiyaç duyduğu ablasyon dozu erişkinin 5/6'sı, 10 yaşında bir çocuğun dozu erişkinin yarısı, 5 yaşında bir çocuğun dozu ise erişkinin üçte biri kadardır (53). Tüm çocuklara RAI tedavisinden 4-7 gün sonra TVT çekilmelidir. RAI kısa ve uzun vadeli komplikasyonlara sebep olabilir. Kısa vadeli komplikasyonlar tükürük bezi inflamasyonu, ağız kuruluğu, diş çürükleri, stomatit, göz kuruluğu ve nazolakrimal kanal tıkanıklığıdır (53). Hem erkek hem de kadınlarda gonadal disfonksiyon yapabilmekte, postpubertal erkeklerde FSH'da geçici yükseklikler görülebilmektedir (54). Postpubertal testis prepubertal testise göre RAI'nin toksik etkisine daha duyarlıdır. Spermatogenezde azalmaya sebep olmakta ancak testosteron üretiminde azalmaya sebep

olmamaktadır (54). Postpubertal erkeklerde 400 mci üzerinde RAI verilecekse sperm prezervasyonu önerilmelidir. Kızlarda menstrüel düzensizlik veya amenore görülebilmektedir (55). RAI kemik iliği üzerinde akut bir süpresyon yapar. Bu etkiler 60 gün kadar devam edebilir (56). Genel olarak tedavinin ilk ayında lökosit ve trombosit sayısı düşer. Uzun vadeli kemik iliği süpresyonu nadirdir (57). Ancak multiple yüksek RAI sonrası bildirilmiş akut lösemi vakaları vardır (57,58). Klinik gözlemlere göre RAI bisentrik kromozomlara ve aberan 1,4 ve 10 kromozomuna sebep olur ve bu etkisi 4 yıl boyunca devam eder (59). Bir çalışmanın sonucuna göre rTSH ile iyot hazırlığı yapılanlarda LT4 kesilenlere göre daha az kromozomal rearanjman olmaktadır (60). Tüm yaş gruplarını içeren bir çalışmaya göre DTK'lı hastalarda RAI sekonder malignite ile ilişkilidir (61). Bir çalışmada yalnızca pediatrik yaş grubundaki hastalar ele alınmış ve radyasyon alan çocuklarda (eksternal RT, radyum implantı veya RAI) lösemi, mide kanseri, mesane kanseri, kolon, tükürük bezi ve meme kanseri insidansı artmış ve mortalitede genel popülasyondan daha yüksek saptanmıştır (62). Ancak bu çalışmada hastaların aldığı radyasyon tipi ve dozları heterojendir ve RAI tedavisi alan hastaların sayısı azdır. Bu nedenle bu çalışmada ortaya çıkan maligniteler ve RAI arasında direk bir ilişki kurmak zordur. RAI ile sekonder malignite riski 200 mci ve üzeri dozlarda artmaktadır (63). Pediatrik hastalarda akciğer metastazı varlığında geri kalan RAI aktivitesi 80 mCi'den daha fazla ise akciğer fibrosiz riski artmaktadır.

Tiroglobulin sadece tiroid hücreleri tarafından üretilen bir glikoproteindir ve diferansiye tiroid kanseri takibinde kullanılır. Serum Tg düzeyi rezidü veya reküren hastalık için duyarlı bir belirteçtir. Serum Tg düzeyindeki yükselmenin derecesi metastatik hastalık boyutu ve tümör sultipi ile koreledir. Anti Tg negatif bireylerde serum Tg TSH stimülasyonu ile en yüksek duyarlılıkta reküren hastalığı gösterebilir. Tg düzeyinin prognostik değeri daha çok yetişkinlerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Çocuklarda aynı hastalık durumunda Tg düzeyi erişkinlere göre daha yüksek olabilmektedir (64). Pediatrik yaşta DTK takibinde serum Tg ve boyun ultrasonografisi hem erken evre postoperatif evrelemede hem de

hastanın uzun vadeli surveyansında kullanılmaktadır. TSH supresyonu benzerken LT4 tedavisi altında ölçülen Tg değeri tümör kitlesindeki değişikliklerin en iyi prediktörüdür (65). Takipte suprese Tg ve ultrasonografiyi kullanmak rekürens ve hastalık progresyonunu değerlendirmek için ideal yaklaşımdır ancak suprese Tg her zaman stimule Tg'nin de negatif olacağını predikte edemeyebilir (66). Ultrasensitif Tg ölçümü yapmak stimule Tg bakma ihtiyacını azaltabilir. Postoperatif dönemde Tg'nin ölçülemeyecek düzeyde düşük olması hastalık remisyonu göstergesi iken ölçülebilir ancak <10 ng/ml altındaki değerler başka bir aktif hastalık göstergesi yoksa çok endişe verici değildir. Stimule Tg'si 2-10 ng/ml arasında olan yetişkinlerde yapılan çalışmalar zamanla Tg düzeyinin düştüğünü veya stabil kaldığını ve hastalık progresyonunun olmadığını göstermiştir (67). Takiplerde suprese Tg artış gösteriyorsa stimule Tg bakmanın ek bir değeri yoktur. Bu durumda hastayı görüntüleme yöntemleri ile taramak gerekir ve zaman içinde reküren hastalık klinik aşikar hale gelecektir. Ancak hastalarda görüntüleme yöntemleri ile yapısal lezyon saptanmadığı takdirde ampirik tedavi verilmesi gereken bir cut off değeri yoktur çünkü pediatrik yaş grubu için böyle bir çalışma yapılmamıştır (68). Suprese Tg'si ölçülemeyecek düzeyde düşük olan ancak daha önce stimule Tg detektabil olan birinde stimule Tg tekrar bakmak faydalıdır. Ancak stimule Tg'si de daha önce ölçülemeyecek derecede düşük ise tekrar ölçüm gerekmez (69). Anti Tg pozitifliği erişkinde olduğu gibi Tg ölçümlerini değersiz kılar. Anti Tg'nin kendisi hastalık rekürensi için belirteçtir çünkü titresi dolaşımdaki Tg ile korelasyon gösterir. Anti Tg düzeyinin postoperatif dönemde denova pozitifleşmesi, titresinin yükselmesi veya yüksek kalması persistan veya reküren hastalığın göstergesidir (70).

Boyun ultrasonografisi takipte kullanılan primer görüntüleme yöntemidir, operasyondan 6 ay sonra yapılmalı ve sonra her 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Tanısal TVT orta ve yüksek riskli pediatrik hastalarda postoperatif evrelemede kullanılmalıdır. Yüksek riskli hastaların takibinde TVT değerlidir.

Çocuklarda TSH supresyonu başlangıçtaki risk sınıflamasına göre yapılır. Hastada bilinen



veya şüphelenilen persistan hastalık varsa TSH supresyonu sürdürülmelidir. Aktif hastalık kanıtı olmayanlarda TSH normal veya normalin alt sınırına yakın tutulabilir.

## Transizyon Dönemi

SEER (Surveillance Epidemiology and End Results Program) veri tabanının verilerine göre çocukluk yaşta tanı alan ve erişkin döneme geçen kanser hastalarının %21'ni lenfoma, %15'i melanom, %11'i erkek genital sistem tümörleri, %11'i endokrin sistem tümörleri ve %9'u kadın genital sistem tümörlerinden oluşmaktadır. Diğer daha az sık rastlanılan tümörler spinal kord (%6), meme kanseri (%5) sindirim sistemi tümörleri (%4), yumuşak doku sarkomları (%3), oral kavite ve farenks tümörleri, üriner sistem ve solunum sistemi tümörleridir (71).

Çeşitli sebepler nedeni ile çocuk çağda tanı alan ve erişkin yaşa geçen kanser hastaları, erişkin kanserli hastalardan biyolojik ve psikososyal açılardan farklılık gösterir. Genç hastalarda bazı tümörlerin prognozu daha kötüdür bunun bir takım biyolojik, genomik, histopatolojik sebepleri olabilir. Ayrıca bu hastaların kemoterapiye duyarlılığı normal erişkinlerden farklılık göstermektedir. Yine bu hastaların kemoterapi ilişkili yan etki profilleri de farklıdır. Bu hastalara özel davranılmasının başka bir sebebi de eğitimlerinin ve ileri hayattaki kariyer planlarının göz önünde tutulma gerekliliğidir. Yapılan anket çalışmalarına göre erişkin yaşa geçen kanser hastaların özellikle önemsedığı üç konu başlığı vardır. Sosyal iyilik hali, hastalıkları konusunda bilgilendirilme ve sağlık bakım desteğidir. Bu hastalar bazen ne pediatri ne de yetişkin hasta grubuna dahil edilmemekte ve kendilerine yönelik yeterli onkolojik bakıma ulaşamamaktadır. Bu hastalar erişkin yaşa geçtiğinde hayat kaliteleri yaş uyumlu kontrollere göre daha düşüktür. (72)

Çocukluk çağı kanseri olup erişkin yaşa gelmiş hastalarla ilgili en geniş kapsamlı çalışmada Kuzey Amerika'da 21 yaşından önce tanı almış toplam 14.000 hasta takip edilmiş ve bu hastaların %30'unda mental iyilik halinin bozulduğu ve erişkin yaşta tanı almış hastalara göre bu oranın yüksek olduğu bildirilmiştir (72).

Erişkin yaşa geçen kanser hastalarında aynı yaşta ve kanseri olmayan bireylerle karşılaştırıldığında sigara içme oranı (%26 vs 18), obezite (31 vs 27), hastalığı ile ilişkisiz kronik sağlık sorunları (%14 vs 7), akıl sağlığı ile ilgili problem (%20 vs 10) ve fiziksel iyilik halinde bozulma (%24 vs 10) daha fazladır (73). Yine bir anket çalışmasında erişkin döneme geçen kanser hastalarının %33'nün sigara kullandığı ve bunu yaş uyumlu kontrollerden fazla olduğu gösterilmiştir (74). Kötü alışkanlıklar edinmede ırk da bir risk faktörüdür örneğin Latin ırka mensup olanlarda sigara içme oranı beyazlardan daha düşüktür (75).

Yine erişkin yaşa geçen kanser hastalarında halsizlik ve yorgunluk şikayetleri kontrol bireylerinden daha fazladır (76). Bu hastaların büyük kısmında sosyal problemler örneğin emosyonel stres ve finansal sıkıntılar görülmektedir.

Hastaların hayat kalitesini düşüren birçok farklı sebep vardır. Bunlardan birincisi sağlık hizmetine ulaşmadaki bariyerlerdir. Bu hasta grubu ile ilgili çalışmaların çoğu Kuzey Amerika'da yapılmıştır. A.B.D'de hastalar 26 yaşlarına kadar anne veya babalarının sağlık sigortasından yararlanmakta ancak bu yaş sınırını geçtikten sonra hastaların büyük bir kısmı sağlık sigortasını yenileyememektedir.

Hayat kalitesini ve iyilik halini azaltan ikinci sebep hastaların bilgilendirilmesindeki eksikliklerdir. Hastaların büyük kısmı aldıkları kanser tedavilerini, kanser rekürens oranlarını ve sekonder malignite gelişme riskleri konusunda yeterli bilgiye sahip değildir. Hatta çoğunluğu ne tür bakıma ihtiyacı olduğunu veya kendine zarar verecek kaçınılması gereken davranışların ne olduğunu bilmemektedir.

Çocukluk çağında kanser tanısı almış hastalar, erişkin yaşta kanser hastalarından psikososyal olarak ayrı değerlendirilmelidir. Çünkü bu hastaların gelecek planları henüz çizilmemiş, aile kurma hayalleri, tamamlamak istedikleri eğitimle ilgili düşünceleri henüz gerçekleşmemiş veya netlik kazanmamıştır. Ayrıca bu hastaların bir kısmında sosyal hayatı etkileyecek fiziksel deformiteler, veya skarlar vardır ve bu beden algularını derinden etkiler. Bir çalışmada hastaların %67'sinin beden algısı bozuk bulunmuştur ve bunların çoğunluğu kadındır.

Bu hastalarda baş edilmesi gereken sorunların başında emosyonel distres gelir. Bunun başlıca nedeni bu hastaların hayatlarındaki belirsizliklerdir. Bu hastalarda rekürens korkusu, semptomlar konusunda aşırı hassasiyet ve yanlış yorumlama, aile ve finansal konularda endişe, sağlık ihtiyaçlarının yönetimindeki zorluklar, hastanın kendiyile ilgili algılardaki değişiklikler, beden imajı ile ilgili üzüntüler yer alır. Tanıdan sonra ilk dört yıl içinde genç erişkin kanser hastalarının %12'si psikolojik stres yaşar ve genellikle bu durum 6-12 ay devam eder (77). Stresin derecesi hastanın tanı yaşı ve verilen tedavinin intensitesi ile ilişkilidir. Stres insidansı adölesan hastalarda genç erişkin dönemde tanı almışlara göre çok daha yüksektir. Meme ve kolon kanserinde genç yaşta tanı alan hastalar 40 yaş üzeri tanı alanlarla karşılaştırıldığında stres skorları yüksektir (78). Benzer bulgular testiküler kanser hastalarında da rapor edilmiştir. Bu yaş grubunda psikolojik stresin majör bir komponenti rekürens korkusudur. Bu korku hastaların takiplerini bilerek aksatmasına, hayat kurtarıcı tedbirlerin ertelenmesine ya da tam tersi semptomlar konusunda aşırı hassasiyete ve gereksiz test yaptırma ve fazladan tedaviye yol açabilir. Çocuk çağda tanı almış hastalarda yetişkin kanser hastalarıyla kıyaslandığında rekürens korkusu prevalansı belirgin olarak yüksektir (%85 vs 79) (79).

Çocukluk çağı kanser hastaları erişkin dönemde klinik depresyon kriterlerini karşılayan bir çok ciddi semptomla sahiptir. Tanıdan sonra 10 yıl içinde depresyon prevalansı bir kohortta %15.8 olarak bildirilmiştir (80). Bu çalışmada depresyon için risk faktörleri kadın cinsiyet, tanı yaşının nispeten büyük olması, baş ve boyun bölgesinde şekil bozukluğu mevcudiyeti ve üremeye ilgili problem olması olarak raporlanmıştır.

Bu hasta grubunda görülen diğer bir problem anksiyetedir. Tanıyı takiben 1 yıl içinde anksiyete bozukluğu prevalansı %20 olarak bildirilmiştir (81). Yine bu hasta grubunda post travmatik stres bozukluğu (PTSB) çocukluk çağı kanseri öyküsü olanların %8-29'unda rapor edilmiştir (82,83,84). Bu hastalarda PTSB gelişimi sağlıklı kardeşlerinden 4 kat daha fazladır (85).

Bu hasta grubunda bilişsel fonksiyon bozukluğu sıklığı artmaktadır. Özellikle çocukluk çağında deksametazon almış hastalarda dikkat eksikliği

sık görülmektedir (86). Kranial radyoterapi de bilişsel fonksiyonları negatif yönde etkileyen bir diğer unsurdur.

Seksüel disfonksiyon birçok kanser tedavisinin sonucu olarak gelişir. Çocukluk çağı kanser hastaları erişkin dönemde erken menopozla karşıya gelebilir. AYA HOPE çalışmasına göre bu hasta grubunun yarısı erişkin çağda seksüel disfonksiyona sahiptir (87).

Erişkin kanserli hastalara benzer şekilde çocukluk çağı kanser öyküsü olanlarda halsizlik, bitkinlik, tükenmişlik, endokrinopatiler, kemik sağlığı ile ilgili problemler, kardiyovasküler veya respiratuar problemler sık görülmektedir.

### Çocukluk Çağı Tiroid Kanserli Hastaların Erişkinliğe Transizyonu

Bildiğimiz kadarı ile çocukluk çağında tiroid kanseri tanısı almış ve erişkin yaşa geçmiş hastaların özellikleri, ihtiyaçları ve bu hasta grubunun takip algoritması ile ilgili herhangi bir yayın veya rehber bulunmamaktadır. Bu hastalar erişkin döneme geçtiklerinde takip edilecekleri merkezde çalışan endokrinoloji hekimleri tarafından detaylı olarak bilgilendirilmelidir. Hastanın geçirmiş olduğu cerrahi tipi, kompartman cerrahi yapılıp yapılmadığı, RAI tedavisi ile ilgili detaylar (kaç kez? hangi dozlarda?) ve varsa yapılan görüntülemelerin sonuçları (tüm vücut tarama, PET BT ve benzeri) detaylı olarak sorgulanmalıdır. Hastanın RAI tedavisi dışında almış olabileceği kemoterapi, radyoterapi veya hedefe yönelik tedaviler not edilmeli ve hekim bunların olası yan etkileri ve uzun vadeli sonuçları ile ilgili bilgi sahibi olmalıdır. Hastanın başlangıçtaki JCCN TNM sınıflaması ve klinik risk sınıflaması yapılmalı ve tedaviye verdiği cevap göz önünde tutularak dinamik risk sınıflaması not edilmelidir. Hastanın almakta olduğu LT4 supresyon derecesi dinamik risk sınıflamasına göre tekrar belirlenmelidir. Hastalara mevcut klinik durum, rekürens olasılığı, planlanan tetkik veya tedaviler ile ilgili bilgi verilmelidir. Bilgilendirme bireyin hastalıkla ilgili sorumluluğun anne babadan kendisine geçtiğini anlamasına yardımcı olacaktır. Hasta bundan sonraki dönemde tedavilerle ilgili primer sorumluluğun kendisinde olduğunu bilmelidir.

Bu hastalarda RAI tedavisi ve diğer tedaviler ile ilişkili uzun dönem komplikasyonlarının varlığı araştırılmalı ve bunlara yönelik gerekli tedbirler alınmalıdır. Pulmoner mikrometastaz ve yüksek doz RAI tedavisi ile ilişkili restriktif akciğer hastalığı varsa, hasta ilgili bölümce takibe alınmalıdır. Uzun dönem LT4 supresyonuna bağlı beklenene göre düşük kemik kitlesi varsa kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Cerrahi ilişkili hipoparatiroidisi olan hastalarda eğer uzun süreli calcitriol ve kalsiyum karbonat replasman tedavisi veriliyorsa hasta nefrokalsinosis açısından taranmalıdır. Hastada RAI tedavisine veya kemoterapiye bağlı infertilite veya hipogonadizm mevcut ise

hastaya gerekli hormon replasmanı yapılmalıdır. Sekonder maligniteler ile ilgili hastaya bilgi verilmeli ve hastalar uygun tarama testleri ile bu açıdan takip edilmelidir. Hastanın almış olduğu tedaviler ile ilgili psikiyatrik ve sosyal sorunlarının varlığı araştırılmalı ve hasta gerekirse psikiyatrik destek programına alınmalıdır. Pediatrik yaşta tanı alan hastalarda prognoz iyi ve yaşam süresi uzundur. Ancak bu hastalar genç yaşta tanı aldıklarından RAI tedavisinin uzun vadeli yan etkilerinin gözlenme olasılığı daha fazladır. Bu açıdan alert olunmalıdır. DTK'li hastaların pediatrik endokrinolojiden erişkin endokrinoloji bölümüne devir formu örneği tarafımızca geliştirilmiş olup form 1'de sunulmuştur.

## Form 1: Diferansiye Tiroid Kanserli Hastanın Pediatrik Dönemden Erişkin Döneme Geçiş Formu

Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Pediatrik Endokrinolojiden Erişkin Endokrinoloji Bölümüne Devir Formu		
Ad/Soyad		
TC Kimlik No:		
Doğum Tarihi		
Doğum Yeri		
Yaşadığı Yer	Birinci 5 yıl	
	İkinci 5 yıl	
	Üçüncü 5 yıl	
	Dördüncü 5 yıl	
Cinsiyet		
Ek kronik hastalık		
Operasyon endikasyonu		
Ailede tiroid kanseri öyküsü		
Baş boyun bölgesine radyoterapi öyküsü		
Tanı tarihi ve tanı anında hastanın yaşı		
Operasyon Tipi (BTT/ Lobektomi) /Tarihi		
Varsa tamamlayıcı operasyon ve tarihi		
TNM Evresi		
Santral lenf nodu diseksiyonu yapıldı mı?		
Lateral lenf nodu diseksiyonu yapıldı mı?		
Radyoaktif iyot tedavisi ve endikasyonu (ablatif/ adjuvan/töropatik)		
Tedavi sonrası tüm vücut tarama tiroid yatağı dışı tutulum		
Tedavi sonrası tüm vücut tarama sırasında bakılmış TSH – Tg- Anti Tg		
Takipte lokorejyonel nüks varlığı ve varsa yeri		
Takipte uzak metastaz varlığı ve yeri		
Ek cerrahi veya lokal tedaviler		
Ek doz radyoaktif iyot tedavilerinin dozları ve tarihleri		
Hastanın en son kontrolünde yapılmış dinamik risk sınıflaması		
Hastanın en son almakta olduğu levotiroksin tedavisinin dozu		
RAI ilişkili komplikasyon akut/kronik komplikasyon öyküsü		
Menstrüel siklusler düzenli/ düzensiz?		
Psikososyal bozukluk (anksiyete/depresyon/ post travmatik stres)		

## Kaynaklar

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Available at [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/) (updated June 14, 2013; accessed November 18, 2013).
- Vergamini LB, Frazier AL, Abrantes FL, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C. Increase in the incidence of differentiated thyroid carcinoma in children, adolescents, and young adults: a population-based study. *J Pediatr* 2014;164:1481–1485.
- Wu XC, Chen VW, Steele B, Roffers S, Klotz JB, Correa CN, Carozza SE. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992–1997. *J Adolesc Health* 2003;32:405–415
- Waguespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A 2006 Thyroid cancer. In: Bleyer A, O’Leary M, Barr R, Ries L (eds) *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival 1975–2000*. Vol NIH Pub. No. 06-5767. National Cancer Institute, Bethesda, MD, pp 143–154.
- Welch Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol* 1998;49:619–628
- Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children—a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:561–568
- Harach HR, Williams ED. Childhood thyroid cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1995;72:777–783
- Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, Kukulska A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48:879–888.
- Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler RA, Goepfert H, Cangir A, Haynie TP. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71: 1348–1352
- Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following 131I treatment: a systematic review. *Thyroid* 2010;20: 1095–1101.
- Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131)I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:651–655.
- LaQuaglia M, Black T, Holcomb G, Sklar C, Azizkhan R, Haase G, Newman K. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children’s Cancer Group. *J Pediatr Surg*. 2000;35:955–9.
- Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg*. 2010;34:1192–202.
- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein R, Freedman S, Brennan M, Shah J, Shaha A. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197:191–7.
- Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y, Hosoda Y. Familial occurrence of differentiated, nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1988;12:565–71.
- Camiel MR, Mule JE, Alexander LL, Benninghoff DL. Association of thyroid carcinoma with Gardner’s syndrome in siblings. *N Engl J Med*. 1968;278:1056–8.
- Giannelli SM, et al. Familial adenomatous polyposis-associated cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma harboring a K-RAS mutation: case presentation and review of molecular mechanisms. *Thyroid*. 2014;24(7):1184–9.
- Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Pottern L, Sadetzki S, Adams MJ, Sakata R, Schneider AB, Inskip P, Bhatti P, Johansson R, Neta G, Shore R, de Vathaire F, Damber L, Kleinerman R, Hawkins MM, Tucker M, Lundell M, Lubin JH. Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: an updated pooled analysis of 12 studies. *Radiat Res*. 2016;185(5):473–84.
- Astakhova LN, Anspaugh LR, Bebe GW, Bouville A, Drozdovitch VV, Garber V, Gavrillin YI, Khrouch VT, Kuvshinnikov AV, Kuzmenkov YN, et al. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. *Radiat Res*. 1998;150:349–56.
- Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3563–9.
- Antonelli A, Miccoli P, Derzhitski VE, Panasiuk G, Solovieva N, Baschieri L. Epidemiologic and clinical evaluation of thyroid cancer in children from the Gomel region (Belarus). *World J Surg*. 1996;20:867–71.
- Nikiforov YE, Koshoffer A, Nikiforova M, Stringer J, Fagin JA. Chromosomal breakpoint positions suggest a direct role for radiation in inducing illegitimate recombination between the ELET1 and RET genes in radiation-induced thyroid carcinomas. *Oncogene*. 1999;18:6330–4.
- Rabes HM, Klugbauer S. Radiation-induced thyroid carcinomas in children: high prevalence of RET rearrangement. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1997;81:139–44
- Thomas T, Nowka K, Lan L,

- Derwahl M. Expression of endo-derm stem cell markers: evidence for the presence of adult stem cells in human thyroid glands. *Thyroid*. 2006;16:537-44.
25. Davies TF, Latif R, Minsky NC, Ma R. Clinical review: the emerging cell biology of thyroid stem cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2692-702.
  26. Saji M, Ringel MD. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321:20-8.
  27. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocrinol Relat Cancer*. 2005;12:245-62.
  28. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2007;28:742-62.
  29. Picarsic JL, et al. Molecular characterization of sporadic pediatric thyroid carcinoma with the DNA/RNA ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19:115-22.
  30. Learoyd DL, Messina M, Zedenijs J, Guinea AI, Delbridge LW, Robinson BG. RET/PTC and RET tyrosine kinase expression in adult papillary thyroid carcinomas [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3631-5.
  31. Ballester LY, et al. Integrating molecular testing in the diagnosis and management of children with thyroid lesions. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19:94-100
  32. Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, Steward DL, Fidler JP, Giordano TJ, Biddinger PW, Nikiforov YE. Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:216-22.
  33. Chung KW, Chang MC, Noh DY, Oh SK, Choe KJ, Youn YK. RET oncogene expression of papillary thyroid carcinoma in Korea. *Surg Today*. 2004;34:485-92.
  34. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease? *Hormones (Athens)*. 2007;6:200-9.
  35. Stanojevic B, Dzodic R, Saenko V, Milovanovic Z, Pupic G, Zivkovic O, Markovic I, Djuricic I, Buta M, Dimitrijevic B, et al. Mutational and clinico-pathological analysis of papillary thyroid carcinoma in Serbia. *Endocr J*. 2011;58:381-93.
  36. Musholt TJ, Musholt PB, Khaladj N, Schulz D, Scheumann GF, Klempnauer J. Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2000;128:984-93.
  37. Kang DY, Kim KH, Kim JM, Kim SH, Kim JY, Baik HW, Kim YS. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *Thyroid*. 2007;17:1031-8.
  38. Horie H, Yokogoshi Y, Tsuyuguchi M, Saito S. Point mutations of ras and Gs alpha subunit genes in thyroid tumors. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86:737-42.
  39. Melillo RM, Castellone MD, Guarino V, De Falco V, Cirafi ci AM, Salvatore G, Caiazzo F, Basolo F, Giannini R, Kruhoffer M, et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J Clin Invest*. 2005;115:1068-81
  40. Vasko VV, Saji M. Molecular mechanisms involved in differentiated thyroid cancer invasion and metastasis. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:11-7.
  41. Suchy B, Waldmann V, Klugbauer S, Rabes HM. Absence of RAS and p53 mutations in thyroid carcinomas of children after Chernobyl in contrast to adult thyroid tumours. *Br J Cancer*. 1998;77:952-5.
  42. Marlow LA, Reynolds LA, Cleland AS, Cooper SJ, Gumz ML, Kurakata S, Fujiwara K, Zhang Y, Sebo T, Grant C, et al. Reactivation of suppressed RhoB is a critical step for the inhibition of anaplastic thyroid cancer growth. *Cancer Res*. 2009;69:1536-44.
  43. Jarzab B, Handkiewicz Junak D, Wloch J, Kalembe B, Roskosz J, Kukulska A, Puch Z. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-841.
  44. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C, Tubiana M. Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:1088-1094
  45. Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer* 2002;95:24-729.
  46. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, Dinauer CA, Hamilton J, Hay ID, Luster M, Parisi MT, Rachmiel M, Thompson GB, Yamashita S. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer. *Thyroid* 25(7): 716-759, 2015
  47. O'Gorman CS, Hamilton J, Rachmiel M, Gupta A, Ngan BY, Daneman D 2010 Thyroid cancer in childhood: a retrospective review of childhood course. *Thyroid* 20: 375-380.
  48. Powers PA, Dinauer CA, Tuttle RM, Robie DK, McClellan DR, Francis GL 2003 Tumor size and extent of disease at diagnosis predict the response to initial therapy for papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:693-702
  49. Bargren AE, Meyer-Rochow GY, Delbridge LW, Sidhu SB, Chen H 2009 Outcomes of surgically managed pediatric thyroid cancer. *J Surg Res* 156:70-73
  50. Brink JS, van Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Zimmerman D, Hay ID. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery* 2000; 128:881-886; discussion 886-887
  51. Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well-differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12:683-702.
  52. Dinauer C, Francis GL. Thyroid cancer in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:779-806, vii.
  53. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat*

- Cancer 2005;12:773–803.
54. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ez-zat S, George SR, Goldstein DP .A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol* 2008; 69:479–490.
  55. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol* 1994; 1:128–131.
  56. Verburg FA, Hanscheid H, Biko J, Hategan MC, Lassmann M, Kreissl MC, Reiners C, Luster M. Dosi-metry- guided high-activity (131)I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:896–903
  57. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F . Side effects of “rational dose” iodine-131 therapy for metastatic well differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27:1519–1527
  58. Bagnat-Mahieu L, Lemaire M, Leonard ED, Leonard A, Gerber GB. Chromosome aberrations after treatment with radioactive iodine for thyroid cancer. *Radiat Res* 1994;140:429–431
  59. Puerto S, Marcos R, Ramirez MJ, Galofre P, Creus A, Surrallés J . Equal induction and persistence of chromosome aberrations involving chromosomes 1, 4 and 10 in thyroid cancer patients treated with radioactive iodine. *Mutat Res* 2000;469:147–158
  60. Frigo A, Dardano A, Danese E, Davi MV, Moghetti P, Colato C, Francia G, Bernardi F, Traino C, Monzani F, Ferdeghini M. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3472–3476
  61. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, ATA GUIDELINES FOR PEDIATRIC THYROID NODULES AND CANCER 745. Schlumberger M . Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1638–1644
  62. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD . The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:504–51
  63. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, Reiners C, Luster M, Breuer CK, Dinauer CA, Udelsman R. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011; 32:798–826.
  64. Hanscheid H, Verburg FA, Biko J, Diessl S, Demidchik YE, Drozd V, Reiners C. Success of the postoperative 131I therapy in young Belarusian patients with differentiated thyroid cancer after Chernobyl depends on the radiation absorbed dose to the blood and the thyroglobulin level. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:1296–1302
  65. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A . 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;88:1433–1441.
  66. Kloos RT .Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5241–5248.
  67. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M .Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1107–1111
  68. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij- Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2004; 61:61–74.
  69. Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, Romijn JA, Smit JW .Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol* 2002;57:117–124.
  70. Spencer CA . Commentary on: Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *Thyroid* 2013; 23:1190–1192
  71. Bleyer A, Viny A, Barr R.. Introduction. In: *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767., Bleyer A, O’Leary M, Barr R, Ries LAG (Eds), National Institutes of Health, Bethesda 2006. p.1.
  72. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:229.
  73. Tai E, Buchanan N, Townsend J, et al. Health status of adolescent and young adult cancer survivors. *Cancer* 2012; 118:4884.
  74. Cantrell MA, Posner MA. Engagement in High-Risk Behaviors Among Young Adult Survivors of Childhood Cancer Compared to Healthy Same-Age Peers Surveyed in the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016; 5:146.
  75. Ruiz ME, Sender L, Torno L, Fortier MA. The Associations of Age and Ethnicity on Substance Use Behaviors of Adolescent and Young Adult Childhood Cancer Survivors. *Psychooncology* 2016; 25:1229.
  76. Daniel L, Kazak AE, Li Y, et al. Relationship between sleep problems and psychological outcomes in adolescent and young adult cancer survivors and controls. *Support Care Cancer* 2016; 24:539.

77. Roland KB, Rodriguez JL, Patterson JR, Trivers KF. A literature review of the social and psychological needs of ovarian cancer survivors. *Psychooncology* 2013; 22:2408.
78. Sanford SD, Zhao F, Salsman JM, et al. Symptom burden among young adults with breast or colorectal cancer. *Cancer* 2014; 120:2255.
79. Shay LA, Carpentier MY, Vernon SW. Prevalence and correlates of fear of recurrence among adolescent and young adult versus older adult post-treatment cancer survivors. *Support Care Cancer* 2016; 24:4689.
80. Huang IC, Brinkman TM, Kenzik K, et al. Association between the prevalence of symptoms and health-related quality of life in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31:4242.
81. Boyes AW, Girgis A, D'Este CA, et al. Prevalence and predictors of the short-term trajectory of anxiety and depression in the first year after a cancer diagnosis: a population-based longitudinal study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2724.
82. Schwartz L, Drotar D. Posttraumatic stress and related impairment in survivors of childhood cancer in early adulthood compared to healthy peers. *J Pediatr Psychol* 2006; 31:356.
83. Stuber ML, Meeske KA, Krull KR, et al. Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood cancer. *Pediatrics* 2010; 125:e1124.
84. Kazak AE, Alderfer M, Rourke MT, et al. Posttraumatic stress disorder (PTSD) and posttraumatic stress symptoms (PTSS) in families of adolescent childhood cancer survivors. *J Pediatr Psychol* 2004; 29:211
85. Zebrack B, Kwak M, Salsman J, et al. The relationship between posttraumatic stress and posttraumatic growth among adolescent and young adult (AYA) cancer patients. *Psychooncology* 2015; 24:162.
86. Krull KR, Brinkman TM, Li C, et al. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31:4407.
87. Wettergren L, Kent EE, Mitchell SA, et al. Cancer negatively impacts on sexual function in adolescents and young adults: The AYA HOPE study. *Psychooncology* 2017; 26:1632.





# BÖLÜM 30

## Tiroidin Borderline Patolojilerinde Yaklaşım

- Doç. Dr. Hüsniye BAŞER
- Doç. Dr. Aylin KILIÇ YAZGAN

### Özet

Tiroidin borderline tümörleri malignite potansiyeli kesin olmayan folliküler tümör (FT-UMP), malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiye tümör (WDT-UMP) ve papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP) olarak sınıflandırılır. WDT-UMP ve FT-UMP bütünüyle malignite kriterlerini karşılamayan, şüpheli yapısal yada sitolojik özellikler içeren borderline, kapsüllü, folliküler paterde tiroid tümörleridir. Tümör kapsüllü veya iyi sınırlı, vasküler veya kapsüller invazyonu kesin olmayan, papiller tiroid karsinomu (PTK) benzeri nükleer özellikleri göstermeyen bir tümör ise FT-UMP, kapsüllü veya iyi sınırlı, vasküler veya kapsüller invazyonu kesin olmayan ancak PTK benzeri nükleer özellikleri parsiyel ya da yaygın olarak izlenen bir tümörler ise WDT-UMP olarak adlandırılır. NIFTP ise kapsüllü folliküler varyant papiller tiroid karsinomunun (FVPTK) bir alt tipidir. FVPTK vakalarının bir kısmı kapsüllü veya iyi sınırlı olup, invaziv özellik göstermez ve klasik PTK'dan farklı moleküler profil sergiler. Bunlar nükleer özellikleri PTK benzeri olan ancak histopatolojik olarak folliküler adenoma benzeyen tümörlerdir. Bu bölümde, borderline tiroid tümörlerinin klinik, sitolojik, histopatolojik ve moleküler bulguları ile tedavisi konularından bahsedilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Malignite potansiyeli kesin olmayan folliküler tümör, malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiye tümör, papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi

## Giriş

Tiroid tümörlerinden folliküler paternli bir grup tümörün tanısında, tümörün nükleer özelliklerinden ya da kapsüler/vasküler invazyon varlığının kuşkulu olmasından kaynaklanan tanı koyma güçlüğü yaşanmaktadır. Borderline tümörler tanımlaması tiroid tümörlerinde tümörleri morfolojik görünümüne, biyolojik davranışlarına ve moleküler özelliklerine göre daha iyi sınıflayabilme ihtiyacından doğmuştur (1). İyi prognozlu olduğu görülen kapsüllü ve/veya non-invaziv folliküler varyant papiller tiroid karsinomu (FVPTK) olgularına “kanser” terminolojisinin kullanılması tartışılmaya başlanmıştır. Bu tartışma beraberinde bu olgularda tedavilerin fazla mı yapıldığı gibi karmaşık ve tıbbi etiği ilgilendiren konuları da beraberinde getirmiştir.

2017 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında tiroidin borderline tümörleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır (2).

1. Malignite potansiyeli kesin olmayan folliküler tümör (FT-UMP)
2. Malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiyel tümör (WDT-UMP)
3. Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi (NIFTP)

## Malignite Potansiyeli Kesin Olmayan Tiroid Tümörü (TT-UMP)

TT-UMP, bütünüyle malignite kriterlerini karşılamayan, şüpheli yapısal yada sitolojik özellikler içeren borderline, kapsüllü, folliküler paternde tiroid tümürüdür. İlk defa 2000 yılında, Williams Çernobil patologlar grubu adına papiller tiroid karsinomu (PTK) benzeri nükleer özellikleri (nükleusda büyüme, nükleer üst üste binme, nükleer şeffaflaşma, nükleer çentiklenme ve sitoplazmik psödoinklüzionlar) tam olarak bulunmayan, kapsüler invazyonu kesin olmayan bu tümörler için TT-UMP terminolojisinin kullanılmasını önermiştir (3). Çernobil patologlar grubu bu tanımlamada sadece kapsüler invazyondan bahsetmişlerdir. WHO, bu terminolojiyi de koruyarak bu tanımlamaya “vasküler invazyonu kesin

olmayan” kriterini de eklemiştir (2). Eğer tümör kapsüllü veya iyi sınırlı, vasküler veya kapsüler invazyonu kesin olmayan, PTK benzeri nükleer özellikleri göstermeyen bir tümör ise FT-UMP, kapsüllü veya iyi sınırlı, vasküler veya kapsüler invazyonu kesin olmayan ancak PTK benzeri nükleer özellikleri parsiyel ya da yaygın olarak izlenen bir tümörler ise WDT-UMP olarak adlandırılır (4). FT-UMP kapsüler/vasküler invazyonu kesin olmadığı için folliküler adenom/ karsinom ayrımı tam olarak yapılamayan tümörlerdir (2).

Borderline tiroid tümörlerinin bazı histopatolojik özellikleri örtüşmektedir. WHO'nun bu tümörleri ayırt etmek için önerdiği tanı kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (2).

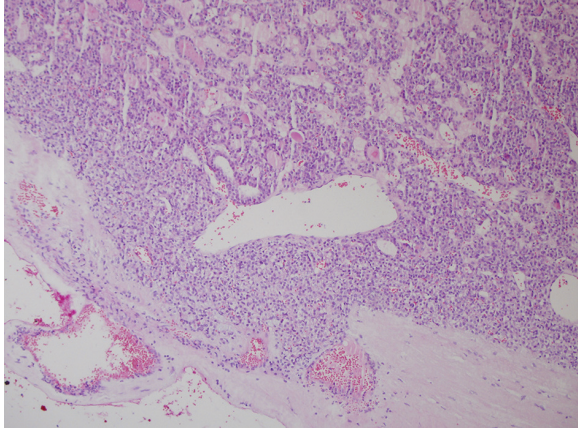
Tablo 1	WHO Klasifikasyonuna Göre NIFTP, WDT-UMP ve FT-UMP Tanımlaması		
PTK benzeri nükleer özellikler	Kapsüler/ vasküler invazyon		
	Var	Şüpheli/ İnkomplet	Yok
Var	FVPTK	WDT-UMP	NIFTP
Şüpheli/ inkomplet	İyi diferansiyel karsinoma, NOS		
Yok	Folliküler karsinoma	FT-UMP	Folliküler adenom

NIFTP: Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non-invaziv folliküler tiroid neoplazisi, WDT-UMP: malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiyel tümör, FT-UMP: malignite potansiyeli kesin olmayan folliküler tümör, PTK: papiller tiroid karsinomu, FVPTK: folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, NOS: başka türlü belirtilmemiş

FT-UMP'de tümör hücrelerinin nükleusları PTK özelliği göstermeyen, yuvarlak nükleuslara sahiptir (3). WDT-UMP ile NIFTP ortak nükleer özelliklere sahiptir (2).

Bu tümörlerde, tümör hücrelerinin mantar benzeri görünüm olsun ya da olmasın, kapsülü infiltre ettiği ancak kapsülü tam kat olarak geçemediği durumlarda (Şekil 1) veya tümörün, tümör nodülüne komşu fibröz stromada izole adalar şeklinde olması durumunda kapsüler invazyon şüpheli olarak tanımlanır. Kapsül invazyonunu değerlendirirken fibröz kapsülde ince iğne aspirasyonuna (İİA) bağlı reaktif değişiklikler olma

olasılığına karşı dikkatli olmak gerekir. Tümör kapsülünde endotel ile çevrili olmayan ve trombus içermeyen lümenli boşluklarda düzgün sınırlara sahip tümör hücre adalarının izlenmesi veya fibröz kapsüle, vasküler yapılara bitişik tümör hücre gruplarının bulunması şüpheli vasküler invazyon olarak tanımlanır. Bu tümörlerin çevre parankiminde eşlik eden patolojiler %40 olguda hiperplastik nodül, %15 olguda lenfositik tiroidittir (5).



**Şekil 1:** x40, Hematoksilen Eozin, Malignite potansiyeli kesin olmayan iyi diferansiyel tümör örneğinde tümör hücrelerinin kapsülü infiltrate ettiği ancak kapsülü tam kat olarak geçemediği izlenmektedir

Literatürde WDT-UMP insidansı, Liu ve arkadaşlarının çalışmasında % 1.1 (30/2648 olgu), Hofman ve arkadaşlarının çalışmasında % 1.5 (16/1078 olgu) ve Piana ve arkadaşlarının çalışmasında ise % 0.5 (5/1009 olgu)'dir (5-7). Başer ve arkadaşlarının çalışmasında ise WDT-UMP insidansı % 0.7 (21/2870 olgu), FT-UMP insidansı % 0.1 (3/2870 olgu) saptanmıştır (8).

TT-UMP'li hastalardaki tümör boyutu çalışmalarda farklılık göstermektedir. Genellikle tümör boyutu 1-3 santimetre (cm) arasında olup, az sayıda vakada 4 cm'den fazla boyut bildirilmiştir (5, 6, 8). Hofman ve arkadaşlarının çalışmasında WDT-UMP için ortalama tümör boyutu 3.2 cm (1-8 cm) iken Nechifor-Boila ve arkadaşlarının çalışmasında TT-UMP'li hastaların ortalama tümör boyutu  $3.1 \pm 1.5$  cm (0.8-7.5 cm)'dir (5, 9). Başer ve arkadaşlarının çalışmasında ise tümör boyutu 0.5-8 cm arasında değişmiş ve hastaların % 87'sinde tümör boyutunun  $\geq 1$  cm olduğu görülmüştür (8).

Bazı çalışmalarda bu tümörlerin tanısı için immünohistokimyasal değerlendirmenin kullanılabileceği belirtilmektedir (5, 6). HBME-1, galektin-3 (Gal-3) ve sitokeratin-19 (CK-19) tiroid patolojilerinde en sık kullanılan antikorlardır ve farklı çalışmalarda duyarlılıkları ve spesifiteleri farklı olarak bildirilmiştir (10-12). Literatürde, TT-UMP olgularında immünohistokimyasal belirteçlerin ekspresyonu ve bunların tanısal faydasına dair veriler tartışmalıdır (5, 13). Hofman ve arkadaşları, düşük ve yüksek riskli TT-UMP hastalarını tanımlayabilecek spesifik immünohistokimyasal belirteç olmadığını belirtmişlerdir (5). Liu ve arkadaşları ise Gal-3, CK-19, ve HBME-1 sıklığını %36.7, %33.3 ve %40.0 olarak saptamışlar ve WDT-UMP hastalarının heterojen bir immünohistokimyasal profil sergilediklerini bildirmişlerdir (6). Başer ve arkadaşlarının çalışmasında ise HBME-1, CK-19 ve Gal-3 ile pozitif boyanma oranları sırasıyla % 50, % 33.3 ve % 25 bulunmuştur (8).

Bu tümörlerdeki genetik profil folliküler neoplazilerde görülenlere benzerdir. Bu tümörlerde *BRAFV600E* mutasyonu görülmezken *RAS* mutasyon ailesi saptanır. Hoffmann ve arkadaşlarının 31 olguluk TT-UMP serilerinde, hiçbir olguda *BRAF* mutasyonu ve *RET-PTC1* ve *RET-PTC3* rearanjmanı gözlenmemiştir. İki FT-UMP ve 3 WDT-UMP olgusu *NRAS* mutasyonu, 1 FT-UMP olgusu *H-RAS* mutasyonu ve 1 FT-UMP olgusu *PAX8-PPARG* rearanjmanı göstermiştir (5).

Bugüne kadar, biyolojik davranışları tam olarak bilinmediğinden TT-UMP için kesin olarak belirlenmiş tedavi protokolleri mevcut değildir. Pek çok klinisyen genellikle benign seyir göstermelerinden dolayı lobektomi ya da lobektomi ile birlikte ismektomi gibi konservatif yaklaşımları önermektedir (7, 13, 14). Liu ve arkadaşları, ortalama 8 yıllık takip verisi bulunan 20 WDT-UMP olgusunun hiçbirinde tümör rekürrensi saptamışlardır (6). Piana ve arkadaşları, ortalama 11.9 yıl takip verisi bulunan, 1009 tiroid karsinomlu hastadan oluşan kohortta, tiroid karsinomu nedeniyle ölen 67 vakayı incelemişler ve 1009 hastanın 11'inin TT-UMP olduğunu, bu hastaların hiçbirinde kansere bağlı ölüm olmadığını bildirmişlerdir (7). Bir başka çalışmada ise 4 yıllık takip verileri bulunan 21 TT-UMP hastasının

hiçbirinde persistan hastalık ya da uzak metastaz gelişmediği görülmüştür (9).

## Papiller Benzeri Nükleer Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Folliküler Tiroid Neoplazisi (NIFTP)

### Terminoloji

NIFTP ile ilgili ilk tanımlama 2016 yılında yapılmasına rağmen aslında bu kavram yeni değildir ve terminoloji, FVPTK terimi ile başlamıştır (15, 16). 2006 yılında Liu ve arkadaşları FVPTK'lı olguları kapsüllü ve invaziv olmak üzere iki gruba ayırarak yeniden değerlendirmiştir. Kapsüllü, FVPTK'ları da kapsüller ve/veya vasküler invazyon gösteren ve non-invaziv grup olarak ikiye ayırmışlardır. Non-invaziv grup, nükleer özellikleri PTK benzeri olan, histopatolojik olarak folliküler adenoma benzeyen tümörlerdir. İnvaziv tümörler ise folliküler karsinomlara benzemektedir. Çalışmalarında non-invaziv kapsüllü tümörlerin lenf nodu metastazı ve rekürrens göstermediğini saptamışlar ve bu vakalarda tedavi seçeneği olarak lobektominin yeterli olduğunu ileri sürmüşlerdir (17). Daha sonraki çalışmalarda geniş bir seride kapsüllü ve non-invaziv karakterdeki bu tümörlerin tiroid kanserlerine bağlı mortalite oranları içinde yer almadığının görülmesi bu tümörlerin klinik gidişlerinin çok iyi olduğunu ortaya koymuştur (7). Ayrıca yapılan genotiplemede FVPTK'nın kapsüllü, non-invaziv varyantın daha çok RAS mutasyonları gösterdiği, invaziv varyantın ise klasik PTK'ya benzer olarak *BRAFV600E* mutasyonunu gösterdiği saptanmıştır (18). 2014'de PTK için yayınlanan kanser genomu haritasında RAS benzeri PTK ve *BRAF* benzeri PTK'ların farklı genomik, epigenomik ve proteomik profillerinin olduğunu ortaya konması bu tümörlerin farklı olduğu tezini desteklemiştir (19). Bu çalışmalar sonrasında da bu tümörler için yeniden bir sınıflama yapma gereksinimi ortaya çıkmıştır.

2016 yılında uluslararası, multidisipliner bir çalışma grubu 268 kapsüllü/non-invaziv FVPTK vakasında geniş bir klinikopatolojik araştırma yapmışlardır. Bu olguların iyi klinik gidişlerine bakılarak daha iyi bir isimlendirme üzerinde görüş birliğine varılmıştır. Önceden non-invaziv

FVPTK olarak isimlendirilen tümörlerin NIFTP olarak adlandırılmasına karar verilmiştir (15). NIFTP tanısı düşük riskli tiroid tümörler grubunda hastayı aşırı tedaviden koruyan tanısal bir sınıflamadır.

Dünya Sağlık Örgütü tümör sınıflandırmasında, NIFTP'yi "borderline, spesifiye edilememiş diğer enkapsüle folliküler paternde tiroid tümörü ve ICD-O (Onkoloji için Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması) 8349/1 koduyla belirsiz davranışlı tümörler" altında sınıflandırmıştır (2).

### NIFTP'nin Klinik ve Ultrasonografik Bulguları

NIFTP prevalansı, farklı serilerde FVPTK vakaları arasında % 16-80 olarak bildirilmektedir (20, 21). Son zamanlarda bildirilen, 1563 NIFTP vakasının dahil edildiği, 29 çalışmadan oluşan bir metaanalizde daha önce FVPTK olarak sınıflanan vakalarda NIFTP prevalansı % 43,5 ve PTK olarak sınıflandırılan vakalarda NIFTP prevalansı % 4,4 saptanmıştır (22).

NIFTP'nin klinik prezentasyonu diğer tiroid tümörlerine benzer ve NIFTP'ye spesifik bir bulgu yoktur. Muayenede ya da başka nedenlerle yapılan boyun görüntülemelerinde tesadüfen saptanan tiroid nodülü şeklinde tespit edilir. NIFTP, nadiren komşu organlara bası yapacak kadar büyür ve disfoni veya globus hissi gibi semptomlara neden olur (23).

NIFTP ultrasonografide (US), düzgün sınırlı, oval ya da yuvarlak şekilli, solid yapıda, hipoekoik halo içeren nodüller olarak görünür (24, 25). Maligniteyi düşündürülen US bulguları olan hipoekojenite, boyun genişlikten fazla olması, mikrokalsifikasyonlar, düzensiz ya da mikrolobüle kenarlar genellikle NIFTP'de gözlenmez (26).

### NIFTP'de Preoperatif Sitolojik Bulgular

Tiroid İİA sitolojisi, tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. NIFTP'nin mikroskobik incelemesinde, aspire edilmiş materyalde mikrofolliküler yapıda hücre kümeleri izlenir. Mikrofolliküler patern, belirgin ve yaygın olmadığı için folliküler neoplaziden farklıdır. Bu büyüme paterninin folliküler olduğu anlamına gelir. Hiç papilla gözlenmez (27). PTK

nükleer özelliklerin bazıları bulunabilir fakat fokal ve yama şeklindedir. PTK'de, nükleer çentiklenme ve psödoinklüzyon gibi karakteristik nükleer özellikler çok sayıda hücrede varken NIFTP'de nükleer psödoinklüzyonlar göze çarpmaz ve nadirdir. Bazı çalışmalarda, psödoinklüzyon için kesim noktası, örnek başına 3 psödoinklüzyondan daha az olması şeklinde önerilmiştir (28). NIFTP'nin kesin tanısı için cerrahi eksizyon ve tiroid nodülünün histolojik incelemesi gerekir (25).

"Tiroid Sitopatoloji Raporlaması için Bethesda Sistemi" (TSRBS) tiroid İİA numuneleri için oluşturulmuş bir raporlama sistemidir. Buna göre İİAB sonuçları, yetersiz (kategori I), benign (kategori II), önemi belirsiz atipi (ÖBA) / önemi belirsiz folliküler lezyon (ÖBFL) (kategori III), folliküler neoplazi (FN) / folliküler neoplazi şüphesi (FNŞ) (kategori IV), malignite şüphesi (MŞ) (kategori V) ve malign (kategori VI) olarak raporlanır (29). Histolojik olarak kanıtlanmış NIFTP vakalarının, TSRBS'e göre sitolojik tanıları çoğunlukla kategori III, kategori IV veya kategori V'dir (22, 30-32). Ruanpeng ve arkadaşlarının bildirdikleri metaanalizde, NIFTP tanısı alan vakalarda TSRBS dağılımı; yetersiz sitoloji % 3.6, benign % 10, ÖBA/ÖBFL % 34.2, FN/FNŞ % 22.7, MŞ % 22.4 ve malign % 7.5 oranlarında saptanmıştır (22). 915 NIFTP vakasından oluşan başka bir metaanalizde ise çoğu vakanın sitolojisinin indeterminate kategoride olduğu (yetersiz sitoloji % 3, benign % 10, ÖBA/ÖBFL % 30, FN/FNŞ % 21, MŞ % 24 ve malign % 8) gözlenmiştir (32).

### NIFTP'nin Yeniden Sınıflandırılmasının TSRBS Üzerine Etkisi

Pekçok çalışmada NIFTP'nin yeniden sınıflandırılmasıyla en büyük etkinin MŞ kategorisinde görüldüğü ve yaklaşık % 31-42 malignite riskinde azalma olduğu bildirilmiştir (20, 26, 33).

14153 rezeke edilen nodülün dahil olduğu, 14 çalışmadan oluşan metaanalizde ise NIFTP yeniden sınıflandırılmasıyla Bethesda kategori 1 hariç tüm TSRBS kategorilerinde malignite riskinde anlamlı azalma oluğu saptanmış ve en fazla malignite riski azalmasının kategori V (% 16) ve kategori III (% 32)'de izlendiği belirtilmiştir. Asya kohortu ile karşılaştırıldığında Batı kohortunda

malignite riskindeki azalmanın daha belirgin olduğu gözlenmiştir (34).

Çok merkezli bir başka kohortta, 6943 tiroid nodülü değerlendirilmiş ve NIFTP'nin "malignden" "malign olmayana" yeniden sınıflandırılmasının, Bethesdadaki indeterminate kategorinin hepsinde malignite riski üzerinde önemli etkisinin olduğu belirtilmiştir. Malignite riskinde ÖBA/ÖBFL kategorisinde % 5.2- % 13.6, FN kategorisinde % 9.9- % 15.1, MŞ kategorisinde ise % 17.6- % 23.4 düşüş izlenirken ( $p < 0.05$ ), benign kategoride % 0.3- % 3.5 ve malign kategoride % 2.5- % 3.3 düşüş gözlenmiştir (31).

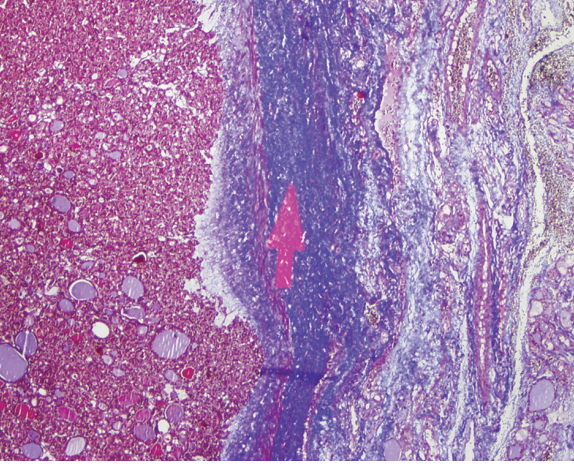
Beş Asya ülkesinin katıldığı ve cerrahi yapılan 2044 tiroid nodülün dahil olduğu bir çalışmada, çıkarılan nodüllerin % 2.9'una (59 vaka) NIFTP tanısı konulmuş ve NIFTP için preoperatif sitolojik tanıları; yetersiz % 10.2, benign % 18.6, ÖBA/ÖBFL % 22.0, FN/FNŞ % 32.2, MŞ % 11.9 ve malign % 5.1 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada FN/FNŞ kategorisinde malignite riskindeki rölatif azalmanın % 20'den daha büyük olduğu gösterilmiştir (35). Li ve arkadaşları ÖBA/ÖBFL (% 25.8) ve FN/FNŞ (% 22.3) kategorilerinde malignite riskinde rölatif bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (36). NIFTP'nin non-malign olarak yeniden sınıflandırılması, ÖBA/ÖBFL nodüllerinin histoloji takibinde malignite riskini; nükleer atipisi olan ÖBA için % 43'den % 26'ya ve mikrofolliküler paternli ÖBA için % 29'dan % 10'a düşürmüştür (37).

### NIFTP'de Histopatolojik Bulgular

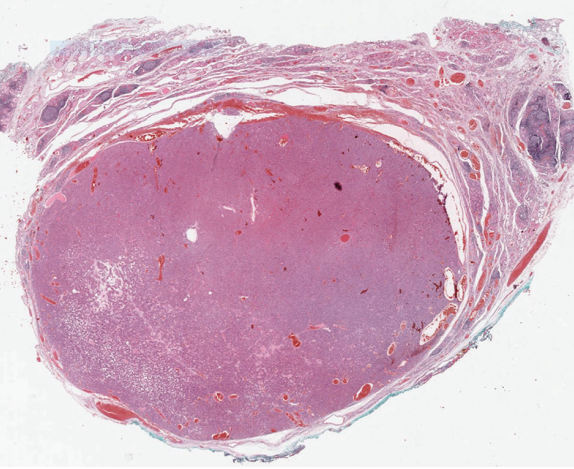
Histopatolojik değerlendirme ile NIFTP tanısını koyarken kullanılan tanısal kriterler; NIFTP tanısı için var olması gereken kriterler ve görüldüğü zaman NIFTP tanısından uzaklaşılması gereken kriterler olarak özetlenebilir.

### NIFTP Tanısal Kriterler

1. Tümör nodülünün tam ya da parsiyel bir fibröz kapsüle sahip olması (Şekil 2) ya da tümör nodülü kapsülsüz olsa dahi komşuluğundaki tiroid dokusundan belirgin bir sınırla ayrılması (Şekil 3)
2. Folliküler büyüme paternine sahip olması
3. Tümör hücre çekirdeğindeki sitomorfolojik özellikler (2)



**Şekil 2:** x40, Masson Trikrom, NIFTP olgusunda tümör nodülünün tam kat ve kalın bir fibröz kapsüle sahip olduğu görülmektedir.



**Şekil 3:** Dijital tüm yüzey görüntüleme, Hematoksilen Eozin, NIFTP olgusunda tümör nodülünün kapsülsüz olsa dahi komşuluğundaki tiroid dokusundan belirgin bir sınırla ayrıldığı dikkati çekmektedir.

Taniya dahil etmede kullanılan ilk iki kriter tümörlerin büyüme paternine ait özellikleri içermektedir. Bu tümörler iyi sınırlı tümörlerdir. Çevre tiroid dokusu ile tümör arasında farklı bir ara yüzey olması gerekir. Mikroskopik olarak tümör, kapsüllüdür, kapsüller ve vasküler invazyon göstermez. Kapsül ince veya kalın olabilir (38, 39). Vasküler yapıları içeren komplet kapsüllü, parsiyel kapsüllü ya da kapsülsüz ancak komşu tiroid parankiminden belirgin sınırlarla ayrılan tümörler bu grupta yer alır (1, 40).

Foliküler büyüme paterni makrofolliküler, mikrofolliküler ya da ikisinin karışımı görünümünde olabilir. Kistik komponent içerebilir (1).

Tümör kapsülünün tamamının incelenmesi ve papiller yapı varlığını dışlayabilmek için dikkatli örnekleme ile inceleme tanı koyma kriterleri listesinde ilk sırada yer alır (41).

Tanı koymada kullanılan üçüncü önemli kriter, tümör hücre nükleusunda izlenen sitomorfolojik özelliklerdir. Hücre nükleuslarında izlenen özellikler PTK'da görülene göre daha siliik özelliktedir. NIFTP'nin nükleer özellikleri fokal, diffüz, yamalı ve multifokal (fiskiye işareti olarak adlandırılır) olabilir. Bu nükleer özellikler, tümörün periferinde (subkapsüler alan) ve daha selüler alanlarda veya mikrofolliküler alanlarda daha belirgindir (1). NIFTP'de kolloid, mikrofolliküler alanlarda yoğun ve hipereozinofilik olanlardan, makrofolliküler alanlarda sulu olanlara kadar değişebilir (1).

### NIFTP Tanısını Dışlama Kriterleri

NIFTP tanısı dışlama kriterlerine kesinlikle uyularak konulması gereken bir tanıdır. NIFTP tanısı koyulacak olgularda görülmemesi gereken özellikler aşağıdaki alt başlıklardaki gibi özetlenebilir.

1. İnvazyon (kapsüler ve vasküler)
2. Folliküler dışı büyüme paterni görülmesi
3. Papiller yapıların varlığı
4. Psammom cisimleri olması
5. Tümör nekrozu varlığı
6. Artmış mitoz görülmesi
7. Multifokalite ve boyut özellikleri

**İnvazyon:** Tümör nodülünün sınırları dışına invazyon NIFTP tanısını dışlar. Fibröz kapsüllü tümörler için bu kriter kapsülün tamamen tümör hücrelerin tarafından tam kat olarak aşılması demektir. Fibröz kapsülü olmayan NIFTP vakalarında, tümör hücrelerinin bitişik parankim içine infiltrasyonu, NIFTP'nin dışlanması için yeterlidir ve «mantar benzeri» büyüme paterni olması gerekmez (1). Ayrıca lenfatik ve/veya vasküler invazyon varlığı da bu tanıyı dışlar. Vasküler invazyon kapsülde veya tümör nodülü dışındaki endotelle dōşeli damarlarda, damar duvarına tutunan ya da trombüsle beraber izlenen tümör hücrelerinin görülmesidir. Tümör hücrelerinin endotel içinde trombüs olmadan serbest olması ve yalancı invazyon olarak adlandırılan, bozulmamış endotel

altında tümör hücrelerinin bulunması vasküler invazyon olarak kabul edilmez (42). Bildirilen bir olgu serisinde invazyon gösteren damar sayısından çok gerçek tek bir odakta anjioinvazyon gösteren tümörlerin metastaz geliştirdikleri görülmüştür (42). Ayrıca perinöral invazyon ve tiroid dokusu dışına tümörün yayılımının olması da NIFTP tanısını dışlar (1, 38-40). Bu nedenlerle NIFTP tanısı koyabilmek için tümör kapsülünün sağlam olması gereklidir. Tümör kapsülünün cerrahi komplikasyon nedeni ile bozulmuş olduğu durumlarda tümör-çevre parankim ilişkisi izlenemeyeceğinden bu tanının kullanılmaması gerekir. Kapsüllü olmayan, infiltratif büyüme paternine sahip, PTK'nın nükleer özelliklerine sahip olan folliküler yapıdaki neoplaziler infiltratif FVPTK olarak tanımlanır ve NIFTP olarak sınıflandırılmamalıdır (39, 40).

**Büyüme paterni:** Tümör baskın olarak folliküler büyüme paterni göstermelidir. Seyrek olarak tümörler küçük bir komponent halinde solid, trabeküler veya insular yapı gösterebilir. Fakat bu paternlerin hiçbirinin oranı % 30'u geçmemelidir. Bu paternlerin varlığında az diferansiye karsinomayı ekarte etmek için dikkatli inceleme gerekir. Diğer özellikli paternlerin varlığı (tall cell, kolumnar hücre görünümü veya kribriform yapısal özellik varlığı) NIFTP tanısını dışlar (1). Tümörün büyüme paternini tanımlamada güçlük varsa da NIFTP tanısı konulmamalıdır (43).

**Papiller yapı:** İlk tanımlamada tümörün % 1'inden azında tek, izole papilla varlığı tümör sınıflamasında NIFPT tanısı için uygun denilse de, gerçekte yapılan bir çalışmada papilla % 1'in altında olsa bile küçük bir grup tümörün nodal metastaz ve *BRAFV600E* mutasyonu gösterebildiği görülmüştür (44). *BRAF V600E* mutasyonu NIFTP'de görülmemelidir. Papilla varlığı olan tümörlerin bu grupta kabul edilmemesi daha sağlıklı bir yaklaşım olacaktır (1). Tanım itibarı ile papiller yapı fibrovasküler koru döşeyen PTK benzeri neoplastik folliküler hücrelerden meydana gelir. Fibrovasküler kor histolojik olarak doğrulanmalıdır. Kor içinde eritrosit içeren, ince endotel ile döşeli vasküler boşluklar olmalıdır. Bu nedenle küçük de olsa gerçek papiller yapı bulunan tümörlerin NIFTP olarak yanlış tanı almasını önlemek için bu tanı kriterlerinde 2018'de Nikiforov

ve arkadaşları tarafından revizyon yapılmıştır. Büyüme paterni olarak folliküler büyüme paterni kabul edilmiş ve iyi forme papilla yapısı bulunmaması gerektiği bildirilmiştir (45).

**Psammom cisimleri:** PTK tanısında mumifiye ve ölü papillaların kalsiyum ile konsantrik laminasyona gitmiş halidir. NIFTP'de psammomatöz kalsifikasyonlar yoktur. Psammom cisimlerinin parankimdeki fibröz septada veya lenfatik ve lenf nodlarında görülmesi lenfatik invazyon ile uyumludur. Bu durum invazyon olarak kabul edilip NIFTP tanısı dışlanmalıdır.

**Tümör nekrozu:** Gerçek tümör nekrozu komedonekroz veya konfluent nekrozdur. Nekroz varlığı NIFTP tanısını dışlar. Nekroz yüksek dereceli tümör özelliğidir. Neoplastik hücrelerin hayalet dış çizgilerinin varlığının görülmesi gerçek nekroz varlığını doğrular.

**Artmış mitoz:** Artmış mitoz on büyük büyütmede (x400) 3'den fazla mitoz görülmesi olarak kabul edilir. Mitotik aktivitenin yüksek olması yüksek dereceli tümörlerde görülen bir özelliktir. Özellikle solid, trabeküler ve insular büyüme paterni ve nekrozla birlikte görüldüğünde, mitoz sayımı özellikle mikrofolliküler/selüler alanlarda ve önceden yapılmış aspirasyon alanından uzakta değerlendirilmelidir.

**Multifokalite ve boyut:** NIFTP için tümör boyutu açısından bildirilmiş bir üst sınırlama yoktur. 4 cm veya daha büyük olan NIFTP tümörlerinin, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi olmadan cerrahi eksizyon ile tedavi edildiğinde bile, nüks riski son derece düşüktür (46). Özellikle  $\geq 4$  cm NIFTP'lerin dahil edildiği iki çalışmada, bu olguların da küçük boyutlu tümörler ile benzer şekilde sessiz klinik seyir gösterdiği saptanmıştır (46, 47). Subsantimetrik NIFTP ile ilgili literatürde çok az yayın bulunmaktadır (48). Patologlar günümüzde subsantimetrik tümörler için NIFTP tanımını kullanmayı tercih etmezler. Bunun yerine papiller mikrokarsinom tanımını tercih ederler. Eğer subsantimetrik tümör için NIFTP tanısı konulur ise patoloğ mutlaka tümörün iyi sınırlı olduğundan ve papilla içermediğinden emin olmalıdır. Özellikle tümör < 0.5 cm olduğunda bu özellikleri değerlendirmek zor olabilir ve < 0.5 cm olan tümörler için NIFTP tanısında dikkatli olunması önerilir (49).



**Nükleer skorlama sistemi:** NIFTP nükleer özellikleri aslında PTK'da görülen nükleer özelliklerdir. PTK tanısında önemli olan bu özellikler, nükleer büyüme, nükleer üst üste binme, uzama, irregüler nükleer membran, çentik, nükleer katlantılar, intranükleer stoplazmik inküzyonlar, ince kromatin ve kromatinde berraklaşmadır. Nükleer özellikleri kullanarak NIFTP'yi PTK ve diğer tiroid neoplazilerinden ayırmak için skorlama sistemi önerilmiştir (38).

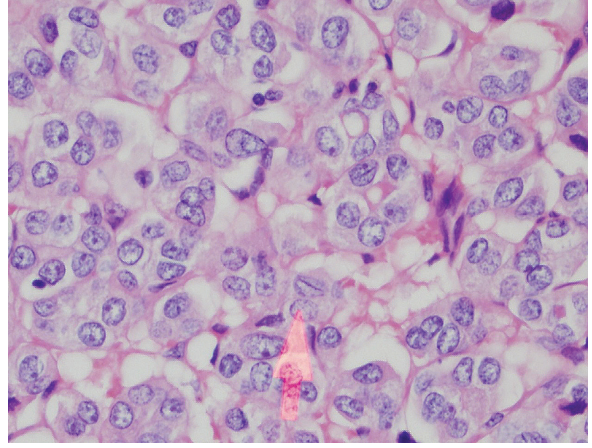
Nükleer özellikleri değerlendirmeyi basitleştirmek amacı ile üç ana kategori belirlenmiştir.

1. Boyut ve şekil (büyüme, uzama ve üst üste binme)
2. Membran düzensizlikleri (çentikler, katlantı, düzensiz konturlar, pseudoinklüzyonlar) (Şekil 4)
3. Kromatin karakteristikleri (camsı nükleus, pudramsı ve ince kromatin, membran kromatin marjinyasyonu ve şeffaflaşma)

Her görünüm için tümör bir puan alır. Tümörün total skoru 0-3 arasında değişir. Folliküler büyüme paterninde olan nükleer skoru 0-1 olan tümörler folliküler adenoma ya da adenomatöz nodül, skoru 2 veya 3 olanların ise NIFTP ile uyumlu olduğu kabul edilir (49). Bu üç kategoriden ikisine ait görünüm bulunması NIFTP sitomorfonükleer tanısı için yeterlidir (15, 49). Nükleer özellikler çok baskın ise akla PTK gelmelidir. Seviyeli derin kesitlerle değerlendirme, nodülün tamamının örneklenmesi ve büyük lezyonlarda tümörün santralinden daha fazla örnekleme yapılarak folliküler paterni baskın bir PTK dışlanmalıdır. Bu puanlama sistemi, günlük pratikte NIFTP tanısı için zorunlu değildir, ancak tanıyı daha objektif ve potansiyel olarak daha kesin hale getirir (1).

### NIFTP'nin Moleküler Profili

NIFTP olgularının % 80'i klonal değişiklik gösterir (1). NIFTP vakalarının % 30-54'ünde RAS mutasyon ailesinden *NRAS*, *HRAS* ve daha az sıklıkla *KRAS* mutasyonları izlenir (15, 50). *BRAFV600E* mutasyonu gözlenmez (1, 15, 18, 50-52). *BRAFV600E* mutasyonu izlenmezken *BRAFK601E* mutasyonu NIFTP vakalarının bir



**Şekil 4:** x400, Hematoksilen Eozin, NIFTP olgusunda papiller tiroid karsinomu benzeri nükleer özellikler: nükleusda şeffaflaşma, nükleer membran düzensizlikleri ve seyrek nükleer çentikler (ok ile işaretli)

grubunda (% 4) saptanabilir (15, 53). Genel olarak, *BRAFK601E* mutasyonunu barındıran tümörler de sonlanım *BRAFV600E* mutasyonuna sahip tümörlerden daha iyidir (53). NIFTP olgularında *BRAFV600E*, *TERT*, *RET/PTC* mutasyonları saptandıysa tümörün invazyon ve papiller yapı varlığı açısından dikkatle incelenmesi gerekir (41). Bu tümörlerde gösterilen diğer mutasyon/füzyonlar *PAX8/PPARY*, *THADA* füzyonları, *EIF/AX* mutasyonları, *PTEN* mutasyonu, *DICER1*'dir (1). Pool ve arkadaşlarının çalışmalarında FVPTK'nın moleküler açıdan klasik PTK'ya benzediği, çoğunun *BRAF* benzeri görünümde olduğu görülmüştür. Folliküler adenom olguları *THADA* benzeri veya *RAS* ailesi benzeri bir profil göstermişlerdir. NIFTP tümörlerinin ise morfolojik olarak uniform, moleküler olarak ise değişken olduğu ve *THADA* benzeri, *BRAF* benzeri ve *RAS* benzeri özellikte olabileceği görülmüştür (54).

27 NIFTP vakasında yapılan bir çalışmada, vakaların % 78'inde moleküler değişiklikler (% 30 *RAS* mutasyonu, % 22 *PPARY* füzyonu, % 22 *THADA* füzyonu ve % 4 *BRAFK601E* değişikliği) tespit edilmiştir (15, 55). Borrelli ve arkadaşları 798 *miRNA*'nın ekspresyonunu araştırdıkları kohort çalışmasında, *miR-10a-5p* ve *miR-320e*'yi içeren 2 *mi-RNA*'nın NIFTP ile invaziv FVPTK arasında ayırım yapabileceğini bildirmişlerdir (56). Fu ve arkadaşları NIFTP ve invaziv kapsüllü FVPTC vakalarında programlanmış

hücre ölümü-ligand-1 (*PD-L1*) ekspresyonunu araştırmışlar ve sitoplazmik *PD-L1* seviyelerinin, NIFTP'de kapsüllü FVPTK'ye göre anlamlı derecede düşük olduğunu bilmişlerdir. Ayrıca, kapsüllü FVPTK'de sitoplazmik *PD-L1*'in fazla miktarda ekspresyonunun kapsüler invazyondaki artış ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (57).

2018'de Nikiforov ve arkadaşları tarafından yapılan tanı kriterleri revizyonunda sekonder kriter olarak mutasyon değerlendirmesi de eklenmiş ve moleküler veya immunhistokimyasal yöntemlerle değerlendirilen *BRAFV600E* mutasyonunun, *BRAFV600E* benzeri (*RET/PTC* füzyonu) veya yüksek riskli (*TERT*, *p53* gibi) mutasyonların görülmemesi gerektiği bildirilmiştir (45, 58).

#### Tümörün örnekleme prensipleri:

- Bütün tümör kapsülü veya tümör normal doku ara yüzeyi örneklenmelidir (15).
- Büyük lezyonlarda başlangıçta sınırlı sayıda örnek alınabilir. İnvazyon saptanmazsa lezyon sınırlarının tamamı örneklenmelidir.
- PTK nükleer görünümü çok belirgin ise PTK tanısını ekarte etmek için tümörün santralinden daha fazla örnekleme yapılmalıdır.

#### Raporlama:

- NIFTP için evreleme yapmaya gerek yoktur (15).
- Onkolojik parametreleri (lenfovasküler invazyon gibi) raporlamaya gerek yoktur.
- Tümör boyutu, lateralitesi ve cerrahi sınır durumunu vermek yararlıdır.

#### NIFTP'de Tedavi ve Prognoz

Mevcut ATA (Amerikan Tiroid Birliği) kılavuzuna göre, 1 cm'den büyük tiroid nodülleri için cerrahi kararı, sitomorfolojik, sonografik, moleküler bulgular ve hastanın tercihine dayanılarak verilmelidir (59).

Histolojik olarak doğrulanmış NIFTP tanısı alan çoğu olguda preoperatif sitolojik tanı Bethesda kategori III, IV ve/veya V'dir. Kategori IV ve V için lobektomi veya total tiroidektomi önerilir. Kategori III'de, klinik, sonografik ve moleküler bulgulara dayanarak tekrarlayan İİA

ile takip ya da cerrahi kararı verilebilir (59, 60). NIFTP'nin "benign tümör" olmadığını, "düşük riskli neoplazi" olduğunun anlaşılması oldukça önemlidir. Tanı için cerrahi eksizyon ve kapsül dahil tümörün mikroskopik olarak değerlendirilmesi gerekir.

RAİ ablasyonu NIFTP'de önerilmez. Lobektomi yapılmış ve NIFTP tanısı konulmuş ise ek cerrahiye gerek yoktur (60). ATA, iyi diferansiyeli tiroid karsinomu vakalarının serum tiroglobülin (Tg) ve tiroid hormon tedavisi alan hastalarda serum tiroid stimüle edici hormon ölçümleri ve boyun US ile takip edilmesini önermektedir (59). Bu yaklaşım NIFTP için de kabul edilmiştir (1). Bu vakaların, daha uzun süreli takip verileri elde edilinceye kadar, serum Tg ve boyun US ile izlenmesi önerilir. Zaman içinde yükselen Tg düzeyleri, tiroid dokusu veya malignitenin büyümesi açısından şüphe uyandırır (47, 59).

NIFTP, yavaş seyirli ve mükemmel prognoza sahip bir tümördür. RAİ tedavisi olmadan konservatif olarak tedavi edildiğinde bile, nüks riski son derece düşük ve prognozu mükemmeldir. Tek başına konservatif cerrahi tedavi, tümör büyük olduğunda (> 4 cm) bile NIFTP için yeterli görünmektedir (46). Ancak subsantimetrik lezyonların, > 4 cm lezyonların ve NIFTP kriterlerini karşılayan onkositik komponent içeren lezyonların nasıl tedavi edileceği konusu hala cevapsızdır (46). 4 cm'den büyük NIFTP'lerin davranışlarını daha iyi anlamak için uzun vadeli takip çalışmaları gereklidir. Klinisyenler, olumsuz sonuçların değerlendirilmesi için bu hastaları izlemeye devam etmelidir. NIFTP'nin tanısı için en önemli nokta sıkı kriterlere bağlı kalmaktır (61).

Lenf nodu metastazı NIFTP'de beklenmez. Literatürde NIFTP ile ilişkili 5 vakada santral lenf nodunda mikrometastazların görüldüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır (21, 62, 63). Ancak mikrometastazların varlığı bu mikrometastazların NIFTP'ye bağlı olduğu anlamına gelmez. Bu metastazlar saptanmamış farklı bir tiroid tümörden kaynaklanabilir. Gerçekten de tespit edilmiş tiroid tümörü olup, lenf nodu metastazı bulunan vakalar olabilir (64). Ayrıca bu odakların lenf nodu içindeki ektopik tiroidi de göstermesi mümkündür (49).

## Sonuç

NIFTP tanısı şu anda morfolojik, moleküler ve biyolojik bilgilerin ışığında sentezlenen yeni bir yorumdur. Bu konseptin hala doğrulanmaya ve

gerekirse modifikasyona ihtiyacı vardır. Açıklığa kavuşması gereken konular onkositik folliküller paternli lezyonlar, multifokal lezyonlar ve 1 cm'den küçük lezyonlardır. Bu gruplar için ek çalışmalarla ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

- Seethala RR, Baloch ZW, Barletta JA, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a review for pathologist. *Mod Pathol* 2018;31(1):39–55.
- Lloyd RV, Osamura RY, G. Klöppel, Rosai J. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. 4th edn. (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017). p. 66–80.
- Williams ED. Guest Editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8:181–3.
- De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU. Pathology and genetics: tumours and endocrine organs, 3rd edn. WHO, Geneva, 2004.
- Hofman V, Lasalle S, Bonnetaud C, et al. Thyroid tumors of uncertain malignant potential: frequency and diagnostic reproducibility. *Virchows Arc* 2009;455(1):21–33.
- Liu Z, Zhou G, Nakamura M, et al. Encapsulated follicular thyroid tumor with equivocal nuclear changes, so-called well-differentiated tumor of uncertain malignant potential: a morphological, immunohistochemical and molecular appraisal. *Cancer Science* 2011;102(1): 288–94.
- Piana S, Frasoldati A, Di Felice E, et al. 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): 868–72.
- Baser H, Topaloglu O, Tam AA, et al. Comparing Clinicopathologic and Radiographic Findings Between TT-UMP, Classical, and Non-Encapsulated Follicular Variants of Papillary Thyroid Carcinomas. *Endocr Pathol* 2016;27(3): 233-42.
- Nechifor-Boila A, Borda A, Salsolas G, et al. Thyroid tumors of uncertain malignant potential: morphologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 320–5.
- Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, et al. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* 2006;17: 225–34.
- Barut F, Onak Kandemir N, Bektaş S, et al. Universal markers of thyroid malignancies: galectin-3, HBME-1, and cytokeratin-19. *Endocr Pathol* 2010; 21: 80–9.
- Scognamiglio T, Hyjek E, Kao J, Chen YT. Diagnostic usefulness of HBME1, galectin-3, CK19, and CITED1 and evaluation of their expression in encapsulated lesions with questionable features of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006;126:700–8
- Papotti M, Rodriguez J, De Poma R, et al. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol* 2005;18:541–6.
- Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, et al. Follicular thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2011; 24:10–8.
- 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):1023–9.
- Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA. The history of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):15–22.
- Liu J, Sing B, Tallini G, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma A clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 2006;107(6):1255–4.
- Rivera M, Ricarte-Filho J, Knaud J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes [encapsulated vs infiltrative) reveals distinct *BRAF* and *RAS* mutation patterns. *Mod Pathol* 2010; 23(9): 1191–200.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014;159(3): 676–90.
- Lau, RP, Paulsen JD, Brandler et al. Impact of the reclassification of “noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma” to “noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features” on the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a large academic institution’s experience. *Am J Clin Pathol* 2017; 149(1):50–4.
- Hahn, SY, Shin JH, Lim HK, et al. Preoperative differentiation between noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) and non-NIFTP. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(3):444–50.
- Ruanpeng D, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Impact of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) on Cytological Diagnosis and Thyroid Cancer Prevalence. *Endocr Pathol* 2019;30(3):189–200.
- Jung R, Jiang X. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: An Evidence-Based Nomenclature Change. *Pathology Res Int* 2017; 2017:1057252.
- Kwon MR, Shin JH, Hahn SY, et

- al. Histogram analysis of greyscale sonograms to differentiate between the subtypes of follicular variant of papillary thyroid cancer. *Clin Radiol* 2018;73(6), 591. e1-591 e7.
25. Yang GCH, Fried K, Scognamiglio T. Sonographic and cytologic differences of NIFTP from infiltrative or invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a Review of 179 Cases. *Diagn Cytopathol* 2017;45(6):533-41.
  26. Yang GCH, Fried KO. Pathologic basis of the sonographic differences between thyroid cancer and noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Ultrasonography* 2018;37(2):157-63.
  27. Mahajan S, Agarwal S, Kocheri N, et al. Cytopathology of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a comparative study with similar patterned papillary thyroid carcinoma variants. *Cytopathology* 2018; 29(3):233-40.
  28. Chandler JB, Colunga M, Prasad ML, et al. Identification of distinct cytomorphologic features in the diagnosis of NIFTP at the time of preoperative FNA: implications for patient management. *Cancer Cytopathol* 2017;125(11):865-75.
  29. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2017;27(11):1341-6.
  30. Zhou H, Baloch ZW, Nayar R, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): Implications for the risk of malignancy (ROM) in the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC). *Cancer Cytopathol* 2018; 126(1): 20-6.
  31. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016;124(3):181-7.
  32. Bongiovanni M, Giovanella L, Romanelli F, Trimboli P. Cytological Diagnoses Associated with Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasms with Papillary-Like Nuclear Features According to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2019;29(2):222-228
  33. Strickland KC, Vivero M, Jo VY, et al. Preoperative cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a prospective analysis. *Thyroid* 2016;26(10):1466-71.
  34. Vuong HG, Tran TTK, Bychkov A, et al. Clinical impact of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis of 14,153 resected thyroid nodules. *Endocr Pract* 2019;25(5):491-502.
  35. Bychkov A, Keelawat S, Agarwal S, et al. Impact of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a multi-institutional study in five Asian countries. *Pathology* 2018;50(4):411-7.
  36. Li W, Sciallis A, Lew M, et al. Implementing noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features may potentially impact the risk of malignancy for thyroid nodules categorized as AUS/FLUS and FN/SFN. *Diagn Cytopathol* 2018;46(2): 148-53.
  37. Hang JF, Westra WH, Zhou AG, et al. The impact of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features on the rate of malignancy for atypia of undetermined significance subcategories. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(5):309-16.
  38. Point du Jour K, Schmitt AC, Shen AY, Griffith CC. Application of Strict Criteria for Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features and Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma: a Retrospective Study of 50 Tumors Previously Diagnosed as Follicular Variant PTC. *Endocr Pathol* 2018;29(1):35-42.
  39. Kakudo K, El-Naggat AK, Hodak SP, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) in thyroid tumor classification. *Pathol Int* 2018;68(6):327-33.
  40. Thompson LDR, Poller DN, Kakudo K, et al. An International Interobserver Variability Reporting of the Nuclear Scoring Criteria to Diagnose Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: a Validation Study. *Endocr Pathol* 2018;29(3): 242-9.
  41. Rossi ED, Faquin WC, Baloch Z, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) NIFTP : update and diagnostic considerations-a review. *Endocr Pathol* 2019; 30(2): 155-62.
  42. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol* 2011;24(12): 1545-52.
  43. Strickland KC, Howitt BE, Barletta JA, et al. Suggesting the cytologic diagnosis of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): a retrospective analysis of atypical and suspicious nodules. *Cancer Cytopathol* 2018;126(2): 86-93.
  44. Cho U, Mete O, Kim MH, et al. Molecular correlates and rate of lymph node metastasis of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features and invasive follicular variant papillary thyroid carcinoma: the impact of rigid criteria to distinguish non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Mod Pathol* 2017; 30(6): 810-25.
  45. Nikiforov YE, Baloch ZW, Hodak SP, et al. Change in diagnostic criteria for noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillarylike nuclear features. *Jama Oncol* 2018; 4(8):1125-6.
  46. Xu B, Tallini G, Scognamiglio T, et al. Outcome of large noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid* 2017;27(4):512-7.
  47. Rosario PW. Long-Term Outcomes of Patients with Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP)  $\geq 4$  cm Treated Without Radioactive Iodine. *Endocr Pathol* 2017;28(4):367-8.

48. 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. *Mod. Pathol.* 2016; 29: 698–707.
49. Hung YP, Barletta JA. A user's guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Histopathology* 2018;72(1): 53–69.
50. Paulson VA, Shivdasani P, Angell TE et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features Accounts for More Than Half of “Carcinomas” Harboring RAS Mutations. *Thyroid* 2017;27(4):506–11.
51. Howitt BE, Jia Y, Sholl LM, Barletta JA. Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2103;23(10): 1256–62.
52. Song YS, Won JK, Yoo SK, et al. Comprehensive transcriptomic and genomic profiling of subtypes of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2018; 28(11): 1468–78.
53. Aflhami M, Karunamurthy A, Chiosea S, Nikiforova MN. Histopathologic and clinical characterization of thyroid tumors carrying the BRAF(K601E) mutation. *Thyroid* 2016; 26(2): 242–7.
54. Pool C, Walter V, Bann D, et al. Molecular characterization of tumors meeting diagnostic criteria for the non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Virchows Arch* 2019;474(3):341–51.
55. Basolo F, Macerola E, Ugolini C, et al. The Molecular Landscape of Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features (NIFTP): a literature review. *Adv Anat Pathol* 2017; 24(5): 252–8.
56. Borrelli N, Denaro M, Ugolini C, et al. miRNA expression profiling of “noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features” compared with adenomas and infiltrative follicular variants of papillary thyroid carcinomas. *Mod Pathol* 2017;30(1): 39–51.
57. Fu G, Polyakova O, MacMillan C, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression Distinguishes Invasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma from Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features. *EBioMed* 2017;18:50–5.
58. Jhonson DN, Sadow PM. Exploration of BRAFV600E as diagnostic adjuvant in the non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Hum Pathol* 2018;82:32–8.
59. 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.
60. Ghuzlan AA, Ramos HE, Schlumberger M. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes* 2017;24(5):377–80.
61. Alves VAF, Kakudo K, LiVolsi V, et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP): Achieving Better Agreement By Refining Diagnostic Criteria. *Clin. (Sao Paulo)* 2018;73:e576.
62. Rivera M, Ricarte-Filho J, Patel S et al. Encapsulated thyroid tumors of follicular cell origin with high grade features (high mitotic rate/tumor necrosis): a clinicopathologic and molecular study. *Hum. Pathol.* 2010; 41(2); 172–80.
63. Jiang XS, Harrison GP, Datto MB. Young investigator challenge: molecular testing in noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Cancer* 2016; 124(12);893–900.
64. Xu B, Scognamiglio T, Cohen PR et al. Metastatic thyroid carcinoma without identifiable primary tumor within the thyroid gland: a retrospective study of a rare phenomenon. *Hum. Pathol.* 2017; 65:133-9.

# BÖLÜM 31

## Tiroid Bezinin Nadir Tümörleri ve Tiroide Metastazlar

- Dr. Berna İmge AYDOĞAN
- Prof Dr. Sevim GÜLLÜ

### Özet

Tiroid bezinde follikül epiteli ve C-hücre kökenli tümörlere ek olarak, epitelyal, mezenkimal, germ hücreli, lenfohematoid kökenli primer ve sekonder tümörler de gelişebilmektedir. Mukoepidermoid karsinom, skuamöz karsinom, müsinöz karsinom, mikst medüller-folliküler karsinom, timik diferansiyasyon gösteren tümörler, paraganglioma, vasküler ve düz kas hücreli tümörler, periferik sinir kılıfı tümörleri, lenfoma, Langerhans hücreli histiositoz, dendritik hücreli tümörler ve teratom bezin nadir görülen primer tümörleridir. Bu tümörlerin her birinin tiroid maligniteleri içinde görülme sıklığı %0.5-1'in altındadır. Genellikle spesifik klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguları yoktur, ancak skuamöz hücreli karsinom gibi agresif tümörlerde boyunda ani büyüyen kitle veya bası bulguları ile prezentasyon tipiktir. Ayırıcı tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisinin yararı kısıtlıdır. Çoğu olguda sitolojik bulgular tanısal değildir. Kesin tanıda altın standart patolojik ve immünohistokimyasal incelemedir.

Tiroid bezi malignitelerinin %2-3'ü sekonder tümörlerdir. Tiroid bezine en sık metastaz yapan tümörler; renal hücreli, akciğer, kolorektal ve meme karsinomlarıdır. Genellikle primer tümörün evreleme ve takibi sırasında tanı konulsa da, %20-40 olguda tiroid metastazı saptandığında primer tümör okülttür. Bilinen malignitesi olan her hastada, tiroid nodülü saptandığında ince iğne aspirasyon biyopsisi ile ayırıcı tanı sağlanmalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin metastazları saptamada duyarlılık ve özgüllüğü %90'ın üzerindedir. Tedavi primer tümörün evre ve yaygınlığına göre planlanmalıdır. Agresif ve yaygın metastatik tümörlerin tiroid bezi metastazlarında radikal cerrahi yaklaşım gereksizdir. Beklenen sağkalım uzun ve metastaz izole ise tiroidektomi uzun dönem hastalık kontrolünde etkin olabilir.

## Tiroid Bezinin Nadir Tümörleri ve Tiroide Metastazlar

Tiroid bezinin nodüler hastalıklarına her iki cinsiyette (kadın/erkek:4/1) oldukça sık rastlanmaktadır (1). Erişkin popülasyonda palpe edilebilir nodül sıklığı % 4-7 arasındadır (2). Ultrasonografi ve otopsi serilerinde bu oranlar %30-50'nin üzerinde bulunmuştur (3, 4). Tiroid nodüllerinin %5-10'u maligndir ve malign tümörlerin yaklaşık %90'ı folliküler epitel kökenli papiller ve folliküler tiroid karsinomlarıdır. Medüller tiroid karsinomu, tüm tiroid bezi kanserlerinin %5-10'unu oluşturur (5).

Tiroid neoplazmalarının histolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2017 yılında güncellenmiştir (6). Bu bölümde, tiroid bezinin benign folliküler adenom, enkapsüle folliküler paternli tümörler, papiller ve folliküler tiroid kanseri gibi sık rastlanan tümörleri ve önceki bölümlerde tartışılan hurthle hücreli, medüller, az diferansiye ve anaplastik karsinomları dışında kalan, görülme sıklıkları % 0.5-1'in altında olan nadir primer tümörleri ve tiroid bezine metastazlar tartışılacaktır.

## Skuamöz Hücreli Karsinom

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Tiroid bezinin primer skuamöz hücreli karsinomu çok nadir bir tümördür ve tüm tiroid bezi karsinomlarının %1'inden azında saptanmaktadır (7). Genellikle beşinci ve altıncı dekatlarda tanı konulmaktadır. Kadınlarda erkeklerden iki kat sık görülmektedir (8). Komşu organların tiroide invaze skuamöz hücreli tümörleri, tiroidin primer skuamöz hücreli karsinomundan 10 kat daha sık görülmektedir (9).

Tiroid bezinin normal histolojik yapısı skuamöz epitel içermemektedir. Primer skuamöz hücreli karsinomun tiroid bezinde gelişimini açıklamak üzere çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Tiroid bezinin skuamöz metaplazisi, birçok benign tiroid hastalığında (otoimmün tiroid hastalıkları, benign nodüler hastalıklar, vb.) ve malign tiroid tümörlerinde gösterilmiştir (7). Papiller tiroid karsinomlarında, skuamöz metaplazi gelişiminin oldukça sık olduğu bilinmektedir. Altta yatan tiroid hastalığı varlığında, skuamöz

metaplazinin dejenerasyonu ile skuamöz karsinom gelişimi, "metaplazi teorisi" olarak adlandırılmıştır (10). Diğer bir hipotez, papiller karsinomun direkt olarak skuamöz hücreli karsinoma transformasyonudur (7). Literatürde bildirilen tall cell varyant papiller tiroid kanseri-skuamöz hücreli karsinom birlikteliği, bu teoriye kanıt olarak sunulmaktadır (7). Tiroglossal kanal ve brakial arkların skuamöz hücreli embriyonel kalıntılarının, karsinoma transformasyonu öne sürülen bir diğer teoridir ve "embriyonik kalıntı" teorisi olarak bilinmektedir (11).

### **Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular:**

Tiroidin primer skuamöz karsinomları, boyunda ani büyüyen ve sıklıkla bası bulgularına (dispne, disfaji, ses kısıklığı) yol açan kitlelerdir. Boyunda büyüyen lenf nodları palpe edilebilir. Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Hashimoto tiroiditi ile birlikteliğinde, tiroid otoantikörlerinin pozitifliği ve hipotiroidi eşlik edebilir. Ultrasonografide hipoekoik, heterojen ve büyük kitlelerdir. Kalsifikasyon görülebilir (12). Bilgisayarlı tomografide çevre dokuya invaze heterojen nodül olarak görülür. Görüntülemelerde servikal lenfadenopatiler (LAP) saptanabilir. 18- Floro-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografide (FDG-PET) nodül ve varsa LAP yüksek tutulumlu lezyonlar olarak görülür (13).

**Sitopatoloji:** Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile tanı konulabilme oranı 1/3'ten düşüktür ve olguların yarısından fazlası papiller tiroid karsinomu olarak raporlanmaktadır (8). Histopatolojik tanı, tüm tümör hücrelerinde skuamöz diferansiasyonun ve intersellüler köprülerin gösterilmesine dayalıdır. Tümör dokusunda sitokeratin 7, 19 ve p63 proteinleri sıklıkla yaygın eksprese edilmektedir (14). Tiroglobulin, Ki-67, P53 ve TTF-1 (Thyroid transcription factor-1) bu tümörlerin bazılarında pozitifdir (15). Kalsitonin ve CD20 ile karakteristik olarak immünreaktif değildir.

Güncel bir molekül olan Trefoil faktör 3 (TFF3) protein ekspresyon negatifliği, birçok organın skuamöz kanserlerinde belirteç olarak kullanılmaktadır ve tiroidin primer skuamöz hücreli tümörlerinin tanısında da kullanımı mümkündür (16). Ayırıcı tanıda skuamöz diferansiasyon gösteren anaplastik tiroid karsinomu, timüs benzeri

diferansiyasyonlu tümör (CASTLE hastalığı; carcinoma showing thymus-like elements) ve tiroide metastazlar göz önünde bulundurulmalıdır (12).

**Tedavi ve Prognoz:** Tiroidin primer skuamöz hücreli karsinomu agresif bir tümördür ve tanı anında genellikle lokal ileri evrededir (9). Uzak metastazlar olguların %25'inde bildirilmiştir ve bu oran bir diğer progresif tiroid kanseri olan indiferansiye karsinoma göre daha düşüktür (17). Uzak metastaz bölgeleri sıklıkla akciğer, kemik, karaciğer, böbrek ve kalptir (13, 18). Median sağkalım süresi 12 aydan kısadır (17). Çok nadir rastlanması nedeniyle immünohistokimyasal özellikleri net olarak açıklanamamakla beraber, artmış Ki-67 proliferasyon indeksi ve P53 ekspresyonunun kötü prognostik belirteçler olduğu gösterilmiştir (19).

Tümörün invaziv olduğu tüm komşu dokularla beraber geniş ekzizyonu ve reyonel lenf nodu disseksiyonu tercih edilen tedavi yöntemidir. Cerrahi sınır negatifliği prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiş tek klinik faktördür, ancak tümörün invazif doğası nedeniyle tam rezeksiyonu çok zordur (8). Lokal tümör kontrolü için adjuvant radyoterapi uygulanmaktadır (20). İnoperabl yaygın hastalıkta radyoterapi önerilmektedir. Kemoterapinin etkinliği gösterilememiştir (21). Güncel bir çalışmada, Psödolarik asit B'nin tiroid skuamöz hücreli karsinom hücre dizilerinde sitostatik etkisi olduğu gözlemlenmiştir (22). Ayrıca tümörün yüksek oranda EGFR ekspresyonu nedeniyle, EGFR'yi hedef alan tedavilerin etkin olabileceği düşünülmektedir (12).

## Mixt Medüller-Foliküler Tiroid Karsinomu

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Mixt medüller-foliküler tiroid karsinomu (MMFTK) sıklığı, tüm tiroid kanserleri içinde % 0.15'ten azdır (23). Kırk yaş üzeri hastalarda görülür (24). Medüller tiroid karsinomu (MTK), tiroid bezinin C hücrelerinden, folliküler (FTK) ve papiller tiroid karsinomları (PTK) ise follikül epitelinin köken almaktadır. Mixt medüller-foliküler tiroid karsinomunda, primer tümör dokusunda medüller tiroid karsinomu ve folliküler epitelyal kökenli (papiller veya folliküler) tiroid karsinomu birlikteliği

söz konusudur. Bugüne kadar literatürde bildirilmiş olgu sayısı 50'nin altındadır ve kısıtlı sayıda olgunun gerçek MMFTK olduğu, çoğu senkronize tümörün MMFTK olarak tanımlandığı görülmektedir (25-27).

Teorik olarak MMFTK, ortak bir kök hücreden gelişen kompozit bir tiroid tümörü olarak tanımlanmaktadır (28). Tümörün hücresel gelişimi net olarak anlaşılamamıştır. Ultimobronşiyal cisim kalıntılarının hem kalsitonin, hem de tiroglobulin immünreaktif olması nedeniyle, tümör gelişimine bu bölgeden köken alan kök hücrenin neden olabileceği öne sürülmüştür (29). Bir diğer hipotez ise, tümörün folliküler ve parafoliküler hücrelerden, ortak bir onkojenik stimulus ile gelişiyor olabileceği yönündedir (30). Gerçek MMFTK'da medüller ve folliküler komponent primer tümör ve metastazlarda içiçedir. Aynı anatomik lokalizasyonda komşu olarak gelişen kollüzyon tümörleri ve senkronize fakat farklı anatomik lokalizasyonlarda yer alan MTK-FTK/PTK birlikteliği de literatürde benzer terminoloji ile tanımlanmaktadır (31). Gerçek MMFTK tanımına uygun bildirilmiş olgular çok nadirdir (25). Bazı olgularda RET proto-onkogen mutasyonu, heterozigotluk kaybı ve X kromozom inaktivasyonu gösterilmiştir (32, 33). Multifokal tümörler sadece Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2A olgularında bildirilmiştir (23).

### **Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:**

Boyunda yavaş büyüyen kitle veya insidental tiroid nodülü ile prezente olabilir. Serum kalsitonin, tiroglobulin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ölçümü tanı ve takipte yardımcıdır, ancak literatürde serum kalsitonin düzeyi normal aralıkta olan MMFTK olgusu da bildirilmiştir (34). Tiroid fonksiyonlarında genel olarak anormallik beklenmez. Metastatik bir olguda, folliküler komponente bağlı tirotoksikoz raporlanmıştır (24).

Ultrasonografide solid ve hipoeoik nodüllerdir. Nodülde kenar düzensizliği ve boyunda patolojik LAP görülebilir. PET-BT'de yüksek 18-FDG tutulumu gösterilebilir (26).

**Sitopatoloji:** Ayırıcı tanıda tiroid İİAB'ın yeri kısıtlıdır. Sitolojide tekli veya gruplar halinde sellüler hücreler, amiloid boyanması (kongo kırmızısı), plazmasitoid/iğsi hücreler, tuz-biber granüllü kromatin paterni, geniş dağınık hücre paterni, binükleasyon/multinükleasyon ve kolloid yokluğu



gibi özelliklere rastlanması, tümörün medüller komponentinin tanınmasında faydalıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi yıkama örneklerinde kalsitonin ölçümü ayırıcı tanıda kullanılabilir (34). Makroskopide gri-beyaz ve yumuşak kıvamlı kitlelerdir. Histopatolojik değerlendirmede klasik medüller tiroid kanseri alanları içinde yer yer papiller, folliküler veya oksifilik hücreler mevcuttur. Kesin tanı için tümörün immünohistokimyasal değerlendirmesi esastır. Kromogranin, kalsitonin, karsinoembriyonik antijen ve tiroglobulin ile immünoreaktiftir.

**Tedavi ve Prognoz:** Bildirilmiş az sayıda gerçek MMFTK olgusu olması nedeniyle, prognoz ve optimal tedavi stratejisi net olarak aydınlatılmamıştır. Tedavide ilk seçenek total tiroidektomidir. Olguların çoğunda tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttur. Progresif vakalarda kemik, akciğer, karaciğer ve mediasten metastazları bildirilmiştir (24). Prognozu medüller komponentin belirlediği ve diferansiye tiroid karsinomları ile karşılaştırıldığında, rekürrens ve metastaz sıklığının daha fazla olduğu, uzun dönem prognozunun göreceli olarak daha kötü olduğu bilinmektedir (31). Radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi, folliküler komponent üzerine etkinliği nedeniyle birçok olguda kullanılmaktadır (35). Hastalık prognozu tümörün primer komponenti olan MTK prognozu ile benzerdir. Metastatik lezyonlardan PTK/FTK komponentini taşıyanlar radyoaktif iyot ablasyon tedavisine duyarlıdır (36).

## Mukoepidermoid Karsinom

### **Epidemioloji ve Genel Bilgiler:**

Mukoepidermoid karsinom (MEK), genellikle tükürük bezlerinden gelişir. Larinks, özefagus, akciğer, pankreas, meme, timüs ve tiroid bezinin primer MEK'leri çok nadir tümörlerdir. Literatürde bugüne kadar 47 primer tiroid MEK olgusu bildirilmiştir (37). Ortalama görülme yaşı 40'ın üzerindedir, ancak 10-91 yaş arası geniş bir aralıkta bildirilmiştir (36-46). Kadın/erkek oranı 1,5/1'dir. (37-47). Sıklıkla düşük gradeli tümörlerdir.

Tiroidin primer MEK'lerinin, tükürük bezi veya ultimobronşial cisim embriyonik kalıntılarından geliştiği öne sürülmüş, ancak bu hipotez kanıtlanamamıştır (45, 48, 49). Tümör dokusunun

kalsitonin, TTF-1 gibi belirteçlerle immünoreaktif olması, embriyonik kalıntı teorisini desteklemektedir (39). Primer tiroid MEK'lerinin follikül epiteli kökenli olduğu ve DTK'ların müsinöz ve skuamöz metaplazisi ile geliştiği daha çok kabul görmüş bir hipotezdir (43). Olguların %40'ında DTK (papiller, folliküler, hurthle hücreli) ile birlikteliği söz konusudur (37, 43). Primer tiroid MEK'lerin lenf nodu metastazında TTF-1 ve PAX-8 gibi tiroid bezine spesifik protein ekspresyonu gösterilmesi, bu hipotezi desteklemektedir (39). Kolumnar ve folliküler varyantlarla birlikteliği de bildirilmiştir (42, 50). Primer tiroid MEK, lenfositik tiroidit ile birlikte de görülebilir. Akut lenfoblastik lösemi tedavisi alan çocuklarda parotis bezinde MEK riski 33 kat artmaktadır (51). Primer tiroid MEK için benzer risk faktörü kanıtlanmamıştır ancak boyuna radyoterapi hikayesi olan primer MEK olgusu bildirilmiştir (52).

### **Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:**

Tümörün ilk bulgusu tiroid bezinde büyüyen ağırlı veya ağrısız kitledir. İlk başvuru, boyunda LAP, kemik ağrısı, dispne gibi metastaz bulguları ile de olabilir (37). Primer tiroid MEK tanısı için, diğer organlardan tiroide metastaz mutlaka ekarte edilmelidir. Biyokimyasal özgün bulgusu yoktur.

Ultrasonografik olarak heterojen, hipoekoik, kistik ve bazen kalsifik nodüllerdir (50). Doppler USG'de hipervaskülarite görülebilir (50).

**Sitopatoloji:** Preoperatif tiroid İİAB ile mikroskopik tanısı mümkün olmamaktadır. Histolojik olarak sklerozan mukoepidermoid karsinom-eozinofili ile (SMEKE) ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Histopatolojide SMEKE'de tiroidit zemininde eozinofilik infiltratlar ve skleroz mevcuttur. MEK'de, genelde inflame olmayan bezde, skuamöz ve glandüler diferansiasyon söz konusudur. Bazı olgularda skuamöz komponentin az diferansiye olması tanı güçlüğü yaratabilmektedir. Eozinofilik sitoplazmalı poligonal hücreler, intersellüler köprüler, CK5/6 ve p63 ekspresyonları skuamöz diferansiasyon göstergesidir. Müköz hücreler Alcian blue ve periyodik asit schiff (PAS) ile pozitif boyanma gösterir. İmmünohistokimyasal olarak P-kadherin ekspresyonu artışı gösterilmiştir (53). Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve sitokeratinler pozitifdir (54). Fokal tiroglobulin,

kalsitonin ve TTF-1 immünreaktivitesi görülebilir ancak genelde negatiftir (43).

**Tedavi ve Prognoz:** Primer tiroid MEK'leri, tükrük bezine lokalize olanlar ile benzer şekilde, sıklıkla iyi prognozlu tümörlerdir. Hastaliksız sağkalım süresi çoğu olguda 10 yıldan uzundur (38). Genellikle düşük grade tümörler olarak bilinmekle birlikte, trakea, larinks, akciğer, karaciğer, özefagus ve kemik metastazı yapan yüksek grade MEK'ler de bildirilmiştir (55). Agresif primer tiroid MEK'lerde sıklıkla anaplastik karsinoma transformasyon söz konusudur (56). Lenf nodu metastazı sıklığı %40'ın üzerindedir (37). Bildirilen 47 olgunun dokuzunda tümör kötü prognoz göstermiştir ve bu grupta sağkalım 12 aydan kısa bildirilmiştir (37-39, 44, 45, 48, 55).

Total tiroidektomi tercih edilen birincil tedavi seçeneğidir. Profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu tartışmalıdır. Lokorejyonel yayılda, total tiroidektomi, boyun diseksiyonu ve eksternal radyoterapi uygulanmaktadır. Eşlik eden DTK varlığında radyoaktif iyot ablasyon tedavisi önerilmektedir (43). Metastatik vakalarda kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğine dair yeterli veri mevcut değildir.

## Sklerozan Mukoepidermoid Karsinom- Eozinofili

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Tiroid bezinin primer sklerozan mukoepidermoid karsinomu-eozinofili ile (SMEKE) çok nadir görülen bir tümördür. İlk kez 1991 yılında primer tiroid MEK'in morfolojik bir varyantı olarak tanımlanmış (57) ve Dünya Sağlık Örgütü 2017 Endokrin Tümörler Sınıflamasında ayrı bir tümör kategorisi olarak yer almıştır (5). Genellikle beşinci ve altıncı dekadlarda görülmekle birlikte, bugüne kadar bildirilen olgular 35-70 yaş aralığındadır (58, 59). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden yaklaşık 17 kat fazladır (38, 58, 59). Bilinen etiyolojik faktör bulunmamaktadır (38). Bir olgunun tümör dokusunun genetik analizinde c.4073c>T bölgesinde p.Ala1358Val amino asit değişimi gösteren APC gen varyantı saptanmıştır ancak bu mutasyonun klinik önemi henüz bilinmemektedir (60).

Tiroid bezi primer SMEKE'lerin lenfositik tiroidit zemininde, skuamöz metaplazik alanlardan

geliştiği öne sürülmüştür (61). Primer tiroid MEK'ten farklı olarak lenfositik tiroidit varlığı kuraldır. Ektopik tükrük bezleri, paratiroid, folliküler hücreler, C hücreleri, tiroglossal kanal, ultimobronşiyal cisim ve embriyonik kalıntılardan köken aldığına dair çeşitli teoriler öne sürülmüştür (40, 56). Gerek papiller tiroid kanserinin varyantı olduğu, gerekse tükrük bezi mukoepidermoid karsinomunun varyantı olduğu hipotezleri de moleküler çalışmalarda doğrulanamamıştır (58, 62). Tükrük bezi mukoepidermoid karsinomlarının üçte ikisinde saptanan MAML2 gen (mastermind like transcriptional coactivator 2) rearanjmanı, primer tiroid SMEKE'lerinde bulunmamaktadır (62).

### **Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:**

İlk başvuru nedeni sıklıkla tiroid bezinde yavaş büyüyen ağrısız kitlelerdir. Özgün biyokimyasal bulgusu yoktur. Kural olarak lenfositik tiroidit ile birlikteliği nedeniyle, tiroid otoantikörlerinin yüksekliği beklenir. Ultrasonografide hipoekoik, kistik ve lobule nodül olarak izlenmektedir (62). İzole tek kitle olarak görülebildiği gibi, tiroid bezinin diffüz tutulumu da söz konusu olabilir (60, 63).

**Sitopatoloji:** Tiroid İİAB genellikle nonspesifik bulgular gösterir ve non-diagnostik/az diferansiye/indiferansiye karsinom olarak raporlanır. Skuamöz metaplazi gösterebilecek benign hastalıklar, papiller tiroid kanseri, primer ve metastatik skuamöz karsinom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (64). Histopatolojide belirgin sklerotik stroma, lenfoplazmositik infiltrasyon ve yoğun eozinofil infiltratları ile bölünmüş küçük tümör alanları izlenir (65). Tümör hücrelerinde intersellüler köprüler ve keratin formasyonu ile karakterize skuamöz diferansiasyon vardır ve fokal müsinoz kist formasyonu/müköz hücre agregatları gözlenebilir. Hafif-orta derecede nükleer polimorfizm mevcuttur. İmmünohistokimyasal incelemede tümör p63 ve sitokeratinlerle pozitifdir (58). Tümörlerin çoğunda (%90) tiroglobulin ekspresyonu yoktur (58). TTF-1 ile immünreaktivite görülebilir. Alcian blue ile kuvvetli boyanma gösterir (62). Lenf nodu metastazları noduler sklerozan Hodgkin hastalığı ile benzer özellikler gösterebilir. Reed-Stenberg hücrelerinin yokluğu, CD15, CD30 ve CD45 ile immünohistokimyasal

boyanma olmaması, lenfoma ile ayırıcı tanıda yardımcıdır (66).

**Tedavi ve Prognoz:** Primer tiroid SMEKE'leri ilk tanımlandığı yıllarda düşük dereceli tümörler olarak bilinirken, son yıllarda bildirilen olgularda agresif davranışları ön plana çıkmaktadır (63). Tanı anında, %50 ekstrasitroidal yayılım, %36 lenf nodu metastazı saptanmaktadır (58, 65). Lokal rekürrens sıklığı %33, uzak metastaz sıklığı ise %29 olarak bildirilmiştir. Uzak metastazlar en sık akciğere olmaktadır (58). Diğer metastaz bölgeleri kemik, karaciğer ve mediastendir (67). İleri evre olgularda cerrahiye ek olarak radyoterapi uygulanmaktadır. Olgu sayısının kısıtlılığı nedeniyle optimal tedavi yöntemi henüz belirlenmemiştir.

## Müsinöz Karsinom

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Müsinöz karsinomların en sık bulunduğu organlar pankreas, meme, mide ve kolondur. Tiroid bezi primer müsinöz karsinomu günümüze kadar dokuz olguda bildirilmiştir (68-76). Tanı yaşı 35-82 yaş aralığındadır (75). Görülme sıklığı açısından cinsiyetler arasında fark bulunmamaktadır. Primer tiroid bezi müsinöz karsinomlarının histogenezi aydınlatılamamıştır. Ultimobronşiyal cisim, tiroglossal kanal kalıntıları veya ektopik tükrük bezi kaynaklı olabileceği öne sürülmektedir (6).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Müsinöz karsinomun en sık belirtisi boyunda ani büyüyen ağrısız kitledir. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve bası bulguları da başvuru nedeni olabilir (74). Ultrasonografik olarak hipoekoik, heterojen ve kistik kitlelerdir. Servikal LAP'lar tüm görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir. Müsinöz karsinom tanısı doğrulandıktan sonra metastatik tümör olasılığı mutlaka ekarte edilmelidir. Sitolojik bulguları az diferansiye karsinom olarak yorumlanabilir (68).

**Tedavi ve Prognoz:** Primer tedavisi total tiroidektomi ve servikal lenf nodu diseksiyonudur. Bildirilen dokuz olgunun sekizinde tanı anında lenf nodu metastazı bulunmaktadır (75). Uzak metastaz %44 oranında tespit edilmiş ve altı hastada (%66) karsinom nedeni mortalite bildirilmiştir (67-75). Uzak metastaz bölgeleri, akciğer, kemik ve cilttir (70, 71, 73, 76). Sağkalım altı ay ila

dört yıl arasındadır. İnkomplet tümör rezeksiyonu en önemli kötü prognostik faktördür ve aylar içinde mortalite ile sonuçlanmaktadır. Rekürrens sonrası radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği gösterilememiştir. Postoperatif tirootropin (TSH) supresyonunun etkin olabileceği öne sürülmüştür ancak yeterli kanıt bulunmamaktadır (68).

## Ektopik Timoma

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Timomalar, timik bez epitelinden köken alan ve anterior mediastene yerleşen tümörlerdir. Ektopik timomaların sıklığı, tüm timomalar içerisinde %4'ten azdır ve orta-arka mediasten, trakea, plevral kavite, akciğer, perikard gibi anterior mediasten dışı bölgelerden köken alır (77). Servikal timomaların sıklığı bilinmemektedir. Orta yaş grubunda ve kadın cinsiyette daha sık görülür (78).

Daha önce primer intratiroidal timoma (PİT) olarak tanımlanan heterojen tümör grupları, günümüzde "gerçek primer intratiroidal timoma", "timüs benzeri diferansiyasyon gösteren iğsi hücreli tümör (SETTLE)" ve «timüs benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom (CASTLE)" olarak üç farklı kategoriye ayrılmıştır (79). Torasik girişte lokalize, tiroidin alt polleri ile ilişkili timomaların da PİT'lerden ayrılması gerekmektedir. Literatürde bu koşullara uyan dokuz PİT olgusu bildirilmiştir (78-83).

Çocuk ve fetüslerin %1-5'inde tiroid bezinde ektopik timüs dokusu bulunmaktadır (84, 85). Primer intratiroidal timomaların bu ektopik dokudan geliştiği öne sürülmüştür. Bir diğer hipotez, aksesuar timik doku orjinli tümör gelişimidir (86).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Ektopik tiroid timomalarının klinik bulguları, tiroid bezinde büyüme, boyunda kitle ve ağrıdır (80). Hipotiroidizm/hipertiroidizm beklenmez. Ultrasonografik olarak tiroid bezi içerisinde nodüler lezyon olarak görülür ve üst-ön mediastene uzanım gösterebilir.

**Sitopatoloji:** Sitolojik bulgular lenfoproliferatif hastalıklar, lenfositik tiroidit ve diğer tiroid maligniteleri ile benzer özellikler taşıdığından ayırıcı tanıda faydalı olmamaktadır. Makroskopik

olarak iyi sınırlı, homojen, bej renkli, sert, fibröz bantlar içeren kitlelerdir (80). Mikroskopide poligonal epitelyal hücreler oval veziküler nükleus ve eozinofilik sitoplazma içerir. Hüresel polimorfizm, sitolojik atipi, keratinizasyon ve intersellüler köprüler görülmez (80). Epitelyal komponent ile birlikte yuvarlak nükleer kontürler ve nükleer kromatin kümeleri içeren lenfositler bulunur (8). İmmünohistokimya da immatür lenfositler Tdt ile fokal pozitif boyanır. Epitelyal hücrelerde CK5/6 ve pansitokeratin ile immünreaktivite mevcuttur. Ayırıcı tanıda CASTLE ve SETTLE göz önünde bulundurulmalıdır. CASTLE'da PIT'den farklı olarak matür lenfositler ve belirgin skuamöz diferansiyon söz konusudur. Timosit varlığında görülen karakteristik Tdt ve CD1a immünreaktivitesi yoktur. SETTLE'da belirgin lenfositik komponent yoktur. İğsi hücreler ile müsinöz/tübülopapiller hücrelerin birlikteliği söz konusudur (79, 80). Insular tiroid karsinomu ile ayırıcı tanısında, lenfositler infiltratlar ve tiroglobulin ile boyanmaması yeterlidir.

**Tedavi ve Prognoz:** Bildirilen olgu sayısı çok kısıtlı olmakla beraber, rekürrens riskini belirleyen en önemli faktör tümör invazyonudur (82). PIT nedenli mortalite bildirilmemiştir. Tercih edilen tedavi total tiroidektomi ve lenf nodu metastazı varlığında radikal diseksiyondur. Rekürrens varlığında cerrahi ve radyoterapi ile tümör kontrolü sağlanabilir (82).

## **Intratiroidal Timik Karsinom/ Timüs Benzeri Diferansiyasyon Gösteren Karsinom (ITTC/CASTLE)**

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** İntratiroidal timik karsinomların (ITTC), tiroid kanserleri içinde görülme sıklığı %0.08-0.15'dir (87). Bugüne kadar bildirilmiş olgu sayısı 100'ün altındadır (88). Dünya Sağlık Örgütü tiroid tümörleri sınıflamasında 2004 yılından itibaren, tiroidin timüs benzeri diferansiyasyon gösteren karsinomu olarak tariflenmiş ve 'intratiroidal timik karsinom' olarak adlandırılmıştır (6). Timüs benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom aynı tümör grubunu tanımlayan farklı bir terminolojidir (79).

Timik karsinom ile ITTC'nin immünohistokimyasal ve histopatolojik bulguları benzerdir. Bu

nedenle, ITTC/CASTLE'in intratiroidal ektopik timüs kaynaklı olduğu öne sürülmektedir (89).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** İlk başvuru şikayeti boyunda kitle ve ses kısıklığıdır. Tümörün büyüme hızı yavaştır. Genellikle tiroid bezinin alt pollerinde lokalizedir (90). Üst hava yollarına basıya bağlı dispne, öksürük, hemoptizi, stridor gelişebilir (91). Nadiren ilk şikâyet ateş yüksekliği olabilir (92). Radyolojik bulgular özgün değildir. Boyun ultrasonografisinde tiroid bezinde hipoeoik, heterojen veya lobule kitle olarak izlenebilmektedir (93).

**Sitopatoloji:** Sitolojik bulguları tanısal değildir ancak ayırıcı tanıda ITTC'nin göz önünde bulundurulmasını sağlayabilir (94). Kümelenmiş/fragmente epitelooid hücreler, artmış nükleer/sitoplazmik oran, veziküler kromatin içeren nükleus, belirgin nükleol, bazaloid özellikler, zeminde lenfositler, mitotik figürler ve skuamöz diferansiyasyon ITTC'nin sitolojik bulguları arasındadır (94). Mikroskopik olarak az diferansiye tiroid karsinomu ve primer skuamöz hücreli karsinomu ile benzer özellikler taşımaktadır. Ayırıcı tanıda en önemli nokta immünohistokimyasal incelemede CD5 ile karakteristik immünreaktivitedir (95). Ancak CD5 pozitiflik oranı %40-85 arasındadır (96, 97). Tirozin protein kinaz, p63, CD117 ile pozitif boyanma mevcuttur. Tiroglobulin ve TTF-1 ile boyanma negatiftir (98, 99). Monoklonal PAX8 negatifliğinin, folliküler hücreli tümörler ile ayırıcı tanıda faydalı olabileceği gösterilmiştir (99).

**Tedavi ve Prognoz:** İlk tedavi seçeneği radikal cerrahidir. Rutin santral lenf nodu diseksiyonu önerilir (100). Tiroidin anaplastik ve skuamöz hücreli kanserleri ile karşılaştırıldığında göreceli olarak iyi prognozlu tümörlerdir (92). Lenf nodu metastazı sıklığı yaklaşık %50, çevre dokulara invazyon %60 oranında gözlenmiştir (90, 101). Hastalığa özgü beş ve on yıllık sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %82'dir (90). Lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal yayılım kötü prognostik belirteçlerdir (90). Adjuvan radyoterapinin uzun dönem lokorejyonel kontrolde etkin olduğu gösterilmiştir (97, 100). Kemoterapi, metastatik hastalıkta ve geniş tümörlerin hava yolu obstruksiyonuna bağlı bulgularının gerilemesinde etkili bulunmuştur (102, 103).

## Timüs Benzeri Diferansiasyon Gösteren İğsi Hücreli Tümör (SETTLE):

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Timüs benzeri diferansiasyon gösteren iğsi hücreli tümöre en sık çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde rastlanmaktadır (104). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 1.5 kat fazladır (104). Günümüze kadar yaklaşık 50 olgu bildirilmiştir (105). Dördüncü ve beşinci brankial ceplerin kalıntılarından geliştiği öne sürülmektedir.

**Klinik, Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular:** Tümör çocuk ve genç yaş gruplarında, yavaş büyüyen, soliter ve non-fonksiyonel tiroid kitleleri olarak ortaya çıkar. Bezin diffüz tutulumu ve ultrasonografik olarak Hashimoto tiroiditi benzeri görünüm ile tanı alan olgular bildirilmiştir (79, 106, 107). Ultrasonografide hipoekoik veya düzgün kenarlı nodül veya diffüz tutulum olarak görülebilir. Spesifik radyolojik bulgusu bulunmamaktadır. Sitoloji ile ayırıcı tanısı mümkün değildir ancak, dallanan tübüler yapılar, rozetler oluşturan iğsi hücreler, epiteloid hücre kümeleri, ince müsinoz ekstrasellüler komponent gibi ön tanıyı destekleyebilecek özellikler görülebilir (107-110). Makroskopide genellikle gri-bej renkli, sert ve keskin sınırlıdır (108, 111). Histolojik olarak iğsi hücrelerle epiteloid hücrelerinin birlikte bulunduğu bifazik bir tümördür. Genellikle kapsülsüzdür ve çevre tiroid dokusuna infiltridir (108). Spesifik immünohistokimyasal ve moleküler belirteci olmaması nedeniyle tanısı zordur. Hem sitokeratinler ve p63 ile, hem de vimentin, SMA gibi mezenkimal belirteçler ile immünreaktiftir. Yüksek mitotik indeks, ve nekrozla karakterize tümörlerin daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (106, 110). Tiroglobulin, TTF-1, CEA ve kalsitonin ile boyanma beklenmez. Sinovyal sarkom, kribriform morular varyant ve tall cell PTK, iğsi hücreli MTK, anaplastik karsinom ile ayırıcı tanısı gerekmektedir.

**Tedavi ve Prognoz:** Tedavide ilk seçenek konservatif cerrahidir. Tanı anında lenf nodu metastazı olguların %10'unda saptanmıştır (106-110, 112). Beş yıllık sağkalım oranı %75'tir (105). Geç dönemde metastaz gelişim sıklığı %40'tır (105, 113). Uzak metastazlar akciğer, kemik, mediasiten ve böbrekte gelişmektedir. Bu nedenle uzun

dönem takibi gerekmektedir. Yaygın metastatik olgularda kemoterapi, radyoterapi ve metastazektominin etkinliğine dair az sayıda olgu sunumu bulunmakla birlikte, adjuvant kemoradyoterapinin etkinliğine dair yeterli veri bulunmamaktadır (105). Olgu sayısının azlığı ve metastazların geç dönemde ortaya çıkması nedeniyle tümör prognozu net olarak bilinmemektedir.

## Paraganglioma ve Mezenkimal/Stromal Tümörler

### 1. Paraganglioma (PGL)

Paraganglioma (PGL) otonom sinir sisteminin primitif nöral krest hücrelerinden gelişen nadir bir nöroendokrin tümördür. Baş-boyun PGL'ları tüm PGL'ların %3'ünü oluşturmaktadır ve tiroid bezinde lokalizasyon %0.5 oranında görülür (114, 115). Günümüze kadar primer tiroid PGL'ları 53 olguda bildirilmiştir (116). Orta yaş grubundaki kadınlarda daha siktir (117). Ortalama görülme yaşı 48'dir (118). Baş-boyun PGL'ların yalnızca %1-3'ü fonksiyoneldir (118). Parasempatik ganglion kökenli olmaları nedeniyle sıklıkla, katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazdan yoksundur (119). Baş-boyun ve tiroid PGL'larının %30'u, süksinat dehidrogenaz germline mutasyonları ile ilişkilidir. Tüm olgulara SDHB,SDHC ve SDHA genetik analizleri önerilmektedir.

Tiroid bezinde paraganglion bulunmamaktadır ve tiroid PGL'larının inferior laringeal paragangliondan (tiroid kapsülü içinde) geliştiği öne sürülmektedir (120).

**Klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgular:** Tiroid PGL'ları genelde asemptomatiktir ve insidental saptanmaktadır (121). En sık klinik bulgusu boyunda ağrısız şişliktir. Nadiren dispne, disfaji, stridor ve hemoptiziye neden olabilir (122). Tiroid fonksiyonları ve kalsitonin düzeyleri normal aralıktadır. Fonksiyonel paraganglioma ayırıcı tanısı için 24 saatlik idrar katekolaminleri ve metabolitleri ölçülmelidir. Tiroid ultrasonografisinde kompleks yapıda, santral kanlanma gösteren nodül olarak izlenmektedir (123). Bezin üst-orta pollerinde yerleşimi ve tek nodül olarak prezentasyonu daha siktir. Tümör

boyutu literatürde 2-10 cm arasında bildirilmiştir. Fonksiyonel görüntüleme tekniklerinden  $^{18}\text{F}$ -florodihidroksifenilalanin ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) PET,  $^{18}\text{F}$ -florodopamine ( $^{18}\text{F}$ -FDA) PET/BT,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT,  $^{123}\text{I}$ -metaiyodobenzilguanidin ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) sintigrafi, ve  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide sintigrafi baş-boyun paragangliomaların lokalizasyonunda kullanılabilmeyle beraber,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET'in diğer tekniklerden üstün olduğu gösterilmiştir (124).

**Sitopatoloji:** Tiroid İİAB ile sık görülen diğer tiroid patolojileri ile ayırıcı tanısı yapılamamaktadır. Epiteloid, plazmasitoid ve iğsi hücreler birarada izlenebilir (125). Sitoloji ile PGL'nin öngörülebilirlik oranı %3'tür (126). Sitoloji materyalinde sinaptofizin, S-100 immünreaktivitesi preoperatif tanıda nöroendokrin tümör ve paragangliomaya işaret eder (127). Ayırıcı tanıda tiroidin folliküler tümörleri, MTK, nöroendokrin tümörler bulunur. Makroskopide, büyük, iyi sınırlı, parsiyel veya total enkapsüle, kırmızı-kahverengi ve vasküler tümörlerdir. Nadiren infiltratif tümör olarak da görülebilir (122). Histolojik olarak şef hücreler ve destek hücrelerden oluşur. Şef hücreler soluk, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak-oval çekirdekli ve granüler kromatin içeriklidir. Destek hücreler iğsi çekirdek ve az miktarda sitoplazma içerir. Mitotik figürler nadirdir ve hafif-orta dereceli nükleer polimorfizm izlenebilir (123). Histolojik özelliklerin en sık benzerlik gösterdiği tümör MTK'dır. Kesin tanı immünhistokimya ile konulmaktadır. Tipik olarak nöron spesifik enolaz, kromogranin, sinaptofizin, CD56 ve S-100 ile immünreaktiftir (115, 123). Kalsitonin, CEA, TTF-1 ile boyanma görülmez (128).

**Tedavi ve Prognoz:** Tümör boyutu ve odak sayısı göz önünde bulundurularak subtotal veya total tiroidektomi tercih edilebilir. Primer tiroid PGL'ları sıklıkla agresif tümörler değildir (129). Beş yıllık sağkalım oranı %95'in üzerindedir (122). Nadiren lokal invazif davranış gösterebilir (122). Lokal invazyon rekürrens ve uzak metastaz riskini artırmamaktadır (130, 131). Histopatolojik bulgular tümör prognozu ile ilişkili değildir. Paraganglion olmayan organ ve dokulara metastaz varlığında malign PGL doğrulanmaktadır (6). Baş-boyun PGL'larının en sık yayılım bölgesi lenf nodlarıdır. Akciğer, kemik, karaciğer

ve cilt metastazları bildirilmiştir (132). Tiroid PGL'larında ise lenf nodu metastazı bir olguda bildirilmiştir (133). Adjuvan tedavi gerekliliğine dair deneyim bulunmamaktadır (116).

## Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

### A. Schwannoma: Schwannoma (Nörilemmoma, nörinom):

#### *Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:*

Schwannomalar periferik ve kranial sinir kılıflarının Schwann hücrelerinden gelişen tümörlerdir. Tümörlerin %25-45'i baş-boyun bölgesinde görülmektedir (134). Dördüncü dekatta siktir ve her iki cinsiyette görülme sıklığı benzerdir. Tiroid Schwannomalarının intratiroidal sinirlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (135).

#### *Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:*

Schwannomaların özgül bulgusu yoktur. Boyunda yavaş büyüyen kitle olarak ortaya çıkar. Benign bir tümör olmasına rağmen bası bulgularına neden olabilir. Nadiren duyma kaybı, trismus, kranial sinir felci ve Horner Sendromuna yol açabilir (136). Genellikle tiroid bezinin sağ lobunda lokalize olur. Biyokimyasal bulgusu yoktur. Ultrasonografik olarak iyi sınırlı ve hipokojeendir. Kistik, homojen veya heterojen görünümde de olabilir (134, 137). Radyolojik olarak Schwannomaların manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesi daha uygundur ancak tiroid nodüllerinin preoperatif değerlendirilmesinde bu teknikler yer almadığı için kullanılmamaktadır. Kontrastsız BT'de düzgün kenarlı düşük dansiteli ve homojen görünümündedir. Kontrastlı BT'de tümörde heterojen ve orta dereceli kontrastlanma paterni gözlenmektedir.

**Sitopatoloji:** Sitolojide fibriler zeminde benign mezenkimal hücrelerin görülmesi preoperatif tanıyı mümkün kılabilir (134). Makroskopide gri-sarı renkte, lobule, sert-elastik kıvamdadır (137). Kistik içeriği bulunabilir. Histolojik olarak düzenli, yoğun hücre sıralanmaları içeren sellüler alanlar (Antoni A) ve mikroid düzensiz, az sellüler ve mikrokistik alanlar (Antoni B) içerir. Sıklıkla CD34 ve S-100 ile immünreaktiftir. Bu iki belirteç epitelyal tümörler ve leiomyom, soliter

fibröz tümör gibi lezyonlardan ayırıcı tanısı için esas teşkil etmektedir (134).

**Tedavi ve Prognoz:** Tedavide hemitiroidektomi yeterlidir. Malign dejenerasyon riski çok düşüktür ve rekürrens riski yok kabul denilebilecek kadar azdır (134).

## B. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri (MPSKT)

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Genel popülasyonda malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT) sıklığı %0.001'dir. Bu tümörlerin %20-50'si nörofibromatozis tip 1 hastalarında gelişir (138). Radyasyona maruz kalınmasından 10-20 yıl sonra sekonder tümör olarak ortaya çıkabilir (139). Tiroid bezinde MPSKT bezin içinde veya kapsülde gelişebilir. Malignite kriteri farklı lokalizasyonlarda gelişen benzer özellikte kitleler olmasıdır. Servikal sempatik pleksus sinirleri veya intratiroidal sinirlerden köken aldığı düşünülmektedir.

**Klinik ve Radyolojik bulgular:** Hızlı büyüyen bir kitledir. Bası bulgularına neden olabilir. Biyokimyasal bulgusu yoktur. Ultrasonografide baskın olarak hipoekoik veya heterojen solid nodül olarak izlenir (140).

**Sitopatoloji:** Makroskopide gri-beyaz renkli, nekroz ve kanama alanları içeren, düzgün sınırlı tümörlerdir (140). Histolojik olarak geniş nekroz alanları, hipo-hipersellüler bölgeler, fasiküler paternde iğsi hücreler, miksoid veya hyalinize intersellüler alanlar, mitotik figürler ve nükleer polimorfizm mevcuttur. Ayırıcı tanıda anaplastik tiroid karsinomu, iğsi hücreli karsinomlar, tiroid bezinin primer ve sekonder yumuşak doku tümörleri göz önünde bulundurulmalıdır. İmmunhistokimyada vimentin, S-100 protein, glial fibriller asidik protein ile pozitif boyanma paterni görülür. CD34, düz kas aktin, tiroglobulin, desmin ve epitelyal membran antijeni negatiftir (140).

**Tedavi ve Prognoz:** İlk seçenek total tiroidektomidir. Yüksek dereceli ve agresif tümörlerdir. Prognozu anaplastik tiroid karsinomu ile benzerdir. Adjuvan radyoterapi uygulanabilir.

## Benign Vasküler Tümörler

### A. Hemanjiom

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Hemanjiom sıklıkla cilt, karaciğer ve oral kavitede gelişen kapiller proliferasyon ile karakterize benign bir tümördür. Beyaz ırkta yenidoğanların yaklaşık %10'unda mevcuttur ve spontan involüsyonu çok sıktır (141). Kadınlarda erkeklerden dört kat sıktır. Kavernöz, kapiller, sinovyal, venöz gibi birçok alt tip tanımlanmıştır (142).

Tiroid bezi hemanjiomları, anjioblastik mezenkimal gelişimsel bir anomalisi olarak kabul edilmektedir (143). Her yaş grubunda görülebilir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlardan hafifçe fazladır (144). Bir çok olguda hemanjiomun İİAB veya travma hikayesi sonrası gelişimi söz konusudur. Hematom organizasyonu sonrası anormal vasküler proliferasyon veya nodüler guatr gelişimi sırasında oluşan vasküler değişimlerin tümör gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (145).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Boyunda yavaş büyüyen kitlelerdir. Spesifik bulgusu yoktur. Hafif bası bulguları ve lezyon içine hemoraji sonucu ani büyüme olabilir. Ultrasonografide hipoekoik ve heterojen görünümündedir (146). Bilgisayarlı tomografide kitlede heterojen kontrastlanma paterni mevcuttur (144). Kalsifikasyonlar görülebilir.

**Sitopatoloji:** Sitolojide sellüler komponentler izlenmezken hemorajik materyal mevcuttur. Makroskopide düzgün sınırlı ve etrafında fibröz doku bulunan nodüler lezyondur. Kesitlerde çok sayıda süngerimsi, kırmızı-kahverengi kistik alanlar görülür (144). Mikroskopik olarak belirgin ve dağınık proliferatif damarlardan oluşmaktadır. İmmunhistokimyada sitokeratinler, tiroglobulin ve TTF-1 negatifken, CD34 ve CD31 gibi diğer epitelyal belirteçler pozitif olabilir.

**Prognoz ve Tedavi:** Genellikle cerrahi tedavi sonrası tanı konulur. Hemanjiomlar benign tümörlerdir ve takibi gerekmez.

### B. Lenfanjiom

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Lenfanjiomlar lenfatik sistemin anormal gelişimi sonucu oluşur ve sıklıkla beş yaş altı çocuklarda rastlanır.

Baş-boyunda ön ve arka servikal üçgende, ağız tabanı ve dilde lokalize olabilir (147). Erişkinlerde primer tiroid lenfanjiomu altı olguda bildirilmiştir (144, 148-151).

Özgün klinik bulgusu yoktur. Nodüler tiroid hastalığı veya bası bulgusu ile prezente olabilir. Biyokimyasal bulgusu yoktur. Ultrasonografide heterojen ve hipoekoik nodül olarak izlenir (149). Lenfanjiomlar BT'de internal septalar içeren düzgün sınırlı kistik lezyon olarak görülür. Kistin duvarı kontrastlanma gösterebilir. Kalsifikasyon, spiküle kontürler görülebilir (152). Sitolojik bulgular tanısızdır. Tiroid lenfanjiomları benign tümörlerdir ve bildirilen olgularda nükse rastlanmamıştır.

### C. Anjiosarkom

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Genellikle derin yumuşak dokularda gelişmekle birlikte, hemen her dokuda anjiosarkom görülebilir. Erkeklerde ve yedinci dekada daha sık görülür (153). Primer tiroid anjiosarkomu kadınlarda dörtbuçuk kat fazla görülmektedir (154). İlk olgular çoğunlukla iyot eksikliğinin ve endemik guatrın yaygın görüldüğü İsviçre Alp dağlarından bildirilmiştir ve bu bölgedeki malign tiroid tümörlerinin %4'ten fazlası anjiosarkomdur (155). Radyasyona maruz kalmak anjiosarkom riskini artırmaktadır (156).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Başvuru şikâyeti boyunda hızlı büyüyen kitle veya ani gelişen dispne, disfoni gibi bası bulguları olabilir. Genellikle büyük tümörlerdir. Biyokimyasal bulgusu yoktur. Ultrasonografide hipoekoik ve heterojen ekojenitede nodüler lezyondur (156).

**Sitopatoloji:** Sitolojide atipik çekirdekli geniş epiteloid hücreler ve hemorajik zemin görülebilir. Preoperatif ayırıcı tanısı mümkün değildir. Makroskopide bej-sarı renkli, hemorajik, kistik kavite içeren kitledir. Histolojik olarak hipersellüler vasküler ve solid alanlar, fibrozis, nekroz ve hemoraji mevcuttur. Belirgin çekirdekçik, düzensiz çekirdek zarı içeren iğsi/epiteloid hücreler bulunur. Anaplastik, medüller ve indiferansiyel tiroid karsinomu ayırıcı tanısı immünohistokimya ile sağlanır. Vimentin, CD31, CD34 ve Faktör VIII-ilişkili antijen gibi vasküler belirteçlerle

immünreaktiftir (156, 157). Tiroid follikül epiteli belirteçlerinin; TTF-1, tiroglobulin ve PAX-8 negatif olması beklenir (157). Hashimoto tiroiditi ve diferansiyel tiroid kanseri ile birlikteliği bildirilmiştir (158, 159).

**Tedavi ve Prognoz:** Önerilen tedavi tümör rezeksiyonunu takiben adjuvan kemoradyoterapidir. Anjiyoinvazyon, ileri yaş, artmış tümör boyutu ve metastatik hastalık kötü prognostik belirteçlerdir (154, 160, 161). Anjiosarkom oldukça agresif bir tümördür ve median sağkalım altı aydan kısadır (162). Yeni tedavi stratejileri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörlerini içermektedir (163).

## Düz Kas Tümörleri

### A. Leiomyom

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Leiomyom benign düz kas hücrelerinin monoklonal tümörüdür. Tiroid bezinin primer leiomyomu günümüze kadar ikisi çocuk olmak üzere yedi olguda (3-61 yaş aralığında) bildirilmiş çok nadir bir tümördür (164-170).

Spesifik klinik ve radyolojik bulgusu yoktur. Boyunda ağrısız kitle ilk başvuru nedenidir. Tiroid fonksiyon testlerinde anormalliğe yol açmamaktadır. Biyokimyasal bulgusu yoktur. Genellikle küçük ve yavaş büyüyen kitlelerdir. Ultrasonografide hipoekoik nodüler görünümündedir (168). Sitolojik bulguların non-diagnostik, düz kas hücreli tümör ve MTK düşündürür vasıfta olduğu olgular bildirilmiştir (169, 170). Genellikle insidental saptanan tiroid leiomyomları benign tümörlerdir. Rekürrens beklenmez (166, 167, 169).

### B. Leiomyosarkom

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Leiomyosarkomların %4'ü baş-boyun bölgesinde yerleşmektedir (171). Primer tiroid leiomyosarkomları tüm tiroid tümörleri içinde %0.01 oranında görülmektedir (165). Ortalama görülme yaşı 60'tır ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta rastlanır (172).

Tiroid leiomyosarkomlarının etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Anaplastik karsinomun



düz kas metaplazisi ile veya tiroid bezi venlerinin düz kaslarından geliyor olabileceği öne sürülmüştür (165, 173). Radyasyona maruz kalmanın leiomyosarkom gelişimindeki rolü tartışmalıdır (174, 175). Konjenital immünyetmezlikli pediatrik bir olguda Ebstein-Barr virüsü ilişkili primer tiroid leiomyosarkomu gelişimi bildirilmiştir (176).

#### **Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:**

Boyunda ani büyüyen ağrısız kitle genellikle ilk bulgudur. Kilo kaybı, kolda ağrı, dispne, ses kısıklığı ve disfaji de başvuru anında bulunabilir. Tiroid fonksiyonlarının etkilenmesi beklenmez (172). Radyolojik bulgular karakteristik değildir. Ultrasonografide düzgün veya düzensiz kenarlı, hipoeoik, kalsifik, solid veya kistik gibi farklı özellikler gösterebilir. Bildirilen olgularda, BT'de geniş nekroz alanları içeren kalsifiye/non-kalsifiye, MR'da T1'de kas ile izointens, T2'de orta intensitede kitle olarak tarif edilmiştir (165, 177). Çevre dokulara invazyon radyoloji ile saptanabilir.

**Sitopatoloji:** Sitolojide sellüler aspiratlarda atipik fuziform hücreler görülebilir. Bulguları iğsi hücreli diğer tümörler, anaplastik karsinom, MTK ve malign mezenkimal tümörler ile benzerdir. Makroskopik olarak büyük, beyaz-gri, nekrotik, hemorajik ve kistik alanlar içeren tümördür. Mikroskopide nekroz ve kistik dejenerasyon mevcuttur. Kesin tanıda immünhistokimyasal inceleme esastır. Vimentin, SMA ve desmin ile immünreaktiftir. Tiroglobulin, kalsitonin, PAX 8, S-100, TTF-1 ve keratinlerle boyanma beklenmez. Nadiren c-kit ekspresyonu olabilir (178).

**Tedavi ve Prognoz:** Tiroid bezi leiomyosarkomlarının prognozu kötüdür. Cerrahi prosedür tümörün boyutu ve çevre dokuya invazyonu göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Anaplastik karsinomadan farklı olarak servikal lenf nodu metastazı nadirdir. Tanı anında veya takipte lenf nodu metastazı yaklaşık %8, uzak metastazlar %40 sıklıkta görülmektedir (172). Radikal cerrahi ve adjuvan kemoradyoterapinin rekürrens oranlarına ve sağkalıma etkisi olmamaktadır (172). Tirozin kinaz inhibitörü imatinib ve immünoterapi, tiroid bezi leiomyosarkomlarında kullanılmış, fakat metastatik hastalıkta her iki yöntem de etkin bulunmamıştır (174, 178). Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör inhibitörü olan

Pazopanib ile tedavi edilen metastatik primer tiroid leiomyosarkomunda sağkalımda uzama sağlanmıştır (179).

## **Soliter Fibröz Tümör**

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Soliter fibröz tümör nadir bir fibroblastik tümördür. Baş-boyun bölgesinde orbitaya, oral kaviteye ve sinonazal bölgeye yerleşimi sıktır. Tiroid bezinin primer soliter fibröz tümörü günümüze kadar 38 olguda bildirilmiştir. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 54'tür (180). Genetik olarak NAB2-STAT6 gen füzyonu ile ilişkilidir (181).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Tipik bulgusu boyunda ağrısız ve yavaş büyüyen kitledir. Nadiren retrosternal bölgeye uzanabilir ve bası bulgularına yol açabilir (182). Tümör tiroid fonksiyonlarını etkilemez. Ultrasonografide solid, iyi sınırlı ve bazen kistik alanlar içeren kitlelerdir (183). Bilgisayarlı tomografide heterojen kontrastlanan, iyi sınırlı kitle olarak izlenir (184).

**Sitopatoloji:** Sitolojik bulgular tanısal olmayabilir veya iğsi hücreler gözlenebilir. Makroskopik olarak beyaz-bej, sert, iyi sınırlı kitlelerdir. Kistik alanlar içerebilir. Mikroskopide enkapsüle, sellüler, patensiz dağılan iğsi fibroblast benzeri hücrelerin proliferasyonu mevcuttur (185). Tümör hücreleri sinsityaldir. Oval nükleus ve az sitoplazma içerir. Hiposellüler alanlarda sklerotik fibröz doku ve nadir iğsi hücreler bulunur. Histolojik olarak miksoid, lipomatöz ve dev hücreli tipleri mevcuttur (180). Tiroid bezinin diğer iğsi hücreli tümörleri ile ayırıcı tanısı immünhistokimya ile sağlanır. Soliter fibröz tümörde STAT6, CD34, CD99 ve bcl-2 ekspresyonları mevcuttur. Keratin, aktin, desmin, S-100, TTF-1, kalsitonin, kromogranin ve tiroglobulin ile immünreaktivite beklenmez. Nükleer STAT6 ekspresyonu soliter fibröz tümörün en spesifik ve sensitif belirteçidir (186). Diffüz ve güçlü nükleer boyanma beklenir.

Dünya Sağlık Örgütü soliter fibröz tümörlerde histolojik malignite kriterlerini hipersellülerite varlığı, artmış mitoz (>4 mitoz/2 mm<sup>2</sup>), sitolojik atipi, tümör nekrozu ve infiltratif sınırlar olarak tanımlamıştır (6).

**Tedavi ve Prognoz:** Tedavide lobektomi yerlidir. Soliter fibröz tümör genellikle biyolojik olarak sessizdir. Nadiren metastaz ve lokal rekürrens görülebilir. Histolojik olarak benign olarak değerlendirilen tümörlerde rekürrens ve mortalite riskinin malignler ile benzer olduğu öne sürülmüştür (187). Rekürrens riskinin öngörülmesinde; artan yaş, tümör boyutu ve tümör bölgesi gibi ek risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Malign primer tiroid soliter fibröz tümör iki olguda bildirilmiştir (182, 188).

## Lenfohematoid Tümörler

### Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH):

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Langerhans hücreli histiositoz (LHH) antijen sunan dendritik hücreler ile karakterize, multiorgan ve sistem tutulumu yapabilen monoklonal bir hastalıktır. Tutulan organlarda multiple, solid veya jeneralize lezyonlara neden olabilir. Cilt, kemik, karaciğer, akciğer, lenf nodları ve santral sinir sistemi başta olmak üzere her organda görülebilir. Endokrinolojik organlardan en sık nörohipofizin tutulumuna neden olmaktadır (189).

Çocuklarda ve erkeklerde görülme sıklığı fazladır (190). Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Monozigotik ikizlerde ve akrabalarda riskin artmış olması genetik komponenti düşündürmektedir (190). Güncel çalışmalarda LHH olgularında %50-60 oranında BRAF V600E tekrarlayıcı nokta mutasyonları gösterilmiştir (191).

Langerhans Hücreli Histiositozun tiroid tutulumu nadirdir ve erişkinlerde daha sık görülür (192). Kadınlarda daha sıktır (K/E=1.4/1). Kronik lenfositik tiroidit, Graves'(193) hastalığı ve papiller tiroid karsinomu ile birlikte görülebilir (192, 194). İzole tiroid tutulumu yapan LHH 16 olguda bildirilmiştir (195).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Tiroid bezinin LHH tutulumu genellikle tiroidektomi sonrasında tanı almaktadır (196). Hipotiroidizm ve daha nadir olarak hipertiroidizm görülebilir (194, 197). Spesifik radyolojik veya klinik bulgusu yoktur. Langerhans hücreli histiositoz hastalarının tümünde olası tiroid bezi tutulumu araştırılmalıdır. Tiroid bezi tutulumu

olan olgularda kemik tutulumu nadir görülmektedir (198).

Ultrasonografide LHH en sık bezin diffüz genişlemesi olarak tanımlanmaktadır (195). Nodüler ve şekilsiz büyüme olarak da görülebilir. Olguların %10'unda lezyonda kalsifikasyon raporlanmıştır (195).

**Sitopatoloji:** Sitolojik bulgular lenfositik tiroidit, lenfoma, papiller karsinom ve anaplastik karsinom ile benzer özellikler gösterir (199). Sellüler aspiratlarda, bol sitoplazma ve irregüler nükleer kontürler/çentiklenme gösteren, dağınık yerleşmiş, kohezif geniş hücreler LHH'yı akla getirmektedir (200). Makroskopik bulgular bezin tutulum paternine göre değişiklik gösterir. Histolojik bulguları; nükleer çentiklenmeler içeren proliferen langerhans hücreleri, multinükleer dev hücreler ve lenfositik folliküllerdir. Elektron mikroskopide, dendritik hücrelerde sitoplazmik raket şekilli inklüzyonlar (Birbeck granülleri) mevcuttur. Langerhans hücrelerinde myeloid antijen, MHC Class II ve I ilişkili yüzey proteinleri, S-100, langerin (CD207) ve CD1a ekspresyonu vardır (201).

**Tedavi ve Prognoz:** İzole olarak tiroide lokalize hastalıkta ve bası bulguları varlığında cerrahi ilk seçenektir. Multisistem hastalıkta kemoterapi ön planda düşünülmelidir. Dissemine ve agresif hastalıkta radyoterapi ile kemoterapi birlikte uygulanabilir. Papiller tiroid karsinomu ile birliğinde tedavi PTK'ya göre planlanmalıdır (192). Klasik kemoterapi rejimi prednizolon, vinblastin veya etoposiddir. Prognozu tutulan organlara göre değişmektedir ancak genel olarak sağkalım uzundur (202). Tiroide lokalize LHH oldukça iyi prognozlidir (194).

### Rosai-Dorfman Hastalığı (RDH):

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Rosai-Dorfman hastalığı (RDH) histiosit proliferasyonu ile karakterize non proliferatif bir hastalıktır. Birinci ve ikinci dekadlarda görülme sıklığı fazladır (203). Etiyolojisi aydınlatılamamıştır. Tipik olarak ağrısız ve bilateral servikal lenfadenopati ile, %40 olguda ise ektranodal tutulumla seyretmektedir (204). Otoimmün hastalıklarla birlikteliği söz konusudur. Tiroid bezi tutulumu olan RDH, günümüze kadar dokuz olguda bildirilmiştir (203, 205-211).

En sık bulgusu ağrısız, masif servikal lenfadenopatidir. Klinik ve biyokimyasal tabloda genellikle ateş, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği, hipergamaglobulinemi mevcuttur. Tiroid fonksiyonlarında anormallik beklenmez. Ultrasonografide tiroid bezinde büyüme, yaygın heterojenite veya hipoekojenite bildirilmiştir (203, 205). Çok nadir görülen bu hastalıkta tiroid İİAB bulguları kısıtlı sayıda olguda bildirilmiştir ve yanıtıcı olabilmektedir (203, 205). Tanı histopatoloji ve immünohistokimya ile konulmaktadır. Genellikle tedavisi gerekmeyen, biyolojik davranışı benign bir hastalıktır. Hayati tehlike arz eden lenf nodu veya organ tutulumunda cerrahi veya sistemik steroidlerin kullanımı en etkin seçeneklerdir (204). Alevlenme ve remisyonlarla seyreden hastalık çoğunlukla tam remisyona sonuçlanmaktadır (203).

### Foliküler Dendritik Hücreli Sarkom

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Folliküler dendritik hücreli sarkom (FDHS) lenfoid folliküllerin germinal merkezinde bulunan lenfoid hücrelerden köken almaktadır (212). Tüm yumuşak doku sarkomları içinde sıklığı % 0.4'ün altındadır (213). Ekstranodal tutulum en sık dalak ve karaciğerde olmaktadır. Tiroid bezinde gelişen folliküler dendritik hücreli sarkom, üç olguda bildirilmiştir ve tüm hastalarda Hashimoto tiroiditi ile birlikte (214-217). Etiyolojisi bilinmemektedir. Primer tiroid FDHS'da, tümörde genetik olarak CLTC1, ATM, VEGFR1 ve P53 mutasyonları ve EGFR sinyal yolağında değişiklikler gösterilmiştir (214).

Boyunda ağrısız kitle olarak prezente olan tiroid FDHC'larının, radyolojik bulguları konusunda olgu sayısının azlığı nedeni ile ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır. Tiroid fonksiyon testlerinde anormallik bildirilmemiştir (215, 217). Bir olguda USG'de hipoekoik, intranodular kanlanma paterni gösteren nodül olarak tarif edilmiş ve İİAB anaplastik karsinom olarak yorumlanmıştır (215). Sitolojik bulgular hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Tedavide ilk seçenek komplet cerrahi rezeksiyondur. İntraabdominal hastalık, yüksek mitotik indeks ( $\geq 5/10$  HPF), nekroz ve hücresel atipi kötü prognostik belirteçlerdir (218). Adjuvan kemo-terapi ve radyoterapinin etkinliği tartışmalıdır

ancak inkomplet cerrahi sonrası önerilebilir (219, 220). Nodal ve ekstranodal FDHS'larda rekürrens, metastaz ve rekürrens sırasıyla %43, %24 ve %17 oranlarında bildirilmiştir (218).

### Primer Tiroid Lenfoması (PTL)

**Epidemioloji ve Genel Bilgiler:** Tiroid bezi lenfomalarının %98'i non-Hodgkin lenfoma (NHL)'dir (221, 222). Primer tiroid lenfomalarının (PTL) tamamına yakını B hücre kökenlidir. Diffüz büyük B hücreli lenfomalar (DBBHL) %60-80, ekstranodal marjinal zon lenfoma yaklaşık %30 sıklıktadır (223). Folliküler NHL, lenfoblastik lenfoma, Hodgkin lenfomalar ve T hücreli NHL'lar da tiroid bezinde gelişebilmektedir (221, 224).

Ekstra nodal lenfomaların %2.5-7'si tiroid bezinden kaynaklanır. Tüm tiroid bezi kanserleri içinde lenfoma sıklığı da %1-5 arasındadır (225-228). Tipik olarak altıncı ve yedinci dekadlarda ve kadınlarda (Kadın/erkek=2-8/1) daha siktir (225, 229). Bilinen tek risk faktörü, kronik otoimmün tiroid hastalığıdır. Tiroiditi olan hastalarda PTL riski, olmayanlara göre 60-80 kat artmıştır ancak tüm Hashimoto tiroiditlerinin sadece %0.5'inde PTL gelişmektedir (230, 231). Radyasyona maruz kalma ile lenfoma gelişimi arasında direkt ilişki kurulamamıştır (232).

Yüksek oranda kür olabilen bir tümör olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önemlidir (229).

**Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:** Hızlı büyüyen guatr veya solid nodül varlığında PTL mutlaka akla gelmelidir. Birçok olguda dispne, disfaji, ses kısıklığı, boyun ağrısı ve yüzde ödem gibi bası bulguları mevcuttur (228). Özellikle mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomalarında küçük ve yavaş büyüyen nodüller görülebilir. Fizik muayenede tiroid bezi sert ve fiksedir. Palpasyonla hassasiyet olabilir. Boyunda ve supraklavikular bölgede lenfadenopati saptanabilir. Sistemik belirtiler (B semptomları); ateş, kilo kaybı ve gece terlemeleri % 10 sıklıkta bulunur (228, 233).

Spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Altta yatan otoimmün tiroidit varlığında anti-TPO ve anti-Tg yüksektir. İmmünglobulin düzeylerinde yükselme görülebilir (225). Hem Hashimoto

tiroiditi, hem de bezin diffüz infiltrasyonu nedeniyle hipotiroidizm gelişebilir. Tümör ilişkili inflamasyon, destrüksiyon veya eşlik eden Graves' hastalığı nedeniyle hipertirodizm ile seyreden olgular da bildirilmiştir (234, 235).

Ultrasonografide diffüz tutulum; ileri derecede büyüyen bezde hipoeoik, heterojen alanlar ve aralarda rölaf olarak göreceli ekojenik alanlar olarak görülür. Nodüler tutulumda belirgin hipoeoik nodüller ve psödokist görünümü mevcuttur. Her iki tip tutulumda lezyon ile parankim arasındaki sınır düzensizdir, ancak yine de sonografik olarak gösterilebilir (236). Kalsifikasyon beklenmez. Diffüz ve nodüler görünümün birarada bulunduğu mixed tip görünüm de tanımlanmıştır. Sonografik olarak hipoeoik alanların tümör hücresi içeren lenfoepitel, aralardaki ekojen alanların ise fibrotik dokular olduğu gösterilmiştir (237, 238). Doppler USG' de ekojenik alanlarda kanlanma artışı gösterilmiştir ve vasküler rejenerasyonu yansıttığı öne sürülmüştür (236). Radyolojik bulgular tanısal değildir ancak hastalığın yaygınlığını ve tedavi yanıtını değerlendirmede görüntüleme takibi gereklidir. Lokal invazyonu göstermede BT ve MRG, USG'den daha faydalıdır. Trakeayı tamamen saran PTL varlığında BT'de 'donut bulgusu' karakteristiktir. Tek nodül veya multiple nodül olarak da görülebilir (239). Primer tiroid lenfomalarının %50'si tanı anında tiroid bezinde sınırlıdır (Evre IE) ve %45'i sadece lokorejyonel lenf nodlarına yayılmıştır (Evre IIE). Diyaframın hem superior hem de inferiorunda lenf nodu tutulumu (Evre IIIIE) veya diffüz organ tutulumu (Evre IV) hastaların yaklaşık %5'inde görülür.

**Sitopatoloji:** Klinik çalışmalarda tiroid İİAB'nin primer tiroid lenfoma tanısında güvenilirliği %25-90 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir (240, 241). Flow sitometri ile sensitivite ve spesifite artırılabilir (242). Tru-cut biyopsinin tanısal güvenilirliği daha fazladır ve immünhistokimya için elverişli materyal elde edilebilir (243). Tanıda altın standard histopatolojidir. Diffüz büyük B hücreli PTL'da tümör hücreleri, geniş immunoblast (bol sitoplazma ve belirgin nükleus içeren geniş plazmasitoid hücre) veya sentroblast (geniş, yuvarlak-oval nükleus, veziküler kromatin, çok sayıda periferik nükleol içeren hücre) yapısındadır. Tümör hücreleri B hücre antijenlerini;

CD19, CD20, CD22, CD79a ve CD45, ekspres eder. Yüzey immunglobulin, bcl-2, bcl-6, ve CD30 ekspresyonları görülebilir (244-247). Agresif hastalıkla ilişkilendirilen CD5 pozitifliği nadirdir (248).

Ekstranodal marjinal zon lenfomada küçük lenfositler, plazma hücreleri, monositoid ve marjinal zon B hücrelerinden oluşan infiltratlar mevcuttur. Yüzey membran immunglobulinleri ve B hücre belirteçlerinin ekspresyonu vardır (249). Genellikle CD5, CD10, CD23, BCL6, and cyclin D1 ekspresyonu yoktur.

**Tedavi ve Prognoz:** Tedavi tümör tipi ve hastalığın yaygınlığına göre seçilmelidir. Genellikle ilk seçenek kemoterapi ve lokorejyonel radyoterapi kombinasyonudur. Ciddi hava yolu darlığı kemoterapiye çok hızlı yanıt verir. Steroide histopatolojik yanıtında erken olması nedeniyle biyopsi mutlaka kemoterapi öncesinde alınmalıdır. Cerrahi major debulking gereken olgularda uygulanabilir (227, 228). İlk tedavi seçeneği olmamasına rağmen geniş serilerde cerrahi sıklığının %50'nin üzerinde olduğu görülmektedir (222, 233). Bu durum PTL tanısının postoperatif konulması, geleneksel cerrahi tedavi eğilimi, ileri evrelerde uygulanan debulking cerrahiler ve uygun tedavi seçimi gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir (222). Primer tiroid DBBHL, erken evrelerde standard rituximab, prednizolon, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin kombinasyonu ve radyoterapi ile tedavi edilebilir. Erken dönemde marjinal zon tiroid lenfomaları sadece radyoterapi ile tedavi edilebilir.

Prognoz tümör tipi, evre ve tedavi yöntemi ile ilişkilidir. İleri evre, 80 yaş üzeri ve DBBHL kötü prognostik belirteçlerdir (228, 233, 250). Geniş bir PTL serisinde beş yıllık sağkalım %75 ve median sağkalım 11.6 yıl bulunmuştur (233).

## 5. Primer Tiroid Plazmasitomu

### **Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:**

Ekstramedüller plazmasitomlar, kemik dışı dokularda gelişen plazma hücreli neoplazmlardır. Tüm plazma hücreli neoplazmların %5'inden azı ekstramedüller gelişmektedir ve bu tümörlerin %80'i üst solunum yollarında yerleşmektedir (251). Gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, lenf

nodları, cilt, tiroid, testis, meme diğer yerleşim bölgeleridir. Erkeklerde kadınlardan altı kat sık rastlanmaktadır. Genellikle orta yaş grubunda görülmektedir. Multiple myelomun sistemik yayılımının dışlanması için; doku biyopsisinde plazma hücreli tümörün gösterilmesi, kemik iliğindeki hücrelerin %5'inden azının plazma hücresi olması, hiperkalsemi/renal yetmezlik, litik kemik lezyonları veya diğer dokularda tutulumun olmaması, ve serum M-protein konsantrasyonunun düşük olması gerekmektedir (252).

#### **Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:**

Primer tiroid plazmasitomları sıklıkla boyunda hızlı büyüyen kitle olarak bulgu verir. Bası bulgularına neden olabilir. Fizik muayenede sert, ağrısız, fikse kitlelerdir. Ultrasonografide bezde diffüz genişleme ve hipoekojen- heterojen alanlar veya solid hipoekoik lezyon olarak izlenir. FDG-PET ile diffüz hipermetabolik guatr veya fokal patolojik tutulum izlenebilir. Görüntüleme yöntemleri ile boyun ve mediastende LAP'lar saptanabilir. Yukarıda tariflendiği gibi, hiperkalsemi, anemi, sedimentasyon artışı ve renal disfonksiyon beklenmez. Kappa/lambda oranında artış, beta2-mikroglobulinde yükselme olabilir. Olguların %30'unda tiroid plazmasitomunda monoklonal gammopati eşlik edebilir (253).

**Sitopatoloji:** İİAB'de matür/immatür plazma hücreleri ve lenfoid hücreler görülür. Plazmasitoid görünüm ve binükleasyon medüller tiroid kanserini düşündürülebilir (254). Aspiratta akım sitometri veya immünohistokimyasal inceleme ayırıcı tanı için kullanılabilir (255). İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücreleri CD38, CD138 ve immünglobulin kappa ve lambda ile reaktif. Pansitokeratin, TTF-1, tiroglobulin, kalsitonin, CD20, CD79a ve CD19 ile immünreaktif değildir.

**Tedavi ve Prognoz:** Tedavide radyoterapi ve cerrahi ayrı ayrı veya birlikte uygulanabilir. Ekstramedüller plazmasitomlarda tam remisyon, tedaviden bağımsız olarak %85, parsiyel remisyon %11 ve tedaviye yanıtızlık %4 oranında bildirilmiştir. Onbeş yıllık sağkalım %78 ve yaygın hastalığa progresyon oranı %15'dir (252). Multiple myelom ile birlikteliğinde kematerapi uygulanmaktadır.

## **Primer Tiroid Teratomları**

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Teratomlar üç germ hücre tabakasından (endoderm, mezoderm ve ektoderm) köken alır. Genellikle over ve testiste gelişir. Teratomların %2-5'i ekstragonadal bölgelerde yerleşir. Ekstragonadal teratomların %6'sı baş-boyun bölgesindedir (256). Primer tiroid teratomları çok nadirdir ve genellikle infant veya çocuklarda gelişir (257). Yenidoğandan beşinci dekada kadar geniş bir yaş aralığında görülebilir. Ortalama görülme yaşı 12'dir. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta rastlanmaktadır (257). Günümüze kadar bildirilmiş olgu sayısı 40'ın altındadır (258). Teratomlar immatür komponent varlığına ve yoğunluğuna göre üç gruba ayrılırlar (257). Malign tiroid teratomları daha ileri yaşlarda görülür ve erişkinlerde görülen tiroid teratomlarının çoğu maligndir (257).

#### **Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulgular:**

Genellikle büyük ve ağırlı kitlelerdir. Bası bulgularına yol açabilir (258). Tiroid fonksiyonlarının etkilenmesi beklenmez. Medüller tiroid kanserinden ayırıcı tanısında kalsitonin ölçümü faydalı olabilir (259). Alfa fetoprotein ve koryonik gonadotropin yükselebilir.

Spesifik radyolojik bulguları yoktur. Malign olguların takibinde ultrasonografi ve MRG/BT dışında PET de kullanılabilir.

**Sitopatoloji:** Malign teratomlarda İİAB maligniteyi telkin etse de tanısal değildir (258, 259). Medüller tiroid karsinomu, Ewing Sarkomu, nöroendokrin tümör gibi, tiroid bezinde primer ve sekonder görülebilecek tümörler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Histopatolojide üç embriyonik tabakadan matür ve immatür hücreler görülebilir. Farklı doku tipleri, büyüme paternleri; kistik alanlar, skuamöz, siliyer kolumnar, küboidal, glandüler ve transizyonel epitel, tümör içinde birarada bulunabilir. İmmatür hücre içeriğine göre üç gruba ayrılır [benign: sadece matür elemanlar (grade 0), immatür: grade 1 ve 2 immatür elemanlar, malign: grade 3 immatür elemanlar (mitoz, atipi, >4 LPF immatür nöroektodermal doku), embriyonel karsinom veya yolk sac tümörü]. Teratomlar, keratin, CEA, kromogranin, PAX-8, TTF-1 ve kalsitonin ile immünreaktif

değildir (259). Blastemal alanlarda CD56 ve sinaptofizin pozitifdir (259).

**Tedavi ve Prognoz:** Tüm teratomlarda tercih edilen tedavi cerrahidir. Matür ve immatür histoloji varlığında metastaz beklenmez, ancak basıya ve cerrahi komplikasyonlara bağlı mortalite görülebilir (257). Malign tümörlerde adjuvan kemoterapi önerilir. Artan yaş, tümör boyutu, bası bulguları kötü prognostik belirteçlerdir. Platinum bazlı kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile malign olgularda uzun dönem sağkalım sağlanabilmiştir (260).

## Tiroidin Hyalinize Trabeküler Tümörü

Hyalinize trabeküler tümör (HTT), tiroid bezinin foliküler kökenli neoplazmidir. 1987 yılında Carney tarafından, 'belirgin hyalin materyal depozitleri içeren, trabeküler büyüme paterni gösteren tümör' olarak tanımlanmış ve farklı bir patolojik tanı kategorisi olarak kabul edilmiştir (261). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 tiroid tümörleri sınıflamasında malignite potansiyeli düşük tümörler arasında yer almaktadır. Orta yaş grubunda ve kadınlarda (Kadın/Erkek=6/1) siktir. Genellikle benign olmasına rağmen, çok nadir de olsa invazif olgular bildirilmiştir (262, 263). Kronik lenfositik tiroidit, nodüler hiperplazi ve PTK ile birlikteliği siktir.

Moleküler incelemelerde, HTT'lerin tamamında wild tip BRAF ve RAS söz konusu iken, %45'inde RET/PTK rearanjmanları olduğu gösterilmiştir. BRAF mutasyonu varlığı HTT tanısını dışlamaktadır (264). Hyalinize trabeküler tümöre spesifik gösterilmiş ilk mutasyon PAX8-GLIS3 füzyonudur (265).

Genellikle asemptomatik, düzgün sınırlı ve enkapsüle tümörlerdir. Ultrasonografide hipoekoik/belirgin hipoekoik ve solid kitlelerdir (264). Mikrokalsifikasyon beklenmez. Nadiren kenar düzensizliği bulunabilir. İnce iğne aspirasyonu ile preoperatif tanı konulabilme oranı düşüktür (266). Sıklıkla Bethesda sınıflamasına göre indetermine kategorilerde raporlanmaktadır (264). Sitolojik bulgular; poligonal veya elonge hücreler, psödoinklüzyonlar ve nükleer çentiklenme varlığı nedeniyle PTK'yı taklit etmektedir. Papiller benzeri nükleer özellikler içeren non-invaziv

folliküler tiroid neoplazisi (NİFTP), preoperatif tanıda güçlüğe neden olan bir diğer tiroid bezi neoplazmidir. Tümörün içerdiği hyalin, sitolojide amiloid veya kolloid materyal olarak yorumlanabilir. İğsi hücreler medüller tiroid kanserini düşündürebilir. İmmünohistokimyasal incelemelerle, sitolojik tanı güçlendirilebilir.

İntraoperatif frozen incelemenin ayırıcı tanıda yeri kısıtlıdır, ancak HTT doğrulanırsa total tiroidektomiden kaçınılabilir. Histopatolojide trabeküler paternde poligonal/elonge hücreler ve trabekülalar arasında hyalin materyal mevcuttur. İmmünohistokimyada tiroglobulin ile immünreaktiftir. Kalsitonin, CK 19, CEA, kromogranin ile reaktivite yoktur. Tümörde HBME-1 ve galectin-3 immünreaktivitesi varsa, ön planda tiroid malignitesi tanısını destekler. Bu belirteçlerle immünreaktivite HTT'de nadir görülür. Diğer taraftan HTT'de membranöz MIB-1 (Ki-67) immünreaktivitesi söz konusudur (267). Trabeküler büyüme paterni paraganglioma ile benzerdir fakat sinaptofizin ve kromogranin ile immünreaktivite yoktur.

Hyalinize trabeküler tümör malignite potansiyeli düşük bir tümör olarak kabul edilir ve tedavide konservatif yaklaşım yeterlidir (268). Ancak literatürde akciğer ve kemik metastazına neden olan HTT olgusu da bildirilmiştir (263). Bu nedenle postoperatif takibinin, tiroidin foliküler malign tümörleri ile benzer şekilde yapılması önerilmektedir.

## Tiroid Bezinin Çok Nadir Görülen Diğer Primer Tümörleri

Bu bölümde ayrıntılı olarak sunulan nadir primer tümörler dışında; dediferansiye liposarkom, meme analog sekretuar karsinomu, nöroendokrin tümörler, sinovyal sarkom, ekstraosseöz Ewing sarkom/primitif nöroektodermal tümör, malign rabdoid tümör, rabdomyosarkom, indifferansiye pleomorfik sarkom, epitelooid hemanjioendotelyoma gibi çok nadir primer tiroid tümörleri literatürde bildirilmiştir (269-276). Olgu sayılarının kısıtlılığı nedeniyle tiroid bezinde gelişen bu tümörlere yaklaşımda benimsenmiş spesifik ve standard yöntemler bulunmamaktadır. Tedavilerinde genellikle cerrahiye takiben diğer organlara ait primerlerde izlenen stratejiler uygulanmaktadır.

## Tiroid Bezine Metastazlar

**Epidemiyoloji ve Genel Bilgiler:** Tüm tiroid bezi maligniteleri içinde sekonder tümörler % 2-3 oranında görülmektedir (277). Tiroid bezine metastazlar, klinikte yaygın metastatik tümörlerin % 0.3-0.5' inde bildirilse de, otopsi serilerinde sıklığı % 24'e kadar yükselmektedir (278, 279). Sekonder tiroid tümörleri en sık altıncı ve yedinci dekadlarda görülür. Cinsiyete göre görülme sıklığı konusunda veriler çelişkilidir (279-281). Akciğer, böbrek, meme, baş-boyun kanserleri, gastrointestinal sistem tümörleri, malign melanom başta olmak üzere birçok organın malign tümörü tiroid bezine metastaz yapabilir (278, 282, 283). Sırasıyla en sık renal hücreli, akciğer ve kolorektal karsinom metastazları görülmektedir (280). Bazı serilerde akciğer kanseri metastazları, renal hücreli karsinomdan daha sık bildirilmiştir. (279). Tiroid bezine metastazların %60-80'inde bilinen primer malignite tanısı vardır. Olguların %20-40'ında ise primer odak tiroid metastazından sonra saptanır.

Tiroid bezine metastazlar hematogen yolla veya komşu organlardan direkt/lenfatik yayılımla gelişebilir. Zengin arteriyel kanlanan bir organ olmasına rağmen metastazların rölatif olarak nadir görülmesi; hızlı arteriyel akımın malign hücre adezyonunu engellemesi ve yüksek doku oksijenizasyonunun ve iyot içeriğinin malign hücrelerin büyümesini inhibe etmesi ile açıklanmıştır (284, 285).

Tiroid bezine metastazların çoğu metakronudur (280). Malignite tanısından uzun yıllar sonra bile tiroide metastaz riski devam etmektedir. Tiroid bezine metastaza kadar geçen süre, primer tümörün biyolojik davranışı ile ilişkilidir ve en kısa interval akciğer tümörlerinde görülür (279). Literatürde bildirilmiş en uzun tiroide metastaz intervali 21 yıldır ve nöroendokrin tümör kökenlidir (286).

Çok nadir olarak başka organların tümörleri, primer tiroid tümörüne metastaz yapabilir ve bu durum «tümörden tümöre metastaz» olarak adlandırılır. Akciğer, meme, renal hücreli ve kolorektal karsinomlar ile tiroid karsinomları arasında «tümörden tümöre» metastazlar bildirilmiştir (287-289).

**Klinik ve Radyolojik Bulgular:** Tiroid bezinin sekonder tümörleri, dispne, disfaji, ses kısıklığı gibi bası bulgularına neden olabileceği gibi, asemptomatik de olabilir. Özellikle özefagus, larynx, trakea gibi komşu organlardan metastazlarda bası bulguları siktir. Hava yolu darlığı hayati risk yaratabilir. Metastatik tümörler ultrasonografide genellikle kenar düzensizliği gösteren, hipokoik lezyonlardır ve servikal lenfadenopati ile birlikteliği siktir (290). Bilgisayarlı tomografide lezyonlar düşük dansitelidir. Manyetik rezonans ile farklı intensitelerde kitleler olarak bulunabilir (291). Primer tümörün evreleme ve takibi sırasında PET-BT'de patolojik tutulum gösteren lezyon olarak da tanı alabilir.

**Sitopatoloji:** Metastaz tanısı İİAB ile konulabilir. Tiroid bezinin sekonder tümörlerinin tanısında İİAB sensitivitesi %94 ve spesifitesi %100'dür (283, 290, 291). Primer odağın bilinmediği durumlarda, primer/sekonder tümör ayırıcı tanısında immünohistokimya da önemlidir.

**Tedavi ve Prognoz:** Tiroid bezine metastazın standard tedavi yöntemi yoktur. Primer tümörün evresine göre tedavi planlanması daha uygundur. Prognoz primer tümörün evresine ve yaygınlığına bağlıdır (292). Prognozu kötü ve sağkalımı kısa tümörlerin metastazlarında, agresif cerrahi yaklaşımdan kaçınılmalıdır. Sağkalımı uzun tümörlerde ve izole metastazlarda cerrahi en uygun seçenektir.

## Kaynaklar

- Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Annals of internal medicine*. 1968;69:537-540.
- Banks ND, Kowalski J, Tsai HL, et al. A diagnostic predictor model for indeterminate or suspicious thyroid FNA samples. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18:933-941.
- Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology*. 1991;181:683-687.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1955;15:1270-1280.
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) (2017) WHO classification of tumours of endocrine organs, 4th edn. IARC Press, Lyon
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumours of Endocrine Organs. (2004) IARC Press, Lyon
- 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.
- 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.
- 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.
- Eom TI, Koo BY, Kim BS, et al. Coexistence of primary squamous cell carcinoma of thyroid with classic papillary thyroid carcinoma. *Pathology international*. 2008;58:797-800.
- LiVolsi VA, Merino MJ. Squamous cells in the human thyroid gland. *The American journal of surgical pathology*. 1978;2:133-140.
- Lichiardopol C, Surlin V, Foarfa MC, Ghilusi MC, Bondari S. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: a case report. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2016;57:831-836.
- Yoshihiro T, Tsuchihashi K, Kusaba H, et al. Cardiac metastasis of squamous cell carcinoma of the thyroid gland with severe disseminated intravascular coagulation: A case report. *Molecular and clinical oncology*. 2017;6:91-95.
- Tunio MA, Al Asiri M, Fagih M, Akasha R. Primary squamous cell carcinoma of thyroid: a case report and review of literature. *Head & neck oncology*. 2012;4:8.
- Booya F, Sebo TJ, Kasperbauer JL, Fatourechi V. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: report of ten cases. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2006;16:89-93.
- Wang XN, Wang SJ, Pandey V, et al. Trefoil factor 3 as a novel biomarker to distinguish between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Medicine*. 2015;94:e860.
- Zhang YX, Zhang B, Wu YH, et al. [Primary squamous cell carcinoma of the thyroid: retrospective analysis of 28 cases]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*. 2013;48:143-147.
- Shrestha M, Sridhara SK, Leo LJ, Coppit GL, 3rd, Ehrhardt NM. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland: a case report and review. *Head & neck*. 2013;35:E299-303.
- Dresner SM, Lamb PJ, Bennett MK, Hayes N, Griffin SM. The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery*. 2001;129:103-109.
- Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Biological behavior of papillary carcinoma of the thyroid including squamous cell carcinoma components and prognosis of patients who underwent locally curative surgery. *Journal of thyroid research*. 2012;2012:230283.
- Cook AM, Vini L, Harmer C. Squamous cell carcinoma of the thyroid: outcome of treatment in 16 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1999;25:606-609.
- Yu J, Ren P, Zhong T, et al. Pseudolaric acid B inhibits proliferation in SW579 human thyroid squamous cell carcinoma. *Molecular medicine reports*. 2015;12:7195-7202.
- Papotti M, Negro F, Carney JA, Bussolati G, Lloyd RV. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 1997;430:397-405.
- Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Vecchini G, Gogou L, Kaldrymides P. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Hormone research*. 2004;61:300-304.
- Kim WG, Gong G, Kim EY, et al. Concurrent occurrence of medullary thyroid carcinoma and papillary thyroid carcinoma in the same thyroid should be considered as coincidental. *Clinical endocrinology*. 2010;72:256-263.
- Ueki I, Ando T, Haraguchi A, et al. A case of mixed medullary and follicular cell carcinoma of the thyroid. *Internal medicine*. 2011;50:1313-1316.
- Tohidi M, Pourbehi G, Bahmanyar M, Eghbali SS, Kalantar Hormozi M, Nabipour I. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. *Case reports in endocrinology*. 2013;2013:571692.
- Apel RL, Alpert LC, Rizzo A, LiVolsi VA, Asa SL. A metastasizing composite carcinoma of the thyroid with distinct medullary and papillary components. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1994;118:1143-1147.
- Ljungberg O, Ericsson UB, Bondesson L, Thorell J. A compound follicular-parafollicular cell carcinoma of the thyroid: a new tumor entity? *Cancer*. 1983;52:1053-1061.
- Zhang P, Zuo H, Ozaki T, Nakago-



- mi N, Kakudo K. Cancer stem cell hypothesis in thyroid cancer. *Pathology international*. 2006;56:485-489.
31. Sadow PM, Hunt JL. Mixed Medullary-follicular-derived carcinomas of the thyroid gland. *Advances in anatomic pathology*. 2010;17:282-285.
  32. Volante M, Papotti M, Roth J, et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. *The American journal of pathology*. 1999;155:1499-1509.
  33. Luboshitzky R, Dharan M. Mixed follicular-medullary thyroid carcinoma: a case report. *Diagnostic cytopathology*. 2004;30:122-124.
  34. Liu Y, Yuan L, Yang D, Jin Y. Serum calcitonin negative mixed medullary-follicular carcinoma initially diagnosed as medullary thyroid carcinoma by fine-needle aspiration cytology: A case report and review of the literatures. *Diagnostic cytopathology*. 2018;46:690-693.
  35. Bhatnagar P, Bhatnagar A, Kishan S, et al. Unusual widespread metastatic presentation of mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. *Clinical nuclear medicine*. 2004;29:303-305.
  36. Hales M, Rosenau W, Okerlund MD, Galante M. Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern: morphologic, immunohistochemical, and clinical laboratory studies. *Cancer*. 1982;50:1352-1359.
  37. Le QV, Ngo DQ, Ngo QX. Primary Mucoepidermoid Carcinoma of the Thyroid: A Report of a Rare Case with Bone Metastasis and Review of the Literature. *Case reports in oncology*. 2019;12:248-259.
  38. Wenig BM, Adair CE, Heffess CS. Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of six cases and a review of the literature of a follicular epithelial-derived tumor. *Human pathology*. 1995;26:1099-1108.
  39. Minagawa A, Iitaka M, Suzuki M, et al. A case of primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: molecular evidence of its origin. *Clinical endocrinology*. 2002;57:551-556.
  40. Baloch ZW, Solomon AC, LiVolsi VA. Primary mucoepidermoid carcinoma and sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: a report of nine cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000;13:802-807.
  41. Fulciniti F, Vuttariello E, Calise C, et al. Combined papillary and mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a possible collision tumor diagnosed on fine-needle cytology. Report of a case with immunocytochemical and molecular correlations. *Endocrine pathology*. 2015;26:140-144.
  42. Taconet S, Bosq J, Hartl D, et al. Composite Mucoepidermoid Carcinoma and Columnar Cell Variant of Papillary Carcinoma of the Thyroid: A Case Report and Review of the Literature. *International journal of surgical pathology*. 2016;24:336-340.
  43. Prichard RS, Lee JC, Gill AJ, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: a report of three cases and postulated histogenesis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22:205-209.
  44. Shindo K, Aishima S, Okido M, Ohshima A. A poor prognostic case of mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: a case report. *Case reports in endocrinology*. 2012;2012:862545.
  45. Rhatigan RM, Roque JL, Bucher RL. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*. 1977;39:210-214.
  46. Bhandarkar ND, Chan J, Strome M. A rare case of mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *American journal of otolaryngology*. 2005;26:138-141.
  47. Farhat NA, Faquin WC, Sadow PM. Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of three cases and review of the literature. *Endocrine pathology*. 2013;24:229-233.
  48. Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Histopathology*. 1984;8:847-860.
  49. Ando M, Nakanishi Y, Asai M, Maeshima A, Matsuno Y. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland showing marked ciliation suggestive of its pathogenesis. *Pathology international*. 2008;58:741-744.
  50. Jayakody NS, Faoury M, Fraser LR, Jogai S, Patel NN. Composite poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma of the thyroid and follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Report of a case and review of the literature. *Journal of surgical case reports*. 2019;2019:rjz092.
  51. Boccon-Gibod L, Boman F, Josset P, Landman-Parker J. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland in a child previously treated for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2005;44:673-675.
  52. Bondeson L, Bondeson AG, Thompson NW. Papillary carcinoma of the thyroid with mucoepidermoid features. *American journal of clinical pathology*. 1991;95:175-179.
  53. Rocha AS, Soares P, Machado JC, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid: a tumour histotype characterised by P-cadherin neoexpression and marked abnormalities of E-cadherin/catenins complex. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2002;440:498-504.
  54. Harach HR, Vujanic GM, Jasani B. Ultimobranchial body nests in human fetal thyroid: an autopsy, histological, and immunohistochemical study in relation to solid cell nests and mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *The Journal of pathology*. 1993;169:465-469.
  55. Tanda F, Massareui G, Bosincu L. Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. *Surg Pathol*. 2000;3:317-24.
  56. Cameselle-Teijeiro J, Febles-Perez C, Sobrinho-Simoes M. Papillary and mucoepidermoid carcinoma of the thyroid with anaplastic transformation: a case report with histologic and immunohistochemical findings that support a provocative histogenetic hypothesis. *Pathology, research and practice*. 1995;191:1214-1221.
  57. Chan JK, Albores-Saavedra J, Battifora H, Carcangiu ML, Rosai J. Sclerosing mucoepidermoid thy-

- roid carcinoma with eosinophilia. A distinctive low-grade malignancy arising from the metaplastic follicles of Hashimoto's thyroiditis. *The American journal of surgical pathology*. 1991;15:438-448.
58. Shah AA, La Fortune K, Miller C, et al. Thyroid sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: a clinicopathologic and molecular analysis of a distinct entity. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2017;30:329-339.
  59. Pantola C, Kala S, Athar M, Thakur S. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: A cytological dilemma. *Journal of cytology*. 2016;33:37-39.
  60. Wiles AB, Kraft AO, Mueller SM, Powers CN. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: Case report of a rare lesion with novel genetic mutation. *Diagnostic cytopathology*. 2019;47:589-593.
  61. Geisinger KR, Steffee CH, McGee RS, Woodruff RD, Buss DH. The cytomorphic features of sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland with eosinophilia. *American journal of clinical pathology*. 1998;109:294-301.
  62. Hirokawa M, Takada N, Abe H, et al. Thyroid sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia distinct from the salivary type. *Endocrine journal*. 2018;65:427-436.
  63. Quiroga-Garza G, Lee JH, El-Naggar A, et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: more aggressive than previously reported. *Human pathology*. 2015;46:725-731.
  64. Nayak SK, Pai PK, Naik R, Rao VS. Extensive squamous metaplasia in nodular goiter--a diagnostic dilemma in the fine needle aspiration (FNA) cytology--a case report. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2002;45:111-113.
  65. Lai CY, Chao TC, Lin JD, Hsueh C. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of thyroid gland in a male patient: a case report and literature review. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8:5947-5951.
  66. Solomon AC, Baloch ZW, Salhany KE, Mandel S, Weber RS, LiVolsi VA. Thyroid sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia: mimic of Hodgkin disease in nodal metastases. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124:446-449.
  67. Sim SJ, Ro JY, Ordóñez NG, Cleary KR, Ayala AG. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid: report of two patients, one with distant metastasis, and review of the literature. *Human pathology*. 1997;28:1091-1096.
  68. Matsuo M, Tuneyoshi M, Mine M. Primary mucinous carcinoma with rhabdoid cells of the thyroid gland: a case report. *Diagnostic pathology*. 2016;11:48.
  69. Diaz-Perez R, Quiroz H, Nishiyama RH. Primary mucinous adenocarcinoma of thyroid gland. *Cancer*. 1976;38:1323-1325.
  70. Kondo T, Kato K, Nakazawa T, Miyata K, Murata S, Katoh R. Mucinous carcinoma (poorly differentiated carcinoma with extensive extracellular mucin deposition) of the thyroid: a case report with immunohistochemical studies. *Human pathology*. 2005;36:698-701.
  71. Sobrinho-Simoes M, Stenwig AE, Nesland JM, Holm R, Johannessen JV. A mucinous carcinoma of the thyroid. *Pathology, research and practice*. 1986;181:464-471.
  72. Mnif H, Chakroun A, Charfi S, El-louze S, Ghorbel M, Sallemi-Boudawara T. Primary mucinous carcinoma of the thyroid gland: case report with review of the literature. *Pathologica*. 2013;105:128-131.
  73. Cruz MC, Marques LP, Sambade C, Sobrinho-Simoes MA. Primary mucinous carcinoma of the thyroid. *Surg Pathol*. 1991;4:266-73.
  74. D'Antonio A, Adesso M, De Dominicis G, Boscaino A, Liguori G, Nappi O. Mucinous carcinoma of thyroid gland. Report of a primary and a metastatic mucinous tumour from ovarian adenocarcinoma with immunohistochemical study and review of literature. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2007;451:847-851.
  75. Wang J, Guli QR, Ming XC, et al. Primary mucinous carcinoma of thyroid gland with prominent signet-ring-cell differentiation: a case report and review of the literature. *OncoTargets and therapy*. 2018;11:1521-1528.
  76. Bajja MY, Benassila FZ, Abada RL, Mahtar M, Chadli A. Mucinous carcinoma of the thyroid: A case report and review of the literature. *Annales d'endocrinologie*. 2017;78:70-73.
  77. Minniti S, Valentini M, Pinali L, Malago R, Lestani M, Procacci C. Thymic masses of the middle mediastinum: report of 2 cases and review of the literature. *Journal of thoracic imaging*. 2004;19:192-195.
  78. Hino H, Nitadori JI, Ohno K, et al. An Unusual Invasive Ectopic Thymoma in the Thyroid and Anterior Mediastinum. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;106:e65-e67.
  79. Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Human pathology*. 1991;22:349-367.
  80. Weissferdt A, Moran CA. Ectopic primary intrathyroidal thymoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 3 cases. *Human pathology*. 2016;49:71-76.
  81. Cohen JB, Troxell M, Kong CS, McDougall IR. Ectopic intrathyroidal thymoma: a case report and review. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13:305-308.
  82. Asa SL, Dardick I, Van Nostrand AW, Bailey DJ, Gullane PJ. Primary thyroid thymoma: a distinct clinicopathologic entity. *Human pathology*. 1988;19:1463-1467.
  83. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer*. 1987;60:2727-2743.
  84. Fukushima T, Suzuki S, Ohira T, et al. Prevalence of ectopic intrathyroidal thymus in Japan: the Fukushima health management survey. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25:534-537.
  85. Harach HR, Vujanic GM. Intrathyroidal thymic tissue: an autopsy

- study in fetuses with some emphasis on pathological implications. *Pediatric pathology*. 1993;13:431-434.
86. Apel RL, Asa SL, Chalvardjian A, LiVolsi VA. Intrathyroidal lymphoepithelial cysts of probable branchial origin. *Human pathology*. 1994;25:1238-1242.
  87. Kakudo K, Chan JKC, Cheuk W, Dorfman DM, Giordano TJ, et al. (2017) Intrathyroid thymic carcinoma. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) World Health Organization Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th). IARC, Lyon: 125–126.
  88. Ge W, Yao YZ, Chen G, Ding YT. Clinical analysis of 82 cases of carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid. *Oncology letters*. 2016;11:1321-1326.
  89. Reimann JD, Dorfman DM, Nose V. Carcinoma showing thymus-like differentiation of the thyroid (CASTLE): a comparative study: evidence of thymic differentiation and solid cell nest origin. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30:994-1001.
  90. Ito Y, Miyauchi A, Nakamura Y, Miya A, Kobayashi K, Kakudo K. Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation: a collaborative study with Member Institutes of The Japanese Society of Thyroid Surgery. *American journal of clinical pathology*. 2007;127:230-236.
  91. Wu MH, Wu HY. Thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation with tracheal invasion. *Asian cardiovascular & thoracic annals*. 2016;24:878-880.
  92. Chung SM, Kim KJ, Moon JS, Hong YH, Kang SH. Fever of unknown origin caused by intrathyroidal thymic carcinoma. *The Korean journal of internal medicine*. 2019;34:683-684.
  93. Liu Z, Teng XY, Sun DX, Xu WX, Sun SL. Clinical analysis of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation: report of 8 cases. *International surgery*. 2013;98:95-100.
  94. Collins JA, Ping B, Bishop JA, Ali SZ. Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation (CASTLE): Cytopathological Features and Differential Diagnosis. *Acta cytologica*. 2016;60:421-428.
  95. Dorfman DM, Shahsafaei A, Miyauchi A. Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) exhibits CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathology*. 1998;32:104-109.
  96. Weissferdt A, Moran CA. Immunohistochemistry in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2014;22:479-487.
  97. Kong F, Ying H, Zhai R, et al. Clinical outcome of intensity modulated radiotherapy for carcinoma showing thymus-like differentiation. *Oncotarget*. 2016;7:81899-81905.
  98. Hirokawa M, Miyauchi A, Minato H, Yokoyama S, Kuma S, Kojima M. Intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation; comparison with thymic lymphoepithelioma-like carcinoma and a possibility of development from a multipotential stem cell. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2013;121:523-530.
  99. Suzuki A, Hirokawa M, Takada N, et al. Utility of monoclonal PAX8 antibody for distinguishing intrathyroid thymic carcinoma from follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Endocrine journal*. 2018;65:1171-1175.
  100. Dong W, Zhang P, Li J, et al. Outcome of Thyroid Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation in Patients Undergoing Radical Resection. *World journal of surgery*. 2018;42:1754-1761.
  101. Tsutsui H, Hoshi M, Kubota M, et al. Management of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) invading the trachea. *Surgery today*. 2013;43:1261-1268.
  102. Chow SM, Chan JK, Tse LL, Tang DL, Ho CM, Law SC. Carcinoma showing thymus-like element (CASTLE) of thyroid: combined modality treatment in 3 patients with locally advanced disease. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2007;33:83-85.
  103. Hanamura T, Ito K, Uehara T, Fukushima T, Sasaki S, Koizumi T. Chemosensitivity in Carcinoma Showing Thymus-Like Differentiation: A Case Report and Review of the Literature. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2015;25:969-972.
  104. Ippolito S, Bellevisine C, Arpaia D, et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): clinical-pathological features, differential pathological diagnosis and therapy. *Endocrine*. 2016;51:402-412.
  105. Recondo G, Jr., Busaidy N, Erasmus J, Williams MD, Johnson FM. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: A case report and comprehensive review of the literature and treatment options. *Head & neck*. 2015;37:746-754.
  106. Raffel A, Cupisti K, Rees M, et al. Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid gland with widespread metastases in a 13-year-old girl. *Clinical oncology*. 2003;15:490-495.
  107. Kloboves-Prevodnik V, Jazbec J, Us-Krasovec M, Lamovec J. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): is cytopathological diagnosis possible? *Diagnostic cytopathology*. 2002;26:314-319.
  108. Nambirajan A, Singh V, Irugu DVK, Agarwal S, Jain D. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation of thyroid presenting with lymph node metastasis: An illustrative case report with review of literature. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2019.
  109. Baste Subia MN, Digoy P, Hum M, Yu Z, Conrad R. Cytologic findings of spindle epithelial tumor with thymus-like elements. *The Laryngoscope*. 2018;128:E78-E82.
  110. Abrosimov AY, LiVolsi VA. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid with neck lymph node metastasis: a case report. *Endocrine pathology*. 2005;16:139-143.
  111. Misra RK, Mitra S, Yadav R, Bun-

- dela A. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report and review of literature. *Acta cytologica*. 2013;57:303-308.
112. Erickson ML, Tapia B, Moreno ER, McKee MA, Kowalski DP, Reyes-Mugica M. Early metastasizing spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE) of the thyroid. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2005;8:599-606.
  113. Cheuk W, Jacobson AA, Chan JK. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (SETTLE): a distinctive malignant thyroid neoplasm with significant metastatic potential. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000;13:1150-1155.
  114. Sykes JM, Ossoff RH. Paragangliomas of the head and neck. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1986;19:755-767.
  115. von Dobschuetz E, Leijon H, Schalin-Jantti C, et al. A registry-based study of thyroid paraganglioma: histological and genetic characteristics. *Endocrine-related cancer*. 2015;22:191-204.
  116. Pelizzo MR, Conti C, Pennelli G, et al. Thyroid Paraganglioma: Our Experience and Systematic Review of the Literature on a Rare Tumor. *American journal of clinical oncology*. 2018;41:416-423.
  117. D'Angelo FA, Antolino L, Magistri P, et al. Primary thyroid paraganglioma: a rare entity affecting middle-aged women. *The American surgeon*. 2013;79:E351-353.
  118. Phitayakorn R, Faquin W, Wei N, Barbesino G, Stephen AE. Thyroid-associated paragangliomas. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21:725-733.
  119. Tischler AS, Pacak K, Eisenhofer G. The adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia: then and now. *Endocrine pathology*. 2014;25:49-58.
  120. Pellitteri PK, Rinaldo A, Myssiorek D, et al. Paragangliomas of the head and neck. *Oral oncology*. 2004;40:563-575.
  121. Hodge KM, Byers RM, Peters LJ. Paragangliomas of the head and neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1988;114:872-877.
  122. Armstrong MJ, Chiosea SI, Carty SE, Hodak SP, Yip L. Thyroid paragangliomas are locally aggressive. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22:88-93.
  123. Sangtian J, Evasovich MR, Harindhanavudhi T. A Rarity in a Common Disease: Thyroid Paraganglioma. *The American journal of medicine*. 2017;130:e133-e135.
  124. King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96:2779-2785.
  125. Zhang W, Policarpio-Nicolas ML. Aspiration cytology of primary thyroid paraganglioma. *Diagnostic cytopathology*. 2015;43:838-843.
  126. Sanchez AM. Malignant paraganglioma of the thyroid gland with lymph node metastasis in a 68-year-old woman. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(10):1523.
  127. Cetin S, Kir G, Yilmaz M. Thyroid Paraganglioma Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Biopsy, Correlated With Histopathological Findings: Report of a Case. *Diagnostic cytopathology*. 2016;44:643-647.
  128. Lee SM, Policarpio-Nicolas ML. Thyroid Paraganglioma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139:1062-1067.
  129. Aydogan BI, Dizbay Sak S, Gullu S. Cervical Paraganglioma Mimicking Thyroid Nodule: A Rare Clinical Case. *Case reports in endocrinology*. 2016;2016:8527279.
  130. Mohyuddin N, Ferrer K, Patel U. Malignant paraganglioma of the thyroid gland with synchronous bilateral carotid body tumors. *Ear, nose, & throat journal*. 2013;92:E20-23.
  131. Calo PG, Lai ML, Guitoli E, et al. Difficulties in the diagnosis of thyroid paraganglioma: a clinical case. *La Clinica terapeutica*. 2013;164:e35-39.
  132. Martin CE, Rosenfeld L, McSwain B. Carotid body tumors: a 16-year follow-up of seven malignant cases. *Southern medical journal*. 1973;66:1236-1243.
  133. Sanz-Santos J, Cirauqui B, Sanchez E, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies. *Clinical & experimental metastasis*. 2013;30:521-528.
  134. Vazquez-Benitez G, Perez-Campos A, Masgrau NA, Perez-Barríos A. Unexpected Tumor: Primary Asymptomatic Schwannoma in Thyroid Gland. *Endocrine pathology*. 2016;27:46-49.
  135. Aron M, Kapila K, Verma K. Neural tumours of the neck presenting as thyroid nodules: a report of three cases. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2005;16:206-209.
  136. Altuna X, Lopez JP, Yu MA, et al. Potential role of imatinib mesylate (Gleevec, STI-571) in the treatment of vestibular schwannoma. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2011;32:163-170.
  137. De Simone B, Del Rio P, Sianesi M. Schwannoma mimicking a neoplastic thyroid nodule. *Updates in surgery*. 2014;66:85-87.
  138. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Moes G, Kline DG. A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. *Journal of neurosurgery*. 2005;102:246-255.
  139. Perrin RG, Guha A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 2004;15:203-216.
  140. Pallares J, Perez-Ruiz L, Ros S, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the thyroid: a clinicopathological and ultrastructural study of one case. *Endocrine pathology*. 2004;15:167-174.

141. Gampfer TJ, Morgan RF. Vascular anomalies: hemangiomas. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;110:572-585; quiz 586; discussion 587-578.
142. Kano M, Kameyama K, Hosoda Y, Sugino K, Ito K. A cavernous hemangioma of the thyroid gland. *The Journal of laryngology and otology*. 2005;119:828-830.
143. Kumar R, Gupta R, Khullar S, Dasan B, Malhotra A. Thyroid hemangioma: a case report with a review of the literature. *Clinical nuclear medicine*. 2000;25:769-771.
144. Miao J, Chen S, Li Y, Fu L, Li H. A primary cavernous hemangioma of the thyroid gland: A case report and literature review. *Medicine*. 2017;96:e8651.
145. Tsang K, Duggan MA. Vascular proliferation of the thyroid. A complication of fine-needle aspiration. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1992;116:1040-1042.
146. Gutzeit A, Stuckmann G, Tosoni I, Erdin D, Binkert CA. A cavernous hemangioma of the thyroid gland: First documentation by ultrasound of a rare pathology. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2011;39:172-174.
147. Emery PJ, Bailey CM, Evans JN. Cystic hygroma of the head and neck. A review of 37 cases. *The Journal of laryngology and otology*. 1984;98:613-619.
148. Gardner DF, Frable WJ. Primary lymphangioma of the thyroid gland. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1989;113:1084-1085.
149. Shlizerman L, Mazzawi S, Elmalah I. Lymphangioma of the thyroid. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2008;10:162-163.
150. Celasun B, Aksu A, Ozguven MA, Gunhan O, Finci R. Lymphangioma-like change of the thyroid. *Histopathology*. 1992;21:485-486.
151. Schallock G, Ganz H. [A case of lymphangiomatosis of the thyroid gland]. *Zentralblatt fur allgemeine Pathologie u pathologische Anatomie*. 1958;98:188-194.
152. Lee SW, Shin EA, Kwon KW, Hong HS, Koh YW. Primary lymphangioma of the thyroid gland. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2009;19:915-916.
153. Hart J, Mandavilli S. Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135:268-272.
154. Collini P, Barisella M, Renne SL, et al. Epithelioid angiosarcoma of the thyroid gland without distant metastases at diagnosis: report of six cases with a long follow-up. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2016;469:223-232.
155. Hedinger C. Geographic pathology of thyroid diseases. *Pathology, research and practice*. 1981;171:285-292.
156. Marina M, Corcione L, Serra MF, Ferri T, Silini EM, Ceresini G. Primary Epithelioid Angiosarcoma of the Thyroid in a Patient Occupationally Exposed to Radiations. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:577.
157. Prather J, Mehrotra S. Thyroid nodule. Primary thyroid angiosarcoma. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2014;140:469-470.
158. Del Rio P, Cataldo S, Sommaruga L, Corcione L, Guazzi A, Sianesi M. A rare case of thyroid haemangiosarcoma. *Chirurgia italiana*. 2007;59:747-749.
159. Kefeli M, Mete O. An unusual malignant thyroid nodule: coexistence of epithelioid angiosarcoma and follicular variant papillary thyroid carcinoma. *Endocrine pathology*. 2014;25:350-352.
160. Nechifor-Boila A, Decaussin-Petrucci M, Varga-Ilyes A, Chinezu L, Carasca C, Borda A. Angioinvasion as a factor for predicting aggressive outcome in primary thyroid angiosarcoma: three case reports and literature review. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2018;69:53-61.
161. De Felice F, Moscatelli E, Orelli S, Bulzonetti N, Musio D, Tombolini V. Primary thyroid angiosarcoma: A systematic review. *Oral oncology*. 2018;82:48-52.
162. Kaur A, Didolkar MS, Thomas A. Angiosarcoma of the thyroid: a case report with review of the literature. *Endocrine pathology*. 2013;24:156-161.
163. Park MS, Ravi V, Araujo DM. Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Current opinion in oncology*. 2010;22:351-355.
164. Biankin SA, Cachia AR. Leiomyoma of the thyroid gland. *Pathology*. 1999;31:64-66.
165. Thompson LD, Wenig BM, Adair CF, Shmookler BM, Heffess CS. Primary smooth muscle tumors of the thyroid gland. *Cancer*. 1997;79:579-587.
166. Andrion A, Bellis D, Delsedime L, Bussolati G, Mazzucco G. Leiomyoma and neurilemoma: report of two unusual non-epithelial tumours of the thyroid gland. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology*. 1988;413:367-372.
167. Hendrick JW. Leiomyoma of thyroid gland; report of case. *Surgery*. 1957;42:597-599.
168. Zhang Y, Tang H, Hu H, Yong X. A Rare Primary Tumor of the Thyroid Gland: A New Case of Leiomyoma and Literature Review. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2018;12:1179554918813535.
169. Mohammed AZ, Edino ST, Umar AB. Leiomyoma of the thyroid gland with psammoma bodies. *Nigerian medical journal : journal of the Nigeria Medical Association*. 2015;56:71-73.
170. Erkilic S, Erkilic A, Bayazit YA. Primary leiomyoma of the thyroid gland. *The Journal of laryngology and otology*. 2003;117:832-834.
171. Akcam T, Oysul K, Birkent H, Gerek M, Yetiser S. Leiomyosarcoma of the head and neck: report of two cases and review of the literature. *Auris, nasus, larynx*. 2005;32:209-212.
172. Sahin MI, Vural A, Yuce I, Cagli S, Deniz K, Guney E. Thyroid leiomyosarcoma: presentation of two cases and review of the literature. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2016;82:715-721.
173. Chetty R, Clark SP, Dowling JP. Leiomyosarcoma of the thyroid: immunohistochemical and ultrastructural study. *Pathology*. 1993;25:203-205.
174. Zou ZY, Ning N, Li SY, Li J, Du XH, Li R. Primary thyroid leiomyosarcoma: A case report and

- literature review. *Oncology letters*. 2016;11:3982-3986.
175. Wang TS, Ocal IT, Oxley K, Sosa JA. Primary leiomyosarcoma of the thyroid gland. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2008;18:425-428.
  176. Tulbah A, Al-Dayel F, Fawaz I, Rosai J. Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma of the thyroid in a child with congenital immunodeficiency: a case report. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23:473-476.
  177. Takayama F, Takashima S, Matsuba H, Kobayashi S, Ito N, Sone S. MR imaging of primary leiomyosarcoma of the thyroid gland. *European journal of radiology*. 2001;37:36-41.
  178. Day AS, Lou PJ, Lin WC, Chou CC. Over-expression of c-kit in a primary leiomyosarcoma of the thyroid gland. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2007;264:705-708.
  179. Kushnir I, Soyfer V, Merimsky O. A Case Report of Metastatic Primary Thyroid Leiomyosarcoma Treated with Pazopanib. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2018;20:125-126.
  180. Thompson LDR, Wei C, Rooper LM, Lau SK. Thyroid Gland Solitary Fibrous Tumor: Report of 3 Cases and a Comprehensive Review of the Literature. *Head and neck pathology*. 2019.
  181. Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nature genetics*. 2013;45:180-185.
  182. Filho GB, Toppa NH, Miranda D, Matos MP, da Silva AL. Giant solitary trichoepithelioma. *Archives of dermatology*. 1984;120:797-798.
  183. Mizuuchi Y, Yamamoto H, Nakamura K, et al. Solitary fibrous tumor of the thyroid gland. *Medical molecular morphology*. 2014;47:117-122.
  184. Zheng BH, Liu LZ, Zhang ZZ, et al. Radiomics score: a potential prognostic imaging feature for postoperative survival of solitary HCC patients. *BMC cancer*. 2018;18:1148.
  185. Ghasemi-Rad M, Wang KY, Jain S, Lincoln CM. Solitary fibrous tumor of thyroid: a case report with review of literature. *Clinical imaging*. 2019;53:105-107.
  186. Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2014;27:390-395.
  187. Gholami S, Cassidy MR, Kirane A, et al. Size and Location are the Most Important Risk Factors for Malignant Behavior in Resected Solitary Fibrous Tumors. *Annals of surgical oncology*. 2017;24:3865-3871.
  188. Ning S, Song X, Xiang L, Chen Y, Cheng Y, Chen H. Malignant solitary fibrous tumor of the thyroid gland: report of a case and review of the literature. *Diagnostic cytopathology*. 2011;39:694-699.
  189. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. 2004;144:344-350.
  190. Ceyran AB, Senol S, Bayraktar B, Ozkanli S, Cinel ZL, Aydin A. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid with multiple cervical lymph node involvement accompanying metastatic thyroid papillary carcinoma. *Case reports in pathology*. 2014;2014:184237.
  191. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood*. 2014;124:3007-3015.
  192. Wu X, Chen S, Zhang LY, Luo YP, Jiang Y, Feng RE. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid complicated by papillary thyroid carcinoma: A case report and brief literature review. *Medicine*. 2017;96:e7954.
  193. Lassalle S, Hofman V, Santini J, Sadoul JL, Hofman P. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the thyroid and Graves' disease: an unreported association. *Pathology*. 2008;40:525-527.
  194. Chrisoulidou A, Xirou P, Boudina M, Margaritidou E, Patakiouta F. Images in Endocrine Pathology: Isolated Langerhans Cell Histiocytosis of the Thyroid in a Patient with Autoimmune Thyroiditis and Hyperthyroidism. *Endocrine pathology*. 2015;26:276-278.
  195. Patten DK, Wani Z, Tolley N. Solitary langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. *Head and neck pathology*. 2012;6:279-289.
  196. Behrens RJ, Levi AW, Westra WH, Dutta D, Cooper DS. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid: a report of two cases and review of the literature. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2001;11:697-705.
  197. Gallo O, Libonati GA, Gallina E, et al. Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117:1007-1010.
  198. Chen ED, Cheng P, Cai YF, et al. Ultrasonographic features of Langerhans cell histiocytosis of the thyroid. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7:1229-1235.
  199. Bucau M, Dahan H, Meignin V, Toubert ME, Tazi A, Cochand-Priollet B. FNA cytology revealing Langerhans cell histiocytosis and papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2015;26:130-132.
  200. Saqi A, Kuker AP, Ebner SA, et al. Langerhans Cell Histiocytosis: Diagnosis on Thyroid Aspirate and Review of the Literature. *Head and neck pathology*. 2015;9:496-502.
  201. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nature reviews Immunology*. 2008;8:935-947.
  202. Vilallonga R, Ciudin A, Fort JM, et al. Isolated langerhans cell histiocytosis of the thyroid in an adult female: one-year followup. *International journal of endocrinology*. 2011;2011:898302.
  203. Lee FY, Jan YJ, Chou G, Wang J, Wang CC. Thyroid involvement in Rosai-Dorfman disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2007;17:471-

- 476.
204. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Seminars in diagnostic pathology*. 1990;7:19-73.
  205. Chhabra S, Agarwal R, Garg S, Singh H, Singh S. Rosai-Dorfman disease: A case report with extranodal thyroid involvement. *Diagnostic cytopathology*. 2012;40:447-449.
  206. Mrad K, Charfi L, Dhoub R, et al. [Extra-nodal Rosai-Dorfman disease: a case report with thyroid involvement]. *Annales de pathologie*. 2004;24:446-449; quiz 393.
  207. Powell JG, Goellner JR, Nowak LE, McIver B. Rosai-Dorfman disease of the thyroid masquerading as anaplastic carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2003;13:217-221.
  208. Tamouridis N, Deladetsima JK, Kastanias I, et al. Cold thyroid nodule as the sole manifestation of Rosai-Dorfman disease with mild lymphadenopathy, coexisting with chronic autoimmune thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*. 1999;22:866-870.
  209. Larkin DF, Dervan PA, Munnely J, Finucane J. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy simulating subacute thyroiditis. *Human pathology*. 1986;17:321-324.
  210. Gianella P, Dulguerov N, Arnoux G, Pusztazeri M, Seebach JD. Thyroid Rosai-Dorfman disease with infiltration of IgG4-bearing plasma cells associated with multiple small pulmonary cysts. *BMC pulmonary medicine*. 2019;19:83.
  211. Vujhini SK, Kolte SS, Satarkar RN, Srikanth S. Fine needle aspiration diagnosis of Rosai-Dorfman Disease involving thyroid. *Journal of cytology*. 2012;29:83-85.
  212. Fonseca R, Yamakawa M, Nakamura S, et al. Follicular dendritic cell sarcoma and interdigitating reticulum cell sarcoma: a review. *American journal of hematology*. 1998;59:161-167.
  213. Pruneri G, Masullo M, Renne G, et al. Follicular dendritic cell sarcoma of the breast. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2002;441:194-199.
  214. Davila JI, Starr JS, Attia S, et al. Comprehensive Genomic Profiling of a Rare Thyroid Follicular Dendritic Cell Sarcoma. *Rare tumors*. 2017;9:6834.
  215. Starr JS, Attia S, Joseph RW, Menke D, Casler J, Smallridge RC. Follicular Dendritic Cell Sarcoma Presenting As a Thyroid Mass. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33:e74-76.
  216. Galati LT, Barnes EL, Myers EN. Dendritic cell sarcoma of the thyroid. *Head & neck*. 1999;21:273-275.
  217. Yu L, Yang SJ. Primary follicular dendritic cell sarcoma of the thyroid gland coexisting with Hashimoto's thyroiditis. *International journal of surgical pathology*. 2011;19:502-505.
  218. Chan JK, Fletcher CD, Nayler SJ, Cooper K. Follicular dendritic cell sarcoma. Clinicopathologic analysis of 17 cases suggesting a malignant potential higher than currently recognized. *Cancer*. 1997;79:294-313.
  219. Perkins SM, Shinohara ET. Interdigitating and follicular dendritic cell sarcomas: a SEER analysis. *American journal of clinical oncology*. 2013;36:395-398.
  220. Perez-Ordóñez B, Erlanson RA, Rosai J. Follicular dendritic cell tumor: report of 13 additional cases of a distinctive entity. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20:944-955.
  221. Williams TP, Raess PW, Brazier R, Cascio MJ. Primary Extranodal Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma Involving the Thyroid. *Head and neck pathology*. 2019.
  222. Graff-Baker A, Roman SA, Thomas DC, Udelsman R, Sosa JA. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery*. 2009;146:1105-1115.
  223. Wolf BC, Sheahan K, DeCoste D, Variakojis D, Alpern HD, Haselow RE. Immunohistochemical analysis of small cell tumors of the thyroid gland: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Human pathology*. 1992;23:1252-1261.
  224. Ohsawa M, Noguchi S, Aozasa K. Immunologic type of thyroid lymphoma in an adult T-cell leukemia endemic area in Japan. *Leukemia & lymphoma*. 1995;17:341-344.
  225. Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology*. 1996;28:25-32.
  226. Adhikari LJ, Reynolds JP, Wakely PE, Jr. Multi-institutional study of fine-needle aspiration for thyroid lymphoma. *Journal of the American Society of Cytopathology*. 2016;5:170-176.
  227. Ruggiero FP, Fraunhofer E, Stack BC, Jr. Thyroid lymphoma: a single institution's experience. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;133:888-896.
  228. Chai YJ, Hong JH, Koo do H, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study. *Annals of surgical treatment and research*. 2015;89:295-299.
  229. Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98:3131-3138.
  230. Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Human pathology*. 1988;19:1315-1326.
  231. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a long-term study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *British journal of haematology*. 2011;153:236-243.
  232. Calandra DB, Shah KH, Lawrence AM, Paloyan E. Total thyroidectomy in irradiated patients. A twenty-year experience in 206 patients. *Annals of surgery*. 1985;202:356-360.
  233. Vardell Noble V, Ermann DA, Griffin EK, Silberstein PT. Primary Thyroid Lymphoma: An Analysis of the National Cancer Database. *Cureus*. 2019;11:e4088.
  234. Zeki K, Eto S, Fujihira T, et al. Primary malignant lymphoma of the thyroid in a patient with long-stan-

- ding Graves' disease. *Endocrinologia japonica*. 1985;32:435-440.
235. Jennings AS, Saberi M. Thyroid lymphoma in a patient with hyperthyroidism. *The American journal of medicine*. 1984;76:551-552.
  236. Wang Z, Fu B, Xiao Y, Liao J, Xie P. Primary thyroid lymphoma has different sonographic and color Doppler features compared to nodular goiter. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2015;34:317-323.
  237. Orita Y, Sato Y, Kimura N, et al. Characteristic ultrasound features of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary and thyroid gland. *Acta oto-laryngologica*. 2014;134:93-99.
  238. Nam M, Shin JH, Han BK, et al. Thyroid lymphoma: correlation of radiologic and pathologic features. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2012;31:589-594.
  239. Kim HC, Han MH, Kim KH, et al. Primary thyroid lymphoma: CT findings. *European journal of radiology*. 2003;46:233-239.
  240. Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *CytoJournal*. 2005;2:21.
  241. Nguyen GK, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *CytoJournal*. 2005;2:12.
  242. Swart GJ, Wright C, Brundyn K, et al. Fine needle aspiration biopsy and flow cytometry in the diagnosis of lymphoma. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2007;37:71-79.
  243. Harvey JN, Parker D, De P, Shrimali RK, Otter M. Sonographically guided core biopsy in the assessment of thyroid nodules. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2005;33:57-62.
  244. Stein H, Lennert K, Feller AC, Mason DY. Immunohistological analysis of human lymphoma: correlation of histological and immunological categories. *Advances in cancer research*. 1984;42:67-147.
  245. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *British journal of haematology*. 2014;167:608-617.
  246. Kramer MH, Hermans J, Parker J, et al. Clinical significance of bcl2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14:2131-2138.
  247. de Leval L, Ferry JA, Falini B, Shipp M, Harris NL. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: evidence for derivation from germinal center B cells? *The American journal of surgical pathology*. 2001;25:1277-1282.
  248. Katzenberger T, Lohr A, Schwarz S, et al. Genetic analysis of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5+ progenitor B cell. *Blood*. 2003;101:699-702.
  249. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375-2390.
  250. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Hefless CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24:623-639.
  251. Mertens de Wilmars M, Knoops L, Sempoux C, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the thyroid: a case report and histological approach to plasma cells infiltrate in the thyroid gland. *Acta clinica Belgica*. 2015;70:133-137.
  252. Galièni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica*. 2000;85:47-51.
  253. Rubin J, Johnson JT, Killeen R, Barnes L. Extramedullary plasmacytoma of the thyroid associated with a serum monoclonal gammopathy. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1990;116:855-859.
  254. Gochhait D, Govindarajalou R, Kar R, Rangarajan V, Dehuri P, Dubashi B. Plasmacytoma of thyroid clinically and morphologically mimicking primary thyroid carcinoma. *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 2019;30:113-116.
  255. Sahu KK, Singh P, Malhotra P, Srinivasan R. Thyroid Plasmacytoma: A Rare Cause of Hoarseness of Voice. *Indian journal of nuclear medicine : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2019;34:78-80.
  256. Vilallonga R, Zafon C, Ruiz-Marcellan C, et al. Malignant thyroid teratoma: report of an aggressive tumor in a 64-year-old man. *Endocrine pathology*. 2013;24:132-135.
  257. Thompson LD, Rosai J, Hefless CS. Primary thyroid teratomas: a clinicopathologic study of 30 cases. *Cancer*. 2000;88:1149-1158.
  258. Ting J, Bell D, Ahmed S, et al. Primary Malignant Thyroid Teratoma: An Institutional Experience. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29:229-236.
  259. Starling CE, Sabra J, Brady B, Horton M, Traweek ST. Malignant teratoma of the thyroid: A difficult diagnosis by fine-needle aspiration. *Diagnostic cytopathology*. 2019.
  260. Rabinowits G, Barletta J, Sholl LM, Reche E, Lorch J, Goguen L. Successful Management of a Patient with Malignant Thyroid Teratoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2017;27:125-128.
  261. Carney JA, Ryan J, Goellner JR. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *The American journal of surgical pathology*. 1987;11:583-591.
  262. Jones DJ, Kieliszak CR, Patel SS, Selinsky CR. Hyalinizing trabecular tumor of the thyroid gland and its significant diagnostic issue. *Thyroid research*. 2017;10:7.
  263. Gowrishankar S, Pai SA, Carney JA. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Histopathology*. 2008;52:529-531.
  264. Dell'Aquila M, Gravina C, Coco-



- mazzi A, et al. A large series of hyalinizing trabecular tumors: Cytomorphology and ancillary techniques on fine needle aspiration. *Cancer cytopathology*. 2019.
265. Nikiforova MN, Nikitski AV, Panebianco F, et al. GLIS Rearrangement is a Genomic Hallmark of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 2019;29:161-173.
266. Saglietti C, Piana S, La Rosa S, Bongiovanni M. Hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: fine-needle aspiration cytological diagnosis and correlation with histology. *Journal of clinical pathology*. 2017;70:641-647.
267. Takada N, Hirokawa M, Ohbayashi C, et al. Re-evaluation of MIB-1 immunostaining for diagnosing hyalinizing trabecular tumour of the thyroid: semi-automated techniques with manual antigen retrieval are more accurate than fully automated techniques. *Endocrine journal*. 2018;65:239-244.
268. Carney JA, Hirokawa M, Lloyd RV, Papotti M, Sebo TJ. Hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland are almost all benign. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32:1877-1889.
269. Kishimoto Y, Kishimoto AO, Yamada Y, et al. Dedifferentiated liposarcoma of the thyroid gland: A case report. *Molecular and clinical oncology*. 2019;11:219-224.
270. Liao H, Khan A, Miron PM, Cornejo KM. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of the Thyroid Mimicking Locally Advanced Papillary Thyroid Carcinoma: A Rare Case Report. *International journal of surgical pathology*. 2018;26:459-463.
271. Owen C, Constantinidou A, Miah AB, et al. Synovial Sarcoma of the Thyroid Gland, Diagnostic Pitfalls and Clinical Management. *Anticancer research*. 2018;38:5275-5282.
272. Chirila M, Muresan M, Ciuleanu E, Cosgarea M. Extrasosseous Ewing sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor of the thyroid gland: Case report and review. *Ear, nose, & throat journal*. 2013;92:E3-6.
273. D'Antonio A, Orabona P, Caleo A, Addesso M, Liguori G, Boscaino A. Primary rhabdoid tumor of thyroid gland. Description of a rare entity with molecular study. *Pathology international*. 2010;60:644-646.
274. Dutta M, Chatterjee I, Roy S, Gure PK. Primary embryonal rhabdomyosarcoma of the anterior neck and thyroid: report of a new case with review of the literature. *The Laryngoscope*. 2013;123:2072-2076.
275. Chen Q, Huang Q, Yan JX, Li C, Lang JY. Primary undifferentiated pleomorphic sarcoma of the thyroid: A case report and review of the literature. *Medicine*. 2018;97:e9927.
276. Ono M, Kasuga Y, Uehara T, Oda Y. Epithelioid hemangioendothelioma of the thyroid: a case report. *Surgical case reports*. 2017;3:18.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.
281. Duggal NM, Horattas MC. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14:1040-1046.
282. Nakhjavani MK, Gharib H, Goelner JR, van Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland. A report of 43 cases. *Cancer*. 1997;79:574-578.
283. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *American journal of clinical oncology*. 2015;38:338-342.
284. Willis RA. Metastatic Tumours in the Thyroid Gland. *The American journal of pathology*. 1931;7:187-208 183.
285. Wychulis AR, Beahrs OH, Woolner LB. Metastasis of Carcinoma to the Thyroid Gland. *Annals of surgery*. 1964;160:169-177.
286. Mattavelli F, Collini P, Pizzi N, et al. Thyroid as a target of metastases. A case of foregut neuroendocrine carcinoma with multiple abdominal metastases and a thyroid localization after 21 years. *Tumori*. 2008;94:110-113.
287. Bohn OL, De las Casas LE, Leon ME. Tumor-to-tumor metastasis: Renal cell carcinoma metastatic to papillary carcinoma of thyroid-report of a case and review of the literature. *Head and neck pathology*. 2009;3:327-330.
288. Mizukami Y, Saito K, Nonomura A, et al. Lung carcinoma metastatic to microfollicular adenoma of the thyroid. A case report. *Acta pathologica japonica*. 1990;40:602-608.
289. Giorgadze T, Ward RM, Baloch ZW, LiVolsi VA. Phyllodes tumor metastatic to thyroid Hurthle cell adenoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126:1233-1236.
290. Yoon JH, Kim EK, Kwak JY, Moon HJ, Kim GR. Sonographic features and ultrasonography-guided fine-needle aspiration of metastases to the thyroid gland. *Ultrasonography*. 2014;33:40-48.
291. Takashima S, Takayama F, Wang JC, et al. Radiologic assessment of metastases to the thyroid gland. *Journal of computer assisted tomography*. 2000;24:539-545.
292. Papi G, Fadda G, Corsello SM, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: a 10-year experience. *Clinical endocrinology*. 2007;66:565-571.

## Az Diferansiye ve Anaplastik Tiroid Kanseri

- Doç. Dr. F. Neslihan ÇUHACI SEYREK
- Dr. Öğretim Üyesi Berna ÖĞMEN

### Özet

Az diferansiye tiroid kanseri (PDTC) ve anaplastik tiroid kanseri (ATK) tiroidin nadir görülen ancak tiroid kanserine bağlı ölümlerin çoğunluğunu oluşturan tiroid tümörleridir. Her iki tümör de, tiroid follikül hücrelerinin orijinal özelliklerinin kısmen veya tamamen kaybolduğu kanserlerdir. Bu tümörlerin genetik analizinde, ATK'de ve daha az olarak da PDTC'de farklı onkogenik değişikliklerin olduğu saptanmıştır. En sık değişiklik TERT promotör mutasyonu ve TP53 tümör supresör geninde görülmektedir. Bununla birlikte, BRAF ve RAS mutasyonları PDTC'de, diferansiye tiroid kanseri (DTK) ve ATK'e benzer şekilde en yaygın driver (sürücü) mutasyonlar olmaya devam etmektedir. Bu tümörler, hızlı tümör büyümesi, trakea obstrüksiyonu ile birlikte solunum yetmezliği, ve sıklıkla uzak metastaz ile karakterlidirler.

PDTC'de tüm büyük hastalığın ilk cerrahi ile temizlenmesi tümör kontrolünün önemli bir belirleyicidir ve böylece yeterli lokorejyonel kontrol elde edilebilir, ancak hastalık spesifik sağkalım düşüktür (%66) ve tedavi başarısızlığı vakaların çoğunda uzak metastazlardan kaynaklanmaktadır. Adjuvan tedavinin yararları belirsiz olmakla birlikte radyoaktif tutan hastalığı olan hastalarda düşünülebilir. Büyük rezidüel lokorejyonel hastalığı olan veya rekürrens riski yüksek olan hastalarda yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) verilebilir. PDTC hastalarında ileri yaş (>45 yaş), tiroid dışı yayılım, ileri yaşla birlikte nekroz ve mitoz olması, evresinin pT4a ve M1 olması sağkalımın anlamlı derecede azalması ile ilişkilendirilmiştir. Sekanslama teknolojilerinin daha da ilerletilmesi ve moleküler profilin klinik-patolojik özelliklerle korelasyonu ile PDTC'de morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yeni etkin tedaviler gelişmeye devam etmektedir.

ATK'nin tipik prezentasyonu, sıklıkla yaşlı hastalarda görülen ve acil olarak değerlendirilmeyi gerektiren hızlı büyüyen boyun kitlesidir. Değerlendirme hızlı bir şekilde yapılmalı ve en kısa sürede tedavi planı tamamlanmalıdır. Doğru tanı için yeterli doku örneği gerekir, ancak çoğunlukla ince iğne aspirasyonu yeterli olmaz kalın iğne biyopsisi gerekir ve eğer mümkünse deneyimli bir endokrin patoloğun değerlendirmesi önerilir. Ayrıca ATK'nin görüntüleme özelliklerinin bilinmesi radyografik olarak DTK veya tiroid lenfomasından ayırımını destekler ve potansiyel olarak tanıyı hızlandırır. DTK ve medüller

tiroid kanserinden farklı olarak, tüm ATK vakaları agresif doğası ve kötü prognozundan dolayı AJCC TNM evrelemesine göre evre IV olarak sınıflandırılırlar. Farklı tedavi yaklaşımlarına rağmen, ATK hızlı büyür, komşu yapılara yayılır ve çoğu hasta kontrol edilemeyen lokal tümör invazyonu veya uzak metastaz nedeni ile ölür. ATK için tedavi seçenekleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içermektedir. Bazı çalışmalar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin kombine edildiği multimodal tedavinin lokal invazyona bağlı ölümleri ve bazı hastalarda sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmalar, özellikle evre IVA ve IVB'de erken agresif çok yönlü tedavilere cevap olarak genel sağkalımda iyileşmeler olduğuna işaret etmekle birlikte, bu tedavilerin toksisite riskleri vardır ve herhangi bir hastada yarar sağlama garantileri yoktur. Bu nedenle, agresif çok yönlü yaklaşımı seçerken, tedavinin morbiditesi ve riskleri ile ilişkili kar-zarar oranı göz önünde bulundurularak hastalar bireysel olarak değerlendirilmelidirler. Metastatik, evre IVC ATK son zamanlardaki gelişmelere rağmen kullanılan yaklaşımdan bağımsız olarak halen kötü bir prognoza sahiptir. Multidisipliner yaklaşımdaki son gelişmeler çoğu hastada hastalıklarının kesin iyileşmesini sağlayamasa da medyan sağkalımları düzeltmiştir. Son yıllarda biyolojik hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapötiklerin multimodal tedavi protokollerine dahil edilmesi ile dizayn edilen yeni yaklaşımlar ve klinik deneyimler umut verici gözükmemektedir. Ancak halen ATK en iyi tedavilerle bile son derece düşük kür oranına sahiptir ve tedavisi çoğunlukla palyatiftir.

## AZ DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ

### Giriş

Az diferansiye tiroid kanseri (PDTC), nüks, uzak metastaz ve ölüm riski yüksek olan nadir bir tiroid kanseridir. Sıklığı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Japonyadaki tiroid kanserlerinin %1'inden azını (1) oluştururken, Kuzey Amerikadaki tiroid kanserlerinin %2-3'ünü ve Kuzey İtalyadaki tiroid kanserlerinin %15'ini oluşturur (2). Mayo klinikte 1955-2000 yılları arasında takipli tiroid kanserlerinin %1.8'inde (56/3128) PDTC olduğu raporlanmıştır (3). İnsidanstaki değişiklikler, coğrafi (çevresel) etkileri veya histopatolojik yorumdaki farklılıkları yansıtmaktadır (3).

Çarpıcı bir şekilde iç içe geçmiş küme paterni gösteren tiroidin spesifik malign epitelyal tümörü ilk kez 1907'de Langhans tarafından tanımlanmış ve "wuchernde Struma" (proliferatif guatr) olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte, PDTC terimi, yarım asır sonra, ilk kez 1963 yılında Granner ve Buckwalter tarafından kullanılmıştır (4). Takip eden yıllarda, birçok PDTC, folikül oluşturabilme özellikleri nedeniyle foliküler karsinomlar grubunda kategorize edilmiştir. 1984 yılında Carcangiu ve ark., PDTC'yi (insular karsinoma), ince duvarlarla çevrili değişken sayıda

mikrofolikül içeren küçük ve tek tip tümör hücrelerinin solid kümeleri veya adaları («insulae») ile karakterize bir tümör olarak tanımlamıştır (5). Mitotik özellikler, nekroz odakları ve sıklıkla var olan lenfovasküler invazyon bu tümörün agresif yapısını göstermektedir. Bölgesel lenf nodlarına, akciğere ve kemiklere metastaz sıklıkla görülmektedir ve papiller ve foliküler karsinomla karşılaştırıldığında mortalite yüksektir. Bu yazarlar biyolojik davranışın diferansiye ve anaplastik tiroid kanseri arasında bir yerde olduğunu belirtmiştir (5). Benzer zamanlarda, Sakamoto ve ark., solid veya trabeküler olup foliküler ve/veya papiller mimari kaybı olan tümörler için PDTC teriminin kullanılmasını önermiştir (6). Bu farklı tanımlamalar, birçok yazarın tall cell ve columnar cell gibi papiller karsinomun bazı agresif varyantlarını bile PDTC olarak sınıflandırmasına yol açmıştır (7-10). PDTC ilk kez Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004'deki tümör sınıflandırmasında ayrı bir tümör olarak kaydedilmiştir. Hem morfolojik hem de davranışsal olarak, diferansiye (foliküler ve papiller karsinomlar)(DTK) ve undiferansiye (anaplastik)(ATK) karsinomlar arasında ara bir pozisyon işgal eden, yapısal foliküler hücre diferansiyasyonunu kısmen gösteren «foliküler hücre neoplazmi» olarak tanımlanmıştır (11). PDTC tanısı, tümörün çoğunda görülen üç farklı histolojik patern (insular, trabeküler, ve solid) varlığı

ve infiltratif büyüme, nekroz ve belirgin vasküler invazyon birlikteliği ile konular. Bu tanı kriterleri kısmen subjektiftir, klinisyenler ve patologlar arasında görüş birliği yoktur. Bazıları tanı için sadece solid/trabeküler büyüme paterninin varlığını kullanırken (12), bazıları yüksek mitotik oran ve/veya tümör nekrozun varlığını kullanmaktadırlar (13). Tanıdaki karışıklıkların halen devam ediyor olması nedeniyle 2006 yılında, uluslararası bir patolog grubu İtalya'nın Torino kentinde toplanmıştır ve aşağıdaki PDTC tanı kriterlerini (Turin-PDTC) yayınlamışlardır.

1. Solid/trabeküler/insuler büyüme paterni varlığı,
2. Papiller karsinomun klasik nükleer özelliklerinin olmaması ve
3. Yüksek güçlü mikroskopik alanlarda (HPF) mitotik aktivite  $\geq 3/10$ , kıvrılmış çekirdeklerin varlığı (papiller karsinomdakilerden daha küçük ve daha koyu, kıvrımlı nükleer membranlı "kuru üzüm benzeri" kontürler, yuvarlak ve hiperkromatik çekirdekler) ve tümör nekrozu varlığından en az birinin olması durumlarında PDTC tanısı konulacağı kararlaştırılmıştır (14).

Aynı yıl Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nden (MSKCC) Hiltzik ve ark. tarafından Turin kriterlerine alternatif bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Nekroz ve mitozlar (10 HPF başına en az beş) temelinde tanımlanan PDTC'nin, büyüme paterni ile tanımlanan PDTC grubundan daha homojen ve daha agresif bir tümör grubunu tanımlayacağı bildirilmiştir (13).

Ayrıca bu kriterlere göre tanı almış PDTC hastalarının DTK ve oldukça agresif ATK arasında bir prognozu vardır. 5 yıllık genel sağkalım (OS) PDTC'de %60 iken, ATK'de %0, DTK'de %98'dir. Yazarlar ayrıca nekroz ve/veya mitoz bazında tanımlanan PDTC'nin sonuçlarını Turin kriterlerine göre sınıflandırılan PDTC ile de karşılaştırmıştır. Turin kriterlerine göre sınıflandırmada da PDTC'nin arada bir prognozu vardır. Ancak PDTC tanısı MSKCC kriterlerine göre konulduğunda OS (5 yılda %60), Turin kriterlerine göre tanı alan PDTC hastalarından daha kötüdür (5 yılda %83)(13, 14).

PDTC'ye tanısız yaklaşımı kolaylaştırmak amacıyla yapılan Turin önerileri bazı sınırlamalardan etkilenmektedir. Solid, trabeküler ve insüler paternin bazı coğrafi bölgelerde sık görülmesi, PDTC tanısının bu bölgelerde akla gelmemesine neden olabilir (2). Ayrıca, solid büyüme paterni (Nikiforov ve ark., tarafından tanımlanan solid/trabeküler/insüler patern olarak), PDTC'deki tümör agresifliğinin asıl nedeni olmayabilir (15). Bu hipotez ile uyumlu olarak Hiltzik ve ark., büyüme paternlerinin (solide karşı foliküler/papiller) PDTC'deki genel sağkalım ile korele olmadığını göstermiştir (13). Ek olarak, kıvrılmış çekirdek için tanı kriterleri zor tekrarlanabilir gibi görünmektedir. Öte yandan, proliferatif derecelendirmenin (mitotik oran ve tümör nekrozu) tiroid karsinomunun daha homojen bir alt kümesini kategorize ettiği gösterilmiştir. Radyoiodot (RAI) refrakter pozitron emisyon tomografisi (PET) pozitif tiroid kanserlerinin en yaygın nedeni mitoz ve nekroz ile tanımlanan PDTC'dir (16), ancak aynı ilişki PDTC'nin diğer tanımları ile gösterilmemiştir. Destekler şekilde bazı yazarlar Turin önerilerinin uygulanmasıyla, tümörün mimarisi yerine yüksek dereceli özelliklerinin (mitozlar ve nekroz) prognostik bilgi sağladığını bulmuşlardır (17). Turin önerileri, bir PDTC tanısı koymak için gerekli olan tiroid karsinomu içindeki az diferansiye alanların miktarını tanımlamada yetersiz kalmıştır (WHO kriterlerine göre tümörün çoğunluğu). Çoğu PDTC'de iyi diferansiye karsinom içeren alanlar da bulunur. Bu alanlar, PDTC'de tanı sırasındaki lezyonda tanımlanabilir ya da daha önce rezeke edilmiş tümörlerde bulunabilir (yani hastanın tiroid karsinomu öyküsü vardır ve az diferansiye bileşen nüks veya metastatik bölgede çıkmıştır). Bu alanlardaki iyi diferansiye karsinomlar, papiller karsinom veya varyant (sıklıkla foliküler varyant) veya gerçek bir foliküler karsinom olabilir (5, 18, 19). PDTC'nin yaklaşık % 80'inde  $> 50$  az diferansiye (PD) komponent vardır ve sadece % 20'sinde az bir PD bileşen vardır (20). Bazı yazarlar, iyi diferansiye bir karsinom içindeki küçük bir insüler bileşenin prognozu etkilemediğini gösterirken, diğerleri prognozun büyük bir insüler bileşenin varlığı ile kötü yönde değiştiğini göstermiştir. Dettmer ve ark.'ın, yaptığı bir çalışmada, az diferansiye küçük

bir bileşenin bile (%10-50) prognozu olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir (20). %10'luk az difransiyeye bir kısmın bile prognozu olumsuz etkileyebileceği son zamanlarda başka çalışmalarda da doğrulanmıştır (21) ve 2017'deki WHO sınıflandırmasında da bu şekilde belirtilmiştir (22).

## PDTC'deki Onkositik Değişiklikler

Tiroid tümörlerinin mevcut WHO sınıflandırmasında yapılan öneriye benzer şekilde (onkositik tümörleri karşılık gelen bir konvansiyonel tiroid tümörünün varyantları olarak kabul etmek), baskın onkositik değişikliklere sahip PDTC, PDTC'nin bir varyantı olarak sınıflandırılır (11). Mitokondri açısından zengin hücrelerin ve/veya onkositik değişikliklerin varlığı, farklı bir tümör kategorizasyonu gerektiren ilgili bir teşhis veya prognostik özellik değildir. Ancak, onkositik PDTC grubu içinde, küçük onkositlerin baskın bir bileşenine sahip olan vakaların (klasik mitokondri zengini büyük eozinofilik hücrelerle karşılaştırıldığında) bazı çalışmalarda daha kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (10, 23-25). Nüksüz sağlıklı PDTC ve onkositik PDTC'de benzer olsa da, onkositik PDTC konvansiyonel PDTC'den daha kötü bir genel sağkalmaya neden olabileceğinden yine de PDTC ve onkositik PDTC'yi birbirinden ayırt etmek önemlidir (23).

## Tanıda Sitolojinin Yeri

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) örnekleri üzerinde PDTC'nin sitolojik tanısı zordur.

Tanının nadirliği, non-spesifik sitolojik özellikleri, foliküler neoplazinin sitolojik özellikleri ile benzerliği ve DTK ile birlikteliğinden PD bileşeninin sıklıkla örneklenememesi nedeniyle sitolojik tanısı zordur. Bu nedenle, yayınlanmış serilere göre, olguların sadece % 27'sine İİAB'de doğru PDTC tanısı konurken (26-29), geri kalan olguların çoğu "foliküler neoplazm" kategorisinde tanımlanmıştır (30). Saglietti ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan bir metaanalize göre, sitolojide insüler veya solid mimari varlığı, hiperse-lülerite, yüksek nükleer/sitoplazmik oran ve mitotik aktivite PDTC tanısını önerebilir (31).

Yerleşik uygulamalara göre, PDTC'nin kesin tanısı öncelikle histopatoloji örnekleri ile konur. Bazı grupların girişimlerine rağmen, tiroid İİAB materyali örneğinde PDTC tanısı için uygulanabilecek evrensel olarak kabul edilmiş sitolojik kriterler yoktur. PDTC'nin preoperatif tanınması çoğu hastada ilk tedavinin daha agresif olmasını belirleyeceğinden İİAB ile tanınmaması talihsizliktir (26, 27, 29).

Belirsiz Bethesda kategorilerindeki vakalarda, PDTC ile ilgili sitolojik doğruluk, agresif biyolojik davranışla ilişkili genetik değişiklikleri tanımlayan moleküler testler kullanılarak geliştirilebilir.

## Klinik Özellikler

PDTC de novo veya DTK'den ilerleme sonucu ortaya çıkabilir. PDTC'nin DTK ve ATK arasındaki ara konumu klinik-patolojik özelliklerine yansır. Gerçekten de, DTK, PDTC ve ATK sırasıyla, tümör boyutunda, ekstratiroidal yayılımında (ETE), lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığında artış görülür (32, 33). PDTC DTK'ye göre daha ileri yaşta (ortalama yaş 59, 51 sırasıyla) ortaya çıkar ve erkeklerde (E/K oranı 1/1.6, 1/3 sırasıyla) daha fazla görülür (34, 35). Yaşlılık ve erkek cinsiyetin tiroid kanserinde olumsuz prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (36) ve bunların PDTC hastalarındaki prevalansı agresif tümör biyolojisini göstermektedir. Ayrıca, DTK'den farklı olarak PDTC'de, hastaların yarısından fazlasında tanıda lokal invaziv ekstratiroidal hastalık vardır (34, 37). PDTC vakaların % 50-85'inde rejyonel lenf nodlarına metastaz yapar (2, 38), DTK'de ise lenf nodu metastazı vakaların % 40-75'inde görülür (39). Bununla birlikte, DTK'yle karşılaştırıldığında (%10-33) uzak metastazlar PDTC'de (%85) çok daha sıktır (38, 40). Kötü sonlanımı tahminde DTK'yle benzer klinikopatolojik özelliklerin etkili olduğu bulunmuştur. İleri yaş (>45 yaş) ve ekstratiroidal yayılım varlığı genel sağ kalımda anlamlı azalmaya neden olur (12, 13, 41).

Mikroskobik nekroz ve mitoz varlığı (>3/10 HPF) da PDTC olan yaşlı hastalarda (>45 yaş) kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir (12). PDTC'nin en büyük kohortlarından birinin (91 hasta) 2014 yılındaki sonuçları da önceki raporları doğrulamıştır (34). Hastalıktan ölen PDTC

hastalarının hayatta kalanlara kıyasla, önemli ölçüde daha yaşlı, daha büyük tümörlü (>4 cm), ekstratiroidal yayımlı, yüksek evreli ve uzak metastazlı oldukları anlaşılmıştır. pT4a ve M1 olması daha kötü sonlanımın önemli belirleyicisi olarak saptanmıştır (34, 37).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Tümör-Lenf Nodu-Metastaz (TNM) evreleme sisteminin güncellenmiş 8. baskısı ile, tiroid kanserli hastalarda sağkalımı belirlemede önemli olan yaş değişkeni için kesim noktası 45'ten 55'e yükseltilmiştir (42). Ancak bu yaş değişikliğinin PDTC prognozu üzerindeki etkisini belirgin gösteren çalışma bulunmamaktadır. TNM 8'in PDTC'nin prognozu üzerindeki etkilerini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (43, 44).

## İmmunofenotip

PDTC foliküler türevli bir tümördür, bu nedenle immünofenotipi tiroglobulin (Tg) üretimi (genellikle hücre içi paranükleer vakuollerde bulunur) ve TTF-1 ekspresyonunu içerir.

PDTC, foliküler mimarisinin olmaması nedeniyle "az diferansiye" olarak tanımlanmıştır. İşlevsel bakış açısından, hepsi olmasa da çoğu PDTC hormon üretme kapasitesini korur ve Tg hasta takibinde yararlı bir ameliyat sonrası serum belirteçidir. DTK ile karşılaştırıldığında, PDTC'lerde TTF-1 ve Tg boyama genellikle daha zayıftır (14).

Foliküler tümörlerdeki malignite belirteçleri (örn. HBME-1, galektin-3, vb.) PDTC'de de eksprese edilebilir, ancak morfolojik malignite bulguları (yani vasküler invazyon) her hastada mevcut olmadığı için pratikte tanısız bir uygulaması yoktur.

Bir grup, PDTC vakalarının çoğunun kısmi p53 pozitifliği ve yaklaşık yarısının da yaygın pozitiflik gösterdiğini bildirmiştir; ancak, ikinci bir grupta kendi kohortlarının sadece % 30'unda fokal boyanma olduğunu bildirmiştir (3, 45). Bu çelişkili sonuçların nedeni tam olarak anlaşılacakla beraber (her iki grup da Turin kriterleri kullanılmış), p53 ile immünohistokimyasal boyanma PDTC tanısını desteklerken, negatif boyanma tanıyı ekarte ettirmez.

## Moleküler Özellikler

PDTC'de hastalığın ilerlemesini sağlamaktan sorumlu olan moleküler özellikleri açıklamak amacıyla, yeni nesil sekanslama (Next generation sequencing) (NGS) teknikleri kullanılarak genomik bulgular yayınlanmıştır (46-49). Landa ve ark., Memorial Sloan Kettering Merkezine Entegre İşleme Uygun Kanser Hedeflerinin Mutasyon Profili (MSK-IMPACT) NGS platformunu (50) kullanarak bugüne kadar PDTC'de yayınlanan en büyük ve en kapsamlı çalışmayı yayınlamıştır (46). 341 kanser ilişkili genin tüm eksonlarının ve seçilmiş intronlarının hedeflenmiş sekanslaması ile en büyük PDTC kohortu (84 hasta) incelenmiştir. Gerber ve ark. (47), Nikiforova ve ark. (49), ve Sykrova ve ark. (48) da çalışmalarında, kanserle ilişkili genlerin seçilmiş eksonlar ve sıcak nokta bölgelerinin sekanslanması ile nispeten daha az sayıda PDTC hastasını incelemiştirlerdir.

NGS, PDTC'nin ara pozisyonu için moleküler düzeyde kanıt göstermiştir; mutasyon yükü PTC'den PDTC'ye ve ATK'ye (ortalama mutasyon sayısı: sırasıyla 1, 2 ve 6) doğru artmıştır (46, 51, 52). PDTC'de mutasyon yükü prognostik değer göstermiştir; agresif klinikopatolojik özellikler (ileri yaş, daha büyük tümörler ve uzak metastaz) ve azalmış genel sağkalımla ilişkili saptanmıştır (46).

PTC ve ATK'ye benzer şekilde, PDTC'deki en yaygın driver (sürücü) mutasyonlar BRAF ve RAS mutasyonlarıdır (46, 51). BRAF V600 E PDTC'de, PTC ve ATK'ye kıyasla daha az saptanır (%27, %58, %45, sırasıyla) (46, 51). Mutasyona uğramış RAS ise PDTC'de, PTC ile karşılaştırıldığında daha sıktır, ancak ATK'yle benzer frekansta ortaya çıkar (%24, %13, %24-27, sırasıyla) (47, 51, 52). BRAF mutasyonu olan PDTC'lerde rejyonel nodal metastaz oranları anlamlı olarak artmıştır. RAS mutasyonuna uğramış PDTC'lerde, BRAF ve RAS mutasyonuna uğramış DTK'lerin klinik davranışı ile benzer şekilde önemli ölçüde daha yüksek uzak metastaz oranları görülmüştür (46, 53).

TERT promotör mutasyonları, PTC'den, PDTC'ye ve ATK'ye (%9, %40, %65-73) kademeli bir artışla görülür ve PDTC'deki en yaygın değişiklikleri oluşturur (46, 51, 52). TERT promotör mutasyonları PTC'de subklonal ve PDTC ve

ATK'de klonaldır, burada klonalite gelişmiş tiroid kanserinde olası hücre ölümsüzleşmesini gösterebilir (46). PDTC'de TERT promotör mutasyonları, agresif bir fenotip (anlamli olarak daha uzak metastazlar) ve mortaliteye eğilim ile ilişkilendirilmiştir (46). PDTC ve ATK'de TERT promotör mutasyonları ile BRAF veya RAS mutasyonları arasında anlamli bir ilişki bulunmuştur (46).

PDTC'de en sık mutasyona uğramış tümör baskılayıcı gen TP53'tür (% 16), ancak ATK (% 65-73) ile karşılaştırıldığında anlamli olarak daha düşük prevalansa sahiptir (46, 52). Başka bir tümör baskılayıcı gen olan ATM'nin mutasyonu, PDTC (% 8) ve ATK'de (% 9) benzer prevalansta görülmektedir (46). Bu nedenle PDTC'deki ATM mutasyonu, ATK'ye ilerlemeden önce agresif davranışı tahmin edebilir. ATM, ATM mutant PDTC ve ATK'de önemli ölçüde daha yüksek mutasyon yükü ile uyumlu olan hücre döngüsü kontrol noktasının kontrolü ve DNA tamirinden sorumludur (46).

PI3K/AKT/mTOR yolu üyelerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar PDTC'de düşük sıklıkta görülür ve PDTC'de bildirilen prevalans ATK'ye kıyasla azdır (% 11'e karşı % 39) (46). Fermente edilemez switch/sükrozdaki (SWI / SNF) kromatin remodeling kompleksleri ve histon metiltansferaz (HMT'ler) değişiklikleri ATK'ye kıyasla PDTC'de düşük prevalans gösterirler (PDTC'de %5 ve %7 ve ATK'de %36 ve %24) (46). ATK, PI3K/AKT/mTOR yolundaki mutasyon birikimleri, TERT promotör mutasyonları, TP53 mutasyonları, SWI/SNF komplekslerindeki ve HMT'lerdeki mutasyonlar ATK ve PDTC'yi ayıran önemli genetik olayları temsil edebilir.

PDTC ve ATK'de sıklıkla mutasyona uğradığı bildirilen başka bir gen de hücre adezyonu ve WNT sinyalleşmesinde rol alan  $\beta$  katenin'i kodlayan CTNNB1'dir (54). Garcia-Rostan ve ark. PDTClerin %25'inde CTNNB1 mutasyonları olduğunu göstermiştir (55). Aksine Rocha ve ark. bir PDTC serisinde CTNNB1'de mutasyon saptamamıştır (56). Bu son sonuçlarla uyumlu olarak, Pita ve ark. da PDTC'lerin yalnızca az bir kısmında (%5) CTNNB1 mutasyonlarını saptamıştır (57).

PDTC'de bildirilen yolak ve genlerin diğer seyrek mutasyonları JAKSTAT, WNT, DNA mismatch tamiri (MMR), EGFR, PDGFRA, FLT3,

MET, ALK, ABL1, GNAS, HNF1A, RECQL4, IDH1, STK11 ve TSHR'dır.

Son zamanlarda tiroid kanserinde birkaç yeni mutasyon bildirilmiştir. Translasyon başlatma faktörü geni EIF1AX mutasyonu, PDTC (% 11) ve ATK'de (% 9) ve nadiren PTC'de (% 1) karşılaştırılabilir frekanslarda görülür (51). EIF1AX mutasyonları PDTC'de daha kötü sağkalımın göstergesidir ve bu nedenle bu tümörlerde risk sınıflandırması için yararlı bir belirteç olabilir (46). PTC TCGA çalışmasında MED12 mutasyonları (RNA polimeraz II transkripsiyon alt birimi 12 homolog aracısı) bulunmamıştır (51). Ancak hastalıktan ölen PDTC hastalarında (%15) ATK (% 3) ile karşılaştırıldığında yüksek sıklıkta bildirilmiştir (46, 58). Alternatif bir pre-mRNA eklenmesine katılan bir RNA bağlayıcı proteini kodlayan RBM10 (RNA Bağlayıcı Motif Proteini 10) mutasyonları, tümör agresifliğinin başka bir yeni tümör markerini temsil edebilir. Hastalıktan ölen PDTC hastalarının %12'sinde, ATK'nin % 3'ünde ve PTC'nin sadece % 0.5'inde bulunmuştur (46, 51, 58).

Fatal PDTC fatal olmayan PDTC ile karşılaştırıldığında (46, 56), fatal PDTC'de TERT promotörü, MED12, RBM10, BRAF, HRAS, TP53, ATM ve EIF1AX'ta daha sık mutasyon olduğu görülmüştür (46, 58). Bu da bu mutasyonların tümör agresifliği ve progresyonundaki rollerini ortaya koymaktadır.

Tiroid kanserinde daha önce bildirilen kromozomal yeniden düzenlemeler, NGS tarafından PDTC'nin %14'ünde bulunurken, ATK'de saptanmamıştır (46). PDTC'deki yeniden düzenlemeler RET/PTC, PAX8/PPAR $\gamma$  ve anaplastik lenfoma kinaz geni (ALK) füzyonlarını içerir (46). Landa ve ark. da PDTC'deki kopya sayısı değişikliklerini (CNA) analiz etmek için NGS kullanmıştır. 1q kazancı, PDTC'de en yaygın CNA'lardan biridir ve daha kötü sağkalım oranları ile ilişkilidir (46). Ek olarak 22 q kayıpları PDTC'deki RAS mutasyonları ile kuvvetli ilişkili saptanmıştır (46). Bu durum, 22q tümör baskılayıcı gen NF2'nin kaybı ile onkogenik ve doğal tip RAS'ın transkripsiyonel aktivasyonu ile açıklanabilir (51, 59). Fatal anaplastik olmayan tiroid kanseri (FNAT) ile ilgili başka bir çalışmada da 1q kazancı ve 22q kaybının yüksek sıklığı doğrulanmıştır (FNAT'ın %14'ünde

1q kazancı ve 22 q kaybı) (58). Bu nedenle bu CNAlar, tiroid kanseri agresifliğinin önemli belirteçlerini temsil edebilir.

## Tedavi

DTK'den farklı olarak, hastalığın nadir olması ve dahil etme kriterlerinin heterojenliği nedeniyle PDTC tedavisi standartlaştırılmamıştır. PDTC ile ilgili terapötik kararlar esas olarak DTK'deki tedavi deneyimlerinden çıkarılmıştır. Cerrahi, PDTC için ilk tercih edilen tedavidir. Ameliyatın kapsamı, uygun görüntüleme çalışmaları ile preoperatif değerlendirme ve intraoperatif bulgularla belirlenir. Total tiroidektomi ve tüm büyük hastalığın temizlenmesiyle tatmin edici lokorejyonel kontrol sağlanabilir (PDTC hastalarının % 81'inde 5 yıllık lokorejyonel kontrol) (34). Ek olarak, büyümüş lenf nodlarında klinik veya radyolojik olarak hastalık kanıtı varsa, santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Adjuvan tedavinin PDTC'deki endikasyonları ve etkinliği hakkında net bir bilgi yoktur. DTK ile karşılaştırıldığında, PDTC genellikle aynı adjuvan tedavi yöntemlerine yanıt vermez. PDTC'nin RAI aviditesi değişkendir. Bu durum, tümörün heterojenitesindeki değişkenlik ve tümörün farklı oranlarda iyi ve daha az iyi diferansiye tümör bileşenlerinin olmasıyla açıklanabilir (13). DTK'de yaşlılık ve ekstratiroidal ve/veya ekstranodal yayılım agresif biyoloji ve RAI aviditesinin kaybı ile ilişkilidir (60). PDTC genellikle daha agresif bir biyolojinin göstergesi olan daha ileri yaş ve ileri evre olarak ortaya çıkar ve bu nedenle RAI aviditesinin kaybı eşlik edebilir (33).

PDTC'de postoperatif radyasyon tedavisinin rolü de tartışmalıdır. Radyasyon tedavisi, lokorejyonel nüks riski yüksek olan DTK hastalarında faydalı olabilir (61). Benzer kriterler PDTC'ye de uygulanabilir, böylece radyasyon tedavisi, T3, T4 tümörü olan ve lenf nodu tutulumu olan PDTC hastalarında önerilmektedir (2). Ancak radyasyon tedavisini takiben PDTC hastalarında anlamlı sağkalım artışı kaydedilmemiştir (2, 62). Her ne kadar radyasyon tedavisinin PDTC'nin yerel kontrolü üzerindeki etkileri yetersiz olsa da, yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ile düşük toksisite profili nedeniyle yüksek riskli hastalarda yine de düşünülebilir.

Kemoterapi ile ilgili olarak raporlar azdır. Ameliyat edilemeyen PDTC hastalarının radyasyon tedavisi ile veya radyasyon tedavisi olmaksızın kemoterapi rejimi olarak ameliyat edilebilir hale geldiklerini veya hastaliksız olduklarını gösteren kısa takip süreli seviye III kanıtlar (Sackett ve arkadaşlarına göre eş zamanlı kontrollerle randomize olmayan çalışmalar) vardır (63, 64).

Şimdiye kadar tiroid kanserinde hedefe yönelik tedavi üzerine yapılan araştırmalarda çoğunlukla bir veya daha fazla tirozin kinaz reseptörüne (TRK) bağlanan tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) odaklanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), RAI'ye yanıt vermeyen ilerleyici, tekrarlayan veya metastatik hastalık durumunda, foliküler hücreli tiroid kanserleri için sorafenib ve lenvatinib'i onaylamıştır (65). Hem sorafenib hem de lenvatinib, birden fazla TRK üzerinde etki eder ve anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif mekanizmalarla tümör büyümesini engeller. Sorafenib ve lenvatinib, progresif RAI refrakter DTK'si olan hastalarda, çok merkezli faz 3 çalışmalarda (sırasıyla DESICION(66) ve SELECT(67)) progresyonsuz sağkalımda (PFS) anlamlı derecede iyileşmeye neden olduğundan onaylanmıştır. Sorafenib ile karşılaştırıldığında lenvatinib, dirençli vakalarda etkili olabilecek fibroblast büyüme faktörü reseptörleri (FGFR'ler) gibi ek hedefleri de inhibe eder (68). Ek olarak, lenvatinib daha önce TKI ile tedavi edilen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak da etkili olabilir, çünkü lenvatinib, hem tedavi naif hastalarda hem de daha önce TKI ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek PFS ile ilişkilendirilmiştir (67, 68). Yan etkilere bağlı olarak doz azaltma ve ilaç kesilme oranları karşılaştırıldığında lenvatinib ve sorafenib arasında önemli bir fark bulunmamıştır (68). Multikinaz inhibitörleri ciddi bazen fatal toksisitelere neden olur. Lenvatinib için sorafenib kullanımına kıyasla daha fazla sayıda ölüm kaydedilmiştir (66, 67). Bu ilaç grubu inme, myokard enfarktüsü ve pulmoner emboli yapabilir. Unstabil koroner arter hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu olanlara veya son 6 ayda kardiyovasküler olay geçirenlere ilaçlar uygulanmamalıdır. Her iki ilaç da benzer toksisite profili taşır.



Hedefe yönelik tedaviler için sıklıkla iki farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Hastalara klinik çalışmalarda kullanılan dozla başlanabilir ve toksisiteye göre azaltılabilir ya da daha düşük dozla başlanıp tolere edilen doza kadar arttırılabilir. Bu karar, önceki deneyimler ve toksisite toleransına göre tedavi eden klinisyen ve hasta tarafından verilir. Bu ilaçların toksisitesi sıkı takip gerektirir. Kan basıncı tedavi başladıktan hemen sonra artar, karaciğer fonksiyon testleri değişir. Bu sistemik tedavi sırasında düzenlice değerlendirilmelidir. İlk başta haftalık takip yapılmalıdır. Toksikite gelişmesi durumunda, toksisite genellikle doz ilişkili olduğundan, ilaç doz ayarı yapılmalıdır.

PDTC'de hızlı tümör büyümesi ve yayılması görülür. Sistemik tedaviyi başlamakla, boyun cildinde olan gözle görülebilen tümör büyümeleri gibi görülür tümör büyümelerinde Lenvatinib haftalar içinde yanıt gelişir. Palpe edilebilen cilt tümörleri sıklıkla tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılır. Ancak klinik değerlendirme anatomik görüntülemenin yerini almaz. Bu değerlendirmeler tedavi sırasında 2-3 aylık bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ile yapılır. İstenen yanıt belirgin tümör küçülmesidir. Ancak sıklıkla tümör boyutlarında, seanslar arası değerlendirmelerde gerçek progresyon göstergesi olmayan, hafif değişiklikler görülür. Sınırlı sayıda tedavi seçeneği olması nedeniyle, gerçek progresyon olana kadar tedaviye devam edilmesi önerilir. Progresyon olduğunda diğer multikinaz inhibitörü verilebilir.

PDTC'de yanıt süresi DTK'de olduğu gibi uzun değildir. Bu nedenle hastalar her iki multikinaz inhibitör tedavisinde de hastalık progresyonu yaşayacaktır (69-72). Bu durumda diğer hedefe yönelik tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Kanıtlanmış tedavilere refrakter olan tüm PDTCLi hastalar klinik çalışmalara katılabilir.

## Hedefe Yönelik Tedaviler ve Araştırma Yaklaşımları

Genomik sekanslamanın yıllar boyunca önemli ölçüde iyileştirilmiş maliyet verimliliği ile, yeni hedeflenmiş tedaviler geliştirmek için gerekli olan PDTC biyolojisine daha iyi bir bakış açısı sağlanmıştır. En sık değişen bölgeler veya mutasyonel "sıcak noktalar"ın sekanslanması (DNA dizileme)

yerine kanserdeki tümör örneklerinin en yaygın mutasyona uğramış genlerin sekanslanması artık daha doğru bir yaklaşımdır. Bunlar, yani ilaçlarla hedef alınabilen veya hastalık hakkında klinik bilgiler sağlayan genleri, "eyleme geçirilebilir hedefleri", temsil eder. Kanserdeki en yaygın mutasyonları tespit etmek için klinik sepet çalışmaları kullanılır. Sepet çalışmalarında, tümör tipi veya kökeninden bağımsız olarak belirli mutasyonlar taşıyan hastalarda hedefe yönelik tedaviler test edilir. Geleneksel hastalığa özgü çalışmalarla karşılaştırıldığında, sepet çalışmaları moleküler ayırma çalışmaları olarak işlev görür ve daha fazla hasta içerirse anti-kanser tedavileri hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir (73). Sepet çalışmaları nadir görülen tümörler veya nadir mutasyonlu tümörler için yararlıdır (73). Tiroid kanserinde görülen RET, NTRK1, NTRK3 veya ALK yeniden düzenlenme mutasyonları düşük prevalans mutasyonlarının örnekleridir. Bu tip tiroid kanserleri diğer kanser türlerinde etkinliği gösterilmiş selektif kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalara dahil edilebilir.

Son zamanlarda opere olamayan lokal invaziv veya metastatik ATK için dabrafenib (BRAF inhibitörü) ve trametinib (MEK inhibitörü) onaylanmıştır (74). Gelecekte, PDTC hastaları da, ATK ile ilgili klinik çalışmalara dahil edilmelidir, çünkü ATK'de etkili tedaviler, benzer klinik seyirleri nedeniyle agresif PDTC için de etkili olabilir. MAPK sinyallerinin inhibisyonuyla gelişen yeniden diferansiyasyonun (RAI uptake restorasyonu) sağlandığı çalışmalar da özellikle ilgi çekicidir. Selumetinib (bir MEK inhibitörü), metastatik RAI refrakter tiroid kanseri olan bir hasta grubunda RAI uptake'ini başarılı bir şekilde yeniden sağlamıştır (75). Dabrafenib (BRAF inhibitörü), başka bir çalışmada benzer etkiler oluşturmuştur (76). 2018 yılında 3 ATK ve 2 PDTC hastasından alınan tümör dokusunda yapılan yeniden diferansiyasyon çalışmasında, histon deasetilaz inhibitörü panobinostat ve TKI sorafenib ve selumetinib'in etkileri araştırılmıştır (77). Tüm dokularda, panobinostat ile tedaviden sonra sodyum iyodür (NIS) transkriptlerinin güçlü bir aşırı ekspresyonu görülmüştür, sadece bir PDTC hastasından gelen dokuda, sorafenib, selumetinib veya panobinostat ile tedaviden sonra NIS'nin arttığı gösterilmiştir

(77). RAI uptake'i daha sonra 3 hastanın (2 ATK ve 1 PDTC) dokularında restore edilmiştir, bununla birlikte, bir PDTC örneğinde üç bileşikten herhangi biri ile tedaviyle transkripsiyonel NIS artışına rağmen RAI uptake'i sağlanamamıştır (77).

TKİ'lere karşı oluşan rezistansı azaltmak için tedavi, aynı anda birden fazla yolu hedeflemeye doğru kaymaktadır. Ek olarak, bu tür bir terapi sinerjistik bir etki oluşturabilir. Gerçekten de, MAPK ve mTOR yollarının ikili inhibisyonu, ATK olanlar da dahil olmak üzere tiroid kanseri hücre hatlarında güçlü bir inhibitör sinerjizmi ile sonuçlanmıştır (78). MAPK, PI3K/AKT ve histon deasetilaz yollarının eşzamanlı inhibisyonuyla, iyodürün hücre içine alınımından sorumlu genlerin yeniden ekspresyonu olur böylece iyodür uptake'i ve RAI aviditesi artar (79). İlaç direncinin üstesinden gelebilen ve/veya ilaç etkinliğini artıracak bir başka tedavi stratejisi, hedeflenen ilaçları kemoterapi veya radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemleriyle birleştirmektir. PI3K/mTOR (BEZ235) ikili inhibitörünün paklitaksel ile kombinasyonu tek ajan tedavisiyle karşılaştırıldığında in vitro sinerjistik etkiler görülmüştür (80). TRK'lara ek olarak, tiroid kanseri progresyonunu sağlayan diğer nedenler de hedefe yönelik tedavi için düşünülmektedir. Proteazom inhibitörü bortezomib, inhibitör-kappa B'nin yıkılmasını önler ve böylece NF- $\kappa$ B yolunun yapısal aktivasyonunu ve hücre çoğalmasını engeller (81). Ayrıca, kanserin hipoksiye ve anjiyogeneze adaptasyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörü olan hipoksinin indüklenebilir faktörü 1-alfa (HIF1 $\alpha$ ) da hedefe yönelik tedavi araştırmalarının konusu olmuştur. PI3K/AKT ve MAPK sinyal yolları da HIF1 $\alpha$ 'yı upregüle eder (81). TKI cabozantinib hem HIF1 $\alpha$  hem de VEGFR sinyallemesini bloke ettiği için anjiyogenezin hedeflenmesi konusunda en umut verici olabilir (82). Kanserli dokuda bulunup normal dokularda bulunmadığından, HIF1 $\alpha$ , yalnız kanser dokularında bulunan tetikleyicilere odaklanan ileri araştırmalar için önemli bir konu olabilir.

Tümör vasküler fonksiyonu ve iskemik nekrozu indüklenmesinde görev alan mikrotübül depolimerleştirici ajan olan combretastatin A-4 fosfat (CA4P) gibi diğer antianjiyogenik ajanlar da test edilmektedir (82). Ayrıca, antianjiyogenik

ajanlar, geleneksel tedavilerin (kemoterapi, radyoterapi veya RAI tedavisi) etkinliğini artırabilir (83). Büyüme, apoptoz veya diğer yeni hedeflerin modülatörleri ile ilgili klinik çalışmalar yakında gelecektir.

PDTC gibi ileri tiroid tümörlerinin kapsamlı genomik profillemesinin bir sonucu olarak yeni potansiyel tedavi hedefleri ortaya çıkmaktadır. TERT promotör mutasyonlarının insidansının yüksek olması nedeniyle, TERT bazlı immünoterapiye ilgi artmıştır. TERT promotör mutasyonu, TERT-protein aşırı ekspresyonuna yol açar, bu da kanser hücreleri tarafından TERT-antijen sunumunu artırabilir ve T-hücresi tanıma ve saldırılarına karşı duyarlılık artabilir (84). Bir başka eyleme geçirilebilir değişiklik de STRN/ALK yeniden düzenlemesidir. Crizotinib ve TAE864 gibi ALK inhibitörleri tarafından hedef alınabilir (85).

MED12 mutasyonları, mediyatör kompleksin kinaz modülünün bir parçası olarak MED12'nin hücre transkripsiyonundaki önemli rolü nedeniyle, umut verici yeni bir hedefi temsil eder. Şimdiye kadar, çoklu tirozin kinaz inhibitörü/ CDK8 inhibitörü olan sorafenib ve bir CDK8/19 inhibitörü olan Senexin A, mediyatör kompleksin kinaz modülünü hedeflemek için kullanılmıştır (86). Transkripsiyon seviyesindeki yeni terapötik stratejiler mutasyona uğramış RBM10'u da hedefleyebilir. Standart tedavilere yanıt vermeyen ileri solid tümörlü hastalarda spliceosome inhibitörü E7107'nin bir faz I çalışmasından umut verici sonuçlar bildirilmiştir (87). Böylece RBM10 mutasyonları olan hastalarda splicing (kesip çıkarma ve tekrar birleştirme) faktörü inhibitörleri faydalı olabilir.

Maliyet-etkin genomik sekanslamanın üretimi ve rutin klinik uygulamaya sokulması ile tedavi ve takip süresince dinamik genomik profillemeye yapılabilecektir. Hastalığın biyolojisine dair görüşlerimizi ilerletmeye devam ettikçe bu yöntemler standard tedavi haline gelebilecektir.

## Prognoz

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinin 2016 yılındaki raporunda, fatal non-anaplastik foliküler hücreli tiroid karsinomlarında hastalık spesifik ölümün en yaygın nedeni PDTC olarak

bildirilmiştir (88). PDTC, PDTC'nin fokal veya yaygın varlığına bakılmaksızın DTK'ye göre daha agresif bir seyir gösterir ve lokal nüks eğilimi daha yüksektir (12, 33). Foliküler hücreli tiroid kanserinin ilerleme spektrumu boyunca, PDTC prognozunun, DTK ve ATK (2) arasında olduğunu gösteren retrospektif veya kohort çalışmalara dayalı (Sackett ve arkadaşlarının (64) sınıflandırmasına göre) level 4 kanıtlar mevcuttur. PDTC, 5 yıllık OS, hastalık spesifik sağkalım (DSS) ve hastaliksız sağkalım (DFS) açısından DTK'den ATK'ye ilerleme ölçeğinde bir ara pozisyonda bulunmaktadır. PDTC, ATK kadar lethal değildir ve 5 yıllık OS % 62-85 ve 5 yıllık DSS % 66'dır (12, 34, 89). Son raporlar, eğer ilk cerrahi sırasında tüm büyük tümör temizlenirse 5 yıllık lokorejyonel kontrolün (vakaların% 81'inde 5 yıllık lokorejyonel kontrol) sağlanabileceğini göstermektedir (34). Tiroid kanserinden ölen PDTC hastalarının sadece % 18'inde ölüm nedeni lokorejyonel hastalıktır (tanıda geniş ETE'si olan hastaların %21'i tiroid kanseri nedeniyle ölür) (34). Eski DTK raporlarında, hastaların % 36-47'sinin kontrol edilemeyen lokorejyonel hastalık nedeniyle öldüğü bildirilmektedir (2). Bununla birlikte, bu verilerin uygun şartlarda yorumlanması gerekir, çünkü bu hastaların bazılarında yanlış olarak DTK olarak sınıflandırılan PDTCler olabilir, çünkü PDTC yakın zamana kadar ayrı bir hastalık olarak teşhis edilmemektedir. PDTC'li hastaların lokorejyonel kontrolündeki bu gelişme, daha kapsamlı bir başlangıç cerrahisinin ve R0 rezeksiyon başarısını sağlayan büyük hastalık rezeksiyonunun sonuçlarını yansıtır olabilir. Ancak PDTC'de uzak kontrol düşüktür (5 yılda % 59) (34) ve en sık görülen metastatik bölgeler akciğer ve kemiktir (2, 34, 38). Ayrıca, uzak hastalık, PDTC'de başlıca ölüm nedenini temsil etmekte ve hastalığa bağlı ölümlerin% 85'ine karşılık gelmektedir (34). Bu özellikle önemlidir, çünkü tedavi yöntemleri hastalığın sistemik yayılımını önlemede başarılı olamamıştır ve bu nedenle sonuçları iyileştirmek için yeni hedefli tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

## ANAPLASTİK TİROİD KANSERİ

### Giriş

Anaplastik tiroid kanseri (ATK) epitelyal farklılaşmanın göstergesi olan immünohistokimyasal ve ultrayapısal özellikler içeren, undiferansiye tiroid follikül hücrelerinden oluşan tiroid kanseridir (90, 91). Diferansiye tiroid kanseri (DTK) hücrelerinin aksine ATK hücreleri iyot tutulumu, Tg sentezi ve tiroitlerin büyüme ve fonksiyonlarını belirleyen tiroid stimüle edici hormon (TSH) bağımlılığı gibi normal follikül hücrelerinin herhangi bir biyolojik özelliklerine veya fonksiyonlarına sahip değildirler (92). Anaplastik tiroid kanseri tiroide bağlı kanser ölümlerinin %14-50'ini oluşturan insanlardaki en agresif solid tümörlerden birisidir (92-94). Sağkalım oranı sıklıkla haftalar ve aylar olarak ifade edilmektedir (95). Ortalama sağkalım süresi 6-8 aydır ve 5-yıllık sağkalım oranı %0-10'dur (96, 97). Hastalığın agresif seyri ve nadir olması ATK ile ilgili değerlendirmeleri ve özellikle küçük kohortlu çalışmalarda farklı tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (93, 98-100). Anaplastik tiroid kanserinin tedavisi multidisipliner bir ekip ile planlanmalı ve mümkünse bu konuda deneyimi olan bir merkezde yapılmalıdır (101). Tedavi sıklıkla, cerrahi, sistemik tedavi, ve/veya radyasyon tedavisinden oluşan çok yönlü bir tedavidir (101). Ancak en iyi tedavilerle bile son derece düşük kür oranına sahiptir ve çoğunlukla palyatif tedavi yapılmaktadır (99, 100).

### Epidemiyoloji

Anaplastik tiroid kanseri tüm tiroid kanserlerinin %1-2'ni, tüm insan tümörlerinin sadece %3.6'nı oluşturan çok nadir bir tümördür (92, 94). Nadir görülmesi nedeni ile, ATK'nin gerçek insidansı bilinmemektedir (92), ancak yılda milyonda 1-2 olduğu tahmin edilmektedir (102). Diferansiye tiroid kanser vakaları son 20 yılda tüm dünyada artış gösterirken ATK insidansı ise belirgin olarak azalmıştır (92). Bir İtalyan çalışmasında, 1979 ile 1989 arasında ATK insidansının %11'den %5'e düştüğü bildirilmiştir (103). Benzer sonuçlar başka ülkelerde de bildirilmiştir (104). Bu bulgular, hem

ultrasonografinin yaygın kullanımı nedeni ile küçük tümörlerin erken saptanmasına, hem de ATK ile yüksek ilişkisi olan endemik guatr insidansını azaltan tuz desteği aracılığıyla diyetin iyot içeriğinin artmasına bağlanmıştır (92, 93). Almanya'da %80 (105), İrlanda'da %60 (104) oranında iyot alımının artırılması ile ATK sıklığında azalma bildirilmiştir. Bunların dışında ATK insidansındaki azalma için başka nedenler de gösterilmiştir. Örneğin, yeni immünohistokimyasal tekniklerin kolaylaştırdığı histolojik tanıdaki iyileşmeler ATK vakalarının bazılarının lenfoma veya undiferansiye medüller tiroid kanseri (MTK) olarak yeniden sınıflandırılmasını sağlamıştır (92). Ayrıca, sosyoekonomik durumdaki gelişmeler de erken tanı doğruluğunu etkilemiştir (92).

Anaplastik tiroid kanseri endemik guatr bölgelerinde daha sık görülmektedir (106). Bununla birlikte, coğrafik prevalans %1.3 ile %9.8 arasında değişmektedir (90, 107, 108). Literatürde bildirilen tüm hastaların %90'dan fazlası 50 yaş üzerindedir (93). Hastalığın 40 yaş altında görülmesi nadirdir (93). Pik insidans yaşamın 6. ve 7. dekadlarındadır ve kadınlarda daha sık görülmektedir (Kadın erkek oranı 2'dir) (92, 106).

Çalışmalar düşük sosyoekonomik durumun ATK gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (109). Guatrlı hastaları yaş, cinsiyet, ikamet yeri ile uyumlu ATK'li hastalarla karşılaştıran vaka-kontrollü çalışmada, ATK'li hastaların kontrol grubuna göre daha düşük eğitim seviyesine sahip oldukları saptanmıştır (110). Irk/etnik köken ile ilgili olarak ATK'li hastaların popülasyon bazlı kohort çalışmasında Roche ve arkadaşları (109), beyaz ırktan olmayan hastaların daha az tedavi aldıklarını, genel sağkalımlarının daha kötü olduğunu ve yüksek yoksulluk bölgesinde yaşayanların genel ve hastalık spesifik sağkalımlarının daha kötü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, ırk/etnisite, sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi bu hastalarda tedavi ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Başlangıçtaki tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu ırk/etnisite ile ilişkili saptanmamıştır. Amerika Birleşik devletleri SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanına göre, ATK sıklığı ırk/etnik gruplara göre farklılık göstermektedir: Hispanik beyazlarda;%0.6, Asya/Pasifik adalılarda;%1, Hispanik olmayan

beyazlarda;%1.1, Amerikan yerlilerinde;%1.3 ve Siyahlarda;%1.8 düzeyindedir (111).

## Patogenez

Anaplastik tiroid kanserinin de novo ve DTK'nin dediferansiyasyonu olmak üzere iki mekanizma aracılığı ile ortaya çıktığı bilinmektedir (112, 113). Anaplastik tiroid kanserlerinin yaklaşık yarısı önceden var olan DTK zemininde veya eş zamanlı olarak DTK ile ortaya çıkmaktadır. Bu da ATK'lerin büyük bir kısmının daha önceden var olan DTK'nin daha agresif fenotipe dediferansiyasyonu yolu ile oluştuğunu düşündürmektedir (92, 94). Bu hipotez; BRAF, NRAS ve HRAS mutasyonlarının (papiller tiroid kanserinde sırasıyla yaklaşık %60, %8.5 ve %3.5 oranında bulunurlar) DTK alanları içeren ATK'de, DTK alanları içermeyenlere göre daha sık bulduklarının kanıtlanması ile desteklenmiştir (92). Diferansiye tiroid kanser alanları içeren ATK'lerde, BRAFV600E mutasyonları aynı tümörün her iki komponentinde de saptanmıştır (92). Bu durum, BRAF mutasyonlarının DTK'den ATK gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, bu dediferansiyasyon sürecinin, muhtemelen malignite ilişkili genlerdeki somatik mutasyonların ilerleyici birikimi ve özellikle de TP53 ve fosfotidilinositol 3-kinaz (PI3K)-AKT yolağında yer alan proteinleri kodlayan genler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (92).

NGS tekniğini kullanan üç çalışma ATK'nin genomik haritalamasını çıkarmıştır (46, 114, 115). Bu çalışmalar, ATK'nin birkaç farklı onkojenik değişiklikler ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Diferansiye tiroid kanseri ile karşılaştırıldığında, ATK'nin genetik profili iki veya daha fazla mutasyonun varlığı ile tanımlanmaktadır (92). Landa (46), Jeon (115), Kunstman ve arkadaşlarının (114) verilerine göre, ATK'de single-nükleotid varyantlarının (SNVs) medyan sayısı sırasıyla 6, 4 ve 2'dir.

Anaplastik tiroid kanserinde en sık değişen gen TERT'dir. Bu gen, telomeraz kompleksinin reverse transkriptaz komponentini kodlamakta ve çoğu insan kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir (92). Anaplastik tiroid kanser vakalarında TERT promoter mutasyonlarının

prevelansı %50 (46) ve %33 (116) oranında bulunmuştur. NGS, TERT promotör mutasyonlarının prevelansının aslında %73 olduğunu ve bu mutasyonların sıklıkla diğer genetik değişiklikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir (92).

Anaplasik tiroid kanserine spesifik olmayan, ilerlemiş insan kanserinin bir kaç farklı türünde de bulunabilen TERT mutasyonlarına ek olarak, TP53 mutasyonları ATK patogeneğinde çok önemli bir role sahiptir (92). İnaktive edici TP53 mutasyonlarının genel prevelansı yaklaşık %58'dir ve sıklıkla BRAF pozitif ATK'de olurlar (46, 114, 115). İlginç olarak, Landa ve arkadaşları (46) çalışmalarındaki TP53 pozitif ATK'li 9 hastanın hiçbirinde mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) yolağının komponentlerinde hiçbir mutasyon olmadığını bildirmişlerdir. Bu da, ATK'nin önceden var olan DTK'den bağımsız olarak geliştiği hipotezini desteklemektedir (46). Bu hipotez ayrıca, tümör hem iyi diferansiye hem de farklılaşmamış histolojik bölgeler içerdiği zaman TP53 mutasyonlarının tümörün farklılaşmamış alanlarına sınırlı olduğu gözlemi ile desteklenmiştir (92). Bu veriler, TP53 inaktivasyonunun iyi diferansiye tiroid kanser hücrelerinin tümör dediferansiasyonunu tetiklemesinde veya normal tiroid hücrelerinin az diferansiye ve/veya ATK'ye direkt ilerleyişinde direkt rolü olduğuna işaret etmektedir (92).

Anaplastik tiroid kanserleri DTK'den daha fazla mutasyonel yük taşımaktadırlar. Özellikle TP53 değişiklikleri ve kombine BRAF ve TERT mutasyonları ATK'de DTK'ye göre daha sıktır (94). Landa ve arkadaşları (46), Kunstman ve arkadaşları (114) ATK'nin sıklıkla BRAF, P53 ve RAS mutasyonlarını taşıdığını göstermişlerdir. Anaplastik tiroid kanserleri BRAF ve RAS gibi DTK'de yer alan mutasyonları da içeren daha fazla somatik mutasyon yükü içermektedirler, fakat muhtemelen onların virulanslarına yol açan P53 ve TERT promotör gibi daha ileri mutasyonlara da sahiptirler. Bu bulgular daha sonra çok daha fazla hastanın olduğu çalışmalarla da doğrulanmıştır (94). TERT promotör mutasyonlarının BRAF mutasyonu, ileri yaş ve uzak metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117). Bildirilen bu genetik değişiklikler proliferatif ve antiapoptotik yolların aktivasyonuna yol açmaktadır (94). Çalışmalardaki mutasyon sıklığındaki farklılıkların araştırma

teknikleri ve popülasyon değişkenliği nedeni ile olduğu düşünülmektedir (94). Bu çalışmalar DTK'nin bir mutasyonu barındırıp daha sonra az diferansiye tiroid kanseri gibi veya ATK gibi undiferansiye patojenik türlere dönüştüğü modelini desteklemektedir (94).

Bu tümörlerin agresifliğine yol açan birçok başka gen de vardır. PI3-kinaz yolağı (PTEN, PIK3CA, mTOR), transkripsiyon faktörleri (EIF1AX, NF1), hücre siklusu düzenleyicileri (CDKN1B), reseptör tirozin kinazlar (FLT1) ve histon metil transferazlar (KMT)'i içeren diğer birçok gen de değişiklik vardır. Kopya sayısı değişikliği ve füzyon (ALK) gibi diğer genetik sapmalar da ayrıca bu duruma katkıda bulunabilmektedir (46).

MikroRNA'lar (miRNAs) post-transkripsiyonel gen ekspresyonunu düzenleyen kodlama yapmayan RNA'lardır. MikroRNA'ların bozulmuş regülasyonu kanser gelişiminde önemli bir role sahiptir. miRNA ekspresyonundaki değişiklikler ATK'de de gözlenmiştir (92).

Anaplastik tiroid kanserinin sinyal yollarındaki değişikliklerinin tümörögenezise yol açmalarındaki süreç aydınlanmaya başlamıştır. Değişen kinaz aktivitelerinin etkileri sadece kanonik yol aktivasyonuna yol açmakla kalmaz aynı zamanda TERT aktivasyonunu veya hücre siklusu check point kinazlarının disregülasyonunu da etkiler (94). Metilasyon gibi epigenetik mekanizmalar da ortaya çıkarılmakta ve klinik tedaviler de keşfedilebilmektedir (94).

Anaplastik tiroid kanserinin patogeneğinde önemli bir diğer nokta da kanonik sinyal yollarının izole çalışmaması ve birbirleriyle etkileşmeleridir (94). Ayrıca, bir yolağın farmakolojik inhibisyonu diğerlerinin aktivasyonunu tetikleyebilir ve bu da ilaç direncine yol açar, bazen de beklenmeyen bir şekilde ATK tümör mikroçevresinde immünolojik dirence yol açar (94).

Anaplastik tiroid kanseri birçok immün savunma mekanizmalarının bulunduğu bir tümördür, bu da immünoterapötikleri ATK'de terapötik olarak çekici hale getirmektedir (94). Anaplastik tiroid kanserinin nötrofillerden, T-hücrelerinden ve tümör ilişkili makrofajlardan zengin olduğu (118) ve Programmed death-ligand1 (programlanmış

ölüm-ligandı 1) (PD-L1) ekspresyonunun yüksek olduğu (119, 120) gösterilmiştir. Bu özellikler ayrıca kötü sağkalım ile de ilişkilidir (120). Bu yolları hedefleyen immünoterapiler (CSF-1/CSF-1R, CTLA4, PD-1/PD-L1) ve diğer immün düzenleyici moleküller örneğin OX-40, 4-1BB, GITR ve NK- hücreler FDA tarafından onaylanmış veya klinik geliştirilme aşamasındadırlar (94). CTLA4 ve PD-L1'i hedefleyen antikolar halen ATK'li kişilerde tek başlarına veya kinaz inhibitörleri ile kombinasyon şeklinde gelecekteki tedaviler için test edilmektedir. Bu moleküler değişiklikler gelecekte klinik olarak uygun olabilecek yeni tedavilerin potansiyel hedeflerini temsil etmektedir (92).

## Histopatoloji

### Makroskopik Bulgular

Anaplastik tiroid kanserinin histopatolojisi hastadan hastaya ve sıklıkla da aynı tümör içinde intratümöral düzeyde değişiklik göstermektedir (92). Anaplastik tiroid kanserleri makroskopik olarak; genellikle büyük, homojen ve/veya heterojen görünümüne sahip, kesitsel incelemelerinde nekroz ve kanama bölgeleri içeren ve sıklıkla yumuşak doku ve organlara infiltratif özellikte olan kitleler şeklindedirler (106). Neoplastik doku soluk, sert veya fiks ve opakdır (121). Kalsifikasyon odakları nadirdir ve nadiren metaplastik kartilaj ve/veya kemik bölgeleri vardır (121).

### Mikroskopik Bulgular

ATK'nin oldukça değişken mikroskopik görünümü vardır ve genel olarak 3'e ayrılır: sarkamatoid, dev hücreli veya epitelyal (106). **Sarkamatoid formu**; yüksek dereceli pleomorfik sarkomda sıklıkla görülen özelliklere sahip malign iğsi hücrelerinden oluşur (106). En sık görülen formdur (hastaların yaklaşık %50'de bulunur) (92). **Dev hücreli formu**; bazıları çoklu çekirdek içeren yüksek oranda pleomorfik malign hücrelere sahiptir (106). İkinci sıklıkta görülen formdur (hastaların yaklaşık %30-40'da bulunur) (92). **Epitelyal formu ise**; bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip olan skuamoid hücrelerden oluşur ve nadiren keratinizasyon içerir. Squamoid patern hastaların %20'den azında vardır (92). Bunlar tek veya birlikte de

bulunabilirler ve bu da patologlar için tanıda zorluğa neden olur (92, 106). Bu hücre tiplerinden birinin baskın olması, belirli bir histolojik patern yol açar (92). **Pausiselüler, rhabdoid ve küçük hücreli varyant** gibi mikroskopik varyantlar nadiren gözlenirler (92). **Pausiselüler varyant**; Riedel tiroiditi gibi iyi huylu bir durumu hem klinik hem histolojik olarak taklit edebilir. Anaplastik tiroid kanserinin bu varyantı morfolojik olarak sadece seyrek tümör hücreleri, kronik inflamatuvar infiltrat ile yoğun infiltratif fibröz stroma içine gömülü tipik iğsi hücrelerin varlığı ile karakterlidir (92). **Rhabdoid varyant**; yoğun hyalin inklüzyonlu hücrelerin proliferasyonu ile karakterlidir. Rhabdoid hücrelerin varlığı, ATK'nin %10'da ve PDTC'nin 1/3'de görülür, bununla birlikte, rhabdoid hücrelerin baskın olduğu vakalar özellikle nadirdir (92). **Küçük hücreli kanser** terimi farklılaşmamış küçük boyutlu neoplastik hücrelerden oluşan tüm tümörlere işaret eden ve artık eski ve jenerik bir terimdir. İmmünohistokimyanın gelişmesi ile farklılaşmamış küçük hücreli karsinom gibi gözükten tüm tiroid tümörleri lenfoma, MTK veya PDTC olarak yeniden sınıflandırılmıştır (92, 122). Çok az tümörde "osteoklast tip" dev hücreli histiositik orjin bulunabilir (121). Bu histolojik değişkenler tanımlanmış olsa da, sonuçta klinik yönetimi etkilemezler (94).

İnce iğne aspiratı üzerinde spesifik alt tiplere genellikle mümkün değildir, çünkü düşük hücreli içerik, inflamatuvar ve nekrotik debrisler nedeni ile yanlış negatiflikler sıklıktır (94, 123). Bunun için daha büyük biyopsi örneklerine veya en azından kalın iğne biyopsisine gereksinim vardır (93, 94, 124). Bir endokrin patoloğun ikinci bir görüşü de düşünülmelidir (125). Anaplastik tiroid kanser vakalarının yaklaşık %20-50'si eşlik eden DTK ile ilişkilidir, bu nedenle, DTK özelliklerini gösteren hücreler aspiratda bulunabilir (126). Ayrıca, İİAB'de yüksek sensitivite ile ATK'yi saptayacak kesin moleküler belirteçler yoktur. Kalın iğne biyopsisi ise yüksek oranda sensitivite ve pozitif prediktif değere sahiptir ve genellikle tanı amaçlı ameliyatları engelleyebilmektedir (94). Tanının sensitivite ve spesifitesini iyileştirmek için yeni nesil sıralamaya dayanan özelleşmiş panelleri kullanan moleküler tanımlar gelecek için umut vericidir (123).

Bazı özellikler tüm histolojik paternlerde ortaktır, bunlar; invaziflik (vasküler invazyon da dahil), yaygın tümör nekrozu, belirgin nükleer polimorfizm ve yüksek mitotik aktivite ve infiltratif büyüme paternidir (92, 106). Tüm neoplastik hücreler oldukça düzensiz nükleer konturlar ve kalın, kaba kromatin özellikleri olan pleomorfik çekirdeğe sahiptirler. Mitozlar tipik olarak çoktur ve sıklıkla merkezden ışınsal tarzda yayılımı olan atipik mitotik figürler bazen gözlenir. Bu tip mitotik figürler mitozun normal şekilde ilerlemediğine işaret eder ve kesin malignite belirtisi olarak kabul edilir. Ayrıca, ATK hücreleri solid tabakalar halinde dizilirler ve follikül veya kolloid oluşturmazlar ve kolloidler sıkışmış neoplastik olmayan tiroid hücreleri içerisinde veya iyi farklılaşmış karsinom alanları içerisinde görülebilirler (92).

Polimorfonükleer lökositler tümörü infiltrate edebilirler ve nekrotik bölgenin yakınında sayıca fazla olabilirler. Bazı tümörlerin nekrotik olmayan alanlarda belirgin bir eozinofilik lökosit infiltrasyonu olabilir. Doku kültürü çalışmaları bu tip ATK'lerin eozinofil kemotaktik faktör salgılabildiklerine işaret etmektedir (121).

Anaplastik tiroid kanserinin bir diğer özelliği de, kanser hücreleri arasına serpiştirilmiş yüksek oranda tümörle ilişkili makrofajlardır (118). Tümör ilişkili makrofajlar arasında, klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajları tip1 T helper sitokinlere cevap olarak fagositozdan sorumludurlar (92). Alternatif olarak aktive M2 makrofajlar, tip 2 T helper sitokinlere cevaptaki immünsupresyon ve trofik aktiviteden sorumludurlar (92). İlerlemiş tiroid kanserinde artmış tümör ilişkili makrofaj yoğunluğu muhtemelen bu makrofajların protümorojenik M2 özellikleri nedeni ile kanser ilişkili sağkalımda azalma ile ilişkilidir (118). Çalışmalarda, ATK'de tümör ilişkili makrofajlar %22-95 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (92, 118). Anaplastik tiroid kanseri iç içe geçmiş kanser hücreleri ile doğrudan temasda olan dallanmış tümör ilişkili makrofajların (ramified tumour-associated macrophages) (RTAM) birbirleriyle bağlantısını içeren çok yoğun bir ağa sahiptir. Bu ağ çalışılan tüm vakalarda bulunmaktadır ve ATK'e spesifik gözükmemektedir, DTK'de bulunmamaktadır (92). Ancak, bu ağ tiroidde metastaz yapmış diğer ilerlemiş insan kanserlerinde de mevcuttur ve böylece, nadiren de olsa

bu diğer kanser tipleri ayırıcı tanıda daima düşünelmelidir (92).

## İmmünohistokimya

Anaplastik tiroid kanserinde, epitelyal farklılaşmayı değerlendirmek için immünohistokimya sıklıkla kullanılmaktadır (127). Yine de, epitelyal belirteçler için immünreaktivite yokluğu ATK tanısını dışlamaz. Sitokeratinlere, özellikle düşük-moleküler-kitleli sitokeratinlere (örneğin sitokeratin 8,18 ve 19'u saptayan antikör CAM 5.2) karşı hedeflenen antikörler en sık pozitif epitelyal belirteçlerdir (92, 121). Bununla birlikte, bazı teknik faktörler bu belirteçlerdeki immünoreaktivitenin derecesindeki değişikliklerden sorumludur (%45-%91) (127, 128). Sonuç olarak, anti-sitokeratin antikörlerinin immünoreaktivitesi genellikle zayıf ve fokaldır (92).

Anaplastik tiroid kanserinde Tg immünoreaktivitesi tartışmalıdır, sadece bazı büyük "epiteloid" hücrelerde belirgindir (92, 121). Sıklıkla zayıf ve belirsiz pozitiflikle karakterlidir (92). Tahrip olan tiroid folliküllerinden difüzyon nedeni ile yanlış pozitifliğe işaret eden tümörün invazif köşelerinde bildirilmiştir (92, 121).

Tiroid farklılaşmasında bir diğer belirteç sadece nadiren ATK'de eksprese edilen tiroid transkripsiyon faktör 1 (TTF1)'dir (92). Anaplastik karsinomların yaklaşık %30'u TTF-1 eksprese eder. Eğer bu belirteç pozitif ise anaplastik karsinoma tanısında özellikle küçük biyopsilerde oldukça yararlıdır (121). Tiroid transkripsiyon faktör 1 ekspresyonu doku spesifiktir ve sadece tiroid, akciğer ve diensefalon da eksprese edilir (129). Tiroid transkripsiyon faktör 1 insan tiroidin de transkripsiyonel olarak aktiftir ve tiroid follikül hücrelerinin çekirdeğinde bulunur (92).

Genel olarak TTF-1, Tg ve kalsitonin negatiftirler (130). Bir başka tiroid belirteci olan PAX ise tüm vakaların yaklaşık yarısında bulunur (106). P53'ün diffüz ekspresyonu vardır (130). Paucicellular varyant dışında, çoğu ATK tümör ilişkili makrofajlar ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücrelerle yoğun bir şekilde infiltratır (118, 119). Anaplastik tiroid kanser hücreleri ayrıca yüksek oranda PD-L1 eksprese ederler (120). Pozitif sitokeratin ekspresyonu ATK'nin epitelyal doğasını desteklerken, negatif olması tanıyı

dışlattırılmaz (106). Özellikle işsi hücrelerde olmak üzere, Vimentin de ekspres edilebilir (94).

## Klinik Prezantasyon

Anaplastik tiroid kanserli hastalar genellikle hızlı büyüyen boyun kitlesi ile başvururlar (94). Kitlenin boyutunun çalışmalarda 3 ile 20 cm arasında değiştiği ve hacminin genellikle 1 hafta içinde ikiye katlandığı saptanmıştır (92). Semptomlar genellikle boyun damarları, özefagus veya trakea gibi lokal yapıların basısı ile ilişkilidir (94).

En sık görülen klinik prezantasyonları; %86'da (%46-%100) (131), alttaki yapılara fikse olan, hızlı büyüyen, ağrılı, sert boyun ön alt kesiminde kitle (106), trakea ve özefagus üzerindeki kitle etkisi nedeni ile bası semptomlarına bağlı olarak; hastaların %38'de (%1-58) yutma güçlüğü, %33'de (%16-58) ses kısıklığı, %27'de (%4-44) nefes darlığıdır (131). Daha az görülen semptomlar; %16'da (%9-32) ağrı, %10'da öksürük, %10'da hemoptizi (tümörün trakea içerisine uzandığına işaret edebilir) (3), %8'de (%5-12) vena kava superior sendromu'dur (131). Rejyonel lenf nodu metastazı ve vokal kord paralizisi sırasıyla %40 ve %30'a varan oranlarda bildirilmiştir (106). Bitişik reküren laringeal sinirin invazyonuna bağlı olarak tek taraflı vokal kord felcine bağlı ses kısıklığı yanısıra bazen de lokal invazyon ve trakeanın basısından kaynaklanan hava yolu rahatsızlığına neden olan stridor da görülebilmektedir (94, 126).

Sistemik semptomlar arasında, anoreksi, kilo kaybı, ve pulmoner metastaz ile solunum yetmezliği bulunabilmektedir (92).

Hastalarda sıklıkla önceden guatr ve yaklaşık yarısında geçmişte DTK hikayesi olabilir (94, 125). Bazen de, DTK olarak bilinen bir hastanın cerrahi patoloji spesmeninde insidental olarak ATK saptanabilmektedir (132, 133).

Hastalar beyin metastazı veya uzak metastaza ait semptomlarla başvurabilirler (134). Tanı anında hastaların %20-50'sinde uzak metastaz bulunur ve hastaların yaklaşık %25'i hastalıklarının seyri sırasında metastaz geliştirebilirler (92, 93). Uzak metastazlar sıklıkla (medyan yüzde); akciğer (%37.2), mediasten (%25), karaciğer (%10.1), kemik (%6.4), böbrekler (%5.3), kalp ve adrenal (%5.2) ve beyinde (%4.4) görülmektedir (131).

Ölüm nedenleri; %51.5 (%12-68) uzak metastazlar, %23.7 (%5-37) lokal komplikasyonlar, %26.2 (%25-51) her ikisi olarak bildirilmiştir (131). Çoğu çalışmada uzak metastaz mortaliteyi kuvvetli olarak öngörürken, cerrahinin yaygınlığının büyük olması ve yüksek doz radyoterapi uzun sağkalımı öngörür. Daha az öngörücü faktörler hastanın yaşı, cinsiyeti, ve kombinasyon tedavileridir (ancak agresif çok yönlü tedaviyi kullanan son çalışmalar umut vericidir) (135).

## Tanısal Değerlendirme

Modern tedavilere rağmen, ATK halen en kötü prognoza sahip malignitelerden biri olan son derece agresif bir hastalıktır (112). Prognozunun kötü olmasına rağmen, seçilmiş vakalarda gross total rezeksiyon ile birlikte kemoterapi/hedefe yönelik tedavi ve radyoterapi kombinasyonu ile sağkalımda iyileşme sağlanabilmektedir (112). Hızlı büyüyen bir tiroid kitlesi ile karşılaşıldığında öncelikle endişe edilmesi gereken durumlardan biri ATK'dir. İlk değerlendirme, hastanın klinik değerlendirmesini, laboratuvar testlerini ve görüntülemeyi içermelidir (125).

Klinik olarak, hastanın havayolu veya özefagal obstrüksiyonu veya bu riske sahip olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca, nefes darlığı, kemik ağrısı, veya yeni başlayan baş ağrısı ve diğer nörolojik semptomlar gibi metastatik hastalığı düşündürülen bulguların olup olmadığı da sorgulanmalıdır (125). Standart laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, kapsamlı metabolik profil ve tiroid fonksiyonlarını içermelidir (125). Uygun ve kapsamlı görüntüleme lezyonun lokalizasyonu ve yaygınlığı, çevre yapılar ile olan ilişkisini belirlemek açısından önemlidir.

Tiroid orjinli boyun kitlesini değerlendirmek için tercih edilen ilk teknik ultrasonografidir (112). Boyundaki primer lezyonun ultrasonografisi ile incelenmesinde ATK genellikle malign lezyonu düşündürülen lokal invazyon ile birlikte hipoekoik, heterojen, internal kalsifikasyonlar içerebilen ve kanlanması olan düzensiz bir yapı şeklindedir (94, 106, 112). Ultrasonografi, ayrıca, hızlı tanı için perkütan biyopsiye rehberlik etmek için de yararlıdır (112).



Hızlı büyüyen boyun kitlesi olan hastalara ve ATK'de görüldüğü gibi ses kısıklığı, yutma güçlüğüne içeren semptomları olan hastalara sıklıkla ilk değerlendirmede ultrasonografi yanısıra kontrastlı boyun BT de yapılmaktadır (112). Anaplastik tiroid kanseri BT'de genellikle iskelet kasına göre rölaf olarak büyük izodens veya hafif hiperdens kitle şeklinde görülmektedir. Kalsifikasyon ve nekroz sıklıkla bulunur ve yaygındır (106). Anaplastik tiroid kanserinin tipik BT görüntüleri; tiroidin her iki lobunu da kaplayan sınırları düzensiz büyük nekrotik bir kitle, ekstratiroidal yayılım ve lokal invazyondur. Bu görüntüleme özellikleri DTK'de sık değildir ve yüksek dereceli tiroid kanseri şüphesini artırmaktadır (az diferansiye veya anaplastik) (112). Diferansiye tiroid kanseri BT'de sıklıkla solid, homojen kitle olarak görülür (112). Kalsifikasyonlar hem PTC'de (%32) hem de ATK'de görülebilir (136). Ayrıca ATK'nin metastatik lenfodenapatisi sıklıkla nekrotik iken, DTK'ninki homojendir ve solid veya kistik olabilir (112). Tiroid lenfoması da tipik olarak boynun ön tarafında hızlı büyüyen kitle olarak prezente olur, ve kitle etkilerinin semptomları ATK'e benzer (112). Lenfomanın ATK'den ayırımı hem prognoz hem de tedavi uygulaması açısından önemlidir. Ishikawa ve arkadaşları (137) BT'de primer tiroid lenfomasını ATK'den ayırt eden 3 özellik tanımlamışlardır. Bunlar; kalsifikasyon ve nekrozun varlığı veya yokluğu ve heterojen veya homojen atenuasyon'u içermektedir (136, 137). Anaplastik tiroid kanseri kalsifikasyon ve nekroz içerir ve heterojen atenuasyona sahiptir. Tiroid lenfoması ise tersine, kalsifikasyon veya nekroz olmaksızın homojen bir yapıya sahiptir (137).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle özefagus, trakea ve karotis damarında tümör yayılımını en iyi şekilde değerlendirmek için yararlı olabilmektedir (106). Ayrıca ATK'nin beyin metastaz riski nedeni ile başlangıç evrelemede beyin metastazını dışlamak için beyin MRG'i önerilmektedir (102).

Sınırlı preoperatif görüntülemeye sahip DTK'den farklı olarak, tümörün rezektabl olup olmadığını veya uzak metastazların (akciğer, mediasten, karaciğer, kemik, böbrekler, kalp, adrenal bezler ve beyin) olup olmadığını saptamak için

ATK'li hastalar için kapsamlı görüntüleme gereklidir (94, 124). Preoperatif görüntülemenin sıklıkla boyun ultrasonografisi ile sınırlı olduğu DTK'den farklı olarak, ATK'li hastalar <sup>18</sup>Florodeoksiglukoz PET (<sup>18</sup>FDG-PET)/BT ile taranmalıdır (125). Bu tümörler hem GLUT1 hem de GLUT 3 glukoz taşıyıcılarının artmış ekspresyonuna sahiptirler ve PET'in BT'nin kesitsel görüntülemesine eklenmesi metastatik lezyonların saptanmasını artırmakta ve sıklıkla hem evrelemeyi hem de takiben yönetimi değiştirebilmektedir (125). PET taramasının olmadığı durumlarda evreleme için boyun, göğüs, abdomen ve pelvis'in BT taraması önerilmektedir (94).

Anaplastik tiroid kanserinin doğru tanısı, vakaların %84'de ince iğne aspirasyonu ile sağlanabilmektedir (112). Ancak yaygın nekroz durumlarında bazen sonuç alınamayabilir. Bu durumda ve de moleküler test için yeterli doku sağlamak için kalın iğne biyopsisi tercih edilmektedir (93, 102). Moleküler testler son zamanlarda ATK'de kritik bir önem kazanmıştır. Bu durumun nedeni, BASKET çalışmasında BRAF-mutasyonlu ATK'de BRAF/MEK inhibitör kombinasyonu (Dabrafenib/Trametinib) ile çok yüksek başlangıç cevap oranlarının alınmasıdır (112). Anaplastik karsinomunun sitolojik bulguları; belirgin atipik hücrelerden oluşan tek hücreli ve fokal kümelerle birlikte son derece hücresel yapı, tümör ve tutulmamış tiroid hücrelerinden oluşan bifazik popülasyon, belirgin mitotik figürler, nekroz ve inflamatuvar hücreleri içerebilmektedir (106). Tiroglobulin'in değerli bir tümör belirteci olduğu DTK'nin aksine ATK ile ilişkili spesifik bir tümör belirteci yoktur. Eğer DTK tümör bileşeni ile birlikte değilse genellikle ATK'de Tg boyaması negatiftir (94).

Sonuç olarak, ATK'nin yukarıda bahsedilen görüntüleme özelliklerinin farkında olunması, radyografik olarak iyi diferansiye tiroid karsinomu veya tiroid lenfomasından ayırımı destekler ve potansiyel olarak tanıyı hızlandırır (112). Bu görüntüleme özelliklerini bilmek, ince iğne aspirasyon biyopsisi veya kalın iğne biyopsisi ile ilk doku tanısı yaklaşımına, eğer uygunsa cerrahi rezeksiyonunu değerlendirmeye ve prognozu saptamaya rehberlik etmeye yardımcı olacaktır (112).

## Evreleme

Uluslararası Kanser Savaş Komitesi (International Union Against Cancer Committee) (UICC) ve AJCC TNM evrelemesi, prognoz ve sağkalımı öngörmedeki gücü nedeni ile en çok kullanılan kanser evreleme sistemidir (138). Ayrıca literatürdeki kanıt düzeyine göre periyodik olarak güncellenen tek sınıflama sistemidir (139). Bu sistem diğer kanser türlerinde olduğu gibi, tiroid kanserlerinde de en sık kullanılan sınıflama sistemi olmuştur (140).

2016 yılında AJCC 2009'dan beri kullanılan 7. baskı yerine AJCC/TNM kanser evreleme sisteminin 8. baskısını yayınlamıştır (141). T,N,M değişkenlerinin önemi evrelerdeki grupların (evre I-IV) ilk 6 baskıda 'anatomik evreleme' den 7. baskıda 'anatomik evre ve prognostik gruplar' ve 8. baskıda 'prognostik evre grupları' olarak isimlendirilmesi ile anlaşılabilir. Bu nedenle, 8. baskıya göre uygun evreleme; hastanın özgeçmişi, görüntüleme, intraoperatif bulgular ve patolojik verilerle desteklenen ayrıca fizik muayene bulgularına dayanan çok çeşitli bilgilerin entegrasyonunu gerektirmektedir (141). 8. baskı diferansiye ve anaplastik tiroid kanseri evrelemesi için T, N ve M kategorileri için aynı tanımları kullanmaktadır (141, 142). TX, T0, T1a, T1b ve T2 kategori tanımlamaları 7. baskıya göre değişiklik göstermemiştir. 8. Baskıda T kategorisindeki en önemli değişiklik T3 kategorisindedir. 7. baskıda T3 kategorisi, en büyük çapı 4 cm'nin üzerinde olan tiroide sınırlı herhangi bir tümör veya sternotiroid veya peritiroidal yumuşak dokuya yayılımı olan olarak tanımlanan minimal ekstratiroidal yayılımı olan herhangi bir boyutdaki tümörlerdir (142). Bu tanımlama, 45 yaşından büyük birçok hastanın sadece mikroskopik minimal ekstratiroidal yayılımın varlığına dayanan evre III hastalık olarak sınıflandırılmasına yol açmıştır. 8. baskıda T3 kategorisi iki alt gruba ayrılmıştır; T3a, tiroide sınırlı 4 cm'nin üzerindeki tümörler ve T3b sadece strap kaslarına (strenohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kasları) yayılımı olan büyük ekstratiroidal yayılımı olan tümörler olarak tanımlanmıştır. Bu değişiklik nedeni ile minör ekstratiroidal yayılım sadece histolojik incelemede tanımlanmış ve artık T kategorisinden çıkartılmıştır (141).

Yedinci baskıda reyonel lenf nodları N0 (reyonel lenf nodu metastazı yok), N1a (pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal ve Delfian lenf nodlarını içeren seviye VI'a metastaz) veya N1b (servikal lenf nodu seviye I, II, III, IV, V'de tek taraf, çift taraf veya karşı taraf lenf nodlarına veya retrofaringeal veya seviye VII'de üst mediastinal lenf nodlarına metastaz) olarak sınıflandırılmıştır (142). Sekizinci baskıda N1a ve N1b kategorilerinin tanımları, üst mediastinal lenf nodları (servikal seviye 7)'nın N1a (santral boyun) kategorisinde değerlendirilmesi dışında, büyük oranda değişmemiştir (141).

Sekizinci baskıdaki M kategori tanımlamaları önceki baskılarla aynıdır. Uzak metastaz bulgusu olmayan hastalar M0, uzak metastazı olanlar M1 hastalık olarak sınıflandırılırlar (141).

Yedinci baskıda olduğu gibi, sekizinci baskıda da tüm anaplastik kanserler evre 4 olarak tanımlanmaktadır (141). Primer tümörler daima T4 olarak sınıflandırılırlar. Evre IVA hastalıkta, tümörler intratiroidaldır (T4a) ve lenf nodu tutulumu veya uzak metastaz yoktur (sırasıyla N0 ve M0). Evre IVA rezektabl hastalık olarak düşünülür (112). Evre IVB hastalıkta, gross ekstratiroidal yayılımı veya boyunda lenf nodu tutulumu mevcuttur (94). Lokal invazyonun yayılımına bağlı olarak rezektabl olabilir veya olmayabilir (112). Evre IVC hastalıkta, uzak metastaz vardır (herhangi bir T, herhangi bir N, M1) (102).

Hastalığın seyrini analiz eden ve ATK'de prognostik faktörleri tanımlamayı hedefleyen çok sayıda retrospektif çalışma genel sağkalımın haftalar ile bir kaç yıl arasında değiştiğini bildirmiştir (133, 143, 144). Bu durum, ATK'nin çoğu vakada fatal omasına rağmen, risk sınıflandırmasının yararlı olabileceğini göstermektedir. Bu da, bakım desteği uygulanacak hastalar ile daha agresif tedavinin uygulanacağı hastaların ayırt edilmesine izin vermektedir (145). Terapötik kararlar ve prognostik beklentiler hem doğru evreleme ile sağlanır hem de sağlık ekibinin hastaya tüm seçenekleri açıklamak için gerekli bilgileri sağlar (124).

Retrospektif çok merkezli çalışmalar ATK sağkalımının evre bağımlı olduğunu göstermiştir (134, 146). 2003-2008 yılları arasında tanı alan 699 ATK'li hastayı kapsayan bir çalışmada,

sağkalım, tedavi yaklaşımından bağımsız olarak, evre IVA hastalarda 9 ay, evre IVB hastalarda 4.8 ay ve evre IVC hastalarda 3 ay bulunmuştur (146).

## Etyoloji-Risk Faktörleri

Önceden var olan veya ailede guatr öyküsü ve daha önce tespit edilmemiş uzun süreli tiroid kanserleri ATK için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (147). Bunun dışındaki risk faktörleri 65 yaş üzeri, göğüs veya boyuna radyasyon maruziyeti öyküsüdür (92). Guatr gibi daha önce benign tiroid hastalığı veya DTK olup ATK geliştiren hastaların daha iyi prognoza sahip olup olmadığı tartışmalıdır. 1989-2009 yılları arasında 17 Hollanda hastanesindeki ATK tanısı alan hastaların verilerini analiz eden retrospektif bir çalışmada, 94 hastanın 29'da daha önceden guatr (n=21) veya DTK (n=8) saptanmış. Ancak, daha önceden guatr veya DTK olan hastaların genel sağkalımı (55 gün) daha önceden bilinen tiroid hastalığı olmayanlarla karşılaştırıldığında (56 gün) benzer bulunmuştur (148).

Daha önce bahsedildiği gibi ATK de novo veya DTK'nin dediferansiyasyonu ile ortaya çıkmaktadır (112, 113). Farklılaşmış kanserden farklılaşmamış kansere doğru geçişde TP53 gen inaktivasyonu rol oynamaktadır (108). Sitogenetik sıklıkla kompleksdir ve kromozomal değişikliklerin (sayısal veya yapısal) ilerleyici birikimi söz konusudur. En sık görülen mutasyonlar TP53'de (nükleer ekspresyon), yer almakla birlikte, BRAF V600E, RAS, PIK3A ve PTEN'in her biri %10-20 aralığında bulunabilmektedir (107).

## Ayrııcı Tanı

Anaplastik tiroid kanserinin histolojik özellikleri değişken olduğu ve farklılaşmanın immünohistokimyasal belirteçleri (Tg ve TTF1) sıklıkla kayb olduğu için, ayrııcı tanısı çok geniş olabilmektedir (92).

Hızlı büyüyen boyun kitlelerinin ayrııcı tanısı, PDTTC, ATK, primer tiroid lenfoması ve sarkomu gibi agresif tiroid kanserlerini içermektedir (94, 106). Ayrıca tiroidin primer squamöz hücreli kanseri, tiroide metastatik hastalık ve MTK da ayrııcı tanıda yer almaktadır (94, 106). Az diferansiye üst

solunum ve sindirim sistemi kanserlerinden kaynaklanan metastatik adenopatiler hızlı büyüyen boyun kitlesi ile ortaya çıkabilirler (94). Bunların dışında ATK nadir paternleri olan (squamos metaplazi ve fasiitis benzeri stroması olan) iyi diferansiye tiroid kanserleri, Riedel tiroiditi (anaplastik tiroid kanserinin pausiselüler varyantını taklit eder) ile de karışabilmektedir (92). Kanlanmaları nedeni ile yanlışlıkla anjiosarkom olarak tanımlanabilirler (123). Tedavileri farklı olduğu için, bu olasılıkları hızlı bir şekilde ayırt etmek önemlidir. Bu nedenle, tanı için yeterli bir biyopsi gereklidir. İlk başvuru sırasında bu tümörleri hızlıca ayırt edebilmek için patolog da çok önemli bir role sahiptir (94).

Doğru tanıya ulaşmada immünohistokimyasal belirteçler çok yararlı olabilir (124, 125). Çünkü pansitokeratin ve P53 genellikle pozitifdir, oysa kalsitonin ve Tg negatiftir (124). Daha uzun sağkalımı destekleyecek histolojik özellikler "önceden var olan tümör varlığı, epitelyal büyüme, squamöz hücreli karsinom komponenti, nötrofilik ve lenfositik infiltrasyonun olmaması"nı içermektedir (125).

Az diferansiye tiroid kanserleri yıllarca tartışmalı bir tanı olarak kabul edilmiştir (92). Birçok otör, hem morfoloji hem hücresel açıdan iyi-diferansiye karsinom ile ATK arasında köprü olarak düşünülen PDTTC'nin tanı kriterlerindeki geniş çaplı değişiklikleri vurgulamıştır (92). Az diferansiye tiroid kanseri için tekrarlanabilir tanı kriterleri sağlamak üzere fikir birliğine varmak için bir grup deneyimli tiroid patoloğu Turin önerisini yayınlamıştır (14). Bu ortak görüşde, PDTTC follikül epitel hücrelerinden köken alan solid, trabeküler veya insüler büyüme paternini içeren spesifik özelliklikleri olan, PTC'nin konvansiyonel nükleer özelliklerinin olmadığı, sarmal çekirdek, mitotik aktivite (10 büyük büyütme alanında 3 veya daha fazla mitoz) veya nekroz gibi ek özelliklerin olduğu tümör olarak tanımlanmıştır. Anaplastik tiroid kanseri ile karşılaştırıldığında PDTTC'leri daha homojen bir hücre popülasyonuna sahiptirler ve önemli oranda pleomorfizm veya belirgin çekirdek atipisi yokluğu söz konusudur (92). Ayrıca, PDTTC'de nekroz genellikle daha az belirgindir ve ATK'deki homojen yayılım ile karşılaştırıldığında esas olarak fokal alanlarda

bulunmaktadır (92). İmmünohistokimyasal boyama paterni iyi-diferansiye tümörlerden PDTC aracılığıyla ATK'ye doğru devam eden sürecin teorisini desteklemektedir (92). Keratinler, Tg ve TTF1 iyi-diferansiye kanserlerde kuvvetli ekspres edilirlenken, genellikle PDTC'de daha az ekspres edilirlen. Anaplastik tiroid kanserinde ise hem Tg hem de TTF1 kaybolmuştur, keratinler sadece fokal ve zayıf ekspres edilirlen (92). Anaplastik tiroid kanserini PDTC'den ayırt edebilecek özellikler zaman zaman çok az olabilmektedir (94). İnce iğne aspiratları genellikle değişik biçimli ve nötrofil gibi akut inflamatuvar hücreler ile karışık olan hücrelerden oluşur. Patolojik örnekler ATK şüphesini artıran nekroz ve sık mitotik figürlerle birlikte hücresel debris sahiptirlen (94). Anaplastik tiroid kanseri diğer kötü diferansiye kanserlerden neredeyse hiç ayırt edilemeyebilir. Ancak pozitif PAX-8 immünohistokimyasal boyama ayırt edici bir özelliktir (94).

Genellikle hastanın klinik hikayesi (çoğunlukla önceden var olan bir malignite) neoplastik kitlenin anatomik bölgesinin kesin bilgisi ve immünohistokimyasal boyama ayırıcı tanı yapmak için yararlı bilgiler sağlar (92). Örneğin, melanomalar S-100, homatropine metilbromid-45, HMB-45 ve Melan-A için pozitifdirler, oysaki, lenfomalar tipik olarak lökosit ortak antijen (leukocyte common antigen) (LCA) ve diğer spesifik belirteçleri ekspres ederler (92).

## Prognoz

En önemli prognostik faktörler; yaş, cinsiyet, lokal tümör yayılımı (T) ve uzak metastaz (M) varlığıdır (149). Kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet, 60 yaş üzeri ve ekstratiroidal tümör tutulumunu içermektedir. Tersine; küçük (<5 cm veya intratiroidal) tümörleri olan genç kadın hasta (<65 yaş) ve uzak metastazı olmayanlar daha iyi prognoz sahiptirlen (97, 149, 150).

2001'de Sugitani ve arkadaşları ATK'li hastalarda bulunan 4 olumsuz prognostik faktöre dayanarak bir "prognostik indeks" (PI) geliştirmişlerdir (151). Bu faktörler; 1-akut semptomlar (disfoni, disfaji, dispne ve tümörün 1 aydan kısa sürede hızlı büyümesi gibi ciddi komplikasyonların süresi); 2- lökositoz (beyaz küre sayısının

$\geq 10.000\text{mm}^3$ ); 3- tümör boyutunun  $>5$  cm, ve 4- uzak metastazı içermektedir. Çalışmada, PI'i  $\leq 1$  olan hastaların sağkalım oranları 6 ayda %62 saptanırken PI $\geq 3$  olan hastaların hiçbiri 6 aydan uzun süre yaşamamıştır. PI'i 4 olan tüm hastalar 3 ay içerisinde ölmüşlerdir. Prognostik indeksi  $\leq 1$  olan hastalara multimodal tedaviyi, PI'i  $\geq 3$  olan hastalar için ise yaşam kalitesi (Quality of life) (QOL)'ni sağlamak için agresif tedaviden kaçınmayı önermişlerdir.

Orita ve arkadaşları daha sonra bu PI'in geçerliliğini ve terapötik stratejisini 74 ATK'li hastada prospektik olarak değerlendirmişlerdir. 6-aylık sağkalım oranları PI'i  $\leq 1$  olan ve  $\geq 3$  olan ATK'li hastalarda sırasıyla %72 ve %12 bulunmuştur. Prognostik indeksi  $\leq 1.1$  olan hastalar daha önceki çalışmadaki hastalara göre daha fazla çok yönlü tedavi almışlar ve daha iyi sağkalım göstermişlerdir. Prognostik indeksin prognozu belirlemede ve hastalar için uygun tedavi stratejisini seçerken yararlı bir araç olduğu sonucuna varmışlardır (152).

## Tedavi/Yönetim

Anaplastik tiroid kanseri hızlı tedavi edilmediği takdirde yaşamı tehdit etme potansiyeli olan onkolojik bir acil durum olarak kabul edilmektedir (94). Anaplastik tiroid kanserinin hızlı başlangıcı ve ilerlemesi hastaya önerilebilecek tedavi seçenekleri ile ilgili fikir birliğine hızlıca ulaşabilmek için endokrin patolog, baş-boyun cerrahı, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve endokrinologdan oluşan deneyimli multisipliner bir ekip tarafından kapsamlı ve hızlı bir değerlendirmeyi gerektirmektedir (92, 94). Anaplastik tiroid kanserli hastaların çoğu, boyun tümörü tedavisiz bırakıldığı takdirde asfiksiden ölmektedir (94). Kanada popülasyonuna dayalı bir çalışmada referedilmeyen 13 hastanın 11'inin 1 ay içinde öldüğü ve median sağkalımın 6 gün olduğu gösterilmiştir. Avrupa'dan bir hasta kohortunda da tedavisiz benzer sonuçlar görülmüştür (153).

Başlangıç değerlendirmesi; hikaye ve semptomların dikkatlice değerlendirilmesini, larinks, ve trakea'nı değerlendirilmesi için endoskopik incelemeyi, fizik muayeneyi ve görüntüleme yolu ile anatomik evrelemeyi içermelidir. Hastanın klinik durumu ve mevcut olan uygun tedavi yolları ile

ilgili durum multidisipliner ekip arasında ayrıntılı olarak tartışılmalı ve tanımlanmalıdır (94). Hasta ve ailesi ile kötü doğal seyir, prognoz ve her hasta için tedavi hedefleri ile ilişkili olarak onları da sürece katacak şekilde tartışılmalıdır. Tedavi hedeflerinin kişiselleştirilmesi tedavi kararı verilmesi ve planlanmasında önemlidir, çünkü, ATK'de tüm terapötik kararlar hastalığın riskleri ve tedavinin riskleri arasındaki kazanımları içermektedir (94).

2012'de yayınlanan Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association) (ATA) rehberine göre (102), uygun tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve/veya kemoterapiyi içermektedir. Bu tedavi modaliteleri hem lokal hem de sistemik hastalığın kontrolü için kombine edilmelidir (92). Cerrahi rezeksiyon ve radyosentitif tedavi ile kombine adjuvan kemoterapiyi içeren yoğun ve çok yönlü bir yaklaşım, bölgesel sınırlı ATK'li bazı hastalarda lokal kontrolü ve sağkalımı iyileştirebilmektedir (92). Ancak bu konvansiyonel çok yönlü yaklaşımın ilerlemiş, metastatik ATK'li hastalarda (evre IVC) etkisiz olduğu gösterilmiştir (154, 155). Bu hastalar, özellikle de zayıf ve yaşlı hastalar, klinik yönetimde ağrıyı hafifleten ve yaşam kalitesini iyileştiren palyatif bakımdan daha fazla fayda görmektedirler (92, 102).

## Cerrahi

Anaplastik tiroid kanserinde cerrahi girişimin üç temel rolü vardır (125, 156). Birincisi hastalığın tanısı ince iğne aspirasyonu veya kalın iğne biyopsisi ile kesin olarak konulmadığı takdirde kesin bir doku örneği elde etmek için cerrahinin seçilebilmesidir (125). Hastayı artmış hava yolu yetmezliği riskine sokmamak ve diğer tedavilerin başlamasının gereksiz gecikmesine neden olmak için biyopsinin yapılacağı alanın iyi belirlenmesi önemlidir. Tümörün en yüzeysel ve en erişilebilir kısmı seçilmelidir. İstmus bu konuda en iyi yer olabileceği gibi istmektomi hava yolunun potansiyel korunmasına da katkı sağlayabilir (125).

Anaplastik tiroid kanserinde cerrahinin ikinci rolü hava yolunun korunması veya sağlanmasıdır (125, 156). Belirtildiği gibi, istmektomi sadece tanının değerlendirilmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda eğer tümör hava yoluna yayılmışsa ön trakeal duvarın dekompresyonunda da yararlı olabilir. Anaplastik tiroid kanseri

tarafından kaplanmış olan hava yolunu stabilize etmek için nadiren trakeotomi gerekebilmektedir (125).

Son olarak, cerrahi (lenf nodu diseksiyonu ile birlikte veya diseksiyon olmaksızın tiroidektomi) evre IVA ve IVB'li bazı hastaların yönetiminde terapötik rol oynayabilir. Cerrahinin hedefi sınırlı negatif R0 rezeksiyondur (123, 125). Ancak komplet rezeksiyon, sıklıkla tümör boyutu, ekstra organ yayılımı ve lokal invazyon nedeni ile zordur (123). Total larinjektomi, özefajektomi veya mediastinal trakeotomi gibi cerrahi girişimler önerilmemektedir. Bunun nedeni de hem sağ kalımı artırmamaları, hem de yaşam kalitesi üzerinde negatif yönde etkili olabilmeleridir (125).

Cerrahi tedavi, uygun olduğunda, tümörün tamamen makroskopik rezeksiyonunu ve mikroskopik olarak rezeksiyon sınırlarını sağlamak için uygulanmalıdır (92). Bazı klinik vaka raporlarında komplet rezeksiyon iyi bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (157, 158). Maalesef, çoğu hasta tanı anında yaygın hastalığa sahip olduğu için, ATK'li hastaların büyük bir kısmı inoperabl'dir veya sadece palyatif olarak opere olabilmektedirler (91). Cerrahi için hastaların seçimi sonuçlar üzerinde etki ederek seçim yanlılığına neden olmaktadır (91). Güncel rehberler eğer R0 (mikroskopik negatif rezeksiyon) veya R1 (gros negatif, mikroskopik pozitif rezeksiyon) rezeksiyon sağlanabilirse total tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonunu önermektedir (102).

Anaplastik tiroid kanserli hastaların yaklaşık %20'sinde eş zamanlı DTK vardır, ve kombine adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulansın veya uygulanmasın komplet cerrahi rezeksiyon DFS ve OS'de iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (105, 159). Haigh ve arkadaşları (160), potansiyel küratif rezeksiyon ile tedavi edilen hastalarda medyan sağkalımın 43 ay, palyatif rezeksiyon ile tedavi edilenlerde 3 ay olduğunu göstermişlerdir. Sadece kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda ise medyan sağkalımın 3.3. ay olduğunu ve palyatif rezeksiyon yapılanlardan anlamlı farklılık göstermediğini saptamışlardır. Küçük lezyonu olan (<6 cm), uzak metastazı olmayan genç hastalar (<65 yaş) radikal rezeksiyon için uygun olabilirler (160). Daha ileri hastalığı olanlarda (lezyonu >6 cm) cerrahi ve takiben kemoradyasyon

boğulmaya bağlı ölümü engelleyebilmektedir (100).

Çoğu tümör cerrahi ile tamamen çıkarılamayacak kadar ilerlemiştir, yine de, cerrahi küçültme (iyileştirici amaç olmaksızın hava yolundaki basıyı rahatlatmak için tümörün mümkün olduğunca fazla çıkartılması) özellikle diğer tedavilerle kombine edildiği zaman medyan sağkalım süresini iyileştirebilmektedir (102). Tümörün küçültülmesi kemoterapi veya radyasyon tedavisinin tüm tümör hücrelerini öldürme şansını artırabilmekte, semptomları rahatlatılabilmekte veya sağkalımı iyileştirebilmektedir. Endotrakeal lazer eksizyonu ve endotrakeal stent yerleştirilmesi gibi lokal tedaviler tümörün indüklediği bası veya intratrakeal invazyon nedeni ile olan lokal tıkanıklığı azaltmak için uygulanabilmektedir. Trakeostomi, hava yolu tıkanıklığı açısından risk altında olan ve lokal rezeksiyon yapılamayan hastalarda uygulanmaktadır (92).

Klinik pratikte, özellikle çoğu hastaya cerrahi sonrasında ATK tanısı konulduğu için hastalığın doğal seyri nedeni ile, cerrahi endikasyon sıklıkla bireyselleştirilmektedir. Örneğin, Amerika Ulusal Kanser Veri Tabanı (American National Cancer Database) (NCDB)'dan alınan veriler hastaların %40'a kadar varan oranda cerrahiden önce tanı almadığını göstermiştir (158).

Mevcut çalışmaların, ATK'de cerrahinin ne zaman ve ne ölçüde yapılması gerektiğini kesin olarak kanıtlamak için dizayn edilmediği ve hangi hastanın gerçek anlamda fayda göreceğinin bilinmediğinin farkında olunmalıdır (145). 2012 ATA rehberinde, ATK'li hastalarda cerrahi evre IVA ve IVB hastalarda ve büyük tümör rezeksiyonunun sağlanabileceği durumlarda önerilmektedir (102).

Amerika Ulusal Kanser Veri Tabanı çalışmasına dayanarak, cerrahi yapılmayan hastalar ile karşılaştırıldıklarında, herhangi bir tip cerrahi evre IVA (9.7 vs cerrahi yapılmayanlarda 3.0 ay) ve IVC hastalarda (3.4 ay vs cerrahi yapılmayanlarda 1.7 ay) daha uzun süreli genel sağkalım ile anlamlı ilişkili bulunmuş, evre IVB hastalarda ise anlamlı eğilimli bulunmuştur (4.2 ay vs cerrahi olmayanlarda 3.4 ay) (158). Bu çalışmada, ameliyatın kapsamı genel sağkalımı etkilememiştir.

Brignardello ve arkadaşları (161) ilerlemiş ATK'de (Evre IVB ve IVC'de) cerrahinin rolünü değerlendirdikleri bir yaklaşım uygulamışlardır.

Bu grup 1999-2012 yılları arasında tedavi edilen evre IVB ve IVC 55 hastayı retrospektif olarak analiz etmiştir. 24 evre IVB hastanın 17'i ve 31 evre IVC hastanın 24'ü cerrahiye uygun bulunmuştur. Diğer çalışmaların tersine, cerrahinin yaygınlığı belirtilmiş ve tiroidektomi ve terapötik santral ve lateral boyun diseksiyonlarına ek olarak sıklıkla yumuşak doku, sinir yapılarının rezeksiyonu ve vasküler rezeksiyon uygulanmıştır. Kırkbir hastanın 12 (%29)' de gross makroskopik tümör kalıntısı ile 'kısmi debulking' sağlanmış. Komplet tümör rezeksiyonu (R0) sadece 4 hastada sağlanmış ve mikroskopik tümör rezidüsü (R1) 5 hastada bildirilmiştir. Otörler, vital yapılarda (solunum-sindirim yolu, karotis arteri) minimal makroskopik tümör ile 'maksimal debulking' (n=20) bildirmişlerdir. Retrospektif veri analizi maksimal debulking'in hastalığın evresinden bağımsız olarak daha uzun süreli genel sağkalım (6.5 vs 1.5 ay) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Otörler, cerrahi sonrası tedavi radyoterapi ve bazı vakalarda kemoterapiyi içerecek şekilde heterojen olduğu için ve genel sağkalım analizi adjuvan tedavi ile ayarlanmadığı için karıştırıcı durumun göz ardı edilemeyeceğini belirtmişlerdir.

Bu hastalığın nadir olmasından dolayı, prospektif çalışmalardan ziyade çok sayıda retrospektif çalışmanın ve heterojen çok yönlü tedavilerin varlığı nedeni ile hangi hasta için hangi cerrahi yaklaşımın en yararlı olacağını belirlemek mümkün değildir (145). Genel olarak, mevcut literatürler, genel sağkalım anlamlı olarak artacağı için, net bir şekilde evre IVA hastalarda ve gross tümör rezeksiyonunun sağlanabildiğinde cerrahinin yapılabileceğini göstermektedir (158). Bu öneri, prospektif bir çalışma ile de açıkça desteklenmiştir. De Crevoisier ve arkadaşları çok değişkenli bir analizde, gross tümör rezeksiyonunun (R0 veya R1) daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (162). Kore'den yapılan retrospektif bir çalışmada, küratif amaçlı cerrahi - bu nedenle debulking işlemler dışlanmış- evre IVA ve IVB hastalarda daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuş ama evre IVC'de böyle bir ilişki bulunmamıştır (163). Kore'den yapılan başka bir çalışma, seçilmiş hastalar için cerrahi girişimin gerçekten uzamış sağkalım yararı ile sonuçlanabileceğini göstermiştir. Lee ve arkadaşları başlangıç R0/R1

rezeksiyonundan sonra hastaların başlangıç remisyona oranını %60.5 ve kür oranını %42 olarak bildirmişlerdir (164).

Cerrahi sonrasındaki morbidite ile ilgili detaylar azdır. Brignardello ve arkadaşları 55 hastanın 2'inde (%3.6) rekürren laringeal sinir zedelenmesi, 11'inde (%20) hipoparatiroidi, 2'inde (%3.6) trakeostomi ihtiyacı olduğunu, ve 1'inde de (%1.8) hemoraji saptamışlardır (161). Bu nedenle, deneyimli bir cerrah ile, cerrahi komplikasyonların tipi ve oranı diğer tiroid kanser cerrahilerinde gözlenen morbidite ile karşılaştırıldığında artmış gözükmemektedir (145).

Bazı otörler çıkarılabilir tümörü olan hastalarda, çıkarılabilir tümörü olmayan hastalara göre sağkalım sonuçlarının anlamlı daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (133, 160). Sugitani'nin çalışması 1-yıllık sağkalımın çıkarılabilir tümörlerde çıkarılamayan tümörlere göre anlamlı daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırasıyla %39 ve %10;  $p < 0.0001$ ), bu da cerrahi tedavinin ATK'de önemli rolü olduğunu göstermektedir (133). R0 (negatif cerrahi sınır), ve R1 (gros rezeksiyon, pozitif mikroskopik sınır) rezeksiyon lokal kontrolde ve sağkalımda önemli iyileşmeyle sonuçlanabilmektedir; ancak, bu çalışmaların çoğu yanlıdır. Çünkü retrospektifdirler ve hastalığın yayılımı ve adjuvan tedaviler gibi yanlı faktörleri kontrol etmek için randomize edilmemişlerdir (124, 165).

Sonuç olarak, hastalığın lokal yayılımı nedeni ile tümörün tamamen çıkartılması sıklıkla mümkün olmasa da, rezeksiyonun kalitesi sağkalım için önemli bir prognostik faktördür (106).

## Eksternal Radyasyon Tedavisi

Anaplastik tiroid kanserinin undiferansiye fenotipi ve sodyum-iyot simporterlerinin olmaması nedeni ile radyoaktif iyot (I-131) tedavisi etkisizdir (123). 2012 yılında yayınlanan ATA rehberinde tümördeki anaplastik komponent daha iyi-diferansiye tiroid kanserinin minör bir bileşeni olmadığı sürece ATK'nin başlangıç tedavisinde serum Tg ölçümü, RAI taraması veya tedavi önerilmemektedir. Ayrıca, nüks/progresyon kanıtı olmayan ATK'li hastalarda, 6-12 aylık takip periyodundan sonra orjinal tümörde iyi-diferansiye tiroid kanser bileşeni varsa RAI tedavisi düşünülmelidir (Kuvvetli öneri, kanıt düzeyi düşük)

(102). Eksternal radyasyon tedavisi ATK'de lokal kontrolün ve yaşam kalitesinin sağlanması için kullanılmaktadır .

Bu nedenle eksternal radyasyon tedavisi lokal kontrolün ve yaşam kalitesinin sağlanması için kullanılmaktadır (123, 166). Eksternal radyoterapinin (standart veya hiperfraksiyone), lokorejyonel komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı, ve lokal nüksün geciktirilmesinde yardımcı olabileceği gösterilmiştir (124, 155). Radyoterapi lokal hastalığın kontrolü ile ilgili önemli yararlar sağlasa da, çoğu hastada ölüm riskini azalttığı gösterilememiştir (92). Ancak cerrahi ve kemoterapi ile kombine edildiği zaman bazı hastalarda kısa-sürelili olan sağkalımı uzatabilmektedir (160). Hangi kümülatif dozlarda ve radyoterapi ile radyokemoterapi kombinasyonunun cerrahiden önce mi sonra mı yararlı olduğu net değildir (145). Kullanılan doz rejimleri vaka çalışmalarına, randomize olmayan çalışmalara ve merkezin deneyimine dayanmaktadır (123).

Kwon ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde (167), 1147'i hastayı içeren 17 retrospektif çalışma analiz edilmiştir. Bu çalışma, operasyon sonrası radyasyon tedavisinin rezeksiyon yapılan ATK'li hastalarda sadece cerrahi yapılanlarla karşılaştırıldığında sağkalımı anlamlı olarak iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, evre IVA ve IVB hastalarının operasyon sonrası radyoterapi tedavisinden sağkalım yararı gösterdiğini, ancak evre IVC hastalarının sağkalım yararı göstermediklerini saptamıştır.

Doksanbir hastalık bir seride, hastaların %95'i eksternal radyasyon tedavisi almış ve 3 yıllık genel sağkalım %11 saptanmıştır (159). Radyoterapiye tam cevap hastaların %40'da görülmüş ancak tedavi süresince %10'u lokal olarak progresyon göstermiştir. Radyasyon dozunun artması ile sağkalımda iyileşme olduğuna dair bir eğilim olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bilgileri mevcut 70 hastanın %36'da lokal relaps, %29'da uzak bölgelerde metastaz, %36'da hem lokal hem de uzak metastaz saptanmıştır. Bu çalışma, radyasyonun tek başına tam cevaba yol açabilmekle birlikte, uzun süreli lokal remisyona hala problem olarak kalabildiğini ve bu durum aşılsa bile uzak metastazların hemen daima ölümle sonuçlanabileceğini göstermektedir.

Radyasyonun tek başına etkisizliği hem yeni fraksiyone şemalarının hem de eş zamanlı kemoterapi rejimlerinin gelişmesine yol açmıştır (166). Anaplastik tiroid kanseri hızlı büyüdüğü için, hiperfraksiyone ve akselere radyasyon rejimleri kullanılmıştır ve bazen kemoterapi ve cerrahi rezeksiyon ile kombine edilmiştir (166).

Medyan 45-50 Gy radyasyon dozu ile hiperfraksiyone radyasyon rejimlerinin (total radyasyon dozu küçük dozlarla bölünür ve tedavi günde bir defadan fazla verilir) radikal rezeksiyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (92). Wang ve arkadaşları (168) 40 Gy'den fazla uygulandığı zaman bu teknik ile medyan sağkalımda 3.2 aydan 11.1 aya iyileşme olduğunu saptamışlardır. Rezeksiyon yapılmayan ATK'li hastaları içeren NCDB verilerinden 1288 hastanın analizi sağkalımın, >45 Gy üzerinde kümülatif doz radyoterapi alan hastalarda radyoterapi almayan veya 45 Gy'den az alan hastalara göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermiştir (169). Çin'den tek merkezli 60 ATK'li hastayı içeren bir başka çalışmada, 40 Gy ve üzerindeki dozlarda radyasyonun anlamlı daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (170). Ayrıca hiperfraksiyone rejimin toksisiteyi azalttığı ve normal dokunun korunmasını sağladığı gözükmektedir (92).

Tek merkezli Alman çalışması, 1989-2008 yılları arasında cerrahi, radyoterapi ve bazı vakalarda kemoterapi ile tedavi edilen 40 ATK'li hastanın verisini analiz etmiştir. 50 Gy veya üzeri kümülatif dozların daha iyi medyan sağkalım ile (10.5 vs 3 ay) ilişkili olduğunu göstermiştir (171).

Palyatif dozlar kötü performans durumu veya yaygın hastalığı olanlarda yaşam kalitesini artırmak için düşünülebilmektedir (124).

Son zamanlarda radyasyon ve fototermal tedaviyi birleştiren polietilen glikol kaplı [64Cu] CuS nanopartiküllerine dayanan tek platformlu dual tedavi geliştirilmiştir. Bu araştırma, prelinik fare modellerinde genel sağkalımda ümit verici düzelleme göstermiştir (123).

Anaplastik tiroid kanser hücrelerini sodyum iyot simporterlerini tekrar vererek radyoiodot tedavisine yeniden duyarlılaştırmak için girişimler yapılmıştır. Bununla ilgili yeni bir çalışma lineer polietilenimin (LPEI)'e ve polietilen glikol (PEG)'e

dayanan nanopartikül vektörlerini uygulayarak (poliplexes) ümit verici sonuçlar göstermiştir. Bu nanopartiküller EGFR ligandı gibi davranan sentetik peptid GE11'e bağlıdır. Bu nanopartiküllerin yüksek EGFR ekspresyonu olan ATK hücrelerinde sodyum iyot simporterlerini efektif olarak indüklediği saptanmıştır (172).

Papiller ve folliküler karsinomdan farklı olarak, ATK'de uzak metastaz geliştiren hastaların prognozu oldukça kötüdür (166). Kemik metastazlarının cerrahi rezeksiyonu lezyon tek olsa bile anlamlı patolojik kırık riski olana kadar yapılmamaktadır. Bu nedenle kemik metastazlarının palyasyonunda eksternal radyasyonunun önemli bir rolü vardır (166). Benzer olarak, beyin metastazı olan hastalarda, tüm beyin radyasyonu, tolere edemeyecek yaşlılar haricinde düşünülmelidir (166).

## Kemoterapi

Sistemik kemoterapi çoğu ATK'li hasta için gerekmektedir (98). Metastatik ATK'de en etkili sınıf ajanlar taksanlar (paklitaksel veya dosetaksel), antrasiklinler (doksorubisin) ve platinler (sisplatin veya karboplatin)'dir (92). Doksorubisin ATK'nin tedavisinde önemli bir ajan olmakla birlikte, ileri ATK'li hastalarda (evre IVB) tek başına kullanıldığında %20'den daha fazla bir cevap sağlayamadığı gösterilmiştir (92). Doksorubisin'in taksanlar ve/veya platinler ve/veya bleomisin ile kombine edildiği zaman tek başına uygulanmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir. Doksorubisin+Sisplatin tümör kitlesini küçültmede en etkili kombinasyon olarak gözükmektedir. Bu nedenle, bu kombinasyon yıllardır standart tedavi olmuştur (92). İlerlemiş hastalığı kontrol etmek için taksanların potansiyel faydası çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (173, 174). Paklitaksel tubulin'i hedefleyen bir kaç sitoiskelet ilaçlarından biridir (91). Tek başına etkili bir ajan olarak gözükmektedir (92). Bir Faz-II çalışmada, ATK'li 19 hastanın 10'u paklitaksele cevap vermiştir (cevap oranı %53); 1 hasta tam cevap, 9 hasta kısmi cevap vermiştir (173). Paklitaksel ATK'e karşı anlamlı etkisi olan bir ajan olarak gözükmeyle birlikte, hastalığın letalitesini değiştirmemektedir (173). Onoda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (175), ATK'li hastalarda Paklitaksel'in haftalık uygulanmasının



uygulanabilirliği ve etkinliği araştırılmıştır. Medyan genel sağkalım 6.7 ay ve 6 aylık sağkalım oranı %54 saptanmıştır. Değerlendirilebilen lezyonu olan hastaların hiçbirinde tam cevaba ulaşamamıştır. Hastaların %21'de kısmi cevap, %52'de stabil hastalık ve %19'da progresif hastalık görülmüştür. Otörler ATK'li hastalar için haftalık paklitaksel uygulamasının neoadjuvan dönemde klinik yararı olabileceğini belirtmişlerdir. Higashiyama ve arkadaşları (176) retrospektif olarak 13 hastada (9'u evre IVB, 4'ü evre IVC) haftalık Paklitaksel uygulaması ile bir komplet remisyon ile cevap oranını %31 olarak gözlemişlerdir. Evre IVB hastalarının genel sağkalımı KT almayanlardan daha iyi saptanmış ve ayrıca Paklitaksel dışındaki KT alanlardan da daha iyi saptanmıştır. Evre IVB hastalığı olan ATK'li hastalarda sağkalımı uzatmak için haftalık Paklitaksel uygulamasının yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Gemsitabin ve Vinorelbin gibi sitotoksik ajanların ATK hücre dizilerine karşı etki gösterdikleri saptanmıştır. Ancak bu ilaçlar ilerlemiş ATK'nin ilerleyişini kontrol etmedeki yetersizlikleri nedeni ile klinik uygulamaya ulaşamamışlardır (92).

Anaplastik tiroid kanserinde farklı kemoterapi rejimlerini karşılaştıran klinik çalışma azdır. Çok merkezli bir Alman çalışması 2000 ile 2015 yılları arasında tedavi edilen 100 ATK'li hastayı analiz etmiştir. Herhangi bir kemoterapi alan 56 hastada kemoterapi almayan hastalara göre genel sağkalım anlamlı daha iyi saptanmıştır (134).

1995'de Tiroid Cerrahisi Japon Derneği Granülosit-Koloni-Stimule Edici Faktörün (G-CSF) desteği ile Sisplatin, Doksorubisin, Etoposid ve Peplomisin'i içeren kombine kemoterapi rejimini yayınlamışlardır (177). Bu pilot çalışmada, ortalama yaşı 66 olan 17 ATK'li hasta her 3 haftada bir kombine tedavi almış. Endike olan hastalarda lokal radyasyon tedavisi eklenmiş. İleri hastalığı olup ölçülebilen hastalığı olan 10 hasta arasından, sadece 2 hasta 2-3 ay süren kısmi cevap göstermiştir. Yedi hastanın 6'sı cerrahiye adjuvan olarak aynı tedavi modalitesi ile tedavi edilmişler. Üçü 3-7 ay sonra progresif hastalık nedeni ile ölmüş ve diğer 3'ü 3-111 ay hayatta kalmıştır. G-CSF uygulamasına rağmen kemik iliği toksisitesi majör kısıtlayıcı faktör olarak bulunmuştur.

Anaplastik tiroid kanserindeki tümör-ilişkili makrofajlar (tumour associated macrophages) (TAMs) nedeni ile kemo-direnç sıklıkla görülmektedir (123). Tümör-ilişkili makrofajlar tümör hacminin %50'ni işgal ederler ve tümör progresyonunu sağlayan CSF-1/CSF-1R aksı aracılığıyla parakrin sinyalleri sağlarlar. Tümör-ilişkili makrofajlarda CSF-1/CSR-1R yolağının hedeflenmesi ile tümör hücrelerinin Paklitaksel'e duyarlılığının yeniden sağlandığı gösterilmiştir. Benzer olarak, JAK/STAT inhibitörleri de Paklitaksel dirençli tümörler de kullanılabilir (123). Tümörlerin mutasyonel durumuna dayanan bu tip terapötikler ATK'de terapötik direncin üstesinden gelmeye yardımcı olabilirler (123).

Kemoterapinin sağkalım zamanını uzatıp uzatmadığı ve prognozu iyileştirip iyileştirmediği halen tartışmalıdır (178). Teorik olarak, kemoterapi primer tümörün etrafındaki küçük metastatik alanları kontrol edebilir, tümör yayılımını azaltabilir, tümörü küçültürken tümör rezeksiyonunu artırabilir, radyoterapinin etkinliğini iyileştirebilir ve uzun süreli küratif etkiyi iyileştirebilir (178). Anaplastik tiroid kanserinin ilerleyişini azaltmak için kemoterapötik ajan veya ajanların kombinasyon tedavilerine rağmen, sistemik adjuvan kemoterapi klinik anlamlı sonuçlara henüz ulaşamamıştır(92). Bu nedenle, ATK'li hastalar için yeni tedavi yöntemlerine halen ihtiyaç vardır (92).

## Kemoterapi ve Radyoterapi ile Çok Yönlü Tedavi

Kemoterapi ve radyoterapinin kombine edilmesi ile ilgili ilk sonuçlardan biri Wallgren ve Norin tarafından yayınlanmıştır (179). Takip eden çalışmalar, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi kapsayan çoklu tedavinin daha az agresif yaklaşımlarla karşılaştırıldığında lokal tümör kontrolünü daha iyi sağladığını göstermiştir (94). İnce ve Fransadan yapılan önceki çalışmalar, çeşitli kemoterapi rejimleri, fraksiyone radyoterapi ve çeşitli tedavi modalitelerinin lokal tümör kontrolünü daha iyi sağladığını ancak uzak metastazın kontrolünün yetersizliği nedeni ile zayıf genel sağkalım sağladığını işaret etmektedir (94). Sitotoksik kemoterapi eksternal ışın radyoterapisinin, özellikle

IMRT'nin yanında kullanıldığı zaman daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (94).

Anaplastik tiroid kanserinin tedavisinde, dokunun radyasyon tedavisine duyarlılığını arttıracak standart bir ajan yoktur. Avrupa'dan yapılan ilk çalışmalar çoğunlukla kombine sitotoksik kemoterapiyi içermektedir (94). Daha sonra, Kim ve Leeper (180) ve diğerleri (181, 182) doksorubisin'i kullanan protokol geliştirmişlerdir (94). Ancak, son bir kaç yılda, taksan bazlı tedavilerin ATK tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (94). Günümüzde, otörler, radyoterapi ile eş zamanlı olarak, genellikle IMRT ile eş zamanlı haftalık uygulanan, dosetaksel ve doksorubisin veya karboplatin ve paklitaksel ile sitotoksik kemoterapiyi kullanırlar (94).

Radyoterapi yöntemleri ve planlama teknikleri yıllar içerisinde büyük oranda değişmiştir (94). Anaplastik tiroid kanserinin tedavisinde hiperf-raksiyone veya akselere radyoterapi uygulanmış ancak artmış toksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94). Ancak, lokal tümör kontrolü ile de ilişkili gözükmemektedir (94). Yıllar içerisinde hem popülasyon bazlı çalışmalar hem de tek merkezli çalışmalardan ATK'nin tedavisinde 40-45 Gy üzerindeki radyoterapi dozunun optimal olduğu net bir şekilde anlaşılmıştır (94). IMRT ve diğer daha uygun radyoterapötik yaklaşımların gelişi ile daha az toksisite ile daha yüksek lokalize dozlarla tam tümör hacminin kapsanması mümkün hale gelmiştir (94).

MSKCC analizinde, 1985-2010 yılları arasında tedavi alan 95 ATK'li hasta dahil edilmiş. Cerrahi, radyoterapi, ve/veya kemoterapi alan hastalarda 1-yıllık DSS %42, cerrahi olmayan veya sadece cerrahi olanlarda ise %6 bulunmuştur (113). Tersine, NCDB verisindeki 1998-2008 yılları arasında tanı alan 2742 ATK'li hastanın analizi sadece marjinal tedavi yararı olduğunu göstermiş: çok yönlü tedavi alanlarda medyan sağkalım oranı evre IVA hastalarda 11.2 ay, evre IVB hastalarda 9.9 ay ve evre IVC hastalarda ise 4.9 ay saptanmıştır (146).

Tercihen boyun ameliyatını takiben kombine kemo-radyasyon tedavisi, ATK'li hastaların olduğu çok sayıda küçük serilerde değerlendirilmiştir (91). Radyasyon tedavisine haftalık Dosetaksel eklenmesi lokal kontrolde yarar sağlamıştır,

ancak metastatik ilerlemeyi etkilememiştir ve kısa sağ kalım oranı ile ilişkili bulunmuştur (183). Yoğun modulasyonlu radyasyon tedavisi, haftalık Dosetaksel ile birlikte, küçük bir grupta hastalığı kontrol edebilmiştir. Komplet remisyona 2 hastada, kısmi remisyona 3 hastada, stabil hastalık 1 hastada saptanmıştır. Bu küçük kohortta medyan progresyon zamanı 154 gün bulunmuştur (183).

Japonyadan bir çalışmada, eksternal ışın radyasyonunun eş zamanlı düşük doz Sispatin, 5-FU ve Doksorubisin ile kombinasyonundan oluşan kemoradyoterapide ATK 6 aylık sağkalım oranı % 57 saptanmış, ve %33'ü 1 yıldan fazla yaşamıştır (184). Medyan sağkalım zamanı 11 ay (1-43 ay) bulunmuş. Kemoradyoterapi ile ilişkili toksisite için yan etkiler esas olarak 2. veya 3. derece bulunmuş. En sık yan etkiler 11 hastada gözlenen lökopenidir (%52) (91).

## Yeni Tedaviler

Anaplastik tiroid kanserinin ilerlemesini kontrol etmek için konvansiyonel kemoterapinin tek başına veya radyoterapi ile kombinasyonundaki ve sonuçlar üzerindeki yetersizliği, ayrıca ATK tümör biyolojisi ile ilgili bilgilerin giderek artması hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının araştırılmasına öncülük etmiştir (92, 145). Anaplastik tiroid kanserinde hücrel büyüme ve onkogenik transformasyonu sağlayan onkogenlerin aktivitesini bloke etmek için dizayn edilen yeni hedefe yönelik tedaviler günümüzde araştırılan en umut verici tedavi yöntemleridir (92).

## Hedefe Yönelik ve İmmünotedavi'leri İçeren Sistemik Tedaviler

Anaplastik tiroid kanseri için sistemik tedavilerde son bir kaç yılda önemli değişiklikler olmuştur (94). Taksan veya doksorubisin bazlı kemoterapiler kemoradyoterapide en sık kullanılan ajanlardır, ancak, metastatik hastalık için tek başına kullanıldıklarında etkinlikleri düşüktür ve cevap süreleri kısadır (94). Anaplastik tiroid kanserinin %40-50'si BRAF V600E somatik mutasyonu taşımaktadır (46). Subbiah ve arkadaşlarının (185), BRAF inhibitörü Dabrafenib ve MEK-inhibitörü Trametinib alan 16 ATK'li hastayı

içeren çalışmalarında, medyan genel sağkalıma ulaşamamış ve 1 yıllık sağkalımın %80 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya ve önceki melanomadaki kombinasyonda onayına dayanarak, FDA güvenli lokorejyonel tedavi seçenekleri olmayan ATK'li hastaların tedavisi için bu kombinasyonu onaylamıştır. Diğer kinaz inhibitörleri Lenvatinib ve Pazopanib'in ATK'li hastalarda bazı etkilerinin olduğu gösterilmiştir ve BRAF mutasyonunun olmadığı durumlarda veya bu ajanlarla başarısızlık sonrasında kurtarma tedavisi olarak düşünülebilmektedirler (94).

Preklinik ATK modellerinde immünoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir (94). Anaplastik tiroid kanserinde immün çalışmaların sonuçları ümit verici ancak sınırlıdır (94). Bu nedenle, bu ajanlar klinik çalışmaların kapsamı dışında henüz ATK'nin tedavisine dahil edilmemiştir. Preklinik çalışmalara (119, 120), vaka serilerine (94) ve Wirth ve arkadaşlarının (186) prospektif çalışmasının erken sonuçlarına (anti-PD1 monoklonal antikor olan spartalizumab'un faz I-II çalışması) dayanarak eğer klinik çalışma yoksa PD-1 inhibitörlerini düşünmek mantıklıdır.

### Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinazların normal hücrelerde çeşitli düzenleyici süreçlerde önemli rolleri vardır. Reseptör tirozin kinazlar (RTKs) transmembran sinyalinde rol alırken, sitoplazmik tirozin kinazlar hücre içi sinyalleri çekirdeğe iletirler (92). Reseptör tirozin kinazlara ligand bağlanması onların dimerizasyonunu, sitoplazmik domainlerinin otfosforilasyonunu ve tirozin kinaz aktivitesinin aktivasyonunu indükler. Tirozin kinazların anormal aktivasyonu, kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemlidir. Tirozin kinazların enzimatik etkisini bloke edebilen küçük moleküllü TKI kanser tedavisi için geliştirilmiş ve değerlendirilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörleri farklı mekanizmalar aracılığıyla etki gösterirler; tirozin kinaz domain'inin ATP bağlayan bölgesi ile yarışabilirler, veya aktif bölgenin dışında bir bölgeye bağlanarak allosterik tarzda fonksiyon yapabilirler ve proteinde konformasyonel değişikliği indükleyerek tirozin kinaz aktivitesini etkileyebilirler (92).

BRAFV600E mutasyonu, TP53 mutasyonları epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) ekspresyonunu, vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) salgılanmasını ve RAS-RAF-MAPK yolununun anormal aktivasyonunu artırır (46, 92, 115). Bu mutasyonların ATK başlaması ve gelişiminde önemli katkıları olduğu bilinmektedir. Bu süreçler VEGF-aracılı veya EGFR-aracılı proliferasyonu suprese etmek için çeşitli TKI kullanan ve apoptotik yolak defektlerinin üstesinden gelen (örneğin nükleer faktör-kB (NF-kB), p53 ve BCL-2 yolları) ve bu nedenle ATK metastaz potansiyelini azaltan yeni tedavi yaklaşımlarının gelişimi için temel oluştururlar (92).

### İmatinib

İmatinib, ABL kinazın oral inhibitörüdür. Aynı zamanda KIT reseptörü ve platelet kaynaklı büyüme faktör reseptör (PDGFR) inhibitörüdür (92). Bu ajan, kronik myeloid lösemi (KML) ve KIT eksprese eden gastrointestinal tümörlerin tedavisi için (Avrupa İlaç Ajansı) (EMA) ve FDA tarafından onaylanmıştır. Preklinik çalışmalarda, ABL kinazın TP53'ün mutasyona uğradığı veya eksik olduğu ATK hücre dizinlerinde aşırı eksprese olduğu ve İmatinib ile ABL kinaz aktivitesinin selektif inhibisyonunun bu hücreler üzerinde dramatik sitostatik etkileri olduğu gösterilmiştir (92). Ayrıca çoğu vakada, ATK hücreleri fonksiyonel PDGFR'lerini eksprese ederler (92). Bu nedenle Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) kriterlerine göre saptanabilen hastalığı olanlarda ve immünohistokimya aracılığıyla saptanan PDGFR eksprese edenlerde histolojik olarak ATK doğrulanmış hastaların alındığı çalışmada İmatinib günde 2 kez 400 mg oral olarak uygulanmış ve her 8 haftada tedavi cevabı değerlendirilmiştir. Tam cevap verenler, kısmi cevap verenler veya stabil hastalığı olanlar hastalık ilerleyene kadar tedavi edilmişlerdir. Daha önce tedavi edilen ve tekrarlayan 8 hastadan 2 hastada kısmi cevap, ve 4 hastada imatinib tedavisini takiben stabil hastalık saptanmıştır (diğer iki hasta için veri yok). Altı aylık progresyonsuz sağkalım %36 ve 6-aylık genel sağkalım %45 saptanmıştır (187). Bu umut verici sonuçlara rağmen, imatinib henüz büyük klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

## Pazopanib

Pazopanib, VEGF reseptör (VEGFR), PDGFR ve KIT kinazlarının oral inhibitörüdür. Ayrıca, in vitro birçok sitokrom p450 enzimlerini de inhibe eder (92). İlaç, hücre büyümesi için gerekli anahtar enzimleri bloke ederek ve tümör kan akımını kısıtlayarak tümör hücre büyümesini azaltır (92). Metastatik, hızlı ilerleyen ve radyo-iyot dirençli DTK'de 16 hastanın katıldığı çok merkezli faz-II çalışmada bu ilacın güvenliği ve etkinliği test edilmiş ancak, RECIST kriterlerine göre yetersiz tümör cevabı nedeni ile kalıcı olarak sonlandırılmıştır. Bu da Pazopanib tedavisinin ATK'e karşı etkili olamayacağını düşündürmüştür (92). Bu sonuca rağmen, in vitro çalışmalarda, Pazopanib'in ATK hücre dizilerinde Paklitaksel'in indüklediği mitotik katastrofu artırdığı gösterilmiştir (92).

## Vemurafenib

Geç evre melanomanın tedavisi için hem FDA hem de EMA tarafından onaylanan BRAF kinaz inhibitörüdür (92). 2013 yılında, yaygın boyun tutulumu, akciğer ve kemik metastazları olan PTK komponenti olan ATK'li 51 yaşındaki bir hastada Vemurafenib ile etkileyici bir sonuç alınmıştır (188). Vemurafenib günde 2 kez 960 mg oral olarak ampirik başlanmış, 18F-FDG-PET ve göğüs BT'si metastatik hastalığın neredeyse temizlendiğini göstermiştir.

## Everolimus

Rapamisin türevidir ve hücre proliferasyonunu ve büyümeyi inhibe edici potansiyeli nedeniyle antikanser ajan olarak araştırılmıştır (189). Everolimus'un hedefi, büyük PI3K ailesinin üyesi olan serin/treonin kinaz ekspres eden rapamisin'in mekanik hedefidir (mTOR). Everolimus hücre büyümesini kontrol eden anahtar enzimleri bloke ederek ve tümöre kan akımını kısıtlayarak tümör hücre büyümesini durdurur (92). Lokal ileri veya metastatik, rezeke edilemeyen veya iyot-dirençli tiroid kanserli 6'sı ATK olan (%15), ve neredeyse tüm katılanların çalışmaya girmeden önce tedavi aldığı (40 kişiden 36'sı, %90) 40 hastayı içeren Everolimus'u değerlendiren tek kollu faz II çalışmada genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve toksisite incelenmiştir. Anaplastik

tiroid kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım 10 hafta ve genel sağkalım 13 hafta saptanmıştır (189). Lokal ileri veya metastatik tiroid kanserli hastaları içeren bir diğer faz II çalışmaya ATK'li 7 hasta dahil edilmiştir. Sadece 7 hastanın biri (57 yaşında kadın hasta) 18 ay boyunca neredeyse tam cevap göstermiş, takiben progresif hastalık gelişmiştir (190). Everolimus, günümüzde olumlu veri eksikliği nedeni ile ATK tedavisinde kullanılmamaktadır (92).

## Gefitinib

Antineoplastik özellikleri olan oral tirozin kinaz inhibitörüdür. EGFR aktivasyonunun inhibisyonu aracılığıyla etkisini gösterir (92). Açık etiketli faz-II çalışmada, radyo-iyot dirençli, lokal ileri veya metastatik tiroid kanserli hastaların olduğu bir kohorta günlük 250 mg Gefitinib ile tedavi verilmiştir (191). Herhangi bir tümör cevabına neden olmamışsa da, hastaların %32'de tümör hacminde azalma görülmüş ancak kısmi cevap kriterini karşılamamıştır. Ayrıca, ATK'li 5 hastanın biri 12 ay boyunca stabil hastalık göstermiş kalan diğer 4 hastada cevap gözlenmemiştir. Bu başarısızlık nedeni ile Gefitinib klinik pratikte ATK tedavisinde günümüzde kullanılmamaktadır (92).

## Axitinib

Anjiogenez inhibisyonunu kolaylaştıran ve tümör kan akımını sınırlayan oral olarak uygulanan güçlü bir selektif VEGF inhibitörüdür (92). Tümör histolojisinden bağımsız olarak 2 hastanın ileri evre tiroid kanseri olduğu ileri veya metastatik tiroid kanseri olan hastaları içeren bir faz-II çalışması Axitinib'in etkinliği araştırmıştır (192). İlaç tüm histolojik alt tiplere karşı %30 cevap oranı ile etkinlik göstermiş ve hastaların %38'de >16 hafta süren stabil hastalık saptanmıştır. Tedavinin esas yan etkisi hipertansiyon olarak bulunmuştur. Bu tedavi için ATK'li hastaların olduğu daha büyük kohortlarla çalışmalara ihtiyaç vardır (92).

## Sunitinib

Oral olarak uygulanan çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Hem anjiogenezis hem de tümör hücre proliferasyonunda anahtar rolleri olan PDGFR'leri ve VEGFR'leri hedefleyerek hücrel

sinyalleri bloke eder (92). Bu nedenle, bu hedeflerin simultane inhibisyonu, renal hücreli kanserli hastalarda, azalmış tümör vaskülarizasyonuna, kanser hücre ölümüne ve sonunda tümör parçalanmasına yol açar (92). Ayrıca, AKT inhibisyonu ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinazlar 1 ve 2 (ERK1/2) fosforilasyonunun inhibisyonu aracılığıyla ve siklin D1'in down regülasyonu aracılığıyla aktive endotelial ve ATK hücrelerine karşı in vitro ve in vivo aktif olduğu gösterilmiştir (92). Sunitinib, ayrıca, mutasyonlarla anormal olarak aktive olduğu zaman KIT'i inhibe eder (92). Bu ilaç, imatinib'e direnç gösteren KIT mutasyonu geliştiren GIS stromal tümörü olan hastalar için ve yan etkiler nedeni ile imatinib'i tolere edemeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (92).

### Sorafenib

Sorafenib, Raf kinaz (Raf-1, wild-tip B-Raf ve b-raf V600E) mutasyonlarını, VEGFR1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$  gibi anjiogenezis ile ilişkili reseptör tirozin kinazları, ve tümör progresyonu ile ilişkili (Flt-3, c-kit) reseptör tirozin kinazları hedefleyen ilk oral multikinaz inhibitörüdür (91). In vivo proapoptotik ve antianjiogenik etkileri vardır (92). Olumlu yöndeki klinik deneyimler, radyo-iyot dirençli metastatik papiller tiroid karsinomunun tedavisi için Sorafenib'in onaylanmasına yol açmıştır (91).

Bu ilacın etkinliği bir faz-II çalışmada test edilmiştir. Bu çalışma, sitotoksik kemoterapi (tek başına veya radyasyon ile birlikte) sonrasında ilerleme gösteren veya küratif amaçlı cerrahi veya radyasyona uygun olduğu düşünülmeyen ATK'li 20 hastayı içermektedir (193). Günde 2 kez 400 mg uygulanmış ve iki hastada kısmi cevap (%10), 5 hastada stabil hastalık (%25) saptanmıştır. Kısmi cevap veren iki hastada cevap süreleri 10 ay ve 27 ay bulunmuştur. Stabil hastalığı olanlarda medyan cevap süresi 4 ay olarak saptanmıştır. Genel medyan progresyonsuz sağkalım 1.9 ay ama genel sağkalım zamanı ve 1-yıllık sağkalım oranı sırasıyla 3.9 ay ve %20 saptanmıştır. Toksikite öngörülebilir ve tedavi edilebilir düzeyde bulunmuştur, esas yan etki hipertansiyon ve deri döküntüsü olarak bildirilmiştir. Küçük çaplı (n=20) olmasının getirdiği kısıtlılığa rağmen, bu çalışma Sorafenib'in

ATK'de umut vaat edici olduğunu göstermiştir ve Sorafenib o zamandan beri bu faz-II çalışmanın sonuçlarına dayanarak ileri PTC ve PDTC için klinik kullanım için onaylanmıştır.

### Lenvatinib

VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGF $\beta$ , RET, KIT, fibroblast büyüme faktörü reseptör 1 (FGFR1), FGFR2, FGFR3 ve FGFR4'e etki eden çok hedefli oral uygulanan tirozin kinaz inhibitörüdür. Tümör hücre proliferasyonunu çok fazla inhibe etmez, ancak hücre migrasyonunu ve invazyonunu ortadan kaldırır (92). Lenvatinib, çeşitli tiroid tümörleri olan, 11'inin ATK'li olduğu 43 Japon hastayı içeren faz-II çalışmada test edilmiştir. Lenvatinib ile tedavi edilen 11 hastanın 3'ü (%27) genel cevap göstermiştir ve plasebo uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında, genel sağkalımda 3.2 ay artış saptanmıştır (92). Lenvatinibi test eden (günde 24 mg), ATK, PDTC ve MTK'i içeren tiroid kanserli hastalarda Eylül 2012 ile Temmuz 2015 arasında tek kollu, açık etiketli bir faz-II çalışma yapılmıştır (194). Anaplastik tiroid kanserli 17 hasta dahil edilmiştir ve medyan progresyonsuz sağkalım 7.4 ay, medyan genel sağkalım 10.6 ay ve genel cevap oranı %24 saptanmıştır. 2015'de Lenvatinib, tiroid kanserinin tedavisinde, Japonya'da ATK de dahil, klinik kullanım için düzenleyici ajan olarak onaylanmıştır (98). Bu umut verici ilaç konvansiyonel sitotoksik ajanlardan farklı olan hipertansiyon, yorgunluk, iştah kaybı, ve proteinüri gibi çeşitli yan etkilere sahiptir (98). Çoğu tolere edilebilir ve doz ayarlamaları ile tedavi edilebilir olmakla birlikte, bazı yan etkiler, majör damarlardan masif kanama veya önemli organlar arasında fistül oluşumu gibi yaşamı tehdit eden acil durumlara ve hastaların yaşam kalitesinde majör defektlere neden olabilir (98). Ayrıca, VEGF'ü inhibe eden bu TKI'nin yara iyileşmesinde de etkileri vardır. Uygun hastaları seçmek ve tedaviye başlamak için uygun zamanı belirlemek önemlidir. Anaplastik tiroid kanseri için Lenvatinib'in güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren faz-II çalışma (HOPE çalışması) yürütülmektedir (92).

İlerlemiş, progresif, radyo-iyot dirençli DTK'de Lenvatinib'in rolünü değerlendiren faz II SELECT çalışmasında (67) Lenvatinib grubunda medyan progresyonsuz sağkalımın 18.3 ay, plasebo

grubunda 3.6 ay ve Lenvatinib grubunda cevap oranının %64.8 (4 tam cevap, 165 kısmi cevap) plasebo grubunda ise cevap oranının %1.5 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayı takiben ilaç hem FDA hem de EMA tarafından ilerlemiş ve progresif radyo-iyot dirençli tiroid tümörlerinin tedavisi için onaylanmıştır.

### Kombine Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Dabrafenib, BRAF kinazların bazı mutasyonlu formlarının, V600E, V600K ve V600D, inhibitörüdür. Ayrıca, wild tip BRAF ve CRAF kinazlarını da inhibe eder (91). Trametinib, reversibl, mitojen-aktive ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz-1 (MEK1) ve MEK 2 inhibitörüdür. MEK 1 ve MEK 2 ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz (ERK) yolağının upstream'idir. Ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz hücre proliferasyonunu sağlar. İlginç olarak, BRAF V600E BRAF yolağını otonom olarak aktive eder, bu da daha sonra MEK 1 ve MEK 2 aktivasyonunu indükler (91). Mayıs 2018'de FDA BRAF mutasyonu (B-Raf-Proto-Onkogen, Serin/Treonin Kinaz) olan ATK'nin tedavisi için Dabrafenib +Trametinib kombinasyonunu onaylamıştır (91). FDA kararı, diğer lokorejyonel alternatif tedavi seçeneklerinin olmadığı ilerlemiş, cerrahi olarak rezeke edilemeyen, veya metastatik ATK'li randomize olmayan 9 kohortu içeren çalışmalara dayanmaktadır (195, 196).

BRAF inhibitörü Dabrafenib ve MEK inhibitörü Trametinib'in kombinasyonunu içeren faz II çalışmada BRAF V600E mutasyonu olan ve 16'nın ATK olduğu malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (185). Uygulanan doz; dabrafenib için 150 mg oral günde 2 kez ve Trametinib günde 1 kez 2 mg'dır. Çalışmaya dahil edilen 16 ATK'li hasta arasında genel cevap oranı %69, medyan takip 47 haftadır. Tüm hastaların cerrahi ve/veya radyoterapiyi ve diğer sistemik tedavi modalitelerini kapsayan önceki başarısız tedavileri mevcuttur. Yan etkiler daha önce onaylanan diğer tedavi modaliteleri ile benzer saptanmıştır. Kombinasyonda en sık yan etkiler; yorgunluk (%38), pireksi (%37) ve bulantıdır (%35) (185). Bu verilere dayanarak FDA, Dabrafenib/Trametinib tedavisini ATK'li ve BRAFV600E mutasyonlu hastalarda Mayıs 2018'de onaylamıştır (195).

Dabrafenib'in majör yan etkisi kardiyomyopati ve sekonder kalp yetmezliğidir. Bu nedenle, tedavi öncesinde ve sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlendirilmelidir. Diğer majör yan etkiler; üveit, kaşıntı, ciddi hiperglisemi ve ciddi deri toksisitesidir. Dabrafenib ile tedavi edilen ATK'li hastaların BRAF mutasyonu olması önemlidir, çünkü mutasyon yokluğu hızlanmış tümör proliferasyon riskini artırmaktadır (91).

Trametinib'in majör yan etkileri kolit ve gastrointestinal perforasyon, derin ven trombozu, retinal ven trombozu ve sol ventrikül disfonksiyonu ile kardiyomyopatidir. Ayrıca, Trametinib Dabrafenib ile kombine edildiği zaman hiperperoksi daha sıktır (91).

Tiroid kanserinin patofizyolojisini anlamada onkogen yolağına yönelik yaklaşım RET kinaz, VEGFR ve diğer kinazları inhibe eden TKI'nin antitümör aktivitesini değerlendirmek için klinik çalışmaları harekete geçirmiştir (197). Bu nedenle, TKI ile tedavi önemli tümör yükü olan hastalarda, dokümente tümör progresyonu olan hastalarda, vital yapıları tehdit eden hastalığı olanlarda veya önemli klinik semptomlara neden olan hastalarda endikedir. Diferansiye tiroid kanserli hastalar TKI düşünülmeden önce RAI refraktör hastalığı olmalıdır. Çünkü DTK'li veya MTK'li hastalar sıklıkla indolen hastalığa sahiptirler ve ilk olarak lokal kontrol ve palyasyon için lokalize tedaviler düşünülmelidir. Hedefe yönelik tedavilerin bir kısıtlılığı kaçış mekanizmasının gelişmesidir. Bu tedaviye direnç fenomeni kullanılan TKI'nin tipinden ve tedavi edilen insan tümöründen bağımsız olarak hemen daima mevcuttur (197). Tirozin kinaz inhibitörleri önemli toksisite profiline sahiptirler ve hastaların önemli bir kısmında doz azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir. Sık yan etkiler el-ayak cilt reaksiyonu, hipertansiyon, diyare, döküntü, yorgunluk, kilo kaybı ve QTc uzamasıdır (197). Uzun dönem toksisiteleri ile ilgili çok az veri mevcuttur (197).

### Diğer İlaçlar

Tirozin kinaz inhibitörlerine ek olarak, birkaç yeni molekül ATK'nin tedavisi için geliştirilmiş ve prelinik ve klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir.

## Combrestatin A4 Fosfat

Combrestatin A4 Fosfat (CA4P) (Fosbretabulin) aktif molekül Combrestatin A4'ün sentetik, suda çözünen, fosforile ön ilacıdır (92). Afrika çağı söğütünden köken alan stilbenoid fenoldür (91). Tubulin polimerizasyonunu inhibe eden vasküler yıkıcı bir ajandır ve yeni oluşan tümöral endotelial hücreler üzerinde selektif olarak etki etmektedir (92). Bu ön ilacın in vivo ve in vitro direkt antitümör etkileri vardır. İğsi yapıları destabilize eder ve apoptozisi indükler, bu da neovasküler endotelial hücre parçalanmasına ve tümöre kan akımının kesilmesine neden olur (92). Prospektif, randomize faz II/III çok merkezli, açık etiketli çalışmada, tedaviye dirençli, tedavi sırasında veya sonrasında ilerleyen hastalığı olan, rejyonel ileri hastalık için başlangıç kombine tedavisini (genellikle sistemik kemoterapi ve radyasyonu içeren) takiben 6 ay içinde hastalığı nüks eden ATK'li 180 hastanın 80'i karboplatin ve paklitaksel ile birlikte (CA4P) veya tek başına (kontrol kolu) 6 siklus kadar tedavi almışlardır (92). Başlıca yan etkiler grade 1-2 hipertansiyon ve grade 3-4 nötropeni olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları CA4P'ün kontrol rejim ile karşılaştırıldığında 1-yıllık genel sağkalımı 3 kat kadar artırdığını göstermiştir, ancak bu iyileşme muhtemelen küçük kohortun istatistiksel gücünün düşük olması nedeni ile anlamlı değildir (92). Yine de bu çalışma, ATK'li hastalar için bugüne kadar yapılan en büyük prospektif randomize çalışmadır.

## Efatutazone

PPAR (peroksizom proliferatör-activated reseptör)- $\gamma$  agonistleri adiponektin yolağı aracılığı ile insülin duyarlılığını indüklerler. Ayrıca, preadipositlerin adipositlere farklılaşmasını sağlarlar, ve belirli tümör hücrelerinin son farklılaşmasını sağlayan PPAR- $\gamma$ 'ı aktive ederler (91). Efatutazone (CS 7017) oral olarak aktif olan sentetik tiazolidinedion PPARagonistidir (92). PPAR  $\gamma$ 'nın aracılık ettiği transkripsiyonel aktivasyonun potent stimulatörüdür ve insan ATK'nin prelinik modellerinde belirgin antitümöral aktivitesi vardır (92). Örneğin, fare modellerinde, tek başına veya paklitaksel ile kombine uygulandığı zaman in vivo ksenograft tümör büyümesini inhibe etmektedir (92). Efatutazone'un güvenliği, tolerabilitesi

ve etkinliği RECIST kriterleri ile ölçülebilir hastalığı olan ve biyopsi için uygun en az bir lezyonu olan (primer veya metastatik) (198) ilerlemiş ATK'li 15 hastanın dahil edildiği çok merkezli faz I çalışmasında araştırılmıştır. İlaç günde 2 kez oral (0.15, 0.3 veya 0.5 mg dozlarında) olarak ve paklitaksel (her 3 haftada bir intravenöz infüzyon ile) ile kombine edilerek verilmiştir. Bu çalışma, Efatutazone ve paklitaksel kombinasyonunun güvenli ve iyi tolere edildiğini ve efatutazone ve biyomarker ekspresyonu arasında doz-cevap ilişkisi olduğunu göstermiştir (198). İki hastada progresif hastalık gelişmiştir. Efatutazon'un klinik kullanımını 2015'de durdurulmuştur (199).

## Gelecek Tedaviler

Çeşitli diğer yaklaşımlar, halen hem prelinik çalışmalarda hem de erken faz klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Bu terapötiklerin bazıları ATK'nin gelecekteki tedavi seçenekleri arasında umut verici gözükmektedirler (92).

## Cetuximab

Cetuximab, EGFR'nin ligand bağlayan bölgesini hedefleyen insan fare şimerik monoklonal antikorudur. Sadece Cetuximab ile tedavi farelerde ortotopik ATK ksenograftlarının büyümesini ve progresyonunu inhibe etmektedir. Bu ajan ve irinotekan'ın kombinasyonunun bu antitümöral aktiviteyi daha fazla artırdığı gösterilmiştir (92). Bu umut verici prelinik çalışmalara dayanarak, ATK'nin tedavisi için Cetuximab'ın daha ileri klinik değerlendirmelerine ihtiyaç vardır(92).

## Bortezomib

Bortezomib, proteaz inhibitörüdür. Proapoptotik protein olan ve BCL-2 alt grubunun, BCL-X<sub>L</sub>, ve BCL-2'nin antiapoptotik proteinleri ile etkileşebilen ve malign hücrelerin apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanan, NOXA (phorbol-12-miristat-13-asetat induced protein 1 (PMAIP1)'in upregülasyonu aracılığıyla etki eder. Bortezomib'in bir diğer önemli mekanizması antiapoptotik hedef genlerin downregülasyonu ile sonuçlanan NF- $\kappa$ B'nin supresyonu aracılığıyla (92). Prelinik bir çalışmada Bortezomib'in etkisi papiller, folliküler, anaplastik ve medüller karsinomadan orjin alan

tiroid kanser hücre dizi panelinde değerlendirilmiştir (92). Bortezomib medüller ve anaplastik hücre dizilerinde apoptozisi indüklemiştir. Tiroid kanser hücrelerinin Bortezomib'e duyarlılığı BCL-2'nin aşırı ekspresyonu ile veya IGF-I tedavisi ile kısmen azalmıştır (92)

### Cediranib

Cediranib VEGFR1 ve VEGFR2 için spesifik olan tirozin kinaz inhibitörüdür. Anaplastik tiroid kanser fare ksenograft modellerinde tümör büyümesini bloke ettiği ve sağkalımı uzattığı gösterilmiştir (92). Esas etki mekanizması VEGFR2'nin ve endotelial hücrelerde downstream yollarının inaktivasyonu aracılığıyla. Bu etkiler, endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etme yeteneği ile ve in vitro ve in vivo apoptozislerinin indüklemeye yetenekleri ile ilişkilidir. İlginç olarak, tek başına paklitaksel veya cediranib ile kombinasyonu tümör büyümesi veya sağkalımda belirgin yarar göstermemiştir. Bu sonuçlar, ATK'nin tedavisinde cediranib ile klinik çalışmaların dizaynını desteklemek için kuvvetli prelinik kanıtlar sunar (92).

### İmmünoterapi

İmmünoterapi bazlı yaklaşımlar, tümör hücrelerini hedefleyip öldürmek için immün sistemi stimüle ederler (92). Başlangıçta hücre ölümü düzenleyicisi olarak düşünülen PD-L1, artk antijen aracılı stimülasyon sonrasında T hücrelerinin fonksiyonunu değiştiren anahtar check point inhibitör reseptör olarak tanımlanmaktadır (92). PD-L1 inhibitörlerinin, over kanseri, akciğer kanseri, melanom gibi yüksek PD-L1 ekspresyonuna sahip olan bazı insan tümörlerinde immün supresyonu azaltarak etkili oldukları gösterilmiştir (92). İmmünoterapi ile tedavi edilen bu kanserlere sahip olan hastalarda hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım da artış olduğu bildirilmiştir (92). Bu check point inhibitörlerinin tiroid kanserindeki rolleri araştırılmıştır ve PD-L1'in ileri DTK ve ATK'de yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir bu nedenle bu tümörler immünoterapi için iyi birer adaydırlar (119, 120).

### Destekleyici Bakım veya Bakımevi

Tüm ATK'li hastalarda gerekli olan, seçilen agresif tedaviden bağımsız olarak, semptomların palyasyonuna odaklanan bir yaklaşım olan palyatif bakımı ayırt edebilmektir (94). Destekleyici bakım veya bakım evinde bakımın tek amacı semptomların tedavisidir, antikanser tedavisi değildir. Destekleyici bakım veya bakımevinin seçimi, agresif multimodalite tedavisi almak istemeyen hastalar ve kansere yönelik tedavileri önleyecek kötü performans durumu olan hastalar için idealdir. Destek tedavisinin bir parçası olarak hava yolunun rahatlatılması için trakeostomi tartışmalıdır, ancak, hastanın hava yolunu sağlamak için trakeostomi ile rahatlatılabilecek hava yolu yetmezliğinin olduğu seçilmiş vakalarda kullanılabilir (94). Ayrıca, tanı ve evreleme basamakları tamamlanırken trakeostomi akut semptomları rahatlatılabilir. Ancak, trakeostominin kendisinin yaşam kalitesi ve fonksiyonları üzerine negatif etkileri vardır. Diğer destekleyici önlemler, örneğin analjezikler, hava açlığı için opiatlar, dispnenin hafifletilmesi için oksijenasyon ve kortikosteroidler trakeostomiye alternatif yaklaşımlar sunabilir. Sadece destekleyici bakımı seçen hastalar genellikle günlerle ölçülen yaşam süresine sahiptirler (153).

### Tedavide Hedeflerin Belirlenmesi

Daha önce ayrıntılı olarak yapılan çoklu çalışmalara dayanarak, otörler klinik-evreye dayalı tedavi algoritması önerirler (94). Evreleme tamamlandıktan sonra, multidisipliner ekip tedavi/bakım hedeflerini belirlemek için hasta ve ailesi ile görüşmelidir (125). İlk olarak, hastanın durumu açıklanmalı ve tedavinin riskleri/yararları gözden geçirilmelidir. İkinci olarak, hastanın değerleri ve tercihleri aydınlatılmalıdır. Son olarak, hastanın bilinçli olarak karar vermesi sağlanmalıdır (125). Tedavi ve palyatif bakım seçenekleri, hastanın evresi, genel sağlık durumu ve tercihlerine göre yönlendirilir (125).

### Evre IVA

Başlangıç değerlendirmesi hızlı bir şekilde tamamlandıktan sonra çoğu evre IVA ve IVB hastalarının, hasta bakım evi seçilmediği sürece, uygun



olduğunda standart olarak ilk olarak cerrahi ile takiben kemoradyoterapi (IMRT ve taksan bazı kemoterapi) ile tedavi edilmeleri gerektiği düşünülmektedir (94). Ancak, böyle bir multimodalite tedavisi çok toksik ve morbidir. Ayrıca bu yaklaşımın seçiminde kar-zarar oranı göz önünde tutulmalıdır (94). Evre IVA hastalarda bu yaklaşımı kullanan otörlerin deneyimleri olumlu uzun süreli sağkalım ile tutarlı olduğu için IVA hastalarda bu yaklaşımın kuvvetli bir şekilde düşünülmesi önerilmektedir (94).

Amerikan Tiroid Derneği'nin görüş farklılığı olduğu tek durum, başka bir nedenle tiroid cerrahisi yapıldığı sırada saptanan küçük insidental ATK'dir. Bazı üyeler postoperatif radyoterapi ±kemoterapiye yer verilmeli düşüncesindedir. Böyle bir düşüncenin nedeni sadece mikroskopik primer tümörü olan bazı hastaların daha sonra uzak metastaz geliştirebilmeleridir. Radyoterapi (tercihen IMRT) cerrah izin verir vermez uygulanmalıdır ve operasyon sonrasındaki 2-3 hafta içinde olmalıdır (125).

Birçok otör tarafından evre IVA hastalığı olan hastaların iyileşmiş sağkalımı bildirilmiştir. Akaishi ve arkadaşları (200)'nın çalışmasında evrelere göre medyan sağkalım;evre IVA, IVB ve IVC'li 100 hastada sırasıyla, medyan sağkalımı 33.5, 6.1 ve 2.5 ay bulunmuşlardır, 6-aylık sağkalım %100, %49.6 ve %22.4, 1-yıllık sağkalım %72.7, %24.8 ve %8.2 ve 2-yıllık sağkalım %62.3, %10.6 ve %0 bulunmuştur.

### Evre IVB

Lokorejyonel hastalığı olan ama uzak metastazı olmayan hastalar, iyi performans durumu ve agresif tedaviyi isteyen hastalar için RO veya R1 (gross negatf sınır) rezeksiyon hedefini sağlamak için tümörün potansiyel olarak operabl olup olmadığını saptamak açısından boyun kontrastlı tomografisi önemlidir. Çoğu çalışma, tümörün tamamen çıkarılmasının hastaliksız sağkalımı ve/veya genel sağkalımı uzattığını öne sürmüştür (102, 124, 135). Büyük bir Japon kohortunda, Sugitani (133) 242 evre IVB'li hastada, 1-yıllık sağkalımın radikal cerrahi olanlarda olmayanlara göre veya palyatif cerrahi olanlara göre %12'den 40'a çıktığını bildirmiştir. Takip eden bir bildiri (201), bu

otörler "süper-radikal" cerrahinin (larinjektomi, trakeal veya özefajial rezeksiyon gibi) sınırlı radikal cerrahi ile karşılaştırıldığında sağkalımı düzeltmediğini bulmuşlardır.

Tedavinin ikinci bir kritik bileşeni eksternal ışın radyasyonudur (tercihen eğer mevcut ise IMRT). Agresif tedavi isteyen hastalar için, yüksek doz radyoterapi  $\geq 60-70$  Gy ameliyattan sonraki 2-3 hafta içinde verilmelidir. Tümör unrezeke tabi olsa bile, radyoterapi ciddi lokorejyonel komplikasyon riskini azaltabilir ve sağkalımı uzatabilir (126). Performans durumu kötü olan veya başka nedenlerden dolayı agresif tedaviyi istemeyen hastalar için, 5 günde verilen 2000 cGy palyatif doz önerilir (125).

Alternatif olarak, rezeke edilemeyen hastalığı olan evre IVB hastalarının konvansiyonel radyoterapi, tercihen IMRT ile eş zamanlı olarak, sitotoksik kemoterapi kombinasyonu önerilmektedir (94). Rezeke edilemeyen evre IVB hastaları neoadjuvan tedaviyi takiben cerrahi rezeksiyon için uygun olabilirler. Ancak bu yaklaşım titizlikle test edilmemiştir ve eğer sistemik terapötik yaklaşıma cevap olmaz ise asfiksi riskine sahiptir (94).

Anaplastik tiroid kanserli hastaların sadece %40-50'i saptanabilir uzak metastaz ile başvurmasına rağmen neredeyse her zaman sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle, evre IVA ve IVB hastalığı olan hastalarda cerrahi ve radyasyona ek olarak adjuvan sistemik tedavi düşünülmelidir. Hem ATA hem de NCCN rehberleri tarafından önerilen güncel ik basamak tedavi (102, 125) tek başına veya çift ajanla sitotoksik tedavidir. Birkaç küçük randomize olmayan çalışma, böyle agresif multimodal tedavi alan hastalarda sağkalımın uzadığını saptamıştır (154, 155). En büyüğü mikrotübül yıkıcı ajan Fosbretabulin ile olan, yanısıra EGFR antagonistleri, BRAF inhibitörleri, ve reseptör kinaz, ALK, mTOR inhibitörleri ve tirozin kinaz inhibitörlerinin kombinasyonu 'nu içeren çeşitli hedefe yönelik ajanlara bireysel hasta cevaplarının olduğu az sayıda klinik çalışma olmuştur (124, 125, 187, 188, 190, 193). Cevap sürelerinin kısa ve ciddi yan etkilerin bildirilmesine dikkat edilmesi önerilmiştir (125). Çok sayıda disregüle geni gösteren gelecek gen dizilimini kullanan birkaç raporun son zamanlarda ortaya çıkması ile birlikte gelecekteki çalışmalar kombinasyon tedavilerini

gerektirecektir. Hasta tümörlerinde ve infiltratif immün hücrelerde PD-L1 yüksek oranda ekspres edildiği için ayrıca immünoterapötiklerin incelenmesi gereklidir (125).

### Evre IVC

Tüm solid tümörler arasında, evre IVC ATK tartışmasız en agresif olanıdır. Anaplastik tiroid kanserli hastaların neredeyse yarısı başlangıçta uzak metastaza sahiptirler, ve 1-yıllık sağkalım genellikle %10'dan azdır (125). Cevap oranı bu kadar düşük olduğunda agresif multimodal tedavi almalı mıdır veya destekleyici bakım tercih edilmeli midir? Açıkça yaygın metastatik veya evre IVC hastalığı olanlar palyatif sistemik tedavi ile veya kendilerine özel destekleyici bakım ile tedavi edilmelidirler (94). Oligometastatik uzak hastalığı olanlar veya takipte gelişen az sayıda ATK hastasında, birkaç uzak makrometastaz için fokal tedavi ile geliştirilen (örneğin stereotaktik vücut radyoterapisi, stereotaktik radyocerrahi, radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon), multimodal tedavi düşünülmelidir (94). Bununla birlikte, bunun faydası lokal kontrol ile sınırlı gözükmektedir ve genel sağkalımda açık bir iyileşme ile sonuçlanmamaktadır (94). Hastalığın yayılımını 18FDG-PET/BT görüntüleme ile değerlendirirken tedavinin hedefleri değerlendirilirken boyun tutulumunun yaygınlığı, ve genel sağlık durumunun hepsi düşünülmelidir. Beyin metastazı nadir olmasına rağmen agresif tedavi öncesinde MRG önerilir (102).

### Sonuç

Anaplastik tiroid kanseri fatal sonuçları olan çok agresif bir tümördür. Anaplastik tiroid kanserinin birçok özelliği onu tedavi edilmesi en zor tiroid malignitelerinden biri yapmaktadır (124). Birincisi, çok sayıda onkogenleri, onkogenik yolları, sessiz tümör supresör genleri aktive eden

ve hızlı proliferasyon zamanı ile sonuçlanan çarpıcı moleküler düzensizlik sayısıdır (124). İkincisi tümörün nadir olması klinik çalışmaların yapılmasını zorlaştırır ve bu nedenle hangi rejim ve ne zaman kullanılacağı bilgisi yetersiz kalmaktadır (124). Ayrıca tedavi protokollerini değerlendiren çalışmaların çoğu retrospektiftir ve araştırılan popülasyonlar son derece heterojendir (145). Bununla birlikte, mevcut verilerden, evre IVA ve IVB'li genç hastaların agresif çok yönlü tedavilerden en fazla yarar göreceği muhtemeldir(145).

En azından bazı hastalarda ATK'nin DTK'den geliştiği düşünülmektedir, ancak DTK'li hangi hastaların ileride ATK geliştireceği bilinmemektedir. Muhtemelen tümörlerin kapsamlı tam genom analizi kolayca elde edildikçe, ATK risk artışına neden olan moleküler durumlar ortaya çıkacaktır. Böyle bir bilgi sonuçta DTK'li daha fazla bir popülasyonun başlangıç tedavisini ve takibini yönlendirip ATK gelişim riskini azaltacaktır (124).

Anaplastik tiroid kanserinin tedavisi multidisipliner ekip ile konsulte edilerek planlanmalıdır ve ideal olarak deneyimli olan bir merkezde yapılmalıdır (101). Tedavi sıklıkla, cerrahi, sistemik tedavi, ve/veya radyasyon tedavisinden oluşan çok yönlü bir tedavidir, çünkü ATK sıklıkla tek yönlü tedaviye kötü yanıt verir(102, 155). Günümüzdeki standart tedavi ile kötü sonuçlar göz önüne alındığında, tüm hastalar, cerrahi rezeksiyon ne olursa olsun, klinik çalışmalar için düşünülmelidir.

Yeni preklinik çalışmalar bazı umut verici ilaç kombinasyonlarını tanımlamıştır. Diferansiye tiroid kanserleri ve medüller tiroid kanserleri için çok merkezli klinik çalışmalar başarılı olmuştur ve ATK'de daha fazla çalışma yapılması için benzer bir çaba olması umut edilmektedir (124). Yayınlanan tüm raporlarda mevcut olan yanlılığı en aza indirmek için benzer görüntüleme yöntemlerini kullanarak hastaları evre IVA, IVB ve IVC olarak sınıflandırmak önemlidir.

## Kaynaklar

- Kakudo K, Bai Y, Katayama S, Hirokawa M, Ito Y, Miyauchi A, et al. Classification of follicular cell tumors of the thyroid gland: analysis involving Japanese patients from one institute. *Pathol Int.* 2009;59(6):359-67.
- Sanders EM, Jr., LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2007;31(5):934-45.
- Asioli S, Erickson LA, Righi A, Jin L, Volante M, Jenkins S, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: validation of the Turin proposal and analysis of IMP3 expression. *Mod Pathol.* 2010;23(9):1269-78.
- Granner DK, Buckwalter JA. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;116:650-6.
- Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol.* 1984;8(9):655-68.
- Sakamoto A, Kasai N, Sugano H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer.* 1983;52(10):1849-55.
- Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Johannessen JV. Columnar-cell carcinoma. Another variant of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol.* 1988;89(2):264-7.
- Habib K, Auriol M, Sarfati E, de Roquancourt A, Wann AR, Brocheriou C, et al. [Undifferentiated carcinomas of the thyroid corpus. Apropos of 10 cases]. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1993;41(3-4):129-39.
- Fonseca E, Sobrinho-Simoes M. Diagnostic problems in differentiated carcinomas of the thyroid. *Pathol Res Pract.* 1995;191(4):318-31.
- Papotti M, Torchio B, Grassi L, Favero A, Bussolati G. Poorly differentiated oxyphilic (Hurthle cell) carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(6):686-94.
- RA. D. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs.* 1 ed. Lyon: IARC Press; 2004. 320 p.
- Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer.* 2004;100(5):950-7.
- Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM, Chuai S, Ishill N, Shaha A, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer.* 2006;106(6):1286-95.
- Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Kato R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(8):1256-64.
- Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV. Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(12):1478-84.
- Rivera M, Ghossein RA, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. Histopathologic characterization of radioactively iodine-refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive thyroid carcinoma. *Cancer.* 2008;113(1):48-56.
- Gnemmi V, Renaud F, Do Cao C, Salleron J, Lion G, Wemeau JL, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology.* 2014;64(2):263-73.
- Tallini G. Poorly differentiated thyroid carcinoma. Are we there yet? *Endocr Pathol.* 2011;22(4):190-4.
- Basolo F, Pisaturo F, Pollina LE, Fontanini G, Elisei R, Molinaro E, et al. N-ras mutation in poorly differentiated thyroid carcinomas: correlation with bone metastases and inverse correlation to thyroglobulin expression. *Thyroid.* 2000;10(1):19-23.
- Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Haldemann A, Meili A, Moch H, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: how much poorly differentiated is needed? *Am J Surg Pathol.* 2011;35(12):1866-72.
- Bichoo RA, Mishra A, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Agarwal G, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma and poorly differentiated area in differentiated thyroid carcinoma: is there any difference? *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(1):45-53.
- Lloyd RV, Klöppel G, Rosai J. WHO classification of tumours of endocrine organs WHO classification of tumours. 10. 4 ed. Lyon: IARC; 2017.
- Dettmer M, Schmitt A, Steinert H, Moch H, Komminoth P, Perren A. Poorly differentiated oncocytic thyroid carcinoma--diagnostic implications and outcome. *Histopathology.* 2012;60(7):1045-51.
- Asioli S, Righi A, Volante M, Chiusa L, Lloyd RV, Bussolati G. Cell size as a prognostic factor in oncocytic poorly differentiated carcinomas of the thyroid. *Hum Pathol.* 2014;45(7):1489-95.
- Bai S, Baloch ZW, Samulski TD, Montone KT, LiVolsi VA. Poorly differentiated oncocytic (hurthle cell) follicular carcinoma: an institutional experience. *Endocr Pathol.* 2015;26(2):164-9.
- Barwad A, Dey P, Nahar Saikia U, Gupta N, Rajwanshi A, Nijhawan R, et al. Fine needle aspiration cytology of insular carcinoma of thyroid. *Diagn Cytopathol.* 2012;40 Suppl 1:E43-7.
- Bongiovanni M, Bloom L, Krane JF, Baloch ZW, Powers CN, Hintermann S, et al. Cytomorphologic features of poorly differentiated thyroid carcinoma: a multi-institutional analysis of 40 cases. *Cancer.* 2009;117(3):185-94.
- Kane SV, Sharma TP. Cytologic diagnostic approach to poorly differentiated thyroid carcinoma: a single-institution study. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(2):82-91.
- Purkait S, Agarwal S, Mathur SR, Jain D, Iyer VK. Fine needle aspiration cytology features of poorly differentiated thyroid carcinoma. *Cytopathology.* 2016;27(3):176-84.
- Bongiovanni M FW. Poorly differentiated thyroid carcinoma. In: Ali SZ, Cibas E (eds) *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology.* NewYork: Springer; 2010. p. 129-38.
- Saglietti C, Onenerk AM, Faquin

- WC, Sykietis GP, Ziadi S, Bongiovanni M. FNA diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. A review of the recent literature. *Cytopathology*. 2017;28(6):467-74.
32. Wreesmann VB, Ghossein RA, Patel SG, Harris CP, Schnaser EA, Shaha AR, et al. Genome-wide appraisal of thyroid cancer progression. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1549-56.
  33. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M, Nakamura J, Matsuda H. Clinicopathological significance of poorly differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(2):205-11.
  34. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1245-52.
  35. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Stat Fact Sheets: Thyroid Cancer. [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>].
  36. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery*. 1994;116(6):1036-40; discussion 40-1.
  37. Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. 2019;29(3):311-21.
  38. Chao TC, Lin JD, Chen MF. Insular carcinoma: infrequent subtype of thyroid cancer with aggressive clinical course. *World J Surg*. 2004;28(4):393-6.
  39. Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 1998;31(5):823-31.
  40. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63(4):243-9.
  41. de la Fouchardiere C, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, Descotes F, Lopez J, Lifante JC, et al. Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer*. 2018;92:40-7.
  42. Tuttle M ML, Haugen B et al. Thyroid-Differentiated and Anaplastic Carcinoma In: Amin MB ES, Greene F et al. , editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York City: Springer International Publishing; 2017.
  43. Walczyk A, Kopczynski J, Gasior-Perczak D, Palyga I, Kowalik A, Chrapek M, et al. Poorly differentiated thyroid cancer in the context of the revised 2015 American Thyroid Association Guidelines and the Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System (eighth edition). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):331-9.
  44. Ito Y, Miyauchi A, Hirokawa M, Yamamoto M, Oda H, Masuoka H, et al. Prognostic value of the 8(th) tumor-node-metastasis classification for follicular carcinoma and poorly differentiated carcinoma of the thyroid in Japan. *Endocr J*. 2018;65(6):621-7.
  45. Volante M, Rapa I, Gandhi M, Bussolati G, Giachino D, Papotti M, et al. RAS mutations are the predominant molecular alteration in poorly differentiated thyroid carcinomas and bear prognostic impact. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4735-41.
  46. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
  47. Gerber TS, Schad A, Hartmann N, Springer E, Zechner U, Mushiolt TJ. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in poorly differentiated thyroid cancer. *Endocr Connect*. 2018;7(1):47-55.
  48. Sykorova V, Dvorakova S, Vcelak J, Vaclavikova E, Halkova T, Kodetova D, et al. Search for new genetic biomarkers in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas using next generation sequencing. *Anticancer Res*. 2015;35(4):2029-36.
  49. 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;98(11):E1852-60.
  50. Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, Shah RH, Benayed R, Syed A, et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. *J Mol Diagn*. 2015;17(3):251-64.
  51. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
  52. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, et al. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(13):3059-68.
  53. Fagin JA, Wells SA, Jr. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(23):2307.
  54. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-80.
  55. Garcia-Rostan G, Tallini G, Herretero A, D'Aquila TG, Carcangiu ML, Rimm DL. Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in anaplastic thyroid carcinoma. *Cancer Res*. 1999;59(8):1811-5.
  56. Rocha AS, Soares P, Fonseca E, Cameselle-Teijeiro J, Oliveira MC, Sobrinho-Simoes M. E-cadherin loss rather than beta-catenin alterations is a common feature of poorly differentiated thyroid carcinomas. *Histopathology*. 2003;42(6):580-7.
  57. Pita JM, Figueiredo IF, Moura MM, Leite V, Cavaco BM. Cell cycle deregulation and TP53 and RAS mutations are major events in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E497-507.
  58. Ibrahimasic T, Xu B, Landa I, Dogan S, Middha S, Seshan V, et al. Genomic Alterations in Fatal Forms of Non-Anaplastic Thyroid Cancer: Identification of MED12 and RBM10 as Novel Thyroid Cancer Genes Associated with Tumor Virulence. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5970-80.
  59. Garcia-Rendueles ME, Ricarte-Filho JC, Untch BR, Landa I, Knauf JA, Voza F, et al. NF2 Loss Promotes Oncogenic RAS-Induced Thyroid Cancers via YAP-Dependent Transactivation of RAS Proteins and Sensitizes Them to

- MEK Inhibition. *Cancer Discov.* 2015;5(11):1178-93.
60. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer.* 1996;78(3):493-501.
  61. 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(4):418-27.
  62. Walczyk A, Kowalska A, Sygut J. The clinical course of poorly differentiated thyroid carcinoma (insular carcinoma) - own observations. *Endokrynol Pol.* 2010;61(5):467-73.
  63. Auersperg M, Us-Krasovec M, Petric G, Pogacnik A, Besic N. Results of combined modality treatment in poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma. *Wien Klin Wochenschr.* 1990;102(9):267-70.
  64. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest.* 1989;95(2 Suppl):2S-4S.
  65. National Cancer Institute. Drugs Approved for Thyroid Cancer. (Last accessed on July 31, 2018). [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/thyroid>].
  66. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-28.
  67. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30.
  68. Lorusso L, Pieruzzi L, Biagini A, Sabini E, Valerio L, Giani C, et al. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6467-77.
  69. Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, et al. Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:349.
  70. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev.* 2016;42:47-55.
  71. Cully M. Trial watch: Multikinase-targeting therapy finds potential niche in thyroid cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(4):229.
  72. Laursen R, Wehland M, Kopp S, Pietsch J, Infanger M, Grosse J, et al. Effects and Role of Multikinase Inhibitors in Thyroid Cancer. *Curr Pharm Des.* 2016;22(39):5915-26.
  73. Hyman DM, Solit DB, Arcila ME, Cheng DT, Sabbatini P, Baselga J, et al. Precision medicine at Memorial Sloan Kettering Cancer Center: clinical next-generation sequencing enabling next-generation targeted therapy trials. *Drug Discov Today.* 2015;20(12):1422-8.
  74. FDA US Food and Drug Administration News Release. FDA approves new uses for two drugs administered together for the treatment of BRAF-positive anaplastic thyroid cancer. (Last accessed on September 2nd 2018). [Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm606686>].
  75. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandres D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623-32.
  76. Rothenberg SM, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of Iodine-Refractory BRAF V600E-Mutant Metastatic Papillary Thyroid Cancer with Dabrafenib-Response. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5640-1.
  77. Wachter S, Wunderlich A, Roth S, Mintziras I, Maurer E, Hoffmann S, et al. Individualised Multimodal Treatment Strategies for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Med.* 2018;7(5).
  78. Liu D, Xing J, Trink B, Xing M. BRAF mutation-selective inhibition of thyroid cancer cells by the novel MEK inhibitor RDEA119 and genetic-potentiated synergism with the mTOR inhibitor temsirolimus. *Int J Cancer.* 2010;127(12):2965-73.
  79. Hou P, Bojdani E, Xing M. Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):820-8.
  80. Lin SF, Huang YY, Lin JD, Chou TC, Hsueh C, Wong RJ. Utility of a PI3K/mTOR inhibitor (NVP-BEZ235) for thyroid cancer therapy. *PLoS One.* 2012;7(10):e46726.
  81. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184-99.
  82. Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Biagini A, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(4):R185-205.
  83. O'Reilly MS. Radiation combined with antiangiogenic and antivascular agents. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16(1):45-50.
  84. Zanetti M. A second chance for telomerase reverse transcriptase in anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(2):115-28.
  85. Kelly LM, Barila G, Liu P, Evdokimova VN, Trivedi S, Panebianco F, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(11):4233-8.
  86. Clark AD, Oldenbroek M, Boyer TG. Mediator kinase module and human tumorigenesis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2015;50(5):393-426.
  87. Eskens FA, Ramos FJ, Burger H, O'Brien JP, Piera A, de Jonge MJ, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the first-in-class spliceosome inhibitor E7107 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6296-304.
  88. Xu B, Ibrahimspasic T, Wang L,

- Sabra MM, Migliacci JC, Tuttle RM, et al. Clinicopathologic Features of Fatal Non-Anaplastic Follicular Cell-Derived Thyroid Carcinomas. *Thyroid*. 2016;26(11):1588-97.
89. Lee DY, Won JK, Lee SH, Park DJ, Jung KC, Sung MW, et al. Changes of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(3):404-13.
  90. O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol*. 2013;49(7):702-6.
  91. Salehian B, Liem SY, Mojazi Amiri H, Maghami E. Clinical Trials in Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma; Progressions and Set Backs: A Systematic Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2019;17(1):e67759.
  92. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(11):644-60.
  93. Pradhan R, Agarwal A, Lal P, Kumari N, Jain M, Chand G, et al. Clinico-Pathological Profile of Anaplastic Thyroid Carcinoma in an Endemic Goiter Area. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):793-7.
  94. Chintakuntlawar AV, Foote RL, Kasperbauer JL, Bible KC. Diagnosis and Management of Anaplastic Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(1):269-84.
  95. Paunovic IR, Sipetic SB, Zoric GV, Diklic AD, Savic DV, Marinkovic J, et al. Survival and prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Acta Chir Belg*. 2015;115:62-7.
  96. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):453-64.
  97. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMullan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;103(7):1330-5.
  98. Sugitani I, Onoda N, Ito KI, Suzuki S. Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from the ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch*. 2018;85(1):18-27.
  99. Ito K, Hanamura T, Murayama K, Okada T, Watanabe T, Harada M, et al. Multimodality therapeutic outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors. *Head Neck*. 2012;34(2):230-7.
  100. Yau T, Lo CY, Epstein RJ, Lam AK, Wan KY, Lang BH. Treatment outcomes in anaplastic thyroid carcinoma: survival improvement in young patients with localized disease treated by combination of surgery and radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2500-5.
  101. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(12):1429-40.
  102. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39.
  103. Lampertico P. Anaplastic (sarcomatoid) carcinoma of the thyroid gland. *Semin Diagn Pathol*. 1993;10(2):159-68.
  104. Dijkstra B, Prichard RS, Lee A, Kelly LM, Smyth PP, Crotty T, et al. Changing patterns of thyroid carcinoma. *Ir J Med Sci*. 2007;176(2):87-90.
  105. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaserer K, Flores JA, Vierhapper H, et al. Anaplastic (undifferentiated) thyroid carcinoma (ATC). A retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 1999;384(3):284-93.
  106. Limaem F, Giwa AO. Cancer, Anaplastic Thyroid. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.
  107. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011;2011:542358.
  108. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):486-97.
  109. Roche AM, Fedewa SA, Shi LL, Chen AY. Treatment and survival vary by race/ethnicity in patients with anaplastic thyroid cancer. *Cancer*. 2018;124(8):1780-90.
  110. Zivaljevic VR, Vlajinac HD, Marinkovic JM, Kalezic NK, Paunovic IR, Diklic AD. Case-control study of anaplastic thyroid cancer: goiter patients as controls. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(2):111-5.
  111. Yu GP, Li JC, Branovan D, McCormick S, Schantz SP. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups. *Thyroid*. 2010;20(5):465-73.
  112. Ahmed S, Ghazarian MP, Cabanillas ME, Zafereo ME, Williams MD, Vu T, et al. Imaging of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(3):547-51.
  113. Mohebbati A, Dilozenzo M, Palmer F, Patel SG, Pfister D, Lee N, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1665-70.
  114. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, Brown TC, Stenman A, Healy JM, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*. 2015;24(8):2318-29.
  115. Jeon MJ, Chun SM, Kim D, Kwon H, Jang EK, Kim TY, et al. Genomic Alterations of Anaplastic Thyroid Carcinoma Detected by Targeted Massive Parallel Sequencing in a BRAF(V600E) Mutation-Prevalent Area. *Thyroid*. 2016;26(5):683-90.
  116. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E754-65.
  117. Shi X, Liu R, Qu S, Zhu G, Bishop J, Liu X, et al. Association of TERT promoter mutation 1,295,228 C>T with BRAF V600E mutation, older patient age, and distant metastasis in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E632-7.
  118. Ryder M, Ghossein RA, Ricarte-Filho JC, Knauf JA, Fagin JA. Increased density of tumor-associated macrophages is associated

- with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1069-74.
119. Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, Koenig MR, Mateescu V, Sams SB, et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2863-73.
  120. Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, Jenkins SM, Foote RL, Kasperbauer JL, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in Anaplastic Thyroid Cancer Patients Treated With Multimodal Therapy: Results From a Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1943-50.
  121. Baloch ZW LV. Pathology of Anaplastic Carcinoma. In: Wartofsky L, Van Nostrand D, eds. *Thyroid Cancer. A Comprehensive Guide to Clinical Management*. . 3rd ed ed. New York: Springer 2016. p. 935-37.
  122. Tobler A, Maurer R, Hedinger CE. Undifferentiated thyroid tumors of diffuse small cell type. Histological and immunohistochemical evidence for their lymphomatous nature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404(2):117-26.
  123. Saini S, Tulla K, Maker AV, Burman KD, Prabhakar BS. Therapeutic advances in anaplastic thyroid cancer: a current perspective. *Mol Cancer*. 2018;17(1):154.
  124. Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2566-72.
  125. Smallridge RC CJ, Menefee ME. Anaplastic Thyroid Cancer. . In: Mallick UK HC, Mazzaferri EL, Kendall-Taylor P, eds, editor. *Practical Management of Thyroid Cancer A Multidisciplinary Approach 2nd ed ed*. London United Kingdom: Springer; 2018. p. 297-305.
  126. 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;60(1):51-8.
  127. Miettinen M, Franssila KO. Variable expression of keratins and nearly uniform lack of thyroid transcription factor 1 in thyroid anaplastic carcinoma. *Hum Pathol*. 2000;31(9):1139-45.
  128. LiVolsi VA, Brooks JJ, Arendash-Durand B. Anaplastic thyroid tumors. *Immunohistology. Am J Clin Pathol*. 1987;87(4):434-42.
  129. Hishinuma A, Takamatsu J, Kanno Y, Yoshida S, Ieiri T. Analysis of the promoter of the thyrotropin receptor gene and the entire genomic sequence of thyroid transcription factor-1 in familial congenital hypothyroidism due to thyrotropin unresponsiveness. *Thyroid*. 1998;8(4):305-9.
  130. Talbott I, Wakely PE, Jr. Undifferentiated (anaplastic) thyroid carcinoma: Practical immunohistochemistry and cytologic look-alikes. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32(4):305-10.
  131. Smallridge RC AE. Anaplastic thyroid carcinoma: clinical aspects. . In: Wartofsky L VND, eds, editor. *Thyroid cancer A comprehensive guide to clinical management*. 3rd ed ed. New York: Springer; 2016. p. 929-32.
  132. Yoshida A, Sugino K, Sugitani I, Miyauchi A. Anaplastic thyroid carcinomas incidentally found on postoperative pathological examination. *World J Surg*. 2014;38(9):2311-6.
  133. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg*. 2012;36(6):1247-54.
  134. Wendler J, Kroiss M, Gast K, Kreissl MC, Allelein S, Lichtenauer U, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of anaplastic thyroid carcinoma: results of a multicenter study in Germany. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):521-9.
  135. Smallridge RC AE. Anaplastic thyroid carcinoma: prognosis. . In: Wartofsky L VND, eds., editor. *Thyroid cancer A comprehensive guide to clinical management 3rd ed ed*. New York: Springer; 2016. p. 953-6.
  136. Kim DW. Computed tomography features of papillary thyroid carcinomas. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(6):936-40.
  137. Ishikawa H, Tamaki Y, Takahashi M, Higuchi K, Sakaino K, Nonaka T, et al. Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma on computed tomographic imaging. *Radiat Med*. 2002;20(1):9-15.
  138. Tae Yoon Lee SL, Ja Seong Bae. . Staging of Differentiated Thyroid Cancer from a Single Institution: Comparison of the 7th and 8th Editions of AJCC/UICC Staging. . *J Endocr Surg*. 2017;17(2):80-8.
  139. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
  140. Uludag M IA. What has Changed About the Eight Edition of the Differentiated Thyroid Carcinomas TNM Classification System? How will it Effect the Clinical Practice? *ŞEEAH Tip Bülteni*. 2017; 51(4):255-65.
  141. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):55-63.
  142. 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;27(6):751-6.
  143. Sun C, Li Q, Hu Z, He J, Li C, Li G, et al. Treatment and prognosis of anaplastic thyroid carcinoma: experience from a single institution in China. *PLoS One*. 2013;8(11):e80011.
  144. Zivaljevic V, Tausanovic K, Pounovic I, Diklic A, Kalezic N, Zoric G, et al. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:240513.
  145. Tiedje V, Stuschke M, Weber F, Dralle H, Moss L, Fuhrer D. Anaplastic thyroid carcinoma: review of treatment protocols. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(3):R153-R61.
  146. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, Worden F, Griggs JJ. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer*. 2013;119(17):3133-9.
  147. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a

- prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000;89(1):202-17.
148. Steggink LC, van Dijk BA, Links TP, Plukker JT. Survival in anaplastic thyroid cancer in relation to pre-existing goiter: a population-based study. *Am J Surg*. 2015;209(6):1013-9.
  149. Kihara M, Miyauchi A, Yamauchi A, Yokomise H. Prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Surg Today*. 2004;34(5):394-8.
  150. Tan RK, Finley RK, 3rd, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL, Jr., Shedd DP. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck*. 1995;17(1):41-7; discussion 7-8.
  151. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg*. 2001;25(5):617-22.
  152. Orita Y, Sugitani I, Amemiya T, Fujimoto Y. Prospective application of our novel prognostic index in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery*. 2011;150(6):1212-9.
  153. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vodnik A. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(3):260-4.
  154. 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.
  155. Nachalon Y, Stern-Shavit S, Bachar G, Shvero J, Limon D, Popovtzer A. Aggressive Palliation and Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1128-32.
  156. GM. D. Surgical Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma. In: Wartofsky L VND, editor. *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management 3rd ed*. New York: Springer 2016. p. 933-4.
  157. Kobayashi T, Asakawa H, Umes-hita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, et al. Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid. *Head Neck*. 1996;18(1):36-41.
  158. Goffredo P, Thomas SM, Adam MA, Sosa JA, Roman SA. Impact of Timeliness of Resection and Thyroidectomy Margin Status on Survival for Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: An Analysis of 335 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13):4166-74.
  159. Junor EJ, Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18(2):83-8.
  160. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Tre-seler PA, Posner MD, Quivey JM, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer*. 2001;91(12):2335-42.
  161. Brignardello E, Palestini N, Felicetti F, Castiglione A, Piovesan A, Gallo M, et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid*. 2014;24(11):1600-6.
  162. 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):1137-43.
  163. Baek SK, Lee MC, Hah JH, Ahn SH, Son YI, Rho YS, et al. Role of surgery in the management of anaplastic thyroid carcinoma: Korean nationwide multicenter study of 329 patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000 to 2012. *Head Neck*. 2017;39(1):133-9.
  164. Lee DY, Won JK, Choi HS, Park do J, Jung KC, Sung MW, et al. Recurrence and Survival After Gross Total Removal of Resectable Undifferentiated or Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(9):1259-68.
  165. Brown RF, Ducic Y. Aggressive surgical resection of anaplastic thyroid carcinoma may provide long-term survival in selected patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4):564-71.
  166. Brierley JD TR. External radiation therapy for anaplastic thyroid cancer. In: Wartofsky L VND, editor. *Thyroid cancer A comprehensive guide to clinical management 3rd ed*. New York: Springer 2016. p. 943-6.
  167. Kwon J, Kim BH, Jung HW, Besic N, Sugitani I, Wu HG. 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.
  168. Wang Y, Tsang R, Asa S, Dickson B, Arenovich T, Brierley J. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer*. 2006;107(8):1786-92.
  169. Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, Blanchard P, Sandulache VC, Lai SY, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123(9):1653-61.
  170. Sun C, Li C, Hu Z, Li X, He J, Song M, et al. Influence of risk grouping on therapeutic decisions in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(4):985-93.
  171. Dumke AK, Pelz T, Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol*. 2014;9(1):90.
  172. Schmohl KA, Dolp P, Schug C, Knoop K, Klutz K, Schwenk N, et al. Reintroducing the Sodium-Iodide Symporter to Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(12):1534-43.
  173. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000;10(7):587-94.
  174. Kawada K, Kitagawa K, Kamei S, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, et al. The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer. *Jpn J Clin Oncol*.



- 2010;40(6):596-9.
175. Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, Kammori M, Toda K, Ito K, et al. The Safety and Efficacy of Weekly Paclitaxel Administration for Anaplastic Thyroid Cancer Patients: A Nationwide Prospective Study. *Thyroid*. 2016;26(9):1293-9.
  176. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Uruno T, Miya A, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(1):7-14.
  177. Intensive chemotherapy for anaplastic thyroid carcinoma: combination of cisplatin, doxorubicin, etoposide and peplomycin with granulocyte colony-stimulating factor support. Chemotherapy Committee, The Japanese Society of Thyroid Surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 1995;25(5):203-7.
  178. Liu TR, Xiao ZW, Xu HN, Long Z, Wei FQ, Zhuang SM, et al. Treatment and Prognosis of Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Clinical Study of 50 Cases. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164840.
  179. Wallgren A, Norin T. Combined chemotherapy and radiation therapy in spindle and giant cell carcinoma of the thyroid gland. Report of a case. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973;12(1):17-20.
  180. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer*. 1987;60(10):2372-5.
  181. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, Wahlberg P, Wallin G, Tibblin S. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. The Swedish Anaplastic Thyroid Cancer Group. *Cancer*. 1994;74(4):1348-54.
  182. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP, Sarrazin D. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer*. 1991;67(3):564-6.
  183. Onoda N, Kashiwagi S, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, Ishikawa T, et al. High efficacy of chemoradiation therapy sensitized by weekly docetaxel for anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(8):3445-8.
  184. Tanaka K, Sugitani I, Fujimoto Y. A novel chemo-radiotherapy with low-dose daily cisplatin, 5-fluorouracil and doxorubicin for anaplastic thyroid carcinoma: a preliminary report. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(9):1074-8.
  185. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7-13.
  186. Wirth LJ EE, Capdevila J, et al. . Phase I/II study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD1 mAb, in patients with anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl).
  187. Ha HT, Lee JS, Urba S, Koenig RJ, Sisson J, Giordano T, et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(9):975-80.
  188. Rosove MH, Peddi PF, Glaspy JA. BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):684-5.
  189. Lim SM, Chang H, Yoon MJ, Hong YK, Kim H, Chung WY, et al. A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3089-94.
  190. 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):1426-33.
  191. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, Ross DS, Evans T, Wirth LJ, et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid*. 2008;18(3):317-23.
  192. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4708-13.
  193. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, Fu P, Wright JJ, Chapman R, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2013;23(5):600-4.
  194. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25.
  195. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves dabrafenib plus trametinib for anaplastic thyroid cancer with BRAF V600E mutation. [Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm606708.htm>. Accessed August 24, 2018.
  196. Dedecjus M, Tazbir J, Kaurzel Z, Lewinski A, Strozzyk G, Brzezinski J. Selective embolization of thyroid arteries as a preresective and palliative treatment of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):847-52.
  197. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid Cancer: Risk-Stratified Management and Individualized Therapy. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5012-21.
  198. Smallridge RC, Copland JA, Brose MS, Wadsworth JT, Houvras Y, Menefee ME, et al. Efatutazone, an oral PPAR-gamma agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: results of a multicenter phase I trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2392-400.
  199. Williams R. Discontinued in 2013: oncology drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(1):95-110.
  200. 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(11):1183-9.
  201. Sugitani I, Hasegawa Y, Sugawara M, Tori M, Higashiyama T, Miyazaki M, et al. Super-radical surgery for anaplastic thyroid carcinoma: a large cohort study using the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan database. *Head Neck*. 2014;36(3):328-33.

## Medüller Tiroid Kanseri

- Prof. Dr. Mehtap ÇAKIR
- Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

### Özet

Parafoliküler C hücrelerinden gelişen medüller tiroid kanseri (MTK), son yıllarda artan papiller tiroid kanseri sıklığı nedeniyle artık tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmakla birlikte tiroid kanser morbidite ve mortalitesinde önemli yer tutmaktadır. MTK'ların yaklaşık %75'i sporadik iken, %25'i herediter olarak görülür. Sporadik MTK genellikle dördüncü ve altıncı dekadlarda, herediter MTK ise, aktive edici bir "germline" *RET* proto-onkogen mutasyonu sonucu otozomal dominant kalıtım şekli izleyerek multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromlarının ilk ve en sık görülen bileşeni olarak ilk dekada bile ortaya çıkabilir. Bu yazıda MTK moleküler biyolojisi, patolojisi ve sekretuar ürünleri, sporadik ve MEN2 ilişkili formları, cerrahi tedavisi, nüks ve metastatik formlarına yaklaşım, MEN2 sendromlarında MTK'ya yaklaşım ve ileri evre MTK'da sistemik tedavi özetlenmiştir.

## Giriş

Medüller tiroid kanseri (MTK) ilk kez 1959 yılında Hazard ve ark. tarafından tanımlanan nadir tiroid tümörlerinden biridir (1). Parafoliküler C hücrelerinden gelişen MTK, son yıllarda artan papiller tiroid kanseri sıklığı nedeniyle artık tiroid kanserlerinin %1-2'sini oluşturmakla birlikte tiroid kanser morbidite ve mortalitesinde önemli yer tutmaktadır (2). Parafoliküler C hücreleri uzun zamandır nöral krest kaynaklı görülmeyle birlikte, yakın zamanlı bir hücre izi sürme çalışmasının sonuçları farelerde bu hücrelerin ön endodermden kaynaklandığını düşündürmektedir (3).

## Klasifikasyon ve Epidemiyoloji

MTK'ların yaklaşık %75'i sporadik iken, %25'i herediter olarak görülür (4). Sporadik MTK genellikle dördüncü ve altıncı dekadlarda görülür (2). Herediter MTK ise, aktive edici bir "germline" *RET* proto-onkogen mutasyonu sonucu otozomal dominant (OD) kalıtım şekli izleyerek multiple endokrin neoplazi tip 2 (MEN 2) sendromlarının ilk ve en sık görülen bileşeni olarak ilk dekada bile ortaya çıkabilir. MEN 2A komponentleri; MTK, feokromasitoma (FEO), primer hiperparatiroidizm (PHP) iken (MEN 2'lerin %95'i MEN 2A'dır), MEN 2B'de MTK, FEO ve fenotipik bazı belirtiler görülür (2). MEN 2A'nın klasik formu yanında sadece MTK'nın izlendiği familial MTK, Hirschsprung hastalığı (HH) eşlik eden MEN 2A ve kutanöz liken amiloidozis (KLA) eşlik eden MEN 2A olmak üzere üç varyantı tanımlanmıştır.

Amerikan Tiroid Birliği'nin 2015 yılında yayınladığı halihazırdaki son MTK kılavuzunda familial MTK tanı kriterleri aşağıdaki şekilde raporlanmıştır; sadece MTK görülen ailelerden, en az iki jenerasyonda en az iki en çok on üyesinde "germline" *RET* mutasyonu taşıyan küçük aileler veya tek jenerasyonda iki veya daha az üyesinin "germline" *RET* mutasyonu taşıdığı küçük aileler veya *RET* "germline" mutasyonu taşıyan bireyler (2). Tablo 1'de MTK'nın familial formları ve eşlik eden hastalıklar görülmektedir (5).

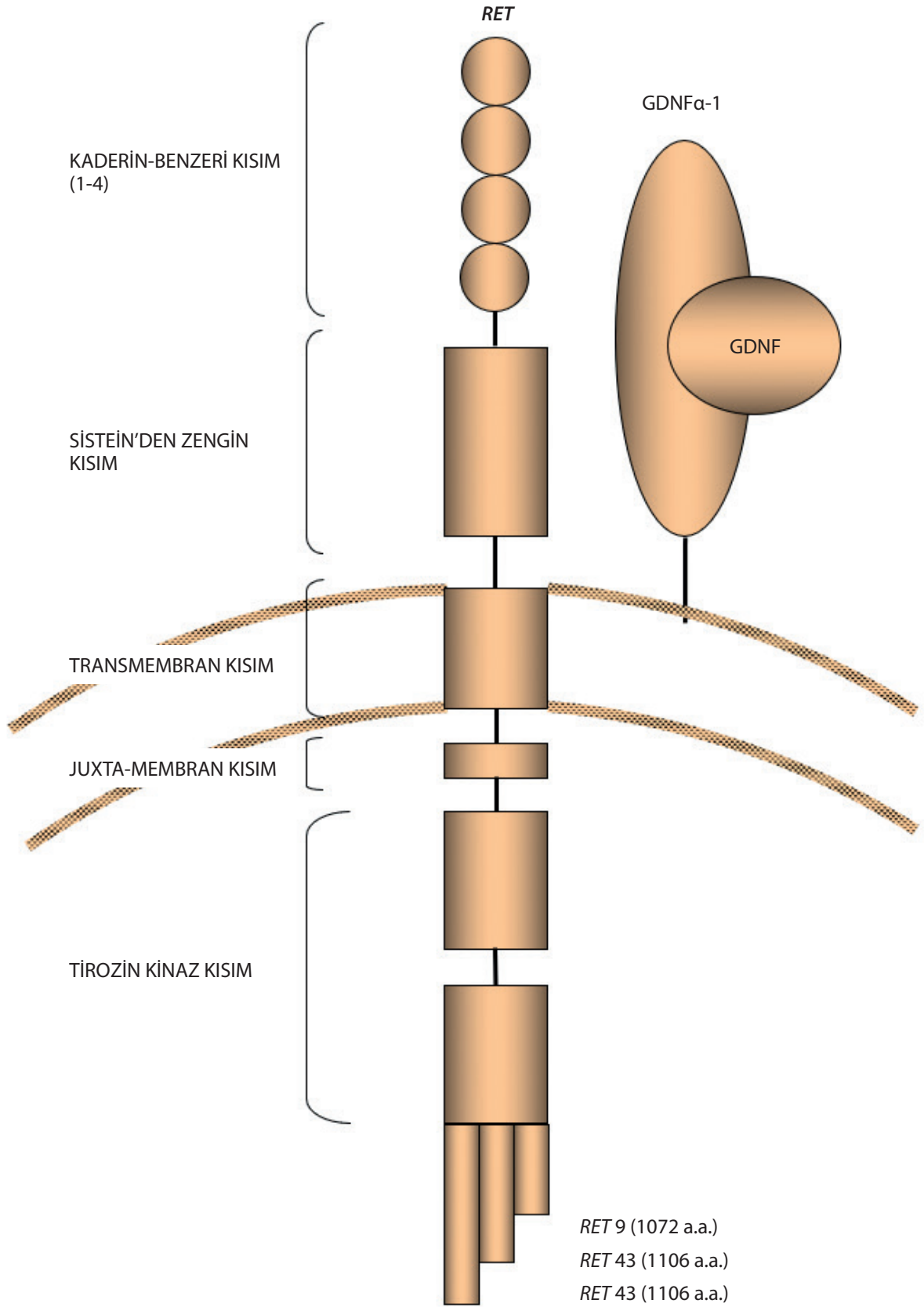
## Moleküler Biyoloji

### RET Biyolojisi

*RET* geni ilk olarak 1985 yılında Takahashi ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve *RET* yeniden DNA düzenlenmesi ile bir proto-onkogene dönüşür (6). 10q11.2 kromozomu üzerinde sentromere yakın yerleşmiştir ve 21 ekzon içerir (5). *RET* plazma membranına bağlı, tirozin kinaz süper ailesine ait tek geçişli bir reseptörü kodlar (7). *RET* reseptörünün dört ligandı, glial hücre serisi kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) ailesinden olan GDNF, neurturin, artemin ve persephindir. *RET* tirozin kinaz aktivasyonu, her ligandın kendi spesifik glikozilfosfatidilinozitol-bağlı ko-reseptörü ile (GFR $\alpha$  1-4) bir kompleks halinde birleşmesini gerektirir. İntrasellüler kısmında fark gösteren *RET9*, *RET43* ve *RET51* olmak üzere üç *RET* protein varyantı tanımlanmıştır (7). *RET* fizyolojik olarak santral ve periferik sinir sistemi ile üriner sistemin gelişmesi için gereklidir. Şekil 1'de *RET* proteini görülmektedir.

**Tablo 1** MTK'nın Familial Formları ve Eşlik Eden Hastalıklar (5).

	MTK riski	FEO	PHP	Diğer endokrin dışı bulgular
MEN 2A	%90-100	% 0-50 (genotipe göre)	% 0-20 (genotipe göre)	<% 5 (HH, KLA)
MEN2A varyantları	Familial MTK Hirschsprung hastalığı eşlik eden MEN 2A Kutanöz liken amiloidozis eşlik eden MEN 2A			
MEN 2B	%100	% 50 (genotipe göre)	% 0	% 100 Gastrointestinal (intestinal ganglionöromatozis) Oftalmolojik (subkonjunktival mukozal nöroma, korneal hipertrofi, alakrima) İskelet (marfanoid habitus) Mukozal nöromalar (dudak, dil)



**Şekil 1:** *RET* proteini

(Şekil "Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. Neuroendocrinology 2009;90(4):323-48'den Ashley B. Grossman ve S. Karger AG, Basel izniyle, değiştirilerek hazırlanmıştır)(8).

## RET Mutasyonları ve MTK

*RET* aktivasyonu hücre için hem büyüme hem hayatta kalma sinyalidir. *RET* geni fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonlar HH, böbrek ve alt üriner sistemin konjenital anormallikleri ile sonuçlanırken aktive edici *RET* mutasyonlarının sadece MTK değil; anaplastik ve papiller tiroid karsinomu, sporadik paraganglioma, ürotelyal karsinoma, akciğer adenokarsinomu, kolon karsinomu, myeloproliferatif hastalıklar, fallop tüp adenokarsinomu, uterus karsinosarkoma, duodenal adenokarsinoma, meme karsinomu ve pankreatik adenokarsinoma ile ilişkisi gösterilmiştir (7).

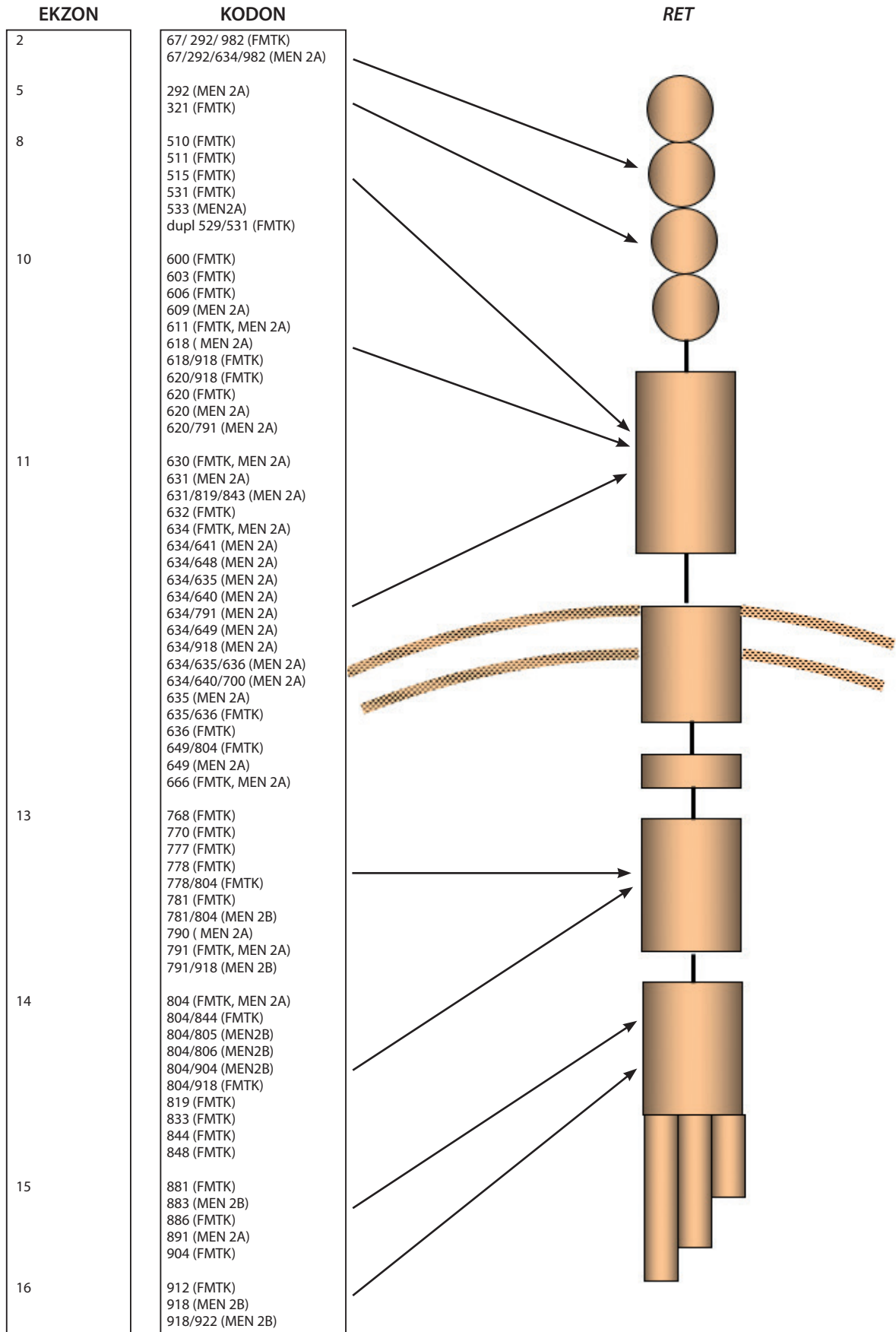
Sporadik MTK'larda klinik davranışın yaş, tümör büyüklüğü, lokal ve uzak metastaz, kalsitonin (KT) ve karsinoembryonik antijen (CEA) ikiye katlanma zamanı yanında bu tümörlerdeki somatik mutasyonun tipi ile ilişkisi vardır (9). Tümör düzeyinde sıklıkla nokta mutasyonu olmakla beraber delesyon ya da eklenme şeklindeki somatik *RET* mutasyonları sporadik MTK'ların yaklaşık %50'sinde tanımlanmıştır (10). Sporadik MTK'da genetik analiz yapıldığı yirmi üç çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde somatik *RET* mutasyonunun lenf nodu ve uzak metastaz, tanı sırasında ileri evre hastalık, rekürrens ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (11). Ayrıca sporadik MTK'larda somatik M918T *RET* mutasyonu kötü prognoz göstergesidir (12). Buna ek olarak elde edilen verilere göre, tümörde miR-183 ve miR-375 ekspresyonu daha yüksek oranda lenf nodu ve uzak metastaz ile ilişkili bulunmuştur (13). Sporadik MTK'lardan *RET* mutasyonu olmayanlarda %18-80 oranında *RAS* mutasyonu saptanmıştır (14). *RET* mutasyonu içermeyen sporadik MTK'larda *HRAS* ve *KRAS* mutasyonu görülürken, *NRAS*

nadirdir (14), en sık görülen *HRAS* mutasyonu *HRAS* p.Gln61Arg'dir (15).

2015 yılında Amerikan Tiroid Birliği tarafından yayınlanan MTK kılavuzunda yayınlandığı şekliyle, insanda herediter MTK'da etkilenen (mutasyon, delesyon, insersiyon, duplikasyon, çift mutasyon vb.) kodonlar, bu kodonlara tekbül eden ekzonlar ve sonucunda görülen herediter hastalık formları şekil 2'de görülmektedir (2,8). MEN 2A ağırlıklı olarak reseptörün sisteninden zengin kısmını etkileyen mutasyonlar ile oluşurken, MEN 2B intrasitozolik tirozin kinaz aktivitesi gösteren kısmın mutasyonları ile oluşur (7). FMTK ise şekil 2'de görüldüğü üzere her iki bölgenin mutasyonları ile oluşabilir. C634 MEN 2A'da, M918 MEN 2B'de en sık görülen mutasyonlardır (7).

Tanımlanan *RET* mutasyonlarının her biri farklı hastalık fenotiplerine sebep olduğundan, hastaların doğru zamanda önleyici amaçlı tiroidektomi plânlaması için Amerikan Tiroid Birliği üç farklı risk grubu tanımlamıştır (2). Buna göre çok yüksek risk grubu MEN 2B'li ve M918T mutasyonu olan, yüksek risk grubu *RET* kodon C634 ve A883F mutasyonu olan, orta risk kategorisi ile bu üç kodon dışı mutasyonu olan hastaları kapsar (2). Tablo 2'de sık görülen *RET* mutasyonlarının MEN 2A ve MEN 2B'deki MTK agresifliği ile ve MEN 2A'da FEO, PHP, KLA ve HH ile ilişkisi gösterilmiştir (2).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin *RET* proto-onkogen mutasyon tayinini desteklediği 2008-2012 yılları arasındaki veriler çok merkezli olarak toplanıp değerlendirildiğinde, Türkiye'de saptanan mutasyonların dağılımı Tablo 3'deki gibidir (16).



**Şekil 2:** 2015 yılı Amerikan Tiroid Birliği MTK kılavuzunda yer aldığı haliyle *RET* protein mutasyonları ve sonucunda görülen hastalıklar (Şekil "Çakır M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. Neuroendocrinology 2009;90(4):323-48"den, Ashley Grossman ve S. Karger AG, Basel izniyle, değiştirilerek hazırlanmıştır)(2,8).

**Tablo 2**

RET mutasyonu	Ekzon	MTK klinik risk düzeyi	FEO insidansı	PHP insidansı	KLA	HH
G533C	8	Orta	+	-	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C611F/G/S/Y/W	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C618F/R/S	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C620F/R/S	10	Orta	+ / ++	+	N	P
C630R/Y	11	Orta	+ / ++	+	N	N
D631Y	11	Orta	+++	-	N	N
C634F/G/R/S/W/Y	11	Yüksek	+++	++	P	N
K666E	11	Orta	+	-	N	N
E768D	13	Orta	-	-	N	N
L790F	13	Orta	+	-	N	N
V804L	14	Orta	+	+	N	N
V804M	14	Orta	+	+	P	N
A883F	15	Yüksek	+++	-	N	N
S891A	15	Orta	+	+	N	N
R912P	16	Orta	-	-	N	N
M918T	16	Çok Yüksek	+++	-	N	N

+ = ~%10, ++ = ~%20-30, +++ = ~%50, N: negatif, P: pozitif.

"Wells Jr 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(6):567-610"den değiştirilerek hazırlanmıştır(2).

**Tablo 3** Türkiye'de RET Proto-Onkogen Mutasyonlarının Dağılımı (16).

	n	%	Mutasyon Sıklığı (%) n:71
Cys634Arg	31	9.7	43.7
Val 804Met	18	5.6	25.4
Cys634Tyr	6	1.8	8.5
Tyr791Phe	4	1.2	5.6
Cys618Ser	3	<1	4.2
Met918Thr	2	<1	2.8
Cys634Gly	2	<1	2.8
Y790Phe	1	<1	1.4
Tyr790Phe	1	<1	1.4
Leu790Phe	1	<1	1.4
Ser891Ala	1	<1	1.4
D631Y	1	<1	1.4
Toplam	71	22.3	100

## Patoloji ve Biyolojik İşaretleyiciler

MTK bir nöroendokrin tümördür. Anatomik lokalizasyonundan dolayı tiroid kanserleri içerisinde sınıflandırılmaktadır. Makroskopik olarak sert, beyaz, tarçın rengi ya da kırmızı renkte ve genelde kapsülsüzdür. Sporadik MTK'lar genellikle tek taraflı soliter tümörlerdir. Herediter MTK ise genelde bilateral ve çoklu odak halindedir. Histolojik görünümüleri, dizilim ve yapılanma açısından oldukça değişkendir, nöroendokrin tipte "tuz biber manzarası" görülebilir. Hücreler solid, trabeküler ya da insular olarak dizilip, içcik, polihedral veya yuvarlak olarak yapılanabilmektedirler. Genellikle papiller kıvrımlar ve folliküller oluşturmazlar. Hücreler az diferansiye olabilir ve mitoz izlenebilir ancak nekroz ve polimorf hücre infiltrasyonu izlenmez. Histopatolojik olarak PTK, folliküler tiroid kanseri, hurthle hücreli adenom, paraganglioma hatta lenfoma ve sarkoma ile karışabilmektedir (2). MTK'ların %50-80'inde stromal doku ve

'Kongo' kırmızısı ile amiloid varlığı dikkat çekicidir. MTK hücreleri sitokeratin 7, CK7 ve CK18, TTF1, kromogranin A ekspresyone edebilmektedir. KT ile immünohistokimyasal boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı değişkenlik göstermektedir ancak KT ile boyanma yoksa MTK tanısı sorgulanmalıdır. Aslında MTK'ların yarısından fazlasında bulunan amiloid materyal KT'den oluşmaktadır (2) (Şekil 3). Amiloid kolloid ile karışabilir ancak varlığı tek başına MTK için tanısal değildir; sistemik amiloidoz, amiloid guatr ve folliküler lezyonlarda da pozitif olabilir (2).

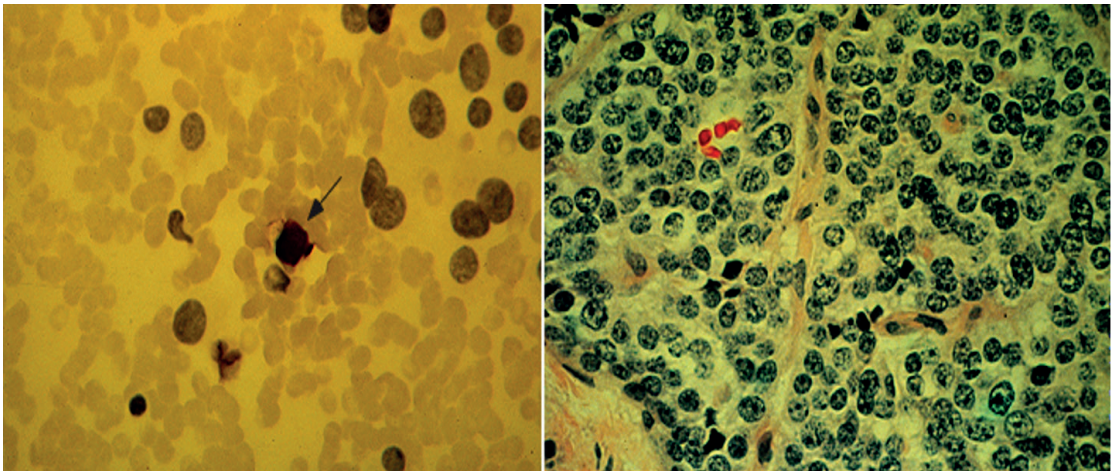
Hereditör MTK'da 'C' hücre hiperplazisi (CHH) prekürsör bir lezyon olarak kabul edilmekte ve immünohistokimyasal olarak KT antikoruna ile boyanarak gösterilebilmektedir (2). Ancak CHH terimi yerine C-hücreli karsinoma *in situ* ya da C-hücreli neoplazi terimlerinin kullanılması daha uygun bulunmaktadır (2). CHH tanı kriteri tartışmalı olmakla birlikte; her bir follikül kümesinde yediden fazla C hücresi bulunması, tüm follikülün C-hücreleri ile çevrelenmiş olması ve C hücrelerinin normal anatomik lokalizasyonunun dışında yer almasıdır (2). C hücreleri anatomik olarak normalde lobların üst 1/3 ve alt 2/3'ünün birleşim yerinde konumlanmıştır, bu bölgenin dışında olursa anormal C-hücre proliferasyonu kabul edilir (2). Başta sporadik MTK kabul edilen ama CHH saptanan veya multifokal tümörü olan hastalarda *RET* germline mutasyonu bakılmalıdır (2). CHH hiperparatiroidi, kronik lenfositik tiroidit, böbrek yetmezliği ve yaşlanma ile de

görülebilir ve bu durumlarda premalign lezyon kabul edilmez (2). CHH'nin mikrokarsinomdan (<1 cm. olan ve kapsül invazyonu olmayan MTK) ayrımı da zor ama önemlidir. Hereditör MTK'da mikrokarsinoma çapı 1 cm'ye yaklaştıkça lenf nodu metastaz oranı artar (2).

## MTK'nın Sekretuar Ürünleri

### Kalsitonin

Tiroid bezinin nöroendokrin yapıdaki para-folliküler 'C' hücreleri çeşitli hormonlar ve biyolojik aminleri sekrete edebilmektedir. Adrenokortikotropik hormon, melanosit stimulan hormon, KT, CEA, kromogranin (KG), histaminaz, nörotensin ve somatostatın bunlardan bazılarıdır. Bunlar içerisinde KT ve CEA, MTK hastalarında en değerli tümör belirteçleridir (2). KT peptid yapısında 32 aminoasitli bir peptiddir. MTK için en önemli biyolojik tümör belirteçidir ve tanı ve takipte çok önemli bir yeri vardır. Bazal veya pentagastrin, kalsiyum, pentagastrin+kalsiyum ile uyarılarak ölçülebilir ve hemen hemen tüm MTK'lı hastalarda yüksek bulunur. Benzer olarak cerrahiye takiben hastalarda yüksek bazal veya uyarılmış KT düzeyleri, persistan ve/veya tekrarlayan hastalığı gösterir ve takipte tümör belirteci olarak kullanılır. Bazal serum KT düzeyi erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (2). Uyarı testi için geçmişte sıklıkla pentagastrin kullanılırdı. Test 0.5 mcg/kg iv bolus pentagastrin (Peptavlon 200 µg ampul, 5 ampul /kutu)



**Şekil 3:** MTK'da ince iğne aspirasyon ve cerrahi patoloji bulguları. Solda normal folliküler hücrelere göre eksantrik yerleşimli, daha büyük ve pleomorfik nükleus, sağda KT ile immünohistokimyasal olarak pozitif boyanma görülmektedir (AÜTF patoloji arşivi).



kullanılarak yapılır. Bazal, 2, 5, 7, 10. dakikalar da KT için kan örnekleri alınır. Kullanılan ölçüm yöntemleri arasındaki farklar nedeniyle testin yorumlanmasında farklı kaynaklarda farklı rakamlar bulunmaktadır. Ancak bu sınırlar özellikle ailesinde MTK olan veya MTK sebebi ile opere olmuş hastaların takibinde kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Genellikle bazale göre 3-20 katlık artışlar teste pozitif cevap olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde pentagastrin temini gitikçe zorlaşmakta ve kalsiyum stimülasyon testi ön plana çıkmaktadır. Bu testte (standart) hasta bir gece önceden aç kalır ve sabah bazal KT için kan alınır. 4 saatlik 15 mg/kg kalsiyum glukonat (500 ml %0.9 NaCl içinde) infüzyonuna başlanır. İnfüzyon bitiminden 1,2,3 ve 4 saat sonra KT ölçümü için kan alınır. Bazal KT değerine göre 20 kat artış MTK'ya işaret eder. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı kliniğinde de halen uygulanmakta olan kısa kalsiyum stimülasyon testinde ise; bir gece önceden aç kalan hastadan 0. saat KT kanı alındıktan sonra, 10 ml'lik %10 kalsiyum glukonat içeren ampulden 0.2 ml/kg çekilerek 50 cc serum fizyolojikte dilüe edilir ve hızlı infüzyon ile uygulanır. İnfüzyon bitimi ile 2. dk, 5.dk, 7.dk ve 10. dk'larda KT için kan örnekleri alınır ve soğuk zincirde laboratuvara iletilir. Kadınlarda 120 pg/ml erkeklerde 210 pg/ml üzeri değerler anlamlı kabul edilir.

KT düzeyleri ölçülürken, heterofil antikorlarla yalancı pozitiflikler saptanabilir (2). 'Kanca' etkisine bağlı olarak yalancı negatiflikler de görülebilmektedir, ancak yeni jenerasyon immüno-kemilüminometrik yöntemlerle bu olasılık iyice azalmıştır. Özellikle fazla tümör yükü olan ancak uyumsuz olarak düşük KT düzeyleri görülen vakalarda bu olasılık akılda tutulmalıdır (2). Serum KT düzeyleri kronik böbrek yetmezliği, otoimmün tiroidit, hiperparatiroidi, küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer Ca, prostat Ca, mastositozis, bazı enterik ve pulmoner nöroendokrin tümörler varlığında da yükselebilir (2).

### Karsinoembriyonik Antijen

CEA, MTK için spesifik bir biyobelirteç değildir (2). MTK erken tanısında yeri yoktur. CEA hastalık progresyonunda ve tiroidektomi sonrası hastanın izleminde kullanılabilir. Sigara kullanımında,

heterofil antikor varlığında, gastrointestinal inflamatuvar hastalıklarda, benign akciğer hastalıklarında da serum CEA düzeyleri yükselebilmektedir (2). MTK hastalarında eş zamanlı CEA ve KT değerlerinde yükselme olması hastalık progresyonuna işaret eder. Progresif hastalığı olan MTK vakalarında çok nadiren CEA düzeylerinde artış olurken, KT değerleri stabil kalmakta ya da azalmaktadır, bu durum tümör diferansiyasyonunun azaldığını gösterdiği düşünülmektedir (2). Bu vakalarda da prognoz oldukça kötüdür (17). Bazı otörler tarafından rutin takibi önerilse de, bir çok otör de takipte CEA kullanılmamaktadır. Biz özel vakalar dışında rutin kullanılmasının gereksiz olduğunu düşünüyoruz.

### Klinik ve Tanısal İşlemler

Sporadik MTK genelde yaşamın dört ve altıncı dekadlarında görülmektedir. İlk olarak rutin tiroid muayenesinde doktorun bulduğu veya hastanın fark edip doktora başvurduğu tiroid lojunda sertçe bir nodül veya boyunda lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Lezyon genellikle tek taraflı nadiren iki taraflıdır.

Ultrasonografide (USG) MTK için özgül bir bulgu yoktur; genellikle hipoekoik, solid bazen parsiyel kalsifiye tiroid nodülleri olarak izlenirler. Nodül hemen hemen hiçbir zaman radyoaktif maddeyi tutmaz ve soğuk nodüldür.

Tanıda tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Onbeş çalışmanın metaanalizinin yapıldığı bir yayında nodül biyopsisi ile MTK tanısı %50'nin altında rapor edilmiştir (18). Bunun sebebi yukarıda patoloji alt başlığında ayrıntılı anlatıldığı üzere sitolojik değerlendirmede MTK'nın çok farklı görünümlere sahip olmasıdır. Bu nedenle histolojik görünüm MTK düşündüren özellikler taşıyorsa veya kararsız kaldı ise biyopsi örneği immünohistokimyasal boyama ile incelenmelidir (2). MTK tanısı; KT, kromogranin veya CEA ile boyanma, tiroglobulin ile negatif boyanma ve yüksek serum KT düzeyleri ile kesinleştirilir (2).

Nodüler guatr vakalarında rutin KT ölçümü ile tarama yapılmasının etkinliğini değerlendiren prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. ATA kılavuzu bu konuda kararı klinisyenlerin

kendi insiyatiflerine bırakmıştır (2). Biz nodüler guatr vakalarının değerlendirilmesinde rutin KT kullanmıyoruz ancak sitolojik ve/veya sonografik olarak şüpheli bulunan vakalarda, tekrarlanan biyopsilerde yetersiz sitoloji gelen vakalarda veya şüphe ya da tekrarlayan yetersiz biyopsiler sebebi ile cerrahiye vereceğimiz vakalarda, cerrahi plâni değiştirebileceği için preoperatif olarak KT ölçümlerini kullanmaktayız. Preoperatif bazal serum KT düzeyleri lenf nodu metastazının düzeyini tayin etmede de faydalıdır (2). Ardışık üçyüz MTK hastasının total tiroidektomi ve kompartmana yönelik lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edildiği bir çalışmada, preoperatif KT <20 pg/ml olduğu zaman lenf nodu metastaz riskinin neredeyse hiç olmadığı gösterilmiştir (normal referans <10 pg/ml) (19). Bazal serum KT düzeyleri 20, 50, 200, 500 pg/ml'yi geçmesi sırasıyla aynı taraf santral ve lateral boyun, karşı taraf santral boyun, karşı taraf lateral boyun ve üst mediasten lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (19).

Boyun USG, tiroid kanserlerinin preoperatif değerlendirmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir. Yaygın boyun metastazı olan, bölgesel ve uzak metastaza işaret eden fizik muayene bulguları olan ve serum kalsitonin düzeyi 500 pg/ml'den yüksek olan tüm hastalara kontrastlı boyun ve akciğer tomografisi, üç fazlı dinamik karaciğer tomografisi veya kontrastlı karaciğer manyetik rezonans görüntüleme (MR), aksiyel MR ve kemik sintigrafisi yapılması önerilmektedir (2). Bunların dışında rutin olarak preoperatif olarak iyi bir ultrasonografik değerlendirme ile santral ve lateral kompartmanlar araştırılması, ve bulunan lenf bezlerinin haritalanması yeterlidir. Rutin olarak <sup>18</sup>Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (<sup>18</sup>FDG-PET)/BT ya da F-DOPA-PET/BT uzak metastaz araştırması için önerilmektedir (2) (Şekil 4).

TİİAB ile MTK tanısı almış hastalarda mutlaka *RET* mutasyon analizi yapılmalıdır. Ailede MTK öyküsü olmasa da her vakada *RET* protoonkogeni "germ-line" mutasyonlar açısından incelenmelidir. "Germ-line" mutasyonun tespit edilmesi durumunda, indeks vakanın tüm birinci derece akrabalarında, genetik danışma ve *RET* mutasyon analizi gerçekleştirilmelidir. Bu durumda asemptomatik aile bireylerinde tespit edilen mutasyonun risk derecesine göre profilaktik tiroidektomi ve

gerektiğinde profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) planlanmalıdır. Mutasyon analizinin sonuçlanması uzun sürecek ise, şekil 4'teki algoritmada serum kalsiyum düzeyi ölçümü ve feokromasitoma taraması yapıp, MTK cerrahisi sonrası sonuca göre aile taraması plânlanmalıdır. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada, sporadik gibi gözükten vakalarda rutin *RET* analizi yapıldığında vakaların % 10.7'sinde herediter hastalık olabileceğini gösterdik (20). Herediter MTK düşünülen veya *RET* protoonkogen mutasyonları bulunan olgularda, MTK'ya yönelik girişim öncesi primer hiperparatiroidi ve feokromasitoma ekarte edilmelidir. Tek başına bilateral MTK odakları tespit edilmesi herediter MTK diyebilmek için yeterli değildir ancak hastanın yaşı ne olursa olsun şüphe yaratmalıdır. Sporadik MTK olgularında farklı çalışmalarda %0-9 arası değişen oranlarda bilateral tümör bulunabileceği akıldaki tutulmalıdır (21).

### Evreleme ve Risk Sınıflaması

"Union for International Cancer Control (UICC)" ve "American Joint Committee on Cancer" (AJCC)'ye göre, MTK'da patolojik tümör-lenf nodu-metastaz (pTNM) evrelemesi; tümör çapı, ekstrasitoidal yayılım olup olmaması, lokal ya da bölgesel lenf nodu metastazları ve uzak metastaz varlığına göre yapılmaktadır. TNM sınıflamasına göre MTK evrelemesi aşağıda gösterilmiştir (22).

T1 evrede santral veya lateral kompartman lenf nodu metastazı sırasıyla %14 ve %11 oranında görülürken, T4 tümörlerde sırasıyla %86 ve %93 oranında görülmektedir (23). Palpabl tiroid nodülü ile başvuran MTK'ların %70'inde servikal metastaz %10'unda ise uzak organ metastazları tespit edilmektedir (24). Lenf nodu metastazlarında primer tümörün büyüklük ve yerine bağlı olarak, papiller tiroid kanserindeki patern geçerlidir. Superior tiroid lojdaki tümörler önce aynı taraf lateral kompartmanda üst kısımdaki lenf nodlarına metastaz yaparken, orta ve inferior kısımlara yerleşen tümörler önce santral kompartmana metastaz yapar (25). Üst poldeki tümörlerden %25'i santral kompartmanı atlayarak, aynı taraftaki lateral kompartman lenf nodlarını tutabilir (26). MTK'da prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler; tek değişkenli analizde tanı sırasında ileri yaş, erkek cinsiyet, lokal tümör invazyonu,

lenf nodu metastazı ve uzak metastaz varlığı iken, çok değişkenli analizde sadece yaş ve tanı anındaki hastalık evresi anlamlı bağımsız prognostik faktörlerdir (2).

TNM Sınıflaması (American Joint Committee Cancer Staging Manual, 8.baskı, 2017) (22).	
<b>Primer Tümör (T)</b>	
TX Primer tümör değerlendirilemiyor	
T0 Primer tümör bulgusu yok	
T1 Tümör en büyük çapı ≤2 cm, tiroide sınırlı	
T1a Tümör en büyük çapı ≤1 cm, tiroide sınırlı	
T1b Tümör en büyük çapı >1 cm ≤2 cm, tiroide sınırlı	
T2 Tümör en büyük çapı >2 cm ≤4 cm, tiroide sınırlı	
T3 Tümör >4 cm, tiroide sınırlı veya tiroid dışı yayılım var	
T3a Tümör büyük çapı >4 cm, tiroide sınırlı	
T3b Herhangi bir çapta tümör makroskopik ekstratiroidal yayılım mevcut ancak sadece strep kaslara (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid veya omohyoid kaslar)	
T4 İleri hastalık	
T4a Orta derece ileri hastalık: Herhangi bir çapta tümör, tiroid kapsülü, belli komşu dokulara makroskopik yayılım (cilt altı yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus veya laringeal rekürren sinir)	
T4b Çok ileri hastalık: Herhangi bir çapta tümör ve omurga veya komşu büyük damarlara uzanım, prevertebral fasyaya invazyon gösteren veya karotis arter veya mediastinal damarları saran makroskopik ekstratiroidal yayılım	
<b>Bölgesel Lenf Nodları (N)</b>	
NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş	
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
N0a Sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış bir veya daha çok lenf nodu	
N0b Lenf nodu metastazına dair radyolojik veya klinik kanıt yok	
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı	
N1a Seviye VI veya VII'ye metastaz (pretrakeal, paratrakeal, ve prelaryngeal/Delphian veya üst mediastinal). Tek taraflı veya iki taraflı hastalık olabilir.	
N1b Tek taraflı, iki taraflı veya kontralateral lateral servikal (seviye I, II, III, IV veya V) veya retrofaringeal lenf nodu metastazı	
<b>Uzak Metastaz (M)</b>	
M0 Uzak metastaz yok	
cM1 Uzak metastaz var	
pM1 Mikroskopik olarak ispatlanmış uzak metastaz	

Tablo 4'te ise TNM sınıflamasına göre anatomik evrelendirme gösterilmiştir.

Tablo 4 MTK'da Evreleme (4).	
Evre	TNM
I	T1N0M0
II	T2N0M0 T3N0M0
III	T1N1aM0 T2N1aM0 T3N1aM0
IVA	T1N1bM0 T2N1bM0 T3N1bM0 T4a, herhangi bir N, M0
IVB	T4b, herhangi bir N, M0
IVC	Herhangi T, herhangi bir N, M1

Tablo 5'te MTK'da patolojik evreleme gösterilmiştir.

Tablo 5 MTK'da Patolojik Evreleme	
Evre 1	Tümör çapı 2 cm'den küçük ve ekstratiroidal yayılım yok
Evre 2	Tümör çapı 2-4 cm aralığında ve ekstratiroidal yayılım yok
Evre 3	Tümör çapı 4 cm'den büyük veya seviye 6 lenf nodu metastazı veya tümör çapından bağımsız olarak mikroskopik ekstratiroidal yayılım olması
Evre 4	Uzak metastaz veya seviye 6 dışındaki lenf nodu bölgelerine metastaz veya yumuşak doku yayılımı

## Tedavi

Preoperatif sonografik değerlendirmede boyun lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz saptanmayan olgularda total tiroidektomi ve SLND önerilmektedir (2). Lateral kompartman diseksiyonu bazal KT değerlerine göre düşünülebilir. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara total tiroidektomiyle beraber SLND ve ipsilateral boyun kompartmanlarına diseksiyon uygulanmalıdır. Bazal KT değeri 200 pg/ml'nin üzerinde ise ipsilateral

lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanabilir (2'de kanıt düzeyi C öneridir).

Uzak metastaz varlığında sesi, solunum yolunu, yutkunma ve paratiroid işlevlerini koruyan daha az agresif boyun cerrahisi yapılarak santral boyun morbiditesini önleyici lokorejyonel hastalık kontrolü sağlanmalıdır. Yaygın uzak metastazı olan hastalarda palyatif boyun operasyonu, ağrı varlığında veya trakeal tıkanıklığı açarak güvenli hava yolu sağlamak amacı ile gerekli olabilir. Bazen hemitiroidektomi sonrası MTK tanısı konulabilmektedir. Bu şekilde tanı alan ve *RET* mutasyonu saptanan hastalarda diğer tiroid lobu da rezeke edilmelidir ve hastanın yaşı, bulunan mutasyonun risk düzeyi ve ilk operasyon sonrası bulunan KT düzeyleri de göz önüne alınarak çoğu hastaya SLND da ilave etmek uygun olacaktır. Sporadik MTK hastalarında bilateral MTK oranı düşüktür bu hasta grubunda, eğer tümör insidental bulunmuşsa tamamlayıcı tiroidektomi yapıp yapılmaması konusunda literatürde yeterli veri bulunmamaktadır ancak genellikle tamamlayıcı tiroidektomi önerilmemektedir. Ancak *RET* mutasyonu taşıyanlar, postoperatif serum KT düzeyi yükselmiş olanlar veya rezidüel MTK'ya işaret eden görüntüleme bulguları varlığında tamamlayıcı tiroidektomi ve SLND önerilmektedir.

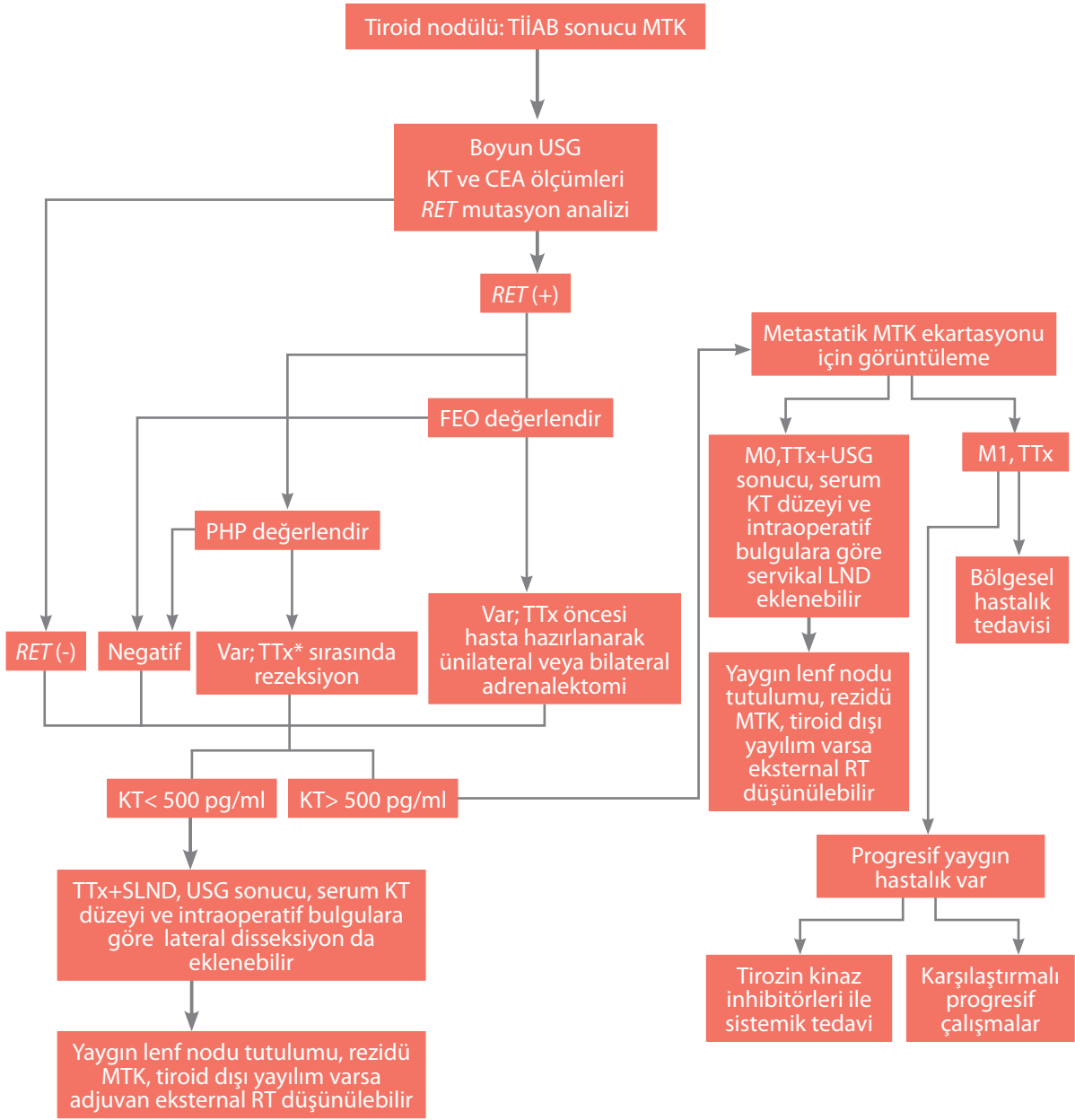
MTK folliküler bir neoplazi değildir bu nedenle postoperatif takipte TSH süpresyonuna gerek yoktur. Ancak postoperatif erken dönemde hastayı ötiroid seviyelerde tutacak levotiroksin replasmanına başlanmalıdır. Hastalar hipokalsemi açısından monitorize edilmelidir. Genellikle özellikle SLND uygulandığında erken postoperatif geçici hipokalsemiler görülmektedir. Semptomatik hipokalsemi ve persistan uzamış hipokalsemisi olanlarda oral kalsiyum preparatları ve kalsitriol tedavisi başlanmalıdır. Seri serum kalsiyum ölçümleri ile replasman tedavilerinin kesilebilirliği değerlendirilmelidir. Postoperatif hipoparatiroidi 6 ay hatta 1 yıla kadar düzelebilir, endokrinoloğun bu konuda uyanık olması, hastayı da, riske etmeden, zaman zaman yakın takiple, replasmanı azaltarak veya keserek, düzelmiş olma ihtimali değerlendirilmelidir.

## Herediter Olgulara ve Taşıyıcılara Yaklaşım

Herediter vakalara veya taşıyıcılara yaklaşım Tablo 2'te verilen risk kategorisine göre önerilmektedir. Bu tablodan daha konservatif davranan ve başarılı sonuçlar bildiren Avrupalı gruplar da vardır (27,28). ATA'ya göre en yüksek risk kategorisinde bulunan (M918T) çocuklara hayatlarının ilk yılı içerisinde hatta ilk aylarda profilaktik tiroidektomi (PTx) uygulanmalıdır (2). Yüksek risk kategorisinde bulunan çocuklara 5 yaşında PTx uygulanmalıdır (2). Bazal veya stimüle serum KT değerlerinde yükseklikler tespit edilirse 5 yaşından önce de yapılabilir. SLND; KT>40 pg/ml üzerinde olan ya da görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmiş lenf nodu metastazı bulunan çocuklara uygulanabilir (2). Burada cerrahın tecrübesi de son derecede önemlidir, çocukluk çağında cerrahi morbidite yüksektir ve konuda yetişmiş pediatrik cerrah veya endokrin cerrahlar tarafından opere edilmeleri önemlidir. ATA'ya göre orta risk kategorisinde çocuklar fizik muayene, boyun USG ve serum KT düzeyi ölçümleri ile periyodik takibe alınarak tiroidektomileri 5 yaşından sonraya ertelenebilir (2). Uzun dönemli takip programları konusunda endişesi olan ve erken dönem tiroidektomi isteyen aileler için 5 yaş ve civarı dönemde tiroidektomi uygulanabilir (Şekil 5).

## Cerrahi Sonrası Takip

Takip olgunun familyal veya sporadik olmasına göre önemli fark gösterir. Bu yüzden bu aşamada klinisyenin olgunun bu açıdan hangi gruba girdiğini bilerek hareket etmesi gerekir. MTK hastalarında postoperatif izlemde en önemli parametreler TNM klasifikasyonu, lenf nodu metastazları ve postoperatif KT düzeyleridir (2). Serum KT ve CEA düzeyleri postoperatif 3. ayda değerlendirilmelidir. KT ve CEA düzeyleri saptanamayacak düzeyde ya da normal aralıkta ise ilk bir yıl 6 ay ara ile sonrasında yıllık ölçümler yeterli olacaktır (2). Postoperatif KT değeri yüksek, ancak 150 pg/ml altında olan hastalar boyun US ile değerlendirilmeli herhangi bir bulguya rastlanmazsa 6 aylık periyotlarda FM, boyun US, KT ve CEA ile takip edilmelidir. Postoperatif KT değeri 150 pg/ml'nin üzerinde ise, boyun US, akciğer, mediasten



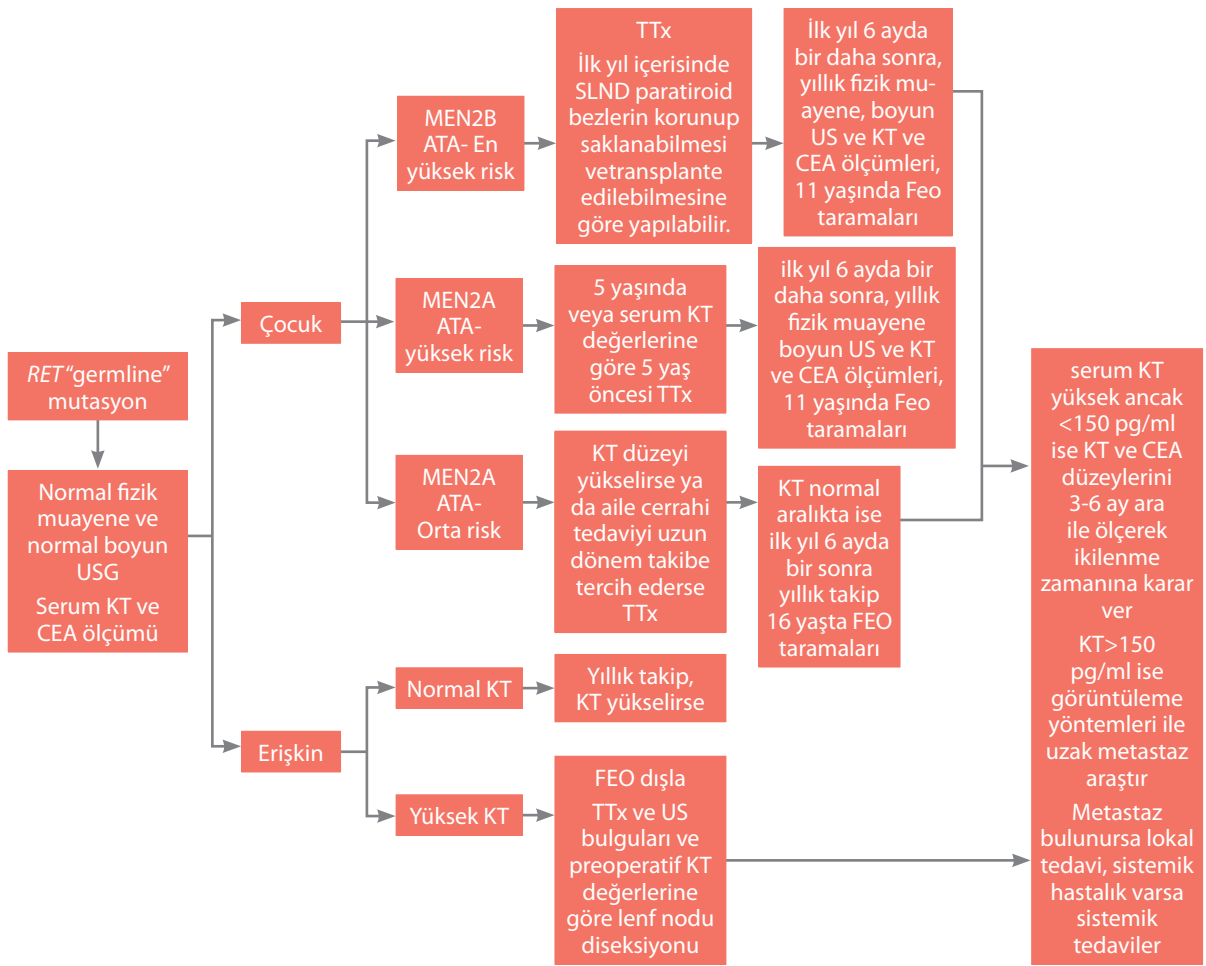
**Şekil 4:** TlIAB sonucu MTK tanısı almış hastalarda tedavi algoritması (2).

\*TTx: Total tiroidektomi

BT, karaciğer kontrastlı MR ya da 3 fazlı kontrast BT, kemik sintigrafisi ve pelvis-aksiyel iskeleti içeren MR görüntülemeleri ile metastaz odağı araştırılması önerilmektedir (2). Postoperatif olarak KT değerleri düşmemiş ise yukarıda bahsedildiği üzere hastada bir seri görüntüleme yöntemlerinden sonra sebep olan odak lokalize edilebilirse ve cerrah bu odağı çıkarabileceğine inanıyor ise hasta reopere edilebilir. Eğer lokalizasyon çalışmaları

negatif ancak bazal ve/veya uyarılmış KT düzeyleri yüksek ise hasta yakından takibe alınır ve bekle-gör politikası uygulanır. Postoperatif radyoyot tedavisinin MTK tedavisinde yeri yoktur.

Hastalıkta ilerleme görülüyorsa veya cerrahi şansı olmayan bir olgu ise tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) protokoller dahilinde kullanılabilir. Kemoterapi ve radyoterapi gibi palyatif tedavi modaliteleri devreye girer. Lokal radyoterapinin



Şekil 5: RET mutasyonu tespit edilen hastaların takibi (2).

etkisi halen tartışmalıdır, ancak bazı vakalarda geçici remisyonlar bildirilmektedir. Serum KT ve KEA değerlerinde artış olup metastazın lokalize edilemediği durumlarda; düşük tümör yükü olan stabil metastatik hastalıkta ve KT ve CEA ikilenme zamanı iki yıldan uzun olan olgularda sistemik tedavinin kullanımı önerilmemektedir (2). Tiroidektomi sonrası persistan ve rekürren olgularda zahmetli ve tekrarlayan boyun cerrahilerinden önce gizli karaciğer metastazlarını ortaya çıkarmak için karaciğer biyopsisi uygulanması önerilmektedir (2).

MEN2 olgularında MTK açısından takip ve tedavi sporadik olgulardan farklı değildir. Ancak bunlarda RET protoonkogenin etyopatogenetik özelliğini düşünerek gen tedavilerini denemeye başlayan yaklaşımlar vardır. Klinik açıdan herediter vakalarda MTK kür olarak kabul edilse

bile takip, FEO ve PHP açısından sürdürülmemelidir. MEN2 ailesinden gelen ve genotipi taşıyan bir bireyde %40-60 ihtimalle hayatının herhangi bir döneminde FEO, MEN2A hastalarında ise %10-20 ihtimalle PHP gelişecektir (29). Bu yüzden yıllık kalsiyum, fosfor, metanefrin ve normetanefrin tayinleri ve iki yılda bir BT takipleri gereklidir. Unilateral adrenalectomi de bu takibi sona erdirmez çünkü tek taraflı feokromasitoma nedeniyle opere olan bireylerin yaklaşık %50'sinde 10 yıl içinde diğer tarafta da feokromasitoma gelişir (29). FMTK vakaları nesiller boyu sadece MTK çıkarıcı ailelerdir ancak bunlarda görülen mutasyonlar genellikle MEN 2A aileleri ile ortak olduğu için klinisyenin bu aileleri nesiller boyu takibi gerekir. MEN 2A, MEN 2B veya FMTK klinik kriterlerini karşılayan ancak mutasyon saptanmamış ailelerde, MTK için boyun US, bazal /

uyarılmış KT ölçümleri; PHP için düzeltilmiş Ca veya iyonize Ca; FEO için plazma serbest metanefrin ve normetanefrin veya 24 saatlik idrarda metanefrin ve normetanefrin ölçümleri ile riskli aile bireyleri 1-3 yıllık aralıklarla en az 50 yaşına kadar veya ailedeki ilk tanı yaşından 20 yıl sonrasına kadar taranmalıdır (Şekil 6).

MEN1'in aksine MEN2A'da PHP dört bezi birden etkileyebilir (29). PHP vakalarında uygulanabilecek cerrahi seçenekleri; görünebilir büyümüş bezlerin çıkarılması, bezlerin birini veya birinin parçasını bırakarak subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomiye takiben dominant olmayan kola paratiroid dokusunu ototransplante etmektir. Total paratiroidektomi sonrası kola ototransplantasyon ile ileride aynı dokudan gelişebilecek bir PHP nüksü çok daha kolay tedavi edilebilmektedir.

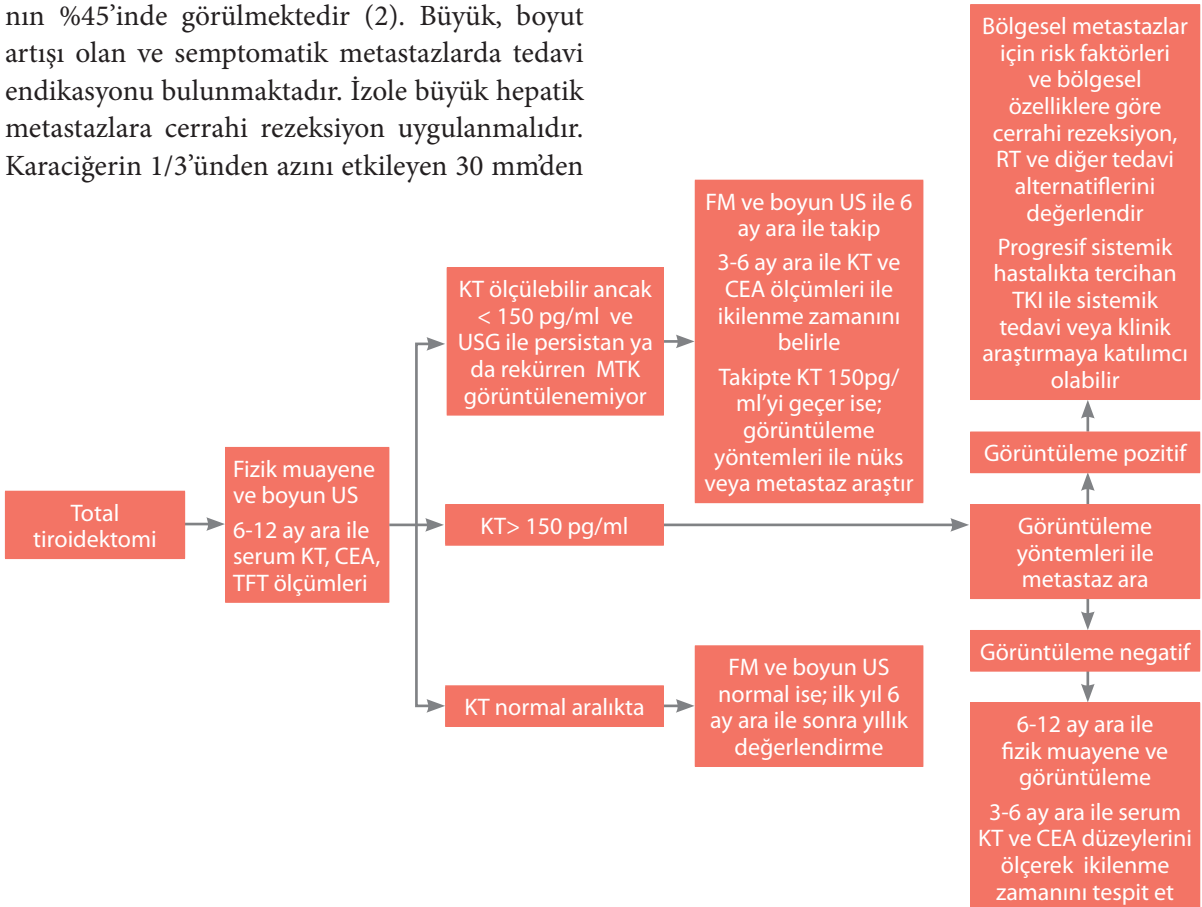
## Metastatik Medüller Tiroid Kanseri Tedavisi

Karaciğer metastazları ilerlemiş MTK olgularının %45'inde görülmektedir (2). Büyük, boyut artışı olan ve semptomatik metastazlarda tedavi endikasyonu bulunmaktadır. İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Karaciğerin 1/3'ünden azını etkileyen 30 mm'den

küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilir (2).

Akciğer metastazları genelde çok odaklıdır ve mediastinel lenf nodu metastazları ile sıklıkla birliktelik gösterir. Hava yolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanmalıdır. Periferik ve küçük metastazlara radyofrekans ablasyon uygulanabilir. Boyut artışı gösteren multiple metastatik lezyon varlığında sistemik tedaviler düşünülebilir (2).

Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento enjeksiyonu, ve eksternal RT uygulanabilecek tedavi alternatifleridir (2). Spinal kord basısı mevcut ise acil olarak glukokortikoid tedavisi ve cerrahi dekompresyon uygulanmalıdır. Ağrılı kemik metastazları var ise denosumab veya bisfosfanat tedavileri önerilmektedir (2). Metastatik MTK olgularında nörolojik semptomlar belirirse beyin görüntülemesi mutlaka yapılmalıdır. İzole beyin metastazlarına cerrahi rezeksiyon ya da eksternal



Şekil 6: Rekürren MTK'da tiroidektomi sonrası takip (2).

RT uygulanması önerilmekte, çoklu beyin metastazlarına ise total beyin eksternal ışınlama önerilmektedir (2).

MTK'da nadiren kutanöz metastazlar da görülebilmektedir. Bu lezyonlar genellikle önceki operasyon skarına yakın bölgelere lokalize olup eritematöz ya da makülopapüler erupsiyonlar şeklinde görülmektedir. Cerrahi şansı olan lezyonlara cerrahi eksizyon, multiple lezyonlara ise eksternal radyoterapi ya da etanol enjeksiyonu önerilmektedir (2).

## Sistemik Tedavi

Persistan veya rekürren MTK olgularında tekli ya da kombine sitotoksik kemoterapötik tedavi modaliteleri; düşük yanıt oranları ve yeni ümit vadeden tedavilerin geliştirilmiş olması nedeni ile ilk basamak tedavide önerilmemektedir (2).

Tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu ile ilişkili yollar, MTK gelişiminde etkilidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1 ve VEGFR2) MTK'da hem tümör hücrelerinde hem de tümörü besleyen damarların endotelinde sıklıkla ekspres edilmektedir. TKİ bu reseptörlerin kinaz fonksiyonunu hedefleyip inaktive ederek MTK tedavisinde etkili olabilir. Bu tedavilerle tümör boyutunda anlamlı azalmalar sağlanmakla birlikte tam yanıt, kür sağlanamamaktadır. Günümüzde tamamlanmış Faz 3 çalışmalara göre Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış iki TKİ; vandetanib ve kabozantinibdir (2).

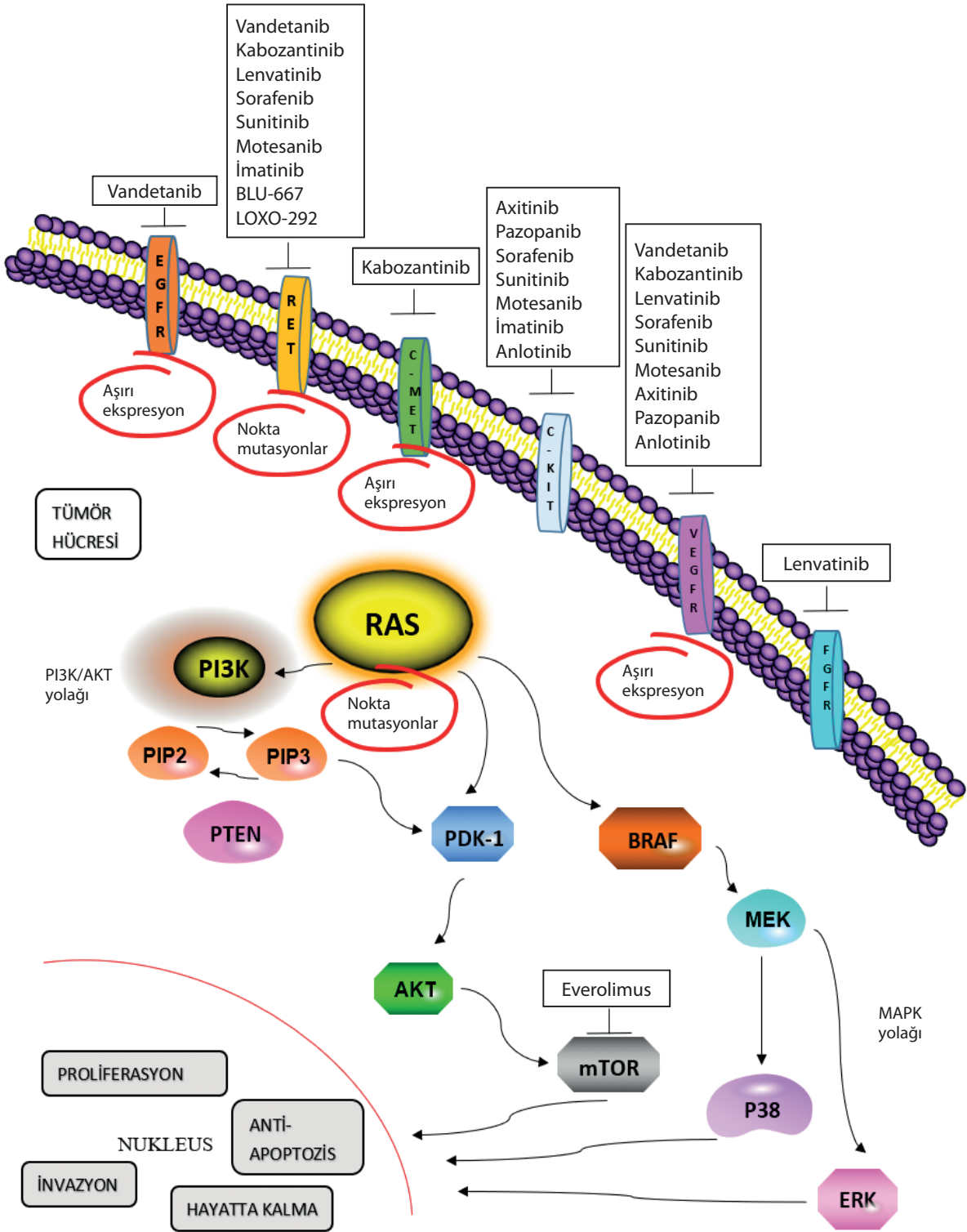
Vandetanib ile yapılmış bir faz 2 çalışmada; 30 hastaya 300 mg maksimum tolere edilebilir dozlarda vandetanib uygulanmış, 10 hastada parsiyel yanıt elde edilirken 16 hastada ise stabil hastalık tespit edilmiştir (30). 19 hastaya 100 mg dozda vandetanib uygulandığı bir diğer çalışmada

3 hastada parsiyel yanıt elde edilirken 10 hastada stabil hastalık gözlenmiştir (31). 331 ilerlemiş MTK vakasına 300 mg/gün dozda vandetanib uygulandığı bir faz 3 çalışmada (ZETA çalışması); progresyonsuz sağ kalım süresi (PFS) plasebo grubuna göre 19.3 aydan 30.5 aya yükselmiştir, %45 hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir (32). Aynı çalışmada diare, halsizlik, döküntü, folikülit, fotosensitizasyon, hipertansiyon ve QT intervalinde uzama gibi yan etkiler görülmüştür, ancak çoğu grade 1-2 düzeyinde kalmıştır. 330 ilerlemiş MTK olgusunda 140 mg/gün dozda kabozantinib tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği faz 3 çalışmada (EXAM çalışması) plaseboya göre medyan progresyonsuz sağ kalım süresi 4 aydan 11.2 aya kadar yükselmiştir. Hastaların %16'sı yan etki nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kalırken %79'unda ilaç toksisitesine bağlı olarak doz azaltımına gidilmiştir (33). Bu iki ajan dışında halen çalışmaları süren TKİ'ler vardır ancak vandetanib ve kabozantinib dahil hiçbirinde toplam sağkalımda uzama bildirilmemiştir (9) (Şekil 7).

Eylül 2019'da yayınlanan Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) tiroid kanser kılavuzunda "wild-type" MTK'ya kıyaslandığında, *RET*M918T veya *RAS*-mutant MTK'larda kabozantinibin anlamlı PFS ve toplam sağ kalım avantajı sağladığı C kanıt düzeyi ile bildirilmiştir (4).

Sonuç olarak tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif, metastatik MTK olgularında TKİ'leri (vandetanib ya da kabozantinib) ilk basamak sistemik tedavide tekli ajan olarak kullanılabilir. Bu ajanları uygularken klinisyenin elinde hastanın tedaviye verdiği cevabı tanımlamak için kullanılan genel kabul görmüş kriterlere (RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) göre ölçülebilir lezyonlar olması gerekir. Ölçülebilir hedef lezyonlar seçilirken en iyi izlenebilen ve tekrar ölçülebilir lezyon seçilmelidir.





Şekil 7: MTK'da sistemik tedavide üzerinde çalışılan tirozin kinaz inhibitörleri (9).

## Kaynaklar

- Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19 (1):152-161.
- Wells Jr 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(6):567-610.
- Johansson E, Andersson L, Örnros J, et al. Revising the embryonic origin of thyroid C cells in mice and humans. *Development* 2015;142(20):3519-3528.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Sep 24. pii:mdz400. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
- Castinetti F, Moley J, Mulligan L, et al. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(2):T29-T39.
- Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, *ret*, by DNA rearrangement. *Cell* 1985;42(2):581-588.
- Castellone MD, Melillo RM. RET-mediated modulation of tumor microenvironment and immune response in multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2). *Endocr Relat Cancer* 2018;25(2):T105-T119.
- Cakir M, Grossman AB. Medullary thyroid cancer: molecular biology and novel molecular therapies. *Neuroendocrinology* 2009;90(4):323-348.
- Ceolin L, Duval MADS, Benini AF, et al. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocr Relat Cancer* 2019;26(9):R499-R518.
- Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. Available online: <https://cancer.sanger.ac.uk> (accessed on 13 June 2019).
- Vuong HG, Odate T, Ngo HT, et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid cancer-a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(6):633-641.
- Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2010;72(4):534-542.
- Fussey JM, Vaidya B, Kim D, et al. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019 Jul 13. doi: 10.1111/cen.14060.[Epub ahead of print]
- Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 2013;23(1):50-57.
- Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(5):R235-R252.
- Aydoğan Bİ, Yüksel B, Tuna MM, ve ark. Distribution of RET mutations and evaluation of treatment approaches in hereditary medullary thyroid carcinoma in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016;8(1):13-20.
- Dora JM, Canalli MH, Capp C, et al. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *Thyroid* 2008;18(8):895-899.
- Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;82(2):280-285.
- Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2655-2663.
- Erdogan MF, Gürsoy A, Ozgen G, ve ark. Ret proto-oncogene mutations in apparently sporadic Turkish medullary thyroid carcinoma patients: Turkmen study. *J Endocrinol Invest* 2005;28(9):806-809.
- Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* 2007;31(10):1960-1965.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (Eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*, 8<sup>th</sup> Edition, New York: Springer; 2017.
- Machens A, Hinze R, Thomusch O, et al. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26(1):22-28.
- Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(5):549-556.
- Zhang L, Wei WJ, Ji QH, et al. Risk factors for neck nodal metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 1066 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1250-1257.
- Park JH, Lee YS, Kim BW, et al. Skip lateral neck node metastases in papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2012;36(4):743-747.
- Machens A, Lorenz K, Dralle H. Progression of medullary thyroid cancer in RET carriers of ATA class A and C mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):E286-292.
- Machens A, Dralle H. Surgical treatment of medullary thyroid cancer. *Recent Results Cancer Res* 2015;204:187-205.
- Kiernan CM, Grubbs EG. Surgical management of Multiple Endocrine Neoplasia 1 and Multiple Endocrine Neoplasia 2. *Surg Clin North Am* 2019;99(4):693-709.
- Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):767-772.
- Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2664-2671.
- Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-141.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639-3646.



# BÖLÜM 34

## Kalsitonin

■ Prof. Dr. Ersin AKARSU

### Özet

Kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan 32 amino asitli bir hormondur. Kalsitonin sekresyonu serum kalsiyumunda artışlarla uyarılır ve kalsitonin hiperkalsemi gelişimine karşı koruyucudur. Kalsitonin, gastrin gibi gastrointestinal hormonlar tarafından da uyarılır. Kandaki kalsitonin konsantrasyonlarının ölçümü, C hücresi aktivitesini yansıtır ve genel olarak immünolojik test yöntemleri ile gerçekleştirilir. Bununla birlikte, serum kalsitonin değerlerinin sonuçlarını etkileyebilecek analitik, fizyolojik, farmakolojik ve patolojik faktörler vardır.

Kalsitonin, renal dihidroksivitamin D<sub>2</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D (1,25D)] üretimini, paratiroid hormon ve hipofosfatemiden farklı olarak proksimal tubuldeki bir bölgede uyarmaktadır. Gebelik ve laktasyon sırasında, hem kalsitonin hem de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> artar. Kalsitonin ve 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'de artışlar maternal kalsiyumun fetusa transferinde ve annedeki kemik kaybının düzelmesinde önemli olabilir. Kalsitonin osteoklast aktivitesini azaltma üzerine akut etkiye sahiptir ve hiperkalsemi tedavisi için kullanılmıştır. Kemik kütlesi ve kemik oluşumunda artışlar yapabildiği gösterilmiştir.

Kalsitonin medüller tiroid kanseri (MTK) için önemli bir tümör belirteçidir. MTK tanısında prokalsitoninden de yararlanılabilir, ancak prokalsitoninin enfeksiyon durumlarında da artabileceği hatırlanmalıdır. Pentagastrin veya kalsiyum ile uyarılmış serum kalsitonin konsantrasyonlarının değerlendirilmesi, fazladan MTK tanısını önleyebilir. Ancak dinamik testlerin uygulanması zordur ve limit değerleri kesin olarak belli değildir. Bu nedenle genellikle bazal kalsitonin değerleri kullanılmaktadır.

## Giriş

Kalsitoninin ilk keşfi, hiperkalsemi durumunda salgılanan ve serum kalsiyumunu düşüren bir hormon olduğu, tiroid ve paratiroid bezleri çıkarılan köpeklerde yapılan deneylerle tespit edilmiştir (1-4). Başlangıçta hormonun paratiroid kaynaklı olduğu düşünülmüş, ancak sonradan tiroid orijinli olduğu ve tiroid bezindeki C hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir. Kalsitonin okyanusta yaşayan balıklarda ve çevresel kalsiyum miktarı yüksek yerlerde yaşayan canlılarda yüksek bulunmuştur. İlk olarak tirokalsitonin olarak isimlendirilmiş, sonradan kalsitonin olarak adlandırılmıştır. Keşfinden 50 yıl gibi bir süre geçmiş olmasına rağmen, hormonun insanlardaki patofizyolojisi, eksikliği ya da fazlalığı ile ilgili çok az bilgi elde edilmiştir. Kalsitonin primer olarak böbreklerden metabolize edilmektedir. İnsan kalsitoninin somon (salmon) balığının kalsitoninden farklı aminoasit dizilimine sahip olduğu ve salmon kalsitonininin daha potent olduğunu ortaya konulmuştur. Nitekim, insan kalsitonininden 16 aminoasit ile farklı dizilime sahip olan salmon kalsitonini hiperkalsemi tedavisinde kullanılmıştır (4). Azotemik ve non-azotemik hayvanlarda yapılan çalışmalarda, kalsitoninin ciddi kalsiyum yüksekliklerine sekonder arttığı ve serum kalsiyumunu düşürdüğü gösterilmiştir. Kalsitonin yokluğunda parathormon infüzyonu sonrası oluşan hiperkalsemiye karşı tedavi yanıtının daha güç olması, kalsitoninin hiperkalseminin kontrolünde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Hiperkalsemide kalsitonin tedavisi, kemikteki osteoklastik aktiviteyi azaltarak etkisini ortaya çıkarmaktadır. Osteoklastlar üzerindeki reseptörleri tespit edilmiştir. Osteositler ile ilişkisi net ortaya konamamıştır. Kalsitonin böbrek proksimal tübülde 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivasyonu ile aktif D vitamini yapımını artırır. Buna bağlı olarak kalsitonin sekresyonu negatif feed back yoluyla inhibe olmaktadır. Ancak bunun aksine olarak gebelik ve laktasyonda bu ilişki lineer olarak seyretmektedir (4,5).

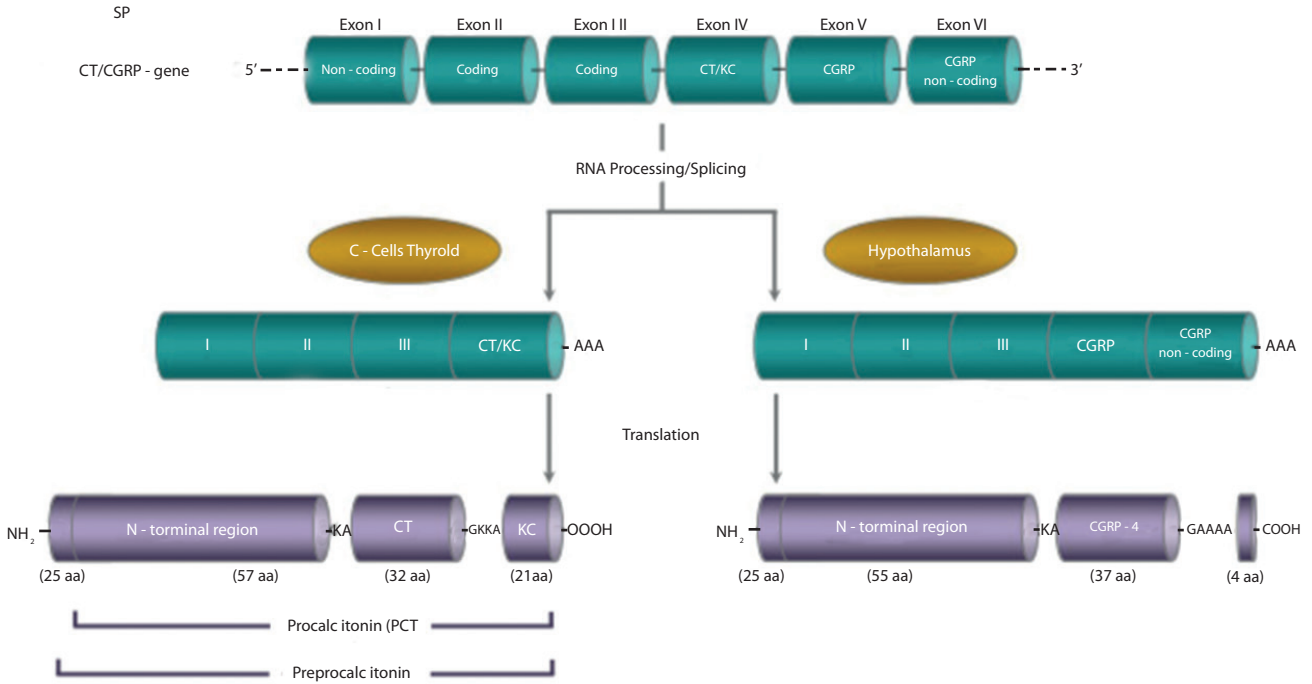
Kalsiyum ve kemik metabolizmasının düzenleyicisi rolüyle ilgili devam eden tartışmalara

rağmen, kalsitoninin medüller tiroid kanseri (MTK) için bir tümör belirteci olarak tanınal önemi şüphesizdir. Kalsitonin ölçümü, 1993 yılına kadar MTK tanısı için tek geçerli yöntemdi. Ancak bazı çalışmalar, kalsitoninin MTK tanısında yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarını göstermiştir (6). Yüksek kalsitonin düzeylerine bağlı olarak yanlılıkla total tiroidektomi önerilen hastalar bildirilmiştir (7). Tiroid nodülü dolayısıyla ölçülen kalsitonin düzeyleri yüksek olan hastaların ise sadece %10-40'ında MTK söz konusudur (8). Bu bilgilere göre, MTK ve kalsitonin ilişkisinden bahsedilirken, yüksek kalsitonin sonuçlarına neden olan MTK dışındaki durumları da akılda tutmak gerekir. Bu bölümde kalsitonin hormonu ve onun medüller tiroid kanseri (MTK) tanı ve takibindeki yeri irdelenecektir.

## Kalsitonin Ölçümleri

### Kalsitonin/Kalsitonin Gen İlişkili Peptid

Kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde rol oynayan paratiroid hormonunun yanı sıra diğer bir hormon olan kalsitoninin varlığı ilk olarak 1960'larda köpeklerde perfüzyon deneyleriyle gösterilmiştir (3,9). Kalsitonin esas olarak, tiroid bezinin parafoliküler hücreleri olarak da adlandırılan C hücreleri tarafından üretilir. Preprokalsitonin adı verilen 136 amino asit öncü proteinin-bir ürünüdür. Kalsitonin olarak adlandırılan olgun form, 32 amino asitten oluşur. Bu intramoleküler disülfür köprüsü ve karboksiterminal uçtaki prolin, amin biyolojik işlevi için gereklidir(1). Kalsitonin geni, 11. kromozomun kısa kolunda bulunur ve altı ekzondan oluşur (Şekil 1). Kalsitonin yanı sıra, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) olarak adlandırılan dokuya spesifik bir şekilde üretilen ikinci bir gen ürünü daha vardır. CGRP'ye ek olarak, amilin, adrenomedullin ve kalsitonin reseptör uyarıcı peptid 1 de kalsitonin ailesine aittir. Kalsitoninin kendisi, kopyalanan mRNA'nın ilk 4 eksonunun eklenmesi ve birleştirilmesiyle üretilir. C hücrelerindeki kalsitonin, tüm olgun transkriptlerin neredeyse %95'ini oluşturur. İkinci gen ürünü olan CGRP, 1-3 ve 5-6 ekzonlarının eklenmesiyle üretilir (Şekil 1).(9)



**Şekil 1:** Kalsitonin/Kalsitonin gen ilişkili peptid geninin ve bunun peptid hormon ürünlerinin organizasyonu. CTN kalsitonin, CGRP kalsitonin gen ilişkili peptid, KC Katakalsin, SP sinyal peptid, K lizin, R arginin ve aa amino asit.

## Kalsitonin Sentezi, Salgılanması ve Klinik Önemi

Kalsitoninin sentezi ve salgılanması sıkı bir şekilde düzenlenir. Kalsiyum konsantrasyonu ile salgılanan kalsitonin miktarı arasında neredeyse doğrusal bir korelasyon vardır (10). C hücreleri, kalsitonine ilaveten, CGRP, katakalsin veya GRP (Gastrin Releasing Peptide) gibi diğer pekçok düzenleyici peptidleri de içerir. Daha yeni olarak, TRH (tirotropin salgılatıcı hormon), CART (cocaine-and amphetamine- Regulated Transcript) ve ghrelin gibi karakteristik olarak bazı hipotalamik nükleuslarda bulunanlardakine benzer yeni jenerasyon düzenleyici peptidler, C hücreleri tarafından sentezlenen maddeler arasında sayılmıştır (11). Özellikle, C hücrelerinde hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, bu hücrelerde sentezlenen kalsiyuma duyarlı reseptör yoluyla kalsitoninin salgılanma hızını düzenler. Glukokortikoidler, CGRP, glukagon, gastrin, pentagastrin (PG), pankreozimin ve  $\beta$ -adrenerjik ajanlar da belirgin olarak kalsitonin salınımını indükleyebilmektedir (12). Öte yandan, C-hücreleri tarafından salgılanabilen bir hipotalamik hormon olan somatostatin, kalsitonin salgılanmasını parakrin etki ile inhibe eder. Kalsiyum homeostazı alanında önemli bir

rolü olan kalsitriol, mRNA miktarını azaltarak kalsitonin salgılanmasını negatif yönde etkileyebilir. Kalsitonin, böbrek ve hipotalamusta yüksek seviyelerde eksprese edilen bir serpantin proteini olan kalsitonin reseptörü yoluyla etkilerini göstermektedir. Kemikte, kalsitonin neredeyse sadece osteoklastlara bağlanır (13). Hayvan çalışmalarında, kalsitoninin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerindeki sayısız etkisi gösterilmiştir. Örneğin, kalsitonin, hızlı uygulandığında tübüler kalsiyum emilimini azaltır (14). Ayrıca, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu da bozar (15). Bu anti-rezorptif etki, özellikle memeli kalsitonininden 50 kat daha yüksek bir potansiyele sahip olan somon kalsitonini için daha belirgindir (16,17). Bu bulgular nedeniyle, kalsitonin, paratiroid hormonun (PTH) fonksiyonel karşıtı olarak kabul edilir. Bununla birlikte kalsitoninin memeli fizyolojisindeki işlevi konusunda hala belirsizlik vardır (18,19). Bu belirsizlik, tiroidektomiye takiben kalsitonin eksikliği olan hastaların beklenen osteoporozu göstermemesi ve MTK'li bireylerde kemik mineral yoğunluğunun azalmış olduğu bulgularına dayanmaktadır (20).

Kalsitonin, MTK için önemli bir tümör belirteçidir. MTK'li hastaların, C-hücre hiperplazisi veya sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, bazal

ve PG veya kalsiyumla uyarılmış kalsitonin konsantrasyonunu arttırdığı iyi bilinmektedir. RET mutasyonu tanımlanmadan önce, ailesel MTK olgularında etkilenen akrabaları tanımlamanın tek yolu serum kalsitonin ölçümleri idi (21). Monomerik kalsitonin (1-32 amino asit) yanı sıra, dolaşımında başka birçok izoform, öncül ve metabolit saptanabilir (22,23). Bu izoformların yarı ömürleri, 15 dakika ve birkaç gün arasında farklılık göstermektedir (24). Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında MTK hastalarında polimerik formlar ve monomerik kalsitonin formları bulunabilir. MTK hastalarında kalsitoninin polimerik formları, moleküller arası disülfid köprüleri veya ilişkisiz proteinlere giden disülfid köprüleri sonucu oluşmuş olabilir (25). Bununla birlikte, polimerik izoformların monomerik olandan daha az biyoaktif olduğu gösterilmiştir (26). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, monomerik kalsitonin nispeten azalır, buna karşın homo ve heteroagregatlar yoluyla üretilen kalsitonin öncülleri ve metabolitlerinin, yüksek molekül ağırlıklı izoform konsantrasyonlarında ise artış söz konusudur (27). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz, kalsitonin heterojenliğine daha fazla katkıda bulunur, çünkü yüksek molekül ağırlıklı formlar diyaliz edilemez ve diyalizle ilişkili kalsiyum yükü nedeniyle birikir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsitonin konsantrasyonunu belirlerken bu hususlar dikkate alınmalıdır (28). Bilindiği gibi, kalsitonin konsantrasyonunun ölçümü MTK'nin preoperatif tanısında önemli bir değere sahiptir (22). Ek olarak, kalsitonin, MTK'li hastaların postoperatif prognozu için bir belirteçdir. Özellikle, monomerik kalsitonin, MTK'nin tümör hücreleri tarafından salgılanıyor gibi görünmektedir. Bu yüzden, monomer izoformuna özgü testlerle ölçülen kalsitonin konsantrasyonları tiroidektomili hastalarda, eksik tümör çıkarımını veya hastalığın vücutta halen var olduğuna işaret eder (29,30). Bu nedenle, tanı amaçlı güvenilir değerler elde etmek için, kullanılan ölçüm sistemi tarafından kalsitonin immünoreaktivitesinin heterojen varyantları ayırt edilebilmelidir (31).

### Kalsitonin Ölçüm Yöntemleri

Kandaki kalsitonin konsantrasyonlarının ölçümü, C hücresi aktivitesini yansıtır ve genel olarak

immünojenik test yöntemleri ile gerçekleştirilir. Serum kalsitonin değerleri birkaç farklı yoldan ölçülebilir(32).

Radioimmün assay (RIA) yaygın olarak kullanılmaktadır, fakat bu test kalsitonin yanısıra kalsitonin benzeri proteinleri de ölçebilir. İlk jenerasyon testlerde normalin üst sınırı 50 pg/ml olarak kullanılmıştır(33).

İmmunometrik (IRMA) ölçümler, kalsitonin tespiti için iki farklı antikor kullanan ve en yaygın olarak kullanılan ikinci jenerasyon yöntemleridir. Bu yöntemle kalsitonin için normalin üst sınırı 10pg/ml'dir(34,35).

İmmunokemiluminesan (ICMA) ölçümler, kalsitonin tespiti için kullanılan üçüncü jenerasyon yöntemidir ve akademik hastanelerde rutin olarak bu yöntem kullanılmaktadır. ICMA yöntemiyle tespit edilen normal bazal kalsitonin değerleri kadınlar için 5 pg/ml'den, erkekler için 8.5 pg/ml'den daha düşüktür (DPC, Los Angeles). Bu son iki yöntem (IRMA ve ICMA) kalsitonin molekülünün monomerik formunu tespit etme için iki antikor kullanan oldukça geçerli ve hassas ölçümlerdir(2).

### Kalsitonin Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler

Kalsitonin ölçümlerini etkileyen hususlar iki ana grupta ele alınabilir.

1. Ölçüm yöntemi veya analizle ilgili faktörler.
2. Hiperkalsitonineminin ayırıcı tanısı: fizyolojik faktörler, farmakolojik faktörler ve patolojik faktörler.

#### 1. Analizle İlgili Faktörler

Klinik laboratuvarında kalsitonin ölçülürken sandviç immünojenik testler uygulanır.

Kalsitonin molekülünü içeren herhangi bir kan numunesinin 4 ila 8 °C arasındaki bir sıcaklıkta 6 saate kadar veya uzun süreli depolama için donmuş durumda saklanması önerilir (36).

**Kanca etkisi:** İmmünoassaylarda, serum numunesi için uygun olmayan saklama koşulları ve kanca etkisi nedeniyle yalancı düşük sonuçlar alınabilir. Seyreltilmiş bir numunenin kalsitonin sonucu seyreltilmemiş numuneninkinden yüksekse

kanca etkisi söz konusu demektir. Böyle bir özel etkinin nedeni, etiketli ikinci antikoron bağlanma aktivitesini inhibe eden yüksek bir analit konsantrasyonu nedeniyle, katı faz adsorbe edilmiş antikoron bağlanma kapasitesinde bir aşırı yüklenmedir (37).

**Çapraz reaktivite ya da heterofilik antikorlar:** Prokalsitonin ile çapraz reaktivite ya da heterofilik antikorlar nedeniyle yalancı yüksek sonuçlar elde edilebilir (38).

## 2. Hiperkalsitonineminin Ayırıcı Tanısı

MTK kanseri tanısı koymadan önce, hiperkalsitoninemi yapan bazı durumlarla ayırıcı gerekir (Tablo 1). Aksi halde yalancı pozitif kalsitonin sonuçları yanıltıcı olarak total tiroidektomiye yol açabilir. Bundan kaçınmak ve kalsitonin düzeylerini yükselten nedenleri dışlamak için kapsamlı bir araştırmayla, kalsitonin değerleri 10 ve 100 pg/ml (IRMA veya ICMA ile ölçülen) arasında olan olgularda hiperkalsitonineminin ayırıcı tanısı yapılmalıdır (2,39).

Tablo 1 Kalsitonin Değerleri ve MTK Riski*	
Değer (pg/ml)	MTK riski
>100	Oldukça yüksek(%100)
≥50 ve <100**	Orta (%25)
≥20 ve <50**	Düşük (%8.3)
<8.5 erkekler için, <5kadınlar için	Normal
*Constante et al 2007. **MTK dışı nedenler sistematik olarak araştırılmalıdır.	

## Hiperkalsitoninemi Ayırıcı Tanısında Aşağıdaki Faktörler Değerlendirilmelidir

**Hipergastrinemi:** Yüksek gastrin düzeyleri kalsitoninin sentez ve sekresyonunu uyarır, bu yüzden serum seviyelerini artırır. Gastrin, PG formunda, C hücrelerinin kalsitonin salgılayma kapasitesini değerlendirmek için uyarı testlerinde yaygın olarak kullanılır. Atrofik gastrit ve gastri-noma gibi hipergastrinemiyle ilişkili durumlar da kalsitonin seviyelerinde artış yapabilir (40).

**Omeprazol:** Omeprazol veya omeprazol benzeri ilaçların kronik kullanımı tedaviden 2-4 ay

sonra serum kalsitonin seviyelerini artırır (41). Bu ilaçlar gastrik G hücrelerinin stimülasyonuna yol açabilir ve gastrin hipersekresyonunu uyurarak, sonuçta artmış serum kalsitonin seviyelerine yol açar. Omeprazolün kalsitonin düzeyleri üzerine etkisi iyi tanımlanmıştır. Bu ilaç kalsitonin sekresyonu için potansiyel uyarıcı test olarak önerilmiştir (42).

**Hiperkalsemi:** Kalsiyum, kalsitonin sekresyonunu değerlendirmek için güncel olarak kullanılan güçlü bir kalsitonin salgılatıcısıdır. Bu yüzden, hiperparatiroidi gibi sürekli olarak kalsiyum düzeylerini artıran durumlar yüksek kalsitonin düzeylerine yol açabilir (2).

**Böbrek yetmezliği:** Kalsitonin klirens hızı kronik böbrek yetmezliği hastalarında azalır. Bu etki kanda kalsitonin düzeylerinin artışına yol açabilir (43).

**Tiroid kanserleri:** Papiller ve foliküler tiroid karsinomları C-hücre hiperplazisi ve artmış kalsitonin düzeyleriyle ilişkili kabul edilmiştir. Bu tümörlerin C hücreleri üzerine parakrin stimülatuar etki yapan ve bu yüzden sonuçta serum kalsitonin düzeylerinde artışa yol açan maddeler salgılayabildiği ileri sürülmüştür (44).

**Nöroendokrin tümörler:** Birkaç nöroendokrin tümör tipi ektopik olarak kalsitonin salgılayabilir. Paraganliomayı da içine alan bu gibi tümörler kalsitonin immunohistokimya reaksiyonu negatif olan olgularda bile artmış kalsitonin seviyeleriyle ilişkili olabilirler. Hiperkalsitoninemi feokromositoma, enteropankreatik nöroendokrin tümörler, gastrik karsinoidler ve küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda da rapor edilmiştir (45).

**Kronik otoimmün tiroidit:** Kronik otoimmün tiroiditin, kalsitonin artışına yol açtığı bildirilmiştir. Ancak, bulgular kısmen tutarsızdır. Tiroidektomi sonrası patolojik incelemelere göre, yüksek kalsitonin düzeylerinin Hashimoto tiroiditindeki C-hücre hiperplazisinin bir sonucu olduğu bulunmuştur (44,45). Hashimoto tiroiditi ve yüksek kalsitonin düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (45).

**Diğer segretogolar:** Pekçok ilacın kalsitonin seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir. Glukokortikoidlerin kronik kullanımı, kalsitonin yanıt sisteminin bozulmasına neden olur.



Bunların dışında  $\beta$  blokerler, glukagon, enteroglukagon ve pankrezozimin serum kalsitonin seviyelerini yükseltebilir(47).

### Kalsitonin Konsantrasyonunu Etkileyebilen Fizyolojik Durumlar ve Diğer Faktörler

Kalsitonin konsantrasyonlarını etkileyebilecek fizyolojik durumlar ve diğer faktörler; yaş, cinsiyet, gıda alımı ve sigara içme veya alkol tüketimi gibi yaşam tarzı alışkanlıklarıdır (28).

**Gebelik ve laktasyon:** Kalsitonin gebelik ve laktasyonda önemli fizyolojik role sahip olabilir. Gebelik ve laktasyon sırasında, hem kalsitonin hem de  $1,25(OH)_2D_3$  artar. Kalsitonin böbrekte proksimal tubülde  $1,25(OH)_2D_3$  üretimini uyarır. PTH ve fosforun da bu tubülde  $1,25(OH)_2D_3$  üretimini uyardığı gösterilmiştir. Kalsitonin ve dihidroksivitamin  $1,25(OH)_2D_3$ 'de artışlar maternal kalsiyumun fetusa transferinde ve annedeki kemik kaybının düzelmesinde önemli olabilir. Kalsitoninin osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği biliniyor (16,48), osteositler üzerinde kalsitonin reseptörlerinin tespiti nedeniyle, kalsitoninin osteosit fonksiyonunu da değiştirdiği ileri sürülmüştür (18).

**Yaş:** Kalsitonin yaş ile birlikte azalma göstermektedir. Yenidoğanlarda konsantrasyonlar nispeten yüksektir, 6 aylıktan itibaren düşer ve yaklaşık 3 yaşında yetişkin seviyelerine ulaşır(49).

**Cinsiyet:** Kalsitonin ölçümlerinde etkili olmaktadır. Yetişkinlerde, bazal kalsitonin genellikle kadınlarda ( $<5pg/ml$ ) erkeklerden ( $<8.5pg/ml$ ) daha düşük bulunmuştur. Kalsitonindeki cinsiyet farkı, PG stimülasyon testi sırasında daha belirgindir. Yapılan çalışmalarda, kadınların kalsitonin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuş ve hem kalsiyum hem de PG stimülasyon testlerine erkeklerden daha az cevap verdikleri görülmüştür (50). Postmortem bir çalışma fizyolojik olarak erkeklerin kadınlardan iki kat daha fazla C hücrelerine sahip olduğunu göstermiştir (51).

**Gıda alımı:** Serum kalsitonin konsantrasyonu gıda alımı ile artar. Ayrıca öğleden sonraları artan değerler gösteren sirkadiyen bir ritim vardır. Yine akut hiperinsülinemi durumları veya normalin üst sınırlarında ölçülen serum kortizolü

değerlerinde bile, kalsitonin sonuçlarının MTK veya C hücre hiperplazisi olmaksızın beklenenden daha yüksek olabileceği bilinmelidir (52).

**Yaşam tarzı alışkanlıkları:** Kronik alkol ve sigara içen hastalarda kalsitonin konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir (53). C hücreleri sadece tiroid ve timusta değil aynı zamanda karaciğerde, akciğerlerde, duodenumda ve jejunumda da bulunur. Tütünün nöroendokrin hücrelerinin sayısını ve kalsitonin gibi peptitlerin salgılanmasını artırdığı gösterilmiştir (54). Alkolün de kalsitonini arttırdığı gösterilmiştir (55).

## Medüller Tiroid Kanseri Tanısı İçin Kalsitonin Ölçümleri

### Tiroid Nodüllü Hastada Kalsitonin Ölçümü

Tiroid nodülü olan hastalarda kalsitonin ölçümü konusunda öneriler tartışmalıdır. Tiroid nodülü olan tüm hastalarda kalsitonin ölçümünü az sayıda destekleyen çalışma mevcuttur (56,57). Amerikan Tiroid Derneği (ATA) bununla ilgili kısıtlamalara vurgu yapmaktadır (58). Buna karşın, Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, Associazione Medici Endocrinologi ve Avrupa Tiroid Birliği (AACE/AME/ETA) ortak raporunda “uyarılmamış kalsitonin seviyesinin nodüler guatr için tiroid ameliyatından önce düşünülebileceği” önerilmektedir (59). Benzer şekilde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) de her nodüler guatr vakasına rutin kalsitonin ölçümünü önermemektedir. Ancak iğne aspirasyon sitolojisi şüpheli olan, atipik ve sonografide tipik diferansiye tiroid kanseri bulgusu olmayan vakalarda MTK akla getirilerek, tanısal destek amaçlı kalsitonin ölçümü yapılabileceğini belirtmektedir(60).

**Sonuç olarak;** nodüler guatr hastalarında kalsitonin hem MTK hem de C hücre hiperplazisinde artmıştır. MTK tanısı için  $60-100 pg/mL$ den daha yüksek bazal kalsitonin konsantrasyonları oldukça belirleyicidir. Kalsitonin değerleri  $60 pg/mL$  ve altında olduğunda da hem MTK hem de C hücre hiperplazisi tanısı olasılığı vardır. Pentagastrin veya kalsiyum ile uyarılmış serum kalsitonin konsantrasyonlarının ölçümü, fazladan MTK tanısını

engelleyebilir, ancak dinamik testlerin uygulanmasının zorluğu ve net limit değerlerinin bulunmaması, halihazırda yalnızca bazal değerlerin kullanılmasını desteklemektedir (61,62).

### Multiple Endokrin Neoplazi

Multiple endokrin neoplazi-2 (MEN2) içerisinde MTK, herediter veya sporadik olarak bulunabilir. Herediter ve sporadik MTK, birbirinden belirgin şekilde farklıdır; tanı ve izlenecek tedavi işlemleri buna göre yapılmalıdır (62-64).

1. Sporadik MTK'da kalsitonin ölçümü tanı için güçlü bir araçtır ve tiroid nodüllü veya nodülsüz hastalarda yüksek kalsitonin seviyeleri (>100pg/ml) MTK için bir göstergedir (63).
2. Herediter MTK'da kalsitonin ölçümleri tümör progresyonu ve cerrahi sonrası sonuçları takip için sınırlı olmalıdır. Herediter MTK'da cerrahi öncesi kalsitonin değerleri, MTK için bir markır olarak kalsitonin sonuçlarının yalancı pozitif ve yalancı negatif olabileceği düşünülerek dikkatle yorumlanmalıdır (64).

Kalsitonin artışının görüldüğü bir başka klinik durum C hücre hiperplazisidir. MEN2 olgularında MTK'nin patolojik olarak sıklıkla C-hücre hiperplazisiyle çevrili olduğu bilinmelidir. Fakat herediter olmayan endokrin ve nonendokrin hastalıklarda da görülebilir (32). Normal kişilerin ise %20 kadarında da bulunabilir. Bu yüzden MEN2 ile birlikte olan MTK için patognomonik değildir (65).

### Prokalsitonin Ölçümü

Prokalsitonin de MTK için bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Kalsitonine kıyasla prokalsitonini kullanmanın asıl avantajı, öncül molekülün oda sıcaklığında ve 4°C'de belirgin şekilde daha yüksek stabilitesidir. Prokalsitonin ve kalsitonin, MTK'ni tespit etmek için karşılaştırılabilir bulgulara sahiptir. Burada prokalsitoninin bakteri enfeksiyonu veya enflamasyon durumunda artabileceği ve fazladan tümör tanısına yol açabileceği bilinmelidir (36,66).

## Stimulasyon Testleri

### Pentagastrin Stimulasyon Testi

Artmış bazal kalsitonin konsantrasyonu saptandıktan sonra MTK tanısının doğrulanması için stimülasyon testlerinin zorunlu olduğu gibi bir görüş birliği vardır. Geçmişte intravenöz PG stimülasyonu, preoperatif durumda MTK'ni teşhis etmek için 20 ila 50 pg/mL arasındaki bazal kalsitonin konsantrasyonları olan hastalar için uygulanmıştır (67). MTK ile C hücre hiperplazisi arasında ayırım yapmak için kullanılan kalsitonin değerinde 100 pg/mL değerinde uzlaşma var gibi görülmeyle birlikte, esas olarak tümörün sekresyon kapasitesine bağlı olarak yükselen kalsitonin değerlerinde çok fazla değişkenlik vardır. Bununla birlikte kalsitonin'in 205, 275, 560 ve 1000 pg/mL değerleri MTK tanısı için yaklaşık %100'lük bir PPV gösterirken; bazı araştırmacılar tarafından belirlendiği gibi 10, 175, 129 ve 100 pg/mL kalsitonin değerleri için C hücre hiperplazisi ile örtüşen olasılıklar saptanmıştır (68,69). Alternatif olarak, PG sonrası kalsitoninin iki kat artışı, MTK olanlarla ve olmayanları ayırt etmek için bir kriter olarak önerilmiştir. Diğer taraftan, PG teminindeki güçlüklerin de etkisiyle bu test rutin olarak kullanılamamaktadır (70).

### Kalsiyum Stimülasyon Testi

Halihazırda mevcut olan PG stimülasyonuna net bir alternatif prosedür bulunmamakla birlikte, PG teminindeki güçlükler alternatif uyarı testlerini gündeme taşımaktadır. Günümüzde kalsiyum uyarı testi ön plana çıkmaktadır. Kalsiyum stimülasyon testi 30 yılı aşkın süredir değişik dozlarda kalsiyum dozuyla bazı dönemlerde kullanılmıştır (71,72). Ancak preoperatif MTK'yi C hücre hiperplazisinden ayıracak değerler belirlenememiştir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) klavuzu kalsiyum stimülasyon testi için uzun ve kısa olmak iki uygulama şeklini aşağıdaki gibi önermektedir (60).

Uzun testte, hasta bir gece önceden aç kalır ve sabah bazal KT için kan alınır. Sonra 4 saatlik 15 mg/kg kalsiyum glukonat (500 mL serum fizyolojik içinde) infüzyonuna başlanır. İnfüzyon bitiminden 1, 2, 3 ve 4 saat sonra kalsitonin ölçümü için kan alınır. Bazal kalsitonin değerine göre 20 kat artış MTK'ye işaret eder.

Hâlen uygulanmakta olan kısa kalsiyum uyarı testinde ise bir gece önceden aç kalan hastadan bazal kalsitonin için kan alındıktan sonra, 10 mL'lik %10 kalsiyum glukonat içeren ampulden 0,2 mL/kg çekilerek 50 cc serum fizyolojikle dilüe edilir ve infüzyon yoluyla uygulanır. İnfüzyon bitimini takiben 2, 5, 7 ve 10. dakikalarda kan örnekleri alınır ve soğuk zincirde laboratuvara iletilir. Kadınlarda 120 pg/mL, erkeklerde 210 pg/mL üzeri kalsitonin değerleri anlamlı kabul edilir.

### Diğer Testler

Pentagastrin ve kalsiyum stimülasyon testlerinin yanı sıra omeprazol testleri MTK tanısından uygunlukları açısından değerlendirilmiştir. Omeprazol, PG'den daha az potent ve daha az duyarlı bir kalsitonin sekretagogu gibi görünmektedir (73). Bununla birlikte, PG veya kalsiyum stimülasyon testlerinin kontrendike olması veya hasta tarafından reddedilmesi durumlarında işe yarayabilir. Bu testin kullanımı ve test sonuçlarının yorumlanmasında klinik deneyim yetersizdir (74,75).

### Özet Olarak

Monomerlerden, dimerlerden ve agregatlardan oluşan kalsitonin immünoreaktivitesi heterojendir. Teşhis amaçlı güvenilir ve karşılaştırılabilir değerler elde etmek için kullanılan immünoassay sistemi tarafından bu husus net olarak ölçülebilir. Çeşitli değişkenlerin kalsitonin tayini üzerindeki etkisi unutulmamalıdır.

MTK şüpheli hastalarda artmış kalsitonin konsantrasyonları, iğne aspirasyon sitolojisinden daha yüksek bir tanı duyarlılığına sahiptir ve daha erken bir aşamada MTK tanısını sağlayabilir.

Prokalsitonin, MTK tanısı için ek bir biyobelirteç olarak kullanılacaksa, subklinik genel enfeksiyonlarda sıklıkla artan değerleri dikkate alınmalıdır; aksi takdirde MTK olduğundan daha fazla teşhis edilecektir.

Şu anda MTK tanı doğrulaması gereken durumlarda PG uyarı testi için herhangi bir alternatif yoktur. Ancak PG temininde sorunlar vardır ve bu test de rutin olarak uygulanmamaktadır. Fakat eğer bazal kalsitonin ölçüm tekniği yeterli seviyede duyarlı ise uyarı testine ihtiyaç kalmayacaktır.

### Kaynaklar

1. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM (2011) Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds) Williams textbook of endocrinology. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 1250–1252
2. Toledo SA, Lourenço Jr DM, Santos MA, Tavares MR, Rodrigo A Toledo RA, Menezes Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia Is Not Pathognomonic Of Medullary Thyroid Carcinoma. CLINICS 2009;64(6):699-706
3. Copp DH, Cheney B. Calcitonin—a hormone from the parathyroid which lowers the calcium-level of the blood. Nature 1962; 193: 381–382
4. Pott JT Jr. Chemistry of the calcitonins. Bone Miner 1992; 16: 169–173.
5. 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;363:458-60.
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5658-71.
7. Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL, et al. The identification of false positive responses to the pentagastrin stimulation test in RET mutation negative members of MEN 2A families. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;44:213-20.
8. Borget I, De Pourville G, Schlumberger M. Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:425-7.
9. Bae YJ, Schaab M, Kratzsch J. Calcitonin as a biomarker for the medullary thyroid carcinoma. In: Raue F (ed.) Recent Results in Cancer Research. Springer International Publishing, Switzerland 2015; 117.
10. Garrett JE, Tamir H, Kifor O, Simin RT, Rogers KV, Mithal A et al. Calcitonin-secreting cells of the thyroid express an extracellular calcitonin receptor gene. Endocrinology 1995;136:5202– 5211.
11. Santos JMF, Bernal JMB, Marín RG, Utrilla JC and Lacave IM. Paracrine Regulation of Thyroid-Hormone Synthesis by C Cells. In: Agrawal NK, (ed). Thyroid Hormone. eBook (PDF) ISBN: 978-953-51-7018-1. Chapter 3, 2012;51-83. DOI: 10.5772/2964
12. Care AD. The regulation of the secretion of calcitonin. Bone Miner 1992;16:182–185.
13. Marx SJ, Woodward CJ, Aurbach GD. Calcitonin receptors of kidney and bone. Science 1972;178:999–1001.
14. Friedmann PA, Gesek FA. Cellular calcium transport in renal epithelia: measurement, mechanisms and regulation. Physiol Rev 1995;75:429–471

15. Chambers TJ, McSheehy PM, Thomson BM, Fuller K. The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology* 1985;116:234–239
16. Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:819–824
17. Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest* 2002;110:1769–1771
18. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: physiology or fantasy? *J Bone Miner Res* 2013; 28:973–979
19. Hirsch PF, Lester GE, Talmage RV. Calcitonin, an enigmatic hormone does it have a function? *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001;1:299–305
20. Hurley DL, Tieg RD, Wahner HW, Heath H. Axial and appendicular bone mineral density in patients with long-term deficiency or excess of calcitonin. *N Engl J Med* 1987;317:537–541
21. Bihan H, Becker KL, Snider RH, Nylen E, Vittaz L, Lauret C et al. Calcitonin precursor levels in human medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2003;13:819–822
22. Bucht E, Tørring O, Sjöberg HE. Gel chromatography of immunoextracted plasma calcitonin in response to the calcium clamp in healthy males. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;110:421–428
23. Schifter S. A new highly sensitive radioimmunoassay for human calcitonin useful for physiological studies. *Clin Chim Acta* 1993;215:99–109
24. Becker KL, Müller B, Nylen ES et al. Calcitonin gene family of peptides. Structure, molecular biology and effects. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds) *Principles of bone biology*, 3rd edn. Academic Press, San Diego, 2002; pp 619–639
25. Goltzman D, Tischler AS. Characterization of the immunochemical forms of calcitonin released by a medullary thyroid carcinoma in tissue culture. *J Clin Invest* 1978;61:449–458
26. Austin LA, Heath H. Calcitonin: physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1981;304 (5):269–278
27. Lee JC, Parthemore JG, Deftos L. Immunochemical heterogeneity of calcitonin in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:528–533
28. Felsenfeld AJ, and Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney* 2015;8:180–187
29. Cohen R, Campos JM, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:919–922
30. Engelbach M, Heerd S, Görge R, Kunt T, Pfützner A, Forst T et al. Is there an ectopic secretion of monomeric calcitonin in the human being? *Langenbecks Arch Surg* 1998;83:456–459
31. Bertagna XY, Bloomgarden ZT, Rabin D, Roberts LJ, Orth DN. Molecular weight forms of immunoreactive calcitonin in a patient with medullary carcinoma of the thyroid: dynamic studies with calcium, pentagastrin and somatostatin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;13(2):115–123
32. Hayashida CY, Alves VA, Kanamura CT, Ezabella MC, Abelin NM, Nicolau W, et al. Immunohistochemistry of medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia by an affinity-purified anti-human calcitonin antiserum. *Cancer* 1993;72:1356–63.
33. Borges MF, Abelin NM, Menezes FO, Dahia PL, Toledo SPA. Calcitonin deficiency in early stages of chronic autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:69–75.
34. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16:109–42.
35. Poppe K, Verbruggen LA, Velkeniers B, Finné E, Body JJ, Vanhaelst L. Calcitonin reserve in different stages of atrophic autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 1999;9:1211–4.
36. Kratzsch J, Petzold A, Raue F, Reinhardt W, Bröcker-Preuss M, Görge R et al. Basal and stimulated calcitonin and procalcitonin by various assays in patients with and without medullary thyroid cancer. *Clin Chem* 2011;57:467–474
37. Leboeuf R, Langlois M, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD. “Hook effect” in calcitonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:361–364
38. Papapetrou PD, Polymeris A, Karga H, Vaiopoulos G. Heterophilic antibodies causing falsely high serum calcitonin values. *J Endocrinol Invest* 2006;29:919–923
39. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:450–455
40. Freston JW. Omeprazole, hypergastrinemia, and gastric carcinoma tumors. *Ann Intern Med*. 1994;121:232–3.
41. McLeod MK, Vinik AI. Calcitonin immunoreactivity and hypercalcitoninemia in two patients with sporadic, nonfamilial, gastrinopancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 1992;111:484–8.
42. Niccoli P, Brunet P, Roubicek C, Roux F, Baudin E, Lejeune PJ, et al. Abnormal calcitonin basal levels and pentagastrin response in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Europ J Endocrinol* 1995;132:75–81.
43. Lissak B, Baudin E, Cohen R, Barbot N, Meyrier A, Niccoli P, et al. Pentagastrin testing in patients with renal insufficiency: normal responsiveness of mature calcitonin. *Thyroid*. 1998;8:265–8.
44. Uwaifo GI, Remaley AT, Stene M, Reynolds JC, Yen PM, Snider RH et al. A case of spurious hypercalcitoninemia: a cautionary tale on the use of plasma calcitonin assays in the screening of patients with thyroid nodules for neoplasia. *J Endocrinol Invest* 2001;24:361–369
45. Guesgen C, Willms A, Zwad A, Waldeck S, Wieler H, Schwab R. Investigation of factors potentially influencing calcitonin levels in the screening and follow-up for medullary thyroid carcinoma: a cautionary note. *BMC Clin Pathol* 2013;13:27
46. Barbot N, Guyétant S, Beldent V, Akraçs A, Cerf I, Perdrisot R, Bigorgne JC. Chronic autoimmune thyroiditis and C-cell hyperplasia. Study of calcitonin secretion in

- 24 patients. *Ann Endocrinol (Paris)*.1991;52:109–112
47. Toledo SP, Lourenço DM Jr, Santos MA, Tavares MR, Toledo RA, Correia-Deur JE. Hypercalcitoninemia is not pathognomonic of medullary thyroid carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:699–706
  48. Nicholson GC, Moseley JM, Sexton PM et al. Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. Biochemical and autoradiographic characterization. *J Clin Invest* 1986; 78: 355–359
  49. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem* 2004;50:1828–1830
  50. Heath H 3rd, Sizemore GW Plasma calcitonin in normal man. Differences between men and women. *J Clin Invest.* 1977;60:1135–1140
  51. Engelbach M, Görges R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S et al Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1890–1894
  52. Polymeris A, Papapetrou PD, Papandroulaki F, Thanou S Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test and high normal serum cortisol are associated with increased secretion of calcitonin in normal subjects. *Hormones (Athens)* 2011;10:304–312
  53. Vantighem MC, Danel T, Marcelli-Tourvieille S, Moriau J, Leclerc L, Cardot-Bauters C et al Calcitonin levels do not decrease with weaning in chronic alcoholism. *Thyroid* 2007;17:213–217
  54. Kapoor D, Jones TH Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005;152:491–499
  55. Kanis JA, Adams ND, Cecchetti M, Luizetto G, Gaspar S, Heynen G. Ethanol induced secretion of calcitonin in chronic renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1979;10:155–161
  56. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M et al; German Society for Endocrinology (DGE)—Thyroid Section. Calcitonin measurement to detect medullary thyroid carcinoma in nodular goiter: German evidence-based consensus recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:52–58
  57. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803 (Erratum in:*Eur J Endocrinol* 155:385)
  58. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109–42.
  59. Gharib H, Papini E, Paschke R, Dickey DS, Valcavi R, Hegedüs L et al; AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. 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. *Endocr Pract* 2010;16 Suppl 1:1–43
  60. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Klavuzu 2019, Ankara, Medüller Tiroid Kanseri. Bölüm 18.2 Sayfa 190-209.
  61. Daniels GH Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid.* 2011;21:1199–1207
  62. Ahmed SR, Ball DW. Clinical review: incidentally discovered medullary thyroid cancer: diagnostic strategies and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1237–1245
  63. Correia-Deur JEM, Toledo RA, Imazawa AT, Lourenço-Jr DM, Ezebell MCL, Tavares MR, et al. Sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical data from a university hospital. *Clinics.* 2009;64:379–86.
  64. Giraudet AL, Al Ghulzan A, Aupérin A, Lebouleux S, Chehboun A, Troalen F, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:239–46.
  65. Saint-Andre JP, Guyétant S. Non-neoplastic hypercalcitoninemia. *Pathological anatomy. Ann Endocrinol.* 1996;57:23–6.
  66. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A et al Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor System. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42:440–449
  67. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:35–44
  68. Gibelin H, Essique D, Jones C, Levallain P, Maréchaud R, Kraimps JL Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:574–578
  69. Milone F, Ramundo V, Chiofalo MG, Severino R, Paciolla I, Pezzullo L et al Predictive value of pentagastrin test for preoperative differential diagnosis between C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients with moderately elevated basal calcitonin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:85–88
  70. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2234–2238
  71. Parthemore JG, Bronzert D, Roberts G, Deftos LJ. A short calcium infusion in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:108–111
  72. Fugazzola L. Stimulated calcitonin cut-offs by different tests. *Eur Thyroid J* 2013;2:49–56
  73. Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S et al. Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs pentagastrin. *Clin Chem* 2002;48:1505–1510
  74. Erdogan ME, Güllü S, Başkal N, Uysal AR, Kamel N, Erdoğan G. Omeprazole calcitonin stimulation test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:897–899
  75. Vieira AE, Mello MP, Elias LL, Lau IF, Maciel LM, Moreira AC, Castro M Molecular and biochemical screening for the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Horm Metab Res* 2002;34:202–206

## Medüller Tiroid Kanserinde Radyonüklid Görüntüleme ve Radyonüklid Tedaviler

- Dr. Öğr. Gör. Mine ARAZ,
- Prof. Dr. Özlem N. KÜÇÜK

### Özet

Medüller tiroid karsinomu, diferansiye tiroid kanserlerine göre çok daha nadiren görülen, ailesel ve sporadik formları olan bir kanser türüdür. Medüller tiroid kanserinde tümör henüz küçük ve tiroide sınırlıyken yapılan efektif bir cerrahi küratif olabilirken, ileri evrede teşhis konulan medüller tiroid kanserlerinde küratif bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Dolayısıyla medüller tiroid kanserinde tanı ve takipte nüksün veya metastazın erken tanısının hayati önemi bulunmaktadır. Bu amaçla öncelikle konvansiyonel radyolojik görüntülemeler kullanılmakla birlikte, radyonüklid görüntüleme yöntemleri tümörün fonksiyonel davranışını hedefleyerek anatomik görüntülemeyle kıyaslandığında farklı avantajlar sağlamaktadır. Anatomik olarak saptanamayan veya önemsiz kabul edilen küçük lezyonların fonksiyonel olarak metastatik veya malign olup olmadığı saptanabilmekte, hedefe yönelik radyonüklid veya diğer medikal tedaviler için yol gösterici olabilmekte, tümörün diferansiyasyon derecesi hakkında fikir verebilmektedir. Medüller tiroid karsinomunda nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden ilk olarak sintigrafik görüntülemeler denenmiş, daha sonraki yıllarda ise pozitron emisyon tomogafisi (PET) sistemlerinin tüm dünyada yaygınlaşması, ve PET ajanlarının ulaşılabilir hale gelmesi ile sintigrafik ajanlara kıyasla çok daha başarılı tanısal görüntülemeler yapılabilir hale gelmiştir. Benzer şekilde, cerrahinin ve medikal tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda yine tümörün diferansiyasyon ve somatostatin reseptör ekspresyonu derecesinin sintigrafik ajanlar veya PET radyofarmasötikleri ile haritalandıktan sonra bu reseptörleri hedef alan radyonüklidler ile tedavi olanakları da gündeme gelmiştir. Bu bölümde, medüller tiroid kanserinin tanı ve takibinde Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavi yöntemleri hakkında genel bir bakış açısı ve klinik yaklaşıma farklı bir perspektiften katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## Radyonüklid Görüntüleme

Medüller tiroid karsinomu, tüm tiroid kanserleri içinde sıklığı %5 olan, parafoliküler C hücre kökenli bir nöroendokrin tümördür. Sporadik (%75) veya RET-protoonkogeni ekspresyonuna bağlı olarak ailesel (%25) olarak görülebilir (1). Primer tümörün küçük olduğu sınırlı hastalıkta total tiroidektomi ve profilaktik santral boyun diseksiyonu yeterli olurken, preoperatif dönemde gösterilebilir boyun lenf nodu metastazı varlığında diseksiyon sınırı genişletilmelidir. Medüller tiroid kanserinde adjuvan tedavinin sınırlı olması, rekürren hastalıkta yeniden cerrahinin komplikasyon riskinin fazla olması nedeniyle primer hastalığın ilk cerrahisi medüller tiroid kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktördür (2). Bunun dışında medüller tiroid kanserinde tanımlanan diğer iyi prognostik faktörler; tanı anında hastaya erken evrede tanı konmuş olması, kadın cinsiyet, tümörün küçük, enkapsüle ve iyi diferansiye olması ve postoperatif dönemde serum kalsitoninin düşmesidir. Tanı anında özellikle sporadik vakalarda lokal veya uzak metastaza da sık rastlandığından, cerrahi öncesinde hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, her ne kadar agresif cerrahiler uygulansa da, medüller tiroid kanserinde persistan veya rekürren hastalık sıklıkla görülmektedir. Kalsitonin, en duyarlı tümör belirteci olup, karsinoembryonik antijen (CEA) de rekürren olgularda sıklıkla yükselmektedir. CEA, ayrıca diferansiyasyon için de önemli bir belirteçtir (1,3).

Medüller tiroid kanserinde radyonüklid görüntülemenin primer evrelemede konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerine belirgin bir üstünlüğü bulunmamakta, boyun lenfatiklerinin görüntülemesi için ultrasonografi (USG) yeterli olmaktadır (4,5) Ancak preoperatif kalsitonin düzeyleri >400pg/mL olan hastalarda uzak metastaz araştırılması için ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Boyun ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT), kontrastlı karaciğer BT veya magnetik rezonans görüntüleme (MR), aksial iskelet için MR ve kemik sintigrafisi yapılabilir (6). Nüks veya metastaz şüphesi bulunan, kalsitonin veya CEA yüksekliği nedeniyle odak araştırılan

hastalarda ise nükleer görüntüleme yöntemlerine sıkça başvurulmaktadır.

Biyokimyasal rekürrens, odak radyolojik olarak görünür hale gelmeden önce pozitifleşebileceğinden, erken teşhis ve tedavi amacıyla fonksiyonel görüntülemeler önem kazanmaktadır. Postoperatif dönemde takiplerde serum kalsitonin düzeyi <150 pg/mL ise genellikle lokal veya bölgesel rekürrens düşünüleceğinden çoğunlukla boyun USG yeterli olmaktadır. Ancak  $\geq 150$  pg/mL serum kalsitonin düzeyleri, yaygın veya metastatik hastalığın habercisi olabilir (1). Bu durumda fonksiyonel tüm vücut görüntüleme yöntemleri önemli rol kazanmaktadır (3,5). Bunların arasında konvansiyonel gamma kameralarda görüntüleme imkanı tanıyan Tc-99m V-DMSA ve In-111 octreotid gibi tek foton yayıcı radyonüklidlerle hazırlanan radyofarmasötiklerin yanı sıra, fonksiyonel ve anatomik görüntülemeyi bir arada kullanan Pozitron Emisyon Tomografi / Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ajanları da bulunmaktadır. PET teknolojisindeki gelişmeler ve PET cihazlarının dünya çapında yaygınlık kazanması nedeniyle duyarlılığı sınırlı olan tek foton yayıcı ajanların çoğu artık terkedilmiş olup, bazılarının kullanımı deneysel düzeyde kalmaktadır.

### a) Tek Foton Yayıcı Ajanlar (SPECT Ajanları)

Bu ajanlar konvansiyonel Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) kameralarda görüntüleme olanağı veren radyonüklidlerle hazırlanan radyofarmasötiklerdir. Medüller tiroid kanserinde kullanılan ajanlar Teknesyum-99m (Tc-99m) veya İndiyum-111 (In-111) ile işaretlenmiştir. Tc-99m, Nükleer Tıp bölümlerinde pek çok fonksiyonel çalışmada kullanılan temel radyonüklididir. Tc-99m, Molibden-99 (Mo-99) jeneratöründen elde edilir. 140 keV'lik gamma enerjisi ile gamma kameralarda görüntülemeye en uygun enerji pikine sahip radyonüklididir. Yarı ömrü 6,02 saattir (7). In-111, bir siklotron ürünü olup, 171keV ve 245keV gamma enerji piklerine sahiptir. Fiziksel yarı ömrü 2,8 gündür (8).

### **Teknesyum-99m pentavalan Dimerkaptosüksinil Asit (Tc-99m(V)-DMSA)**

Tc-99m DMSA, bileşiğin hazırlandığı pH'ya bağlı olarak trivalan (III) veya pentavalan (V) değerlikli Tc-99m içerebilir. Tc-99m (III) DMSA böbrek sintigrafisi için kullanılırken, tümör görüntüleme için kullanılan formu Tc-99m (V) DMSA'dır (9). Tümöral hücrelerde Tc-99m (V) DMSA tutulum mekanizması çok net olmamakla beraber, sodyum-fosfatkotransporter (NaPi) Tip III aracılığıyla olduğu öne sürülmüştür (10).

PET cihazları yaygınlık kazanmadan önce, primer veya rekürren medüller kanserde, cerrahi sonrası rezidüel tümörün araştırılmasında, takiplerde kalsitonin yüksekliği olan hastalarda nükleer görüntüleme için kullanılan en önemli radyofarmasötik Tc-99m (V) DMSA'dır (11,12). Bu ajan ile yapılan klinik çalışmalar eski yıllara ait olup, sensitivitesi %33-80 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu değişkenliğin sebebi olarak: daha yeni yayınlarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin (USG ve BT gibi) daha gelişmiş olması ve sintigrafide izlenemeyen küçük boyutlu lezyonların radyolojik olarak tespit edilebilir hale gelmesi olasılığı öne sürülmüştür. Daha eski yayınlarda ise, radyolojik görüntüleme imkanları nispeten sınırlı olup, hastalar sintigrafik incelemeye alındığında büyük ve bariz lezyonlar ile prezente olduğundan, Tc-99m (V) DMSA'nın sensitivitesi kısmen yüksek bulunmuştur (13,14). Çalışmada kullanılan radyofarmasötüğün hazırlama yöntemindeki farklılıklar ve izomerik yapı stabilitesinin değişken olması da bir başka neden olarak gösterilmektedir (11).

### **Somatostatin reseptör sintigrafisi:**

Medüller tiroid kanserinde diğer nöroendokrin tümörlerde (NET) olduğu kadar olmasa da, somatostatin reseptörü (SSTR) ekspresyonunun artmış olduğu bilinmektedir. Medüller tiroid kanserinde SSTR'lerinden en sık 2,3 ve 5 subtipleri eksprese edilmekte olup, tümöral dokularda reseptörlerin dağılımı heterojendir (15,16). SSTR2a subtipi, medüller tiroid kanserlerinin %45'inde pozitifdir (17). Bu reseptörleri hedefleyen soğuk somatostatin analogları tedavide ve radyoaktif madde ile işaretlenerek görüntüleme için kullanılmaktadır. Bu analoglardan en yaygın olarak kullanılanı

octreotid olup, In-111- dietilentriaminpentaasetik asit (DTPA) - octreotid, SSTR2'e afinitesi en yüksek olan peptid olması nedeniyle, somatostatin reseptör sintigrafisinde tercih edilen ajandır (18).

Literatürde medüller tiroid kanserinde In-111-octreotid sintigrafisinin tanısal değeri, SPECT çalışması eklenen hastalarda kısmen daha yüksek olmak üzere, %20-75 gibi geniş bir aralıkta verilmiş olup, çelişkili sonuçlar mevcut olmakla birlikte, SSTR pozitifliğinin sintigrafik olarak gösterilmesinin tümör diferansiyasyonu hakkında fikir verebileceği bilinmektedir(19-23). Somatostatin reseptör sintigrafisinde okkült medüller tiroid karsinomunda metastatik veya progresif seyirli hastalığa göre daha yoğun aktivite tutulmaktadır (24).

Tc-99m'in uygun enerji seviyesi, ulaşılabilirlik ve fiyat gibi tercih nedenleriyle, somatostatin türevlerinin bu radyoizotop ile işaretlenmesi için de çalışmalar yapılmıştır. Tc-99m-HYNIC-TOC ile medüller tiroid kanseri görüntülemesinde %50-80 başarı oranı bildirilmiştir. Ancak uzaysal rezolüsyonunun sınırlı olması nedeniyle diğer tek foton yayıcı ajanlar gibi küçük lezyonlarda sensitivitesinin PET ajanlarına göre daha düşük olduğu da gösterilmiştir (20,25).

### **b)Pozitron Yayıcı Ajanlar (PET ajanları)**

Medüller tiroid kanserinde kullanılan PET radyofarmasötikleri Flor-18 (F-18) veya Galyum-68 (Ga-68) ile hazırlanmaktadır. F-18, PET görüntüleme için onkolojik ve kardiyak çalışmalarda en sık kullanılan radyonükliddir. Siklotronla üretilir, yarıömrü 110 dakikadır (26). Ga-68 ise medüller tiroid kanserinde somatostatin görüntüleme için peptid işaretlemeye en yaygın olarak kullanılan radyonüklid olup, jeneratör ürünüdür. Yarı ömrü 67.7 dakikadır (27).

### **18F-fluorodeoksiglukoz (FDG):**

18F-fluorodeoksiglukoz (FDG), metabolik aktivitesi yüksek tümöral dokularda artmış glukoz kullanımına bağlı olarak tutulan ve onkolojik görüntüleme için yaygın olarak kullanılan PET radyofarmasötüğüdür. Medüller tiroid kanserine spesifik olmayıp, diğer maligniteler, inflamasyon, enfeksiyon veya benign tümörler gibi



glukoz tüketiminin arttığı diğer durumlarda da 18F-FDG tutulumu gözlenir. Ancak genel olarak, 18F-FDG tutulumu, tümör dediferansiyasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Medüller tiroid kanserinde de benzer şekilde rekürren veya metastatik odakların gösterilmesinde 18F-FDG PET/BT kolay ulaşılabilir bir tetkik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Kalsitonin yüksekliği nedeniyle odak araştırılan hastalarda 18F-FDG PET/BT ile konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kıyaslandığı çalışmalarda 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi ve spesifitesi değişkendir (28-33). Yapılan bir metaanalizde ise, bu alanda yayınlanan 24 önemli çalışma incelenmiş ve rekürren hastalığın gösterilmesinde hasta bazında analizde 18F-FDG PET veya PET/BT'nin lezyon saptama oranını %59 (%95 CI: %54-63) olarak hesaplanmıştır. İleri evre hastalıkta bu oran daha yüksek bulunmuştur: serum kalsitonin <150 pg/mL olanlarda %40, (%95 CI:%29-52, ≥150 pg/mL olanlarda %64 (%95 CI:%59-70) ve ≥1000pg/mL olanlarda %75 (%95 CI: %67-81) (34). Yakın zamanda yayınlanan, yeniden evreleme amacıyla 18F-FDG PET/BT yapılan 45 hastaya ait verilerin incelendiği bir çalışmada, 18F-FDG PET/BT'nin özellikle pozitif prediktif değerinin yüksek olduğu (%88), ancak negatif prediktif değerinin düşük olduğu (%57,7) bildirilmiş, 18F-FDG PET/BT sonucu negatif raporlanan hastalarda diğer tetkikler ile odak araştırılması ve hastanın sıkı takip edilmesinin gerekliliği vurgulanmıştır (35). Relatif olarak düşük serum kalsitonin ve CEA düzeyleri olan hastalarda odak gösterilemeyişinin nedeni çoğunlukla tümörlerin detekte edilemeyecek kadar küçük olmasıdır (36).

18F-FDG PET/BT'nin başarısının kalsitonin doubling-time ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kalsitonin doubling time <12 ay olan hastalarda deteksiyon oranı %76, CEA doubling time<24 ay olanlarda ise deteksiyon oranı %91 olarak bildirilmiştir (34). Proliferasyon hızı yüksek, doubling time'i kısa olan tümörlerde metabolik hızın ve dolayısıyla glukoz tüketiminin artması bekleneceğinden, tümörlerde 18F-FDG tutulumu da artacaktır (37). Ancak klinik olarak medüller tiroid kanserinin agresif formları çok sık görülmemektedir. Bu nedenle rekürren veya metastatik lezyonlar daha düşük düzeyde 18F-FDG tutulumu

gösterir. Skoura ve ark. bu lezyonlar için ortalama maximum standard uptake değerini (SUVmax)  $3,76 \pm 1,79$  olarak bildirmişlerdir (38).

MEN 2A hastalarında medüller tiroid kanserinin yeniden evrelemesinde 18F-FDG PET/BT'nin sensitivitesi nispeten düşük (genel olarak %23, Kalsitonin düzeyleri <2000 pg/mL iken %0) olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla MEN2B ve sporadik vakalarda 18F-FDG PET/BT'nin daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (38).

18F-FDG PET/BT'nin başarısını etkileyen bir başka faktör de rekürren veya metastatik odağın yerleşimidir. Yapılan bir retrospektif çalışmada, 18F-FDG PET/BT'nin özellikle lenf nodu değerlendirmesinde başarılı olduğu, akciğer, karaciğer veya beyin gibi solid organ metastazlarının küçük tümör boyutu veya düşük metabolik aktivite nedeniyle atlanabileceği, kemik metastazlarında ise litik metastazların daha iyi görüntülenebildiği gösterilmiştir (39).

Medüller tiroid kanseri ile ilgili yeni çalışmalar, 18F-FDG PET/BT'nin prognostik değeri üzerine yoğunlaşmıştır. Progresif metastatik medüller tiroid kanserinde tirozin kinaz inhibitörü veya anti-CEA ajanları ile tedavi gören hastalarda tedavi öncesi SUVmax değerleri veya volumetrik parametrelerin (metabolik tümör volümü ve total lezyon glikolizisi gibi) genel veya progresyonsuz sağkalımı öngörmede rolünün olabileceği bildirilmiştir (40,41)

### 18F-fluorodopa (FDOPA):

6-Fluoro-(18F)-L-3,4-dihydroxy-phenylalanine (18F-FDOPA), F-18 ile işaretli bir aminoasit olup, L-aminoasit transferaz (LAT)- 1 aracılığıyla hücre içine alınır, sitoplazmada dekarboksillenir ve 18F-fluorodopamin ve 18F-fluoronorepinefrin olarak depo veziküllerinde birikir. 18F-FDOPA'nın nöroendokrin tümörlerde tutulumu bu özel yolak nedeniyle oldukça spesifikdir (42).

18F-FDOPA PET/BT, 18F-FDG PET/BT'nin aksine hastalığın ilk evrelemesinde faydalı olabilir. Tanı anında lenf nodu metastazı olasılığı yüksek olan medüller tiroid kanserinde küratif bir cerrahinin en önemli prognostik faktör olduğu düşünülürse, preoperatif dönemde lenf nodu diseksiyonunun genişliğinin doğru olarak kararlaştırılması büyük önem taşımaktadır. Bu alanda

literatürde sınırlı hasta sayıları içeren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Literatürde mevcut en geniş seride, medüller tiroid kanseri teşhisi konan 32 hastaya preoperatif dönemde 18F-FDOPA PET/BT çekilmiş, primer tümörün gösterilmesinde sensitivitesi %88, metastatik lenf nodlarının teşhisinde USG ile kıyaslandığında sensitivitesi belirgin yüksek (santral kompartman için %53'e %20, lateral kompartman için %73'e %39) bulunmuştur. Çalışmada ayrıca, 18F-FDOPA PET/BT'de lenf nodu pozitifliğinin persistan hastalık ve/veya nüks için prediktif değeri olduğu ( $p=0.016$ , relatif risk:4.02) da bildirilmiştir. Preoperatif dönemde 18F-FDOPA PET/BT ayrıca USG'nin yetersiz kaldığı uzak metastazların gösterilmesinde de faydalı bulunmuştur (43).

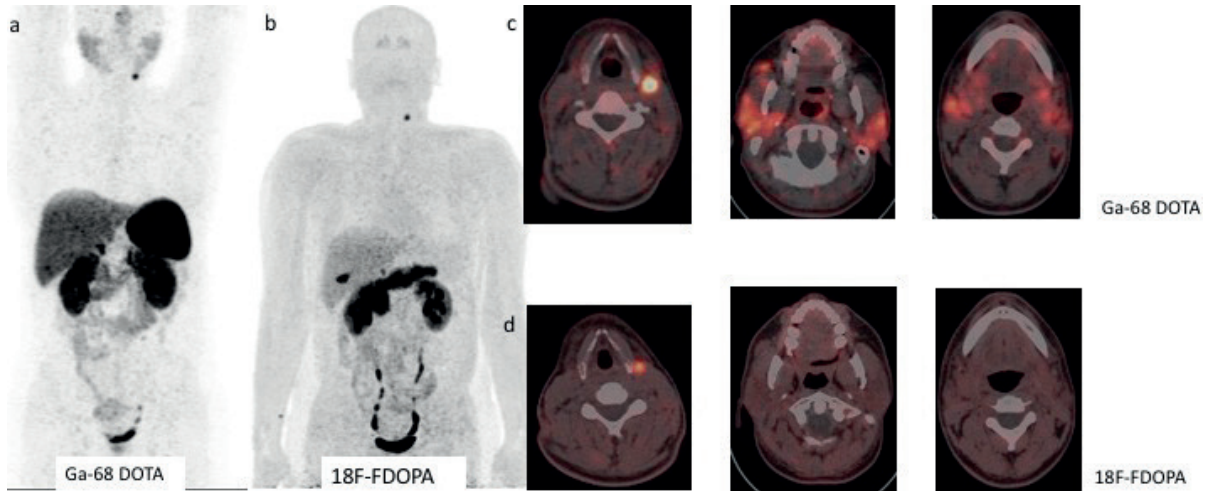
Tümör belirtici yüksekliği nedeniyle araştırılan hastaların dahil edildiği bir metaanalizde hasta bazında ve lezyon bazında deteksiyon oranları %66 ve %71 olarak hesaplanmıştır. 18F-FDG PET/BT ile benzer şekilde daha yüksek kalsitonin düzeyleri ve daha kısa kalsitonin doubling time olan hastalarda 18F-FDOPA PET/BT daha başarılı bulunmuştur (Kalsitonin>1000pg/mL olan hastalarda deteksiyon oranı %86, Kalsitonin doubling time<24 ay olan hastalarda deteksiyon oranı: %86) (44). Bir başka çalışmada serum kalsitonin düzeyi 150 pg/mL'nin üzerinde ve altında

olan hastalarda 18F-FDOPA'nın sensitivite ve spesifitesi %91 ve %29 olarak hesaplanmıştır (45).

Biyokimyasal rekürrens saptanan ve konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile odak gösterilemeyen medüller tiroid karsinomu hastalarında 18F-FDOPA PET/BT'nin hasta bazında sensitivitesi yaklaşık %70 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda lezyon bazında sensitivite %24 ve pozitif prediktif değer (PPD) %100 iken, kompartman bazında analizde hem sensitivite hem de PPD %100 olarak hesaplanmıştır. Dolayısıyla tedavi yaklaşımının belirlenmesinde 18F-FDOPA PET/BT oldukça etkin bir yöntemdir (46).

Rekürren medüller tiroid karsinomunda 18F-FDOPA PET/BT'nin prognostik önemini araştırıldığı ve 60 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise, 18F-FDOPA PET/BT negatif olan hastalarda pozitif olanlara göre progresyonsuz sağkalım ve hastalığa spesifik sağkalım daha uzun bulunmuştur ( $p=0.018$  ve  $p=0.04$ ) (47).

Rezidüel veya rekürren hastalıkta 18F-FDG ve Ga-68 işaretli somatostatin analogları ile yapılan kıyaslamalı çalışmalarda 18F-FDOPA diğer ajanlara belirgin üstün bulunmuştur (48-50) (Resim 1). Bu nedenle Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin son kılavuzunda da serum kalsitonin yüksekliği belirgin olan hastalarda fonksiyonel görüntüleme



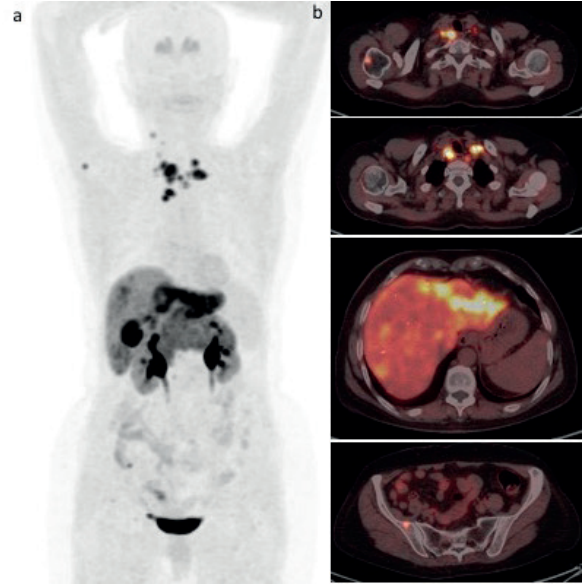
**Resim 1:** 35 yaşında medüller tiroid kanserini tanıyan serum CEA:5,2, kalsitonin:48,4pg/dL olması nedeniyle araştırılan hastanın tüm vücut Ga-68 ve 18F-FDOPA MIP görüntülerinde (a,b) boyun bölgesinde fokal patolojik aktivite tutulumları izleniyor. Aksiyal Ga-68 PET/BT kesitlerinde (c) boyun her iki yanda servikal ve juguler zincirde lenf nodlarında aktivite tutulumları izlenirken, 18F-FDOPA PET/BT aksiyal görüntülerinde (d) sadece tiroid kartilaj sol arka yan komşuluğunda soliter lenf nodunda patolojik tutulum izlenmiş olup, hastaya uygulanan sağ seviye I-II, sol seviye I-II-II lenf nodu diseksiyonu sonucunda sadece 18F-FDOPA tutulumu gösteren izole lenf nodunun metastatik olduğu, Ga-68 tutulumu gösteren diğer lenf nodlarının ise reaktif nitelikte olduğu konfirme edilmiştir.

ajanları arasında 18F-FDOPA PET/BT öncelikle önerilmekte, ancak yüksek CEA düzeyleri ile seyreden ve nispeten agresif, dediferansiye hastalık düşünülen olgularda ilk olarak 18F-FDG ile PET/BT'nin tercih edilebileceği belirtilmiştir (51)

### Ga-68 DOTA-peptidler

Medüller tiroid kanserinde somatostatin görüntüleme amacıyla kullanılan pozitron yayıcı ajanlar genellikle Ga-68 işaretli bileşiklerdir. Ga-68-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA)-tyr3-Octreotide (TOC), Ga-68-DOTA-1-Nal3-octreotide (NOC), Ga-68-DOTA-Tyr3-octreotate (TATE) gibi somatostatin reseptörlerine afinitesi olan işaretli analoglar ile görüntüleme, NET'lerin tanı ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır (52). Ga-68 işaretli peptidler ile PET görüntülemenin somatostatin reseptör sintigrafisine (SPECT görüntüleme) çok sayıda üstünlüğü vardır. Pozitron yayıcı ajanların sağladığı daha yüksek uzaysal rezolüsyon sayesinde daha küçük lezyonlar gösterilebilmektedir. Ga-68 bağlı peptidlerin SSTR afinitesi daha güçlü olduğundan, daha yüksek internalizasyon oranları ile daha selektif tutulum göstermektedir. In-111-octreotid sintigrafisinde 24. saate kadar görüntüleme yapılırken, yarı ömrünün kısalığı nedeniyle Ga-68 ile protokol olarak enjeksiyon sonrası 45-60. dakikada yaklaşık 15-20 dakika süren çekimler yapılabilmesi, tetkikin çok daha zahmetsiz bir şekilde tamamlanmasına olanak vermektedir. Kullanılan radyoizotopun yarı ömrünün kısa olmasının bir başka avantajı da hastanın aldığı tüm vücut efektif radyasyon dozunun daha düşük olmasıdır. PET görüntüleme ile kesitsel olmayan tüm vücut planar görüntülemekten farklı olarak kantitatif değerlendirme de mümkün olabilmektedir (53). Dolayısıyla, PET cihazlarının yaygınlaşması, referans merkezlerde Ga-68 jeneratörlerinin yoğun olarak kullanılmaya başlanması ile diğer NET'lerde olduğu gibi medüller tiroid kanserinde de In-111 yerine Ga-68 işaretli peptidler ile görüntüleme yapılması tercih edilmektedir (Resim 2). Bazı çalışmalarda planar tüm vücut görüntülemeye ek olarak SPECT veya SPECT/BT görüntülemelerinin de yapılmasının tetkikin başarısını arttırdığı gösterilmiş olsa da, In-111 octreotid sintigrafisi ile Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada Ga-68 DOTATATE PET/

BT'nin sensitivite ve kesinliğinin In-111 SPECT/BT'den de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (54).



**Resim 2:** 20 yıl önce medüller tiroid kanseri tanısı almış ve feokromasitoma nedeniyle bilateral sürrenalektomi öyküsü olan 68 yaşında kadın hastanın serum kalsitonin düzeyi 190000 saptanması üzerinde yeniden evreleme amacıyla çekilen Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntüleri. Hastanın tüm vücut maksimum intensity projection (MIP) görüntülerinde (a) yaygın metastatik hastalık bulguları ve aksiyal PET/BT kesitlerinde (b) boyun ve üst mediastinal lenf nodları ile karaciğer ve kemik metastazları izleniyor.

Yine de, literatürde medüller tiroid kanserinde rekürrensi göstermede Ga-68 DOTA peptidler ile PET/BT'nin rolüne ilişkin az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alanda yayınlanan 9 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde hasta bazında deteksiyon oranını %63.5 (%95 CI : 49-77) olarak bildirmişlerdir. Bu oran, daha yüksek serum kalsitonini olan hastalarda daha da yüksek bulunmuştur (kalsitonin>500pg/mL iken %83). Dolayısıyla Ga-68-DOTA işaretli peptidler ile PET/BT, rekürren medüller tiroid kanserinde kullanılacak bir başka alternatif fonksiyonel metottur. Somatostatin reseptörü pozitifliğinin Ga-68-DOTA işaretli peptidler ile gösterilmesi, ayrıca peptid reseptör radyonüklid tedavi adaylarının seçilmesi amacıyla kullanılabilir (55).

### Radyonüklid Tedaviler

Agresif primer cerrahiye rağmen medüller tiroid kanseri hastalarının büyük kısmında rekürrens

veya metastaz gözlenir. Medüller tiroid kanseri en çok servikal lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemiklere metastaz yapar (56). Boyun bölgesinde görülen rekürrensler için tekrarlayan cerrahiler gerekebilir. Radyoterapi cerrahiye komplementer olarak kullanılabilir (57). Uzak metastaz varlığında ise uygulanan sistemik tedaviler küratif olmaktan çok semptomatik ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yöneliktir. Lokal unrezektabl tümörler veya metastatik medüller tiroid karsinomunda konvansiyonel kemoterapilerin etkinliği sınırlı olup toksisiteyi nedeniyle kullanımları pek önerilmemektedir (58,59). Bu grupta kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri vandetanib ve kabozantinibin progresyonsuz sağkalımı arttırdığı gösterilmiş olsa da, bu ajanlar da hastaların büyük çoğunluğunda ciddi yan etkilere neden olmaktadır (59,60). Bu durum, daha düşük yan etki profiline sahip sistemik tedavilerin gerekliliğini doğurmuştur.

Medüller tiroid karsinomunda SSTR ekspresyonu varlığı, bu tümörlerde soğuk somatostatin analogları veya radyoaktif işaretli somatostatin analogları ile tedavi olanağı sağlamaktadır. Hastaların peptid reseptör radyonüklid tedaviye uygunluğu Ga-68 işaretli peptidlerle yapılan PET/BT'ler veya eğer bu tetkik mümkün olamıyorsa In-111-ışaretli peptidler ile sintigrafik olarak SSTR varlığının araştırılması ile kararlaştırılır. SSTR görüntüleme ayrıca hastalık yaygınlığının değerlendirilmesinde de kullanılır.

SSTR hedefleyen radyonüklid tedavilerin (peptid reseptör radyonüklid tedavi-PRRT) esası, medüller tiroid karsinomunda ekspresyonu artmış SSTR'lerine bağlanan radyonüklidin internalize edilerek hücre içinde retansiyonuna dayanmaktadır. Böylece gönderilen yüksek doz radyasyon nedeniyle kanser hücrelerinin intraselüler komponentlerinin etkilenmesi ve dolayısıyla tümöral hücrelerde ölüm beklenmektedir (61,62). Peritümöral vasküler yapılarda da SSTR2 ekspresyonu olması nedeniyle bu hücreleri de etkileyerek antianjiyogenik yanıt da sağlanabilmektedir (63).

Radyoaktif işaretli bir somatostatin analogunun yapısı basitçe üç kısımdan oluşmaktadır: octreotide, Tyr3-octreotate veya Tyr3-octreotide gibi bir somatostatin analogu, DTPA veya 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid

(DOTA) gibi bir şelatör ve radyoaktif komponent. PRRT'de kullanılan radyonüklidler Lutesyum-177 (Lu-177) ve Yttrium-90 (Y-90)'dır.

PRRT'de bu ajanların  $\beta$ - enerjilerinden faydalanılır. Her iki ajanın fiziksel özellikleri farklı olup, farklı enerji düzeylerinde farklı penetrasyon mesafelerinde etki etmektedirler (Y-90 için 935 keV, 12mm ve Lu-177 için 133 keV,3mm). Y-90 için doku penetrasyonunun daha uzun olması, sadece internalize olduğu hücreye değil, komşu hücrelere de etki edebilmesini sağlamaktadır (cross-fire effect-çapraz ateş etkisi). Bu nedenle, Y-90 büyük ve vaskülarizasyonu kötü olan tümörler için daha çok tercih edilebilir. Ancak Y-90'un uzun bir mesafeye etki ediyor olması (penetrasyon) böbrek toksisitesi olasılığını da arttırmakta, bu da kullanımını sınırlamaktadır. Daha düşük enerjili daha kısa penetrasyona sahip Lu-177'nin yan etki profili de kısmen daha iyi olduğundan daha küçük tümörler için uygundur.  $\beta$  emisyonuna ek olarak Lu-177'nin 113 keV ve 208 keV gamma enerjileri de olması nedeniyle tedavi sonrası sintigrafik olarak tüm vücut tarama ve dozimetrik hesaplama imkanı da sağlamaktadır. Bu iki radyonüklidin fiziksel yarı ömürleri de farklıdır: Lu-177 için 6.7 gün, Y-90 için 2.7 gün (62).

Bu alanda yayınlanan klinik araştırmalar oldukça kısıtlı sayıda olup, peptid reseptör radyonüklid tedavinin başarısı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Yapılan bir Faz II çalışmada 31 metastatik medüller tiroid kanseri hastasında Y-90- DOTATOC tedavisi verilmiş olup, hastaların %29'unda kısmi yanıt elde edilebilmiştir (64). Lu-177 DOTATATE tedavisi uygulanan 7 hastanın verilerinin bildirildiği bir başka çalışmada ise 3 hastada parsiyel yanıt elde edilirken 3 hastada stabil hastalık gözlenmiştir. 1 hastada ise tedavi sırasında progresyon gelişmiştir (65). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada Lu-17 octreotate ile tedavi edilen 10 hastanın 4'ünde stabil hastalık elde edilirken, 6 hastada progresyon kaydedilmiştir. Hastaların hiçbirinde semptomlarda gerileme veya paraneoplastik sendromda iyileşme izlenmemiştir. Bir hastada görülen 3. derece yan etki (akciğer metastazlarına bağlı hemoptizi) dışında hastalarda diare, yorgunluk, hafif anoreksi, hafif saç dökülmesi gibi 1. ve 2. derece yan etkiler gözlenmiştir (66).

## Sonuç

Medüller tiroid kanseri, diferansiye tiroid kanserlerinden daha nadiren görülen bir tür olup, tanı ve takiplerinde Nükleer Tıp yöntemleri ile ilgili veri nispeten sınırlıdır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, konvansiyonel radyolojik anatomik görüntüleme metodlarından farklı olarak tümörün biyolojik davranışı, diferansiyasyonu ve reseptör ekspresyon durumu hakkında veri sağlaması nedeniyle klinik yaklaşımda tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir. Medüller tiroid kanserinin ve nükslerinin erken tanı ve uygun cerrahi tedavisi sağkalımı etkileyen en önemli faktör olup, ileri evrede tanı konan hastalar ile metastatik vakalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır.

Medüller tiroid kanserinde sintigrafik görüntülemeler, radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin ivme kazanması ile kısmen geri planda kalmış olup, son yıllarda pozitron görüntülemenin yaygınlık kazanması ve yeni pozitron yayıcı ajanların kullanıma girmesi ile bu hastaların değerlendirilmesinde fonksiyonel görüntülemeler, özellikle SPECT/BT ve PET/BT gibi hibrid görüntülemeler, her aşamada rol üstlenmektedir. Cerrahi ve medikal tedavilerin yetersiz kaldığı olgularda da yine radyonüklid tedaviler, hastalığın kontrolünde düşük yan etki profili ile son yıllarda önemli bir tedavi seçeneği olarak algoritmalarda yerleşik hale gelmiştir.

## Kaynaklar

- Pitt SC, Moley JF. Medullary, Anaplastic, and Metastatic Cancers of the Thyroid. *Seminars in Oncology* 2010;37(6):567-79.
- Machens A, Dralle H. Surgical treatment of medullary thyroid cancer. *Recent results. Cancer Res.* 2015;204:187-205
- Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al. ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii110-9
- Pacini F, Castagna MG, Cipri C, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):475-85
- Kloos RT, Eng C, Douglas B. et al. Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association *Thyroid.* 2009;19(6):565-612
- Machens A, Dralle H J. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2655-63
- Shambaugh GE, Quinn JL, Oyasu R, et al. Disparate Thyroid Imaging: Combined Studies With Sodium Pertechnetate Tc 99m and Radioactive Iodine. *JAMA.* 1974;228(7):866-9.
- Bombardieri E., Aktolun, C., Baum, R. P., et al. 111 In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(12): 140-7.
- Ercan M.T., Gulaldi N.C., Unsal I.S., et al. Evaluation of Tc-99m(V) DMSA for imaging in ammatory lesions: an experimental study. *Ann Nucl Med.* 1996;10(4):419-23.
- Papantoniou V., Tsiouris S., Mainata E., et al. Imaging in situ breast carcinoma (with or without an invasive component) with technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography. *Breast Cancer Res.* 2005;7(1):33-45.
- Clarke S, II PJ, Gambhir SS. In: *MEduillary Thyroid cancer.* 3 ed. Clarke S, II PJ, Gambhir SS, editors. Churchill Livingstone; 2004 pp:165-174
- Clarke S, Lazarus C, Maisey M. Experience in imaging medullary thyroid carcinoma using 99mTc (V) dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Henry Ford Hosp Med J.* 1989;37(3-4):167-8.
- Chopra A. [99mTc]-Pentavalent dimercaptosuccinic acid. 2010 Jun 11 [Updated 2010 Jul 29]. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013
- Verga U, Muratori F, Di Sacco G, et al. The role of radiopharmaceuticals MIBG and (V) DMSA in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hosp Med J.* 1989;37(3-4):175-7
- Papotti M, Kumar U, Volante M, et al. Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1- 5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol.* 2001;54: 641-9
- de Vries LH, Lodewijk L, Willems SM et al.. SSTR2A expression in medullary thyroid carcinoma is correlated with longer survival *Endocrine.* 2018 Dec;62(3):639-47
- Papotti M, Croce S, Bello M, et al. Expression of somatostatin receptor types 2, 3 and 5 in biopsies and surgical specimens of human lung tumours. Correlation with preoperative octreotide scintigraphy. *Virchows Arch.* 2001;439(6):787-97
- Hick RJ. Use of molecular targeted agents for diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. *Cancer Imaging.* 2010;10:83-91
- Frank-Rau K, Bihl H, Dörr U, et al. Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol.* 1995;42:31-7.
- Kwekkeboom DJ, Reubi JC, Lamberts SW, et al. In vivo somatostatin receptor imaging in medullary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1413-7.

21. Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, et al. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996;37:912-6.
22. Bernà L, Chico A, Matías-Guiu X, et al. Use of somatostatin analogue scintigraphy in the localization of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1998 Nov;25(11):1482-8
23. Rufini V, Castaldi P, Treglia G, et al. Nuclear medicine procedures in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2008;62:139-46.
24. Behr M, Becker W. Metabolic and receptor imaging of metastatic medullary thyroid cancer: does anti-CEA and somatostatin receptor scintigraphy allow for prognostic predictions? *Eur J Nucl Med*. 1999;26(1):70-1.
25. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An intrapatient comparison of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med*. 2003;44:708-16
26. Okarvi SM. Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:929-38
27. Aslani A, Snowdon GM, Bailey DL, et al. Gallium-68 DOTATATE Production with Automated PET Radiopharmaceutical Synthesis System: A Three Year Experience. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*. 2014;2(2):75-86.
28. Giraudet AL, Vanel D, Leboulloux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4185-90.
29. Beheshti M, Pocher S, Vali R, et al. The value of 18F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with 18F-FDG PET-CT. *Eur Radiol*. 2009; 19(6):1425-34.
30. Kauhanen S, Schalin-Jantti C, Seppanen M, et al. Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2011;52(12):1855-63
31. Luster M, Karges W, Zeich K, et al. Clinical value of 18-fluorinefluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2010;20(5):527-33.
32. 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 Imaging*. 2012;39(4):569-80.
33. Verbeek HH, Plukker JT, Koopmans KP, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2012;53(12):1863-71.
34. Treglia G, Villani MF, Giordano A et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *Endocrine*. 2012;42(3):535-45
35. Rodríguez-Bel L, Sabaté-Llobera A, Rossi-Seoane S, et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in Patients With Biochemical Evidence of Recurrent, Residual, or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2019 Mar;44(3):194-200
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(4):501-7
37. Adams S, Baum RP, Hertel A, et al. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well and less well-differentiated tumours: comparison with the expression of the Ki-67 antigen. *Nucl Med Commun*. 1998;19(7):641-7
38. Skoura E, Datsis IE, Rondogianni P, et al. Correlation between calcitonin levels and [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT in the detection of recurrence in patients with sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:37523
39. DeLuca S, Fonti R, Camera L, et al. Multimodal imaging with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT and <sup>111</sup>In-Octreotide SPECT in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*. 2016;30(3):234-41
40. Salaun PY, Campion L, Ansquer C, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET predicts survival after pretargeted radioimmunotherapy in patients with progressive metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Aug;41(8):1501-10.
41. Werner RA, Bundschuh RA, Higuchi T, Javadi MS, et al. Volumetric and texture analysis of pretherapeutic 18F-FDG PET can predict overall survival in medullary thyroid cancer patients treated with Vandetanib. *Endocrine*. 2019 Feb;63(2):293-300.
42. Lussey-Lepoutre C, Hindié E, Montravers F et al. The current role of 18F-FDOPA PET for neuroendocrine tumor imaging. *Médecine Nucl*. 2016;40:20-30.
43. Rasul S, Hartenbach S, Rebhan K, [18F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(12):2159-69.
44. Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2012 Oct;19(10):1290-9.
45. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JI, Guerrero-Vázquez G et al. Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44:2004-13.
46. Archier A, Heimburger C, Guerin C, et al. (18F)-DOPA PET/CT in the diagnosis and localization of persistent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(6):1027-33.
47. Caobelli F, Chiaravalloti A, Evangelista L, et al. Predictive and prognostic value of 18F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Nucl Med*. 2018;32(1):7-15.
48. G. Treglia, P. Castaldi, M.F. Villani 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. Imaging* 2012; 39:569–80
49. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, et al. PET imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma. *Int. J. Mol. Imaging* 2012, 324686.
  50. Slavikova K, Montravers F, Treglia G et al. What is currently the best radiopharmaceutical for the hybrid PET/CT detection of recurrent medullary thyroid carcinoma? *Curr. Radiopharm.* 2013;6:96–105.
  51. Bozkurt MF, Virgolini I, Bargolona S et al, Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1588–1601
  52. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 2011;18(Suppl 1), 27–51
  53. Rahmim A, Zahidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nucl Med Commun* 2008;29:193–207
  54. Yamaga LY, Cunha ML, Campos Neto GC, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with 111In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1695–1701
  55. Treglia, G., Tamburello, A., Giovanella, L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hormones* 2017;16(4):362-72
  56. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al: Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Oncol* 2007;92:4185-90
  57. Giraudet AL, Ghulzan A, Auperin A, et al. Progression of medullary thyroid carcinoma: Assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 2008;158:239-46
  58. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567–610.
  59. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3639–46
  60. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134–41.
  61. Baum RP, Kulkarni HR: THE-RANOSTICS: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radio- nuclide therapy—The Bad Berka experience. *Theranostics* 2012;2:437-47
  62. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: Theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med* 2012;42:190-207
  63. Eubi JC, Horisberger U, Laissue J. High density of somatostatin receptors in veins surrounding human cancer tissue: Role in tumor-host interaction? *Int J Cancer* 1994;56:681-688
  64. Iten F, Muller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. *Clin Cancer Res.* 2007;13(22 Pt 1):6696–702.
  65. Vaisman F, de Castro PH, Lopes FP, et al. Is there a role for peptide receptor radionuclide therapy in medullary thyroid cancer? *Clin Nucl Med.* 2015;40(2):123–7.
  66. Beukhof, C.M., Brabander, T., van Nederveen, F.H. et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls *BMC Cancer* 2019;19: 325.

# BÖLÜM 36

## Medüller Tiroid Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler

- Prof. Dr. Bülent YALÇIN
- Uzm. Dr. Burak BİLGİN

### Özet

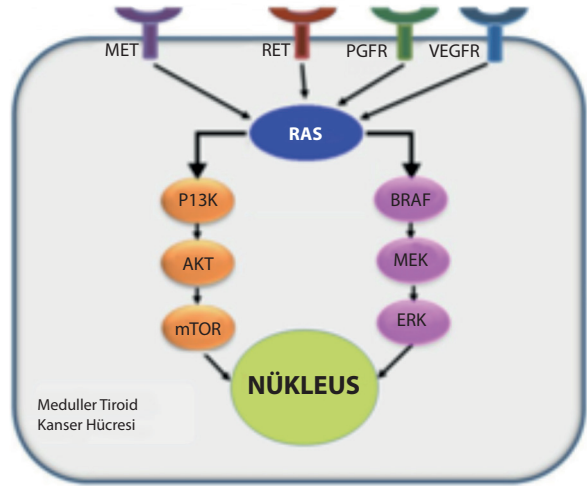
Medüller tiroid kanseri (MTK) tiroid bezinin nadir görülen malign hastalıklarından olup bu kanserin gelişim patogenezinde, RET, VEGFR2 ve MET mutasyonları önemli rol oynamaktadır. Bu mutasyonlara bağlı artmış tirozin kinaz (TK) aktivitesi kanser gelişim ve progresyonuna yol açarken, bu mutant TK' ları inhibe eden ilaçlar klinik iyileşmelere neden olmaktadır. Vandetanib ve kabozantinib, başta RET olmak üzere değişik birçok TK' ları inhibe ederler. Yapılan faz 3 çalışmalar sonucunda, ileri evre MTK tedavisinde bu ilaçlar etkin bulunmuş ve her iki ilaç, ileri evre MTK' li hastaların birinci basamak tedavisinde değişik sağlık otoriterleri tarafından onaylanmıştır. Bu iki ilaç dışında, sunitinib, sorafenib, pazopanib ve lenvatinib de ileri evre MTK tedavisinde az da olsa sınırlı etkinlik göstermiş olup bu ilaçlarda ileri evre MTK tedavisinde onaylanmamasına rağmen seçilmiş vakalarda kullanılabilir. Bu tedavi ajanları dışında birçok değişik ve daha başka hedeflere yönelik tedavi yaklaşımları yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.



## Giriş

Medüller tiroid kanseri (MTK), nöroendokrin parafoliküler C hücrelerinden köken alan tiroid bezinin nadir görülen bir kanser hastalığıdır. Hastalık genellikle sporadik (yaklaşık %80) olmakla birlikte herediter olarak da görülebilir. Medüller tiroid kanserlerinin tüm ailesel formları otozomal dominant kalıtım özelliği göstermektedir ve yaklaşık % 90 oranında germline RET mutasyonu bulunmaktadır (1). Sporadik olguların ise yarısından fazlasında (% 50-60) somatik RET mutasyonu bulunurken çok azında (% 6) ise germline RET mutasyonu gözlenmektedir (2,3). MEN2A ve ailesel MTK' de, germline RET mutasyonları genellikle ekzon-10, -11 ve -13 'te görülürken MEN2B ve bazı ailesel olgularda ise ekzon-14 ve -16'da görülmektedir (4). Yine M918T nokta mutasyonu ise sporadik olgularda en sık görülen somatik mutasyon olup hızlı tümör büyümesi, agresif ve kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (5). RET mutasyonu dışında, hepatosit büyüme faktörü reseptörü (MET) ve vaskuloendotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) sinyal yolağı aktivitesinde artışlar MTK' de görülebilmektedir (6,7).

RET proto-onkogeni transmembran reseptör görevi gören RET proteininin kodlanmasında görevlidir. RET proteininin ekstraselüler iki farklı bölgesi vardır; kadherin benzeri bölge ve sisteinden zengin bölge. RET proteininin intraselüler bölgesi ise bir tirozin kinaz (TK) aktivitesi gösterir ve hücre içi sinyal yolları ile ilişkilidir. RET mutasyonları sonrası hem ekstraselüler sisteinden zengin bölgede ligand bağımsız aktivite hem de intraselüler bölgede artmış TK aktivitesi görülebilmektedir (8). Sonuç olarak TK aktivitesindeki artışa bağlı olarak hücre içi MAPK-PI3K yolağı ile hücre büyümesi ve hücre çoğalması ve bunun sonucunda medüller tiroid kanseri gelişimi ve ilerlemesi görülmektedir (9). RET mutasyonu dışında MET ve VEGFR2 aktivite artışı da benzer olarak hücre içi sinyal yolları aracılığı ile hücre çoğalma ve büyümesini arttırarak MTK patogeneze katkıda bulunmaktadır (6,7). Şekil 1'de MTK gelişiminde TK aktivasyon mekanizması şematik olarak gösterilmiştir.



**Şekil 1:** Medüller Tiroid Kanseri gelişiminde reseptör tirozin kinaz aracılı hücre içi sinyal iletim mekanizması

Medüller tiroid kanserinde sağkalımı belirleyen başlıca faktör hastalığın evresidir. Erken evrelerde küratif tedaviler ile sağkalım sonuçları yüz güldürücü olmakla birlikte ileri evredeki (lokal ileri ve metastatik) olgularda ise sağkalım oranları kötüdür. Klinik evrelerine göre MTK'li hastalarda 5-yıllık sağkalım oranları evre 1, 2, 3 ve 4' de sırasıyla % 95, % 91, % 89 ve % 68 olarak rapor edilmiştir (10). Evre 4 MTK' de 10-yıllık sağkalım ise yaklaşık olarak % 20 olarak saptanmıştır. MTK'de evre dışında prognostik belirteçler ise kalsitonin ve karsinoembriyogenik antijenin (CEA) serum düzeylerinin ikilenme süresinin kısa olması, tümör heterojenitesi ve immunhistokimyasal kalsitonin boyanmasının az olması, RET M918T mutasyon varlığı (özellikle MEN2B olgularında) ve postoperatif rezidüel hiperkalsitoninemidir (4).

Geçmişte metastatik MTK tedavisinde kemo-terapi, somatostatin reseptör analogları, interferon gibi birçok farklı tedavi yöntemi denenmiş olup bu yöntemlerle belirgin sağkalım faydası görülmemiştir. Somatostatin ve rekombinant interferon- $\alpha$  ile yapılan çalışmalar sonucunda semptomatik faydaları olmasına rağmen sağkalım üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (11). Sistemik kemoterapi ile yapılan birçok çalışmada ise (monoterapi veya kombinasyon tedavileri) objektif yanıt oranları genelde %30'un altında saptanmış ancak anlamlı bir sağkalım faydası saptanmamıştır (11).

Son yıllarda ise özellikle kanser patogenezinin daha iyi anlaşılması neticesinde yeni geliştirilen başlıca RET olmak üzere birçok hücre içi sinyal yolağına etkin hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle MTK' de de yeni birçok tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Özellikle vandetanib ve kabozantinib ile yapılan faz 3 çalışmalarında bu ilaçların etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle başlıca Amerika İlaç ve Gıda Kurumu (FDA) olmak üzere birçok sağlık otoritesi tarafından ileri evre/metastatik MTK tedavisinde kullanımları onaylanmıştır. Bunların dışında sunitinib, sorafenib, pazopanib ve lenvatinib gibi TK inhibitörlerinin de etkinliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Tablo 1'de yapılan çalışmalar ile ilgili özet sunulmuştur. Bununla birlikte bazı MTK vakaları indolan seyir gösterdiği bilinmekte olup bu tür olgularda toksisiteyi artırıcı tedaviler uygulamak yerine ilaçsız takibin de uygun bir seçenek olabileceğini unutmamak gerekir.

Aşağıda, ileri evre/metastatik MTK tedavisinde kullanılan TK-inhibitörleri ile ilgili klinik araştırma sonuç bilgilerinin daha yakından incelenmesinin daha faydalı olacağına inanıyoruz.

## Vandetanib

Vandetanib RET, VEGFR ve epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen oral yolla alınan çoklu TK- inhibitördür. Herediter ve an-rezektabil MTK' li 30 olgunun dâhil edildiği faz 2 çalışmada, vandetanib günde bir kez 300 mg dozunda oral yolla uygulanmış ve % 20 yanıt oranı elde edilmiştir. Bu hastalarda ortanca yanıt süresi ise 10,2 ay olarak saptanmıştır. Yine 24. haftada halen hastalığın stabil kalma oranı % 53 bulunmuş, 24 hastada (% 80) kalsitonin, 16 hastada (% 53) CEA serum düzeylerinde % 50'den fazla azalma saptanmıştır (12). Bu çalışma sonrası vandetanib ile daha ileri araştırmalar devam etmektedir.

Herediter veya sporadik metastatik MTK'da vandetanib etkinliğinin ve yan etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü faz 3 çalışmanın ilk sonuçları 2012 yılında yayınlanmıştır (13). Bu çalışmada metastatik veya rezeke edilemeyen, performans skoru iyi (0-2) olan ve serum kalsitonin seviyesi 500 pg/ml'den büyük olan 331 hasta dâhil edilmiş olup hastalar vandetanib ve plasebo

olmak üzere iki kola 2:1 oranında randomize edilmiştir. Her iki kol arasında hastaların temel demografik özellikleri arasında fark olmayıp, hastaların çoğunluğu sporadik (% 90) ve metastatik (% 94) olgulardan olup, vandetanib koluna günde bir kez olmak üzere 300 mg dozunda ilaç uygulanmış olup hastalık progresyonuna kadar tedaviye devam edilmiştir. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası ortanca progresyonsuz sağkalım (PS) ikincil sonlanım noktaları ise objektif yanıt oranı, 24. haftada ki hastalık kontrol oranı, biyokimyasal yanıt ve ortanca genel sağkalım (GS) olarak planlanmıştır. Ortanca PS, plasebo kolunda 19,3 ay, vandetanib kolunda ise henüz ortanca değere ulaşmamış olmakla birlikte tahmini PS ise 30,5 ay olarak saptanmıştır (Risk Oranı [RO]: 0,46; % 95 GA, 0,31 - 0,69; P < 0,001). Alt grup analizi yapıldığında ise vandetanibin tüm alt gruplarda etkin olduğu saptanmıştır. Objektif yanıt oranı vandetanib kolunda % 45, plasebo kolunda ise % 13 olarak saptanmıştır (P < 0,001). Hastalık kontrol oranı ise benzer olarak vandetanib lehine daha iyi bulunmuştur (% 87 vs. % 71; P: 0,001). Serum kalsitonin ve CEA yanıt oranları ise vandetanib ve plasebo kollarında sırasıyla % 69 vs. % 3 ve % 52 vs. % 2 olarak saptanmıştır (P < 0,001). Genel sağkalım verisi ise verilerin yeterli olgunluğa ulaşmadığı için henüz verilmemiştir. Sporadik MTK olgularında M918T mutasyonu pozitif olan olgularda negatif olanlara göre vandetanib ile daha yüksek tedavi yanıt oranı rapor edilmiştir (% 54,5 vs. % 30,9).

Bu çalışmada, ortanca tedavi süresi vandetanib kolunda 90,4 hafta, plasebo kolunda ise 39,9 hafta olarak bulunmuştur. Vandetanib kolundaki 28 hasta (% 12) yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Vandetanib alan hastalarda en sık görülen yan etkiler; diyare (% 56), cilt döküntüsü (% 45), bulantı (% 33), hipertansiyon (% 32), halsizlik (% 26), baş ağrısı (% 24) ve iştah azalmasıdır (% 21). En sık görülen grad 3-4 yan etkiler ise; diyare (%11), hipertansiyon (%9), QT uzaması (% 8), halsizlik (% 6), iştah azalması (% 4) ve cilt döküntüsüdür (% 4). Yine hastaların % 35'ine yan etkiler nedeniyle doz azaltılmak zorunda kalmıştır. Hastaların yaklaşık yarısında hipotiroidizm [tirotropin (TSH) düzeylerinde yükselme] gelişmiş ve tiroid hormon replasmanı

yapılmıştır. Hastaların takibinde patolojik QT uzamasına bağlı olarak “torsade de pointes” ve ani ölümler saptanmıştır. Bu sebeple vandetanib tedavi sürecinde yakın kardiyak takip yapmak önemlidir. Elektrolit bozukluğu ise bir diğer yakın takip edilmesi gereken yan etkidir ve en sık hipokalsemi, hipokalemi ve hipomagnezemi şeklinde gözlenmiştir.

Vandetanib için başlangıç dozu 300 mg olarak belirlenmesine rağmen orta ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda başlangıç dozu 200 mg olarak önerilmektedir. Hastaya tedavi başladıktan sonra özellikle ilk 3 ay elektrokardiyografi değişiklikleri, serum potasyum, magnezyum, kalsiyum ve TSH düzeylerinin yakın takip edilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmalar neticesinde vandetanib metastatik veya rezeke edilemeyen sporadik veya herediter MTK tedavisinde onay almıştır fakat özellikle kardiyak olaylar nedeniyle izleme programlarına dâhil edilmiştir.

## Kabozantinib

Kabozantinib diğer oral TK inhibitörüdür ve RET, MET ve VEGFR inhibisyonu yoluyla etkinlik gösterir. Kabozantinibin RET proteinine karşı etkisinin yanında hepatosit büyüme faktörü reseptörü olan c-MET inhibisyonu yapması nedeniyle sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir.

Preklinik modellerde antitümoral, antiangiogenik ve anti-invaziv etkinliğinin gösterilmesi üzerine ilk olarak 2011 yılında faz 1 çalışma sonuçları açıklanmıştır (14). Bu çalışmaya daha önce birçok basamak tedavi almış 37 hasta dâhil edilmiştir. Maksimum tolere edilebilen doz 175 mg olarak tespit edilmiştir. Etkinlik analizinde ölçülebilir lezyonu olan hastalarda % 29 oranında kısmi cevap elde edilmiştir.

Randomize faz 3 çalışma olan EXAM çalışmasının ilk sonuçları ise 2013 yılında yayınlanmıştır (15). Bu çalışmaya anrezektabil lokal ileri veya metastatik MTK olguları dahil edilmiş olup daha önce başka bir TK inhibitörü alan hastalar da bu çalışma kapsamına alınmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası ortanca PS olarak belirlenmiş olup önemli ikincil sonlanım noktaları

ise ortanca GS ve objektif yanıt oranı olarak belirlenmiştir. Toplam 330 hasta çalışmaya dâhil edilmiş olup bu hastalar kabozantinib (1 x 140 mg) ve plasebo kollarına 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Hastaların temel kliniko-patolojik özellikleri her iki grupta da benzer olarak saptanmıştır. Hastaların yaklaşık % 20'si daha önce farklı bir TK inhibitörü ile tedavi edilmiştir ve en çok uygulanan ilaç ise vandetanibdir. Ortanca 13,9 aylık takip sonrası birincil sonlanım noktası olan PS, kabozantinib kolunda ortanca 11,2 ay olarak saptanırken plasebo kolunda ise 4 ay olarak bulunmuştur. Kabozantinib kolunda progresyon ve ölüm riski plasebo ile karşılaştırıldığında rölatif % 72 daha az olarak saptanmıştır (RO: 0,28; % 95 GA: 0,19 – 0,40; P < 0,001). Alt grup analizinde ise, tüm alt gruplarda kabozantinib plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Daha önce TK inhibitörü alıp almaması ve T918M mutasyon varlığından bağımsız olarak kabozantinib daha üstün saptanmıştır. Objektif yanıt oranı da benzer şekilde kabozantinib kolunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (% 28 vs. % 0, P < 0,001).

Diğer ikincil sonlanım noktası olan ortanca GS sonucu için güncellenmiş veriler 2017 yılında yayınlanmıştır (16). Ortanca 42 aylık takip sonrası ortanca GS, kabozantinib kolunda 26,6 ay olarak saptanırken plasebo kolunda 21,1 ay olarak saptanmıştır. Genel sağkalımda 5,5 aylık farka rağmen istatistiksel anlam saptanamamıştır (RO: 0,84; % 95 GA: 0,64 – 1,12; P= 0,24). RET M918T mutasyonu pozitif alt grupta ise GS istatistiksel olarak kabozantinib kolunda daha iyi olarak saptanmıştır (ortanca GS; kabozantinib kolunda 44,2 ay, plasebo kolunda 18,9 ay; RO: 0,60; % 95 GA: 0,38 – 0,94; P= 0,03). RET M918T mutasyonu olmayan grupta ise ortanca GS her iki kolda da benzerdir (P= 0,63). Tüm grupta genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık olmaması başlıca 2 nedene bağlı olduğu düşünülmüştür. Birincisi çalışmanın genel sağkalımı değerlendirmek için yeterli güce ulaşmadığı ve hasta sayısının yetersiz olması; ikinci ise her iki grupta da progresyon sonrası uygulanan tedaviler ile ilişkilendirilmiştir. Kabozantinib kolunda progresyon sonrası hastaların% 38'ine anti-kanser tedavi uygulanırken plasebo kolunda ise hastaların % 50'sinde uygulanmış olduğu belirtilmiştir.

Kabozantinib alan hastalarda en sık görülen grad 3-4 yan etkiler; diyare, el-ayak sendromu, hipokalsemi, hipertansiyon, iştah azalması, kilo kaybı, karaciğer enzimlerinde artıştır. Kabozantinib kolunda 6 hastanın (% 2) ilaç ilişkili olarak hayatının kaybedildiği bildirilmiştir. En sık ciddi yan etkiler ise pnömoni, pulmoner emboli, hipokalsemi, mukozal inflamasyon, dehidratasyon, disfaji, hipertansiyon ve akciğer absesidir. Hastaların % 82'sinde doz azaltımı gerekmiş olup % 46'sında ise ikinci bir doz azaltımı da gerekmiştir.

EXAM çalışmasında her ne kadar sağkalım farkı tüm grupta olmasa bile birinci sonlanım noktasını karşılaması nedeniyle kabozantinib metastatik ve anrezektabil lokal ileri MTK tedavisinde onaylanmıştır.

### Sorafenib

Sorafenib, VEGFR 2-3 ve birçok RET mutant forma karşı etkili oral kullanılan TK inhibitörüdür. Metastatik, radyoaktif iyot dirençli diferansiye tiroid kanserlerinde etkin bir tedavi seçeneğidir. Sorafenibin MTK hastalarında etkinliğinin araştırıldığı pilot çalışmada hastaların serum kalsitonin seviyesinde belirgin düşme saptanmış olup tüm hastalarda kalsitonin ilişkili semptomların gerilediği de gözlenmiştir. İki hastada ise objektif yanıt saptanmıştır (17). Pilot çalışma sonrasında ise 2010 yılında metastatik MTK'da sorafenibin etkinlik ve güvenliğinin araştırıldığı faz 2 çalışma sonuçları yayınlanmıştır (18). Herediter ve sporadik olgular iki farklı kol olarak alınmış olup herediter MTK kolu yavaş hasta alımı nedeniyle erken kapatılmış ve sadece sporadik MTK hastalarına ait veriler açıklanmıştır. Daha önce TK inhibitörü kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Sorafenib günde iki kez 400 mg dozunda uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası olarak yanıt oranı belirlenmiş olup, hastaların % 6,3'ü kısmi cevap gözlenirken % 87,5'unda en iyi cevap olarak stabil yanıt saptanmıştır. Ortanca PS ise 17,9 ay olarak bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler diyare, el ayak sendromu, cilt döküntüsü ve hipertansiyondur. Ciddi yan etki görülme sıklığı düşük olmakla birlikte bir hastada tedavi ilişkili ölüm görülmüştür.

Sorafenib MTK tedavisinde onayı olmamakla birlikte özellikle pilot çalışmada kalsitonin ilişkili semptomu olan hastalarda belirgin semptomatik fayda göstermesi nedeniyle seçilmiş vakalarda kullanılabilir.

### Sunitinib

Sunitinib, VEGFR ve RET üzerinden etki gösteren oral kullanılan bir TK inhibitörüdür. İlk olarak 2008 yılında sporadik MTK olguda sunitinib etkinliği araştırılmıştır ve bu olguda sunitinib ile belirgin semptomatik fayda sağlanmıştır (19). Ek olarak serum CEA ve kalsitonin seviyelerinde anlamlı gerileme de görülmüştür.

Metastatik radyoaktif iyot tedavisine dirençli iyi diferansiye tiroid kanseri ve MTK olgularında sunitinibin etkinliğinin araştırıldığı faz 2 çalışma ise 2010 yılında yayınlanmıştır (20). Bu çalışmada PET-BT ile FDG tutulumu gözlenen olgular çalışmaya dâhil edilmiş olup sunitinib günlük 37,5 mg dozunda hastalık progresyonuna kadar verilmiştir. Bu çalışmada MTK tanısı olan 7 hasta bulunmaktaydı ve bu hastalarda birincil sonlanım noktası olan kabul edilen objektif yanıt oranı % 50 olarak saptanırken, hastalık kontrol oranı (objektif yanıt oranı + stabil hastalık oranı) ise % 71 olarak saptandı. Tüm çalışma grubu incelendiğinde ortanca PS 12,8 ay olarak saptanırken ortanca GS'a ise ulaşılammış idi. En sık doz azaltımına neden olan grad 3-4 yan etkiler; sitopeni, el-ayak sendromu, diyare, halsizlik, supraventriküler taşikardi, gastrointestinal sistem kanaması, mukozit, dehidratasyon. Hastaların % 60'ında doz azaltımı yapılmış olup günlük 25 mg dozuna düşülmüştür. Dört hasta ise tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle ilacı bırakmak zorunda kalmıştır.

MTK'da sunitinibin etkinliğinin araştırıldığı bir diğer faz 2 çalışma olan THYSU çalışmasının sonuçları da 2010 yılında yayınlanmıştır (21). Sunitinib 50 mg (4 hafta kullan/2 hafta ara ver) dozundan kullanılmıştır. Ortalama 6,2 aylık takip sonrası hastalar ortama olarak 4 siklus sunitinib tedavisi almıştı. Objektif yanıt oranı % 33,3 ve en iyi cevap olarak stabil yanıt alınan hasta oranı ise % 26,7 olarak saptanmıştır. THYSU çalışmasının olgunlaşmış sonuçları ise 2017 yılında açıklandı (22). Bu sonuçlara göre metastatik

MTK kolunda objektif yanıt oranı % 38 olarak saptanmıştır. Ortanca PS ve GS ise sırasıyla 16,5 ay ve 29,4 ay olarak bulunmuştur. Yan etki profili ise önce ki çalışmalar ile benzer olarak saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalar neticesinde sunitinib meduller tiroid kanseri tedavisinde onaylı bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte, seçilmiş vakalarda kullanılmak üzere bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

## Pazopanib

Pazopanib, VEGFR-1, -2 ve -3, PDGFR, c-KIT mutasyonlarına karşı etkinlik gösteren oral kullanılan bir TK inhibitörüdür. Daha önce bahsedilen diğer TK inhibitörlerinden farklı olarak RET'e karşı etkinliği yoktur.

Pazopanibin metastatik MTK'da etkinliğinin araştırıldığı faz 2 çalışmaya 35 hasta çalışmaya dâhil edilmiş olup pazopanib günlük 800 mg dozunda hastalık progresyonuna kadar verilmiştir (23). Hastaların büyük kısmı (%57,1) daha önce herhangi bir tedavi almamışken, % 28,6'sı bir basamak, % 14,3'ü ise iki basamak sistemik tedavi almıştır. Daha önceden tedavi alan hastalarda en sık kullanılan tedavi ajanları vandetanib ve kabozantinib olduğu görülmüştür. Bu çalışmada objektif yanıt oranı % 14,3 olarak saptanmış olup ortanca PS ve GS ise sırasıyla 9,4 ay ve 19,9 ay olarak bulunmuştur. Bir hasta ilaç ilişkili kolon perforasyonu nedeniyle hayatını kaybetmiştir. En sık görülen grad 3-4 yan etkiler; halsizlik, diyare, dispne, hipertansiyon, cilt ülserasyonu, lipaz yüksekliği, kusma, kilo kaybı ve kolon perforasyonudur.

Pazopanib metastatik MTK tedavisinde onaylı bir tedavi seçeneği değildir. Bununla birlikte faz 2 çalışmada kısmi faydası gösterilmiş olması nedeniyle diğer etkin tedavi seçeneklerine veya klinik çalışmalara ulaşılamadığı durumlarda seçilmiş hastalarda kullanılabilir.

## Lenvatinib

Lenvatinib VEGFR, RET ve fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) 1 - 4' e karşı etkin oral kullanılan bir TK inhibitörüdür. Daha önce yapılan çalışmalarda metastatik, progressif, radyoaktif

iyot dirençli diferansiye tiroid kanserlerinde etkinliği gösterilmiştir.

Metastatik MTK olgularında lenvatinibin etkinlik ve güvenliğinin araştırıldığı faz 2 çalışma sonuçları 2016'da açıklanmıştır (24). Bu çalışmada, 55 metastatik MTK'lu olgu dâhil edilmiş olup daha önce sistemik tedavi alan hastalar da çalışmaya dâhil edilmiştir. Lenvatinib 24 mg (günde bir kez) dozunda hastalık progresyonuna kadar devam edilmiştir. Objektif yanıt oranı % 36 olarak saptanmıştır. Alt grup analizinde ise daha önce hiçbir TK inhibitörü almayan ve alan hastalarda yanıt oranları sırasıyla % 36 ve % 35 olarak bulunmuştur. Ortanca PS ise 9 ay olarak saptanmıştır. En sık görülen grad 3-4 yan etkiler; diyare, hipertansiyon, iştah azalması, halsizlik, disfaji ve karaciğer enzim yüksekliğidir. Yanıtı predikte edici faktörleri saptanmak için yapılan analizde ise düşük angiopoetin-2, hepatosit büyüme faktörü ve IL-8 düzeyinin uzamış PS ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışma sonucunda, daha önce özellikle vandetanib/kabozantinib sonrası progresyon gösteren hastalarda lenvatinib bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

## Devam Eden Klinik Çalışmalar

Yukarıda bahsedilen TK inhibitörleri ile yapılan çalışmalara ek olarak metastatik MTK tedavisi için birçok çalışmada halen devam etmektedir. Özellikle MTK patogeneğinde artmış TK aktivitesi önemli bir rol oynaması nedeniyle yeni nesil çoklu TK inhibitörleri (Anlotinib, ponatinib, sulfatinib,.. gibi) ile yapılan faz 1 ve 2 çalışmalar devam etmektedir.

Birçok hedefe karşı etkin TK inhibitörleri dışında özellikle herediter ve sporadik MTK'de çok önemli rolü olan RET mutasyonuna yönelik geliştiren ve RET mutasyonuna bağlı oluşan hücre içi sinyal yolağı değişiklikleri üzerinden etkinliğini gösteren yeni moleküllerle (LOXO292, BOS172738, BLU-667) faz 1 ve 2 klinik çalışmalar devam etmektedir.

Hedefe yönelik tedaviler dışında son zamanlarda birçok farklı kanserde etkinlikleri gösteren immün kontrol noktası inhibitörlerinin (nivolumab

**Tablo 1** Medüller Tiroid Kanserinde Kullanılan Hedefe Yönelik İlaçlarla Yapılan Çalışmalar

İlaç	Faz	Hasta Sayısı	Çalışma Kolları	Sonuçlar
Vandetanib	3	331	Vandetanib - Plasebo	Ortanca PS: 30,5 vs. 19,3 ay (P < 0,001) OYO: % 45 vs. % 13 (P < 0,001)
Kabozantinib	3	330	Kabozantinib - Plasebo	Ortanca PS: 11,2 vs. 4 ay (P < 0,001) OYO: % 28 vs. % 0 (P < 0,001) Ortanca GS: 26,6 vs. 21,1 ay (P=0,24) RET M918T mutasyonu (+) Ortanca GS: 44,2 vs. 18,9 ay (P= 0,03)
Lenvatinib	2	55	Lenvatinib (24 mg)	OYO: % 36 Ortanca PS: 9 ay

Kısaltmalar: PS: Progresyonsuz sağkalım, OYO: Objektif yanıt oranı, GS: Genel sağkalım

ve pembrolizumab) MTK tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar da devam etmekte olup sonuçları beklenmektedir.

Sonuç olarak, MTK hakkındaki biyolojik immunolojik olası hedefler ile ilgili bilgiler artmaktadır. Bu bilgiler ışığında umut veren çok sayıda

devam eden klinik araştırmalar vardır. Bu çalışmalar tamamlandıktan sonra şu anda mevcut olan kısıtlı sayıda tedavi seçeneklerine ek olarak yeni tedavi alternatifleri de ortaya çıkabilir. Önümüzdeki beş yıl içinde bu çalışmaların ilk sonuçlarının yayınlanması merakla beklenmektedir.

## Kaynaklar

- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005; 15:531-544
- Dvorakova S, Vaclavikova E, Sykorova V, et al. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinomas. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 284:21-27
- 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; 92:4725-4729
- Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567-610
- Schilling T, Burck J, Sinn HP, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG-->ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 95:62-66
- Papotti M, Olivero M, Volante M, et al. Expression of hepatocyte growth factor (HGF) and its receptor (MET) in medullary carcinoma of the thyroid. *Endocrine Pathology* 2000; 11:19-30
- Capp C, Wajner SM, Siqueira DR, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010; 20:863-871
- Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322:2-7
- Wagner SM, Zhu S, Nicolescu AC, et al. Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 Suppl 1:77-84
- Adam MA, Thomas S, Roman SA, et al. Rethinking the Current American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Medullary Thyroid Cancer. *JAMA Surg* 2017; 152:869-876
- Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. 2001; 8:135
- Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:767-772
- Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:134-141
- Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:2660-2666
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progres-

- sive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-3646
16. Schlumberger M, Elisei R, Muller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2017; 28:2813-2819
  17. Kober F, Hermann M, Handler A, et al. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25:14065-14065
  18. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2323-2330
  19. Kelleher FC, McDermott R. Response to sunitinib in medullary thyroid cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148:567
  20. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5260-5268
  21. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Asselineau J, et al. Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 2010; 15:212-213; author reply 214
  22. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer* 2017; 76:110-117
  23. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1687-1693
  24. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22:44-53



**AKADEMİSYEN KİTABEVİ**

Halk Sokak No: 5/A Sıhhiye-Yenişehir/ANKARA

Tel: 0312 431 16 33 - 0312 432 21 84



akademisyenyayinevi



akademisyeny