

Tiroid Kanserleri

Gökhan Adaş*, Mine Adaş, Filiz Özülker***, Adem Akçakaya***

*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü, **S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, ***S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

ÖZET

Tiroid kanser insidansı bugün tüm dünyada artmakta olup, bunun arkasında yatan neden tam olarak belli değildir. Tanı yöntemlerindeki gelişme ve tiroid kanserlerinde gerçek sayısal artış bu duruma neden olarak öne sürülmektedir. Bu çalışmada tiroid kanserleri son literatür eşliğinde araştırılmıştır. Pathogenez, tanı, cerrahi yaklaşım, risk faktörleri, özel tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: tiroid kanseri, tedavi, risk faktörleri

SUMMARY

Thyroid carcinomas

Thyroid cancer incidence rates have been increasing worldwide but the reason behind this is unclear. Both the increasing use of diagnostic technologies allowing the detection of thyroid cancer and a true increase in thyroid cancer incidence have been proposed. In this study assesses the management of thyroid cancers with in recent literatures. The pathogenesis, diagnosed, surgical approaching, risk factors and specific therapies for thyroid cancers are reviewed in detail separately.

Key words: thyroid carcinoma, treatment, risk factors

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık % 1 oranında görülmekte olup, özellikle kadınlarda son yıllarda artış göstermektedir. Bu oran, tüm maliniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır (1-3). Tiroid kanserlerinin insidansı son otuz yılda artış göstermektedir, 1973 yılında yüzde 3.6 olan insidans, 2002 yılında yüzde 8.7'ye yükselmiştir (4). Kanser ölümleri arasında ise her 1 milyon kişide yaklaşık 6-8 oranındadır (2,5). Tiroid kanserlerinin otopsi serilerinde görülme oranı ise % 0.1-2.5 arasındadır (5). Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında en iyi kür, uzun yaşam oranı ve genellikle iyi diferansiye histolojik özellikler gösteren kanserler olarak bilinmektedir (5).

Sınıflama

Tiroid kanserleri tiroid dokusunun epitelyel ve non-epitelyel kısımlarından gelişir. Tiroid foli-

küler epitelinden papiller, foliküler ve anaplastik kanserler köken alır. Tiroidin diğer kanserleri medullar, primer lenfoma, sarkom ve diğer organlardan tiroide yayılan yani metastaz yapan kanserlerdir (2,7). Tiroidin metastatik kanserleri en sık meme, kolon, böbrek ve melanomun metastaz yapması olarak görülürler. Bunların dışında multipl endokrin neoplasi ve izole ailesel medullar tiroid kanserleride görülmektedir (8).

Tiroid kanserleri "American Joint Commission on Cancer (AJCC)" sınıflamasına göre tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) temel alınarak belirlenmiştir (Tablo 1) (9). Bu sınıflama tiroid kanseri ile ilgili risk faktörlerini, prediktif değerleri ve rekürrensi tam olarak değerlendiremediğinden, "American Thyroid Association" (ATA) düşük, orta ve yüksek risk olarak belirlenen ayrı bir sınıflama sunmuştur (Tablo 2) (9).

Alındığı Tarih: 15.4.2012

Kabul Tarihi: 10.6.2012

Yazışma adresi: Dr. Gökhan Adaş, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Şişli-İstanbul
e-posta: gokhantolgaadas@gmail.com

Tablo 1. Tiroid Kanserlerinde TNM sınıflaması. American Joint Commission on Cancer sınıflamasına göre tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) temel alınarak belirlenmiştir.

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör gösterilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde
T1a	Tm <1 cm ve tiroid dokusu içinde
T1b	Tm <2 cm ve tiroid dokusu içinde
T2	Tm çapı 2-4 cm ve tiroid dokusu içinde veya tümörün küçük bir kısmı tiroid dışında
T3	Tm >4 cm ve tümörün küçük bir kısmı tiroid dışına yayılmış
T4a	Tm çapı farklı olabilir, fakat tümör tiroid kapsülünün dışında yumuşak doku veya komşu organlara invaze
T4b	Tümör prevertebral fasyayı veya karotis arteri veya mediastinal damarları invaze etmiş
Anaplastik kanserler (T4 kabul edilir)	
T4a	Intratiroidal anaplastik kanser
T4b	Ekstratiroidal anaplastik kanser
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
NX	Bölgesel lenf nodu gösterilemiyor
N0	Lenf metastazı yok
N1	Bölgesel lenf noduna metastaz
N1a	Level 6'da metastaz
N1b	Unilateral, bilateral veya kontrolateral servikal bölgeye metastaz (Level 1,2,3,4,5) veya retroperineal, superior mediastinel lenf nodlarına metastaz
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz var
M1	Uzak metastaz yok

Tablo 2. American Thyroid Association'a göre (ATA) tiroid kanserleri düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır.

Düşük (Low) Risk	Orta (Intermediate) Risk	Yüksek (High) Risk
Aşağıdakilerden hepsinin olmasında	Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında	Aşağıdakilerden herhangi birinin olmasında
Lokal ve uzak metastaz yok	Peritiroidal yumuşak dokuya invazyon	Makroskopik tümör invazyonu
Makroskopik olarak tümör tamamen rezeke edilmiş	Servikal lenf nodu metastazı veya postop I ¹³¹ verilmesinin tiroid yatağının dışında tutulması	Tamamen tümörün çıkartılmaması
Lokal invazyon yok	Agresif histopatolojik bulgu göstermesi (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri) veya damar invazyonu	Uzak metastaz
Agresif histopatolojik bulgu yok (uzun hücre yapısı, insular, columnar hücre ve hurthle hücre , foliküler tiroid kanseri)		
Damar invazyonu yok		
I ¹³¹ tutulumu tiroid yatağının dışında yok		

Papiller Tiroid Kanseri

Papiller tiroid kanseri en sık görülen tip olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'nini oluşturur ^(1,2,5,10,11). Papiller mikrokanser ise "Dünya Sağlık Örgütü" (WHO) tarafından tanımlanmış olup, tümör çapının 1 cm altındaki kan-

serleri kapsamaktadır ⁽¹²⁾. Çocukluk çağı ayrı olmak üzere bütün yaş gruplarında kadınlarda, erkeklerden üç misli daha sık görülür ⁽¹³⁾. Tüm yaş gruplarında papiller tiroid kanseri insidansı artış göstermekte olup, en fazla artış görülme oranı üreme çağındaki kadınlardır ^(14,15). Radyasyon en iyi bilinen risk faktörü

olup, çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ile papiller tiroid kanseri arasında kesin bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir ^(16,17).

Papiller tiroid kanseri lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser olgularının % 20'sinde görülür ^(13,18). Olguların % 50'sinde boyun lenflerine yayılım görülmektedir. Diğer neoplasmların tersine boyun bölgesine lenfatik yayılımın surviyi etkilemediği gözükmektedir ⁽¹³⁾. Uzak metastaz olguların % 20'sinde gelişebilir, en sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur ⁽¹⁾. Rekurens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümör çapı, tiroid kapsülünü aşma, lenf metastazı ve agresif histolojik tipten ilgilidir ^(9,19,20). Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte % 2, 10 yıllıkta % 4, 20 yıllık takipte ise % 5'tir ⁽²¹⁾. Bazı hastalarda papiller kanser, kötü diferansiye tip veya anaplastik kansere dönüşüm gösterebilir. İnce iğne aspirasyon biopsisi tanıda altın standart olup, deneyimli ellerde duyarlılık % 98, pozitif prediktif değeri ise % 99 oranlarındadır ^(13,22).

İİAB'nin ultrason eşliğinde yapılması tanı değerini arttırmaktadır. Alınan materyalin yetersiz gelmesi durumunda biyopsi yinelenmeli, yine yetersiz materyal gelmesi halinde ise hastanın klinik ve mevcut risk durumu değerlendirilerek cerrahi girişim düşünülmelidir ⁽²²⁾. Ultrasonda noduler kitlede düzgün olmayan kenar, gerçek mikrokalsifikasyon, yaygın damarlanma ve hipoeoik bulgu görülmesi malinite lehine yorumlanmaktadır ⁽²³⁾. Histolojik olarak papiller kanser; papiller, miks veya foliküler varyantı yansıtabilir. Ana karakteristik değişiklik hücre çekirdeğinde görülür. İnteranukleer sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri (Orphan Annie Nuclei) İİAB'de tanı koyulmasında yararlı bulgudur. Psammon cisimcikleri kalsifikasyon depozitlerine bağlı olarak görülürler ^(1,5,13,24). WHO papiller tiroid kanserinin 15 farklı tipini tanımlamıştır ⁽¹³⁾. En sık görülen tipi foliküler varyantı olup, foliküler adenom veya foliküler kanserle benzerlik gösterir, esas ayırım çekirdekteki farklılaşmaya dayanılarak yapılır ^(5,13). Tall-cell tipi en agresif tip olup, yaklaşık tiroid papiller kanserlerin % 1'ini oluşturur.

Hurthle veya oksifilik tip, Hurthle hücreli kanser bulgularını yansıtmakta olup, çekirdek bulguları papiller tiroid kanserine benzemektedir ⁽⁸⁾. Bu nedenle Hurthle Hücreli Kanseri hem papiller hem de foliküler tipin varyantı olarak sınıflandırılmıştır. Diffüz sklerotik tip papiller kanser ise çocuklarda yaygın olarak görülür ⁽¹³⁾. Bunların dışında ailesel papiller tiroid kanseri tanımlanmış olup, ailesel papiller mikrokanserleride içermektedir. Bu hastalıkta genetik bozukluğun nerede olduğu henüz saptanılmamıştır. Klinik olarak sporodik formdan daha agresif seyredir ⁽²⁵⁾.

Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET proto onkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörünün reseptöre bağlanmasından sorumludur ^(1,21,26). RAS mutasyonu ise papiller tiroid kanserlerinde seyrek görülmektedir ⁽²⁷⁾. RET proto onkogendeki değişiklik MAP kinaz yolağını aktive eder ^(21,26). Birçok çalışmada ise BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde gösterilmesi ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir ^(26,28).

Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır ^(29,30). Yaşın 45'in üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir ⁽²¹⁾. Yumuşak ve çevre dokuya invazyonda mortalite 5 misli fazla görülmektedir ⁽⁸⁾. Uzak metastazlarda survi farklılık göstermektedir. Akciğer metastazında 10 yıllık survi % 30-50 arasında iken, beyin metastazında bu oran 1 yıl olarak görülmektedir ⁽⁸⁾. Risk faktörlerini belirleyen birçok skor sistemi bugüne kadar tanımlanmış olup, Cox model analizinde en iyi skor sistemi MACIS (metastaz, yaş, komple rezeksiyon, invazyon, çap) skorlaması olarak belirlenmiştir ⁽²¹⁾.

Foliküler Tiroid Kanseri

Foliküler tiroid kanserleri tiroid epitelinin diferansiye tümörleri olup, yaklaşık % 5-10

oranında ve daha çok iyot alımının yetersiz olduğu bölgelerde görülürler^(1,13,22). ABD’de görülme sıklığı azalmakta olup, bu durum günlük iyot alımının artırılması ile ilgilidir. Kadın erkek oranı 3/1 olup, 50 ve daha ileri yaşlarda sıklığı artar^(1,2,22). Genel olarak guatr zemininde, solit hızlı büyüyen bir nodül ile kendini belli eder⁽¹⁾. Foliküler kanser tanısı İİAB ile konulamaz. Ameliyat sonrası çıkarılan lezyonun histopatolojik incelenmesi ile belirlenir⁽²²⁾. Kanser tanısı kapsül ve damar tutulmasının bulunması olup, nükleer atipi, geniş kapsül ve damar invazyonunun görülmesi kötü prognostik belirtidir⁽³¹⁾. Minimal invazif foliküler kanser damar tutulumu olmaksızın tümörün tiroid kapsülüne mikroskopik invazyonu olarak tanımlanmaktadır. Hürthle hücreli kanser ise foliküler hücre ile sitoplazmik mitokondrial yapı değişikliğini gösterir, daha ileri evre ve tiroid dışına yayılmaya eğilimlidir⁽³¹⁾. Lenf noduna yayılım, yaygın olmayıp % 8-13 arasında, uzak metastaz ise olguların % 10-15’inde görülür⁽³²⁾.

Foliküler kanserlerde RAS onkogeninde nokta mutasyonu olguların % 40’ında görülür. Fonksiyonu tirozin kinaz membran reseptöründen gelen sinyalleri MAPK yolağına taşımaktır. RAS mutasyonunun olması Garcia-Rostan ve ark. tarafından kötü prediktif değer olarak belirtilmiştir^(26,33). PAX8 geni tiroid foliküler hücrelerinde transkripsiyon faktörü olarak rol oynar, bu faktörle birlikte PPAR γ ’de değişiklik görülmektedir⁽²⁶⁾.

Foliküler kanserde prognostik bulgular ileri evre, yaş, tümör karakteristiği olarak belirlenebilir. Kırk yaş altında 10 yıllık survi % 95, 40 yaş üstünde ise % 80’dir⁽³²⁾. Papiller kanserin tersine foliküler kanserlerde okült veya mikrokanser terimi yoktur, bununla birlikte tümör çapının artmasıyla mortalite ve nüks arasında lineer ilişki vardır⁽³²⁾.

Medullar Tiroid Kanseri

Medullar tiroid kanser (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden çıkar⁽³⁴⁾. Yaklaşık tiroid

kanserlerinin % 2-5’ini oluşturur^(34,35). Meduller tiroid kanserlerinin yaklaşık % 25’i hereditör olup RET proto onkogeninde patoloji vardır⁽³⁶⁾. Multipl endokrin neoplazi (MEN) olarak adlandırılan bu hastalığın 3 ayrı tipi bulunur, MEN2a (medullar tiroid kanseri, feokromositoma, hiperparotiroidizm) ve MEN2b’de (medullar tiroid kanseri, feokromositoma, ganglionöroma) görülür, bunların dışında tek ailevi tiroid kanseri bulunmaktadır⁽³⁴⁻³⁶⁾. Erken dönemde C hücre hiperplazisi ve serum kalsitonin seviyesinde yükselme vardır⁽³⁷⁾. Kadın erkek oranı 1.5/1 olup, en sık görülme 50-60 yaşlarındadır⁽¹⁾.

Medullar tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitle ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir⁽¹⁾. Tiroid kanserinde tanı İİAB yapılarak konulabilir, tanı değeri % 50-80 arasındadır. Ender olarak boyunda radyoloji ile kalsifikasyon gösterilir. Tümörün yaptığı hormonal sekresyon sonucu sistemik semptomlar gelişir. Kalsitonin, kalsitonin gen related peptid salgılanması sonucu diare ve flashing, kortikotropin (ACTH) salgısı sonucu ise Cushing Sendromu görülebilir⁽³⁴⁾. ATA (2009) kılavuzuna göre MTK’de boyunda klinik ve radyolojik olarak LAP varsa veya kan kalsitonin seviyesi >400 pg/ml’nin üstündeyse, yapılan tetkiklere ilave olarak akciğer ve boyun BT ile, ayrıca üç fazlı üst batın BT veya kontrastlı üst batın MR çekilmelidir⁽³⁸⁾.

Meduller tiroid kanserinde prognostik faktörler; 1) yaş: 5 ve 10 yıllık survi sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50’dir, 2) hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz), 3) erkek cins, 4) tümör çapı, 5) tiroiddışı yayılım, 6) damar invazyonu, 7) kalsitonin immunreaksiyonu ve tümör dokusunda amiloidin bulunması, 8) ameliyat sonrası rezidü, 9) ameliyat sonrası kalsitonin yüksekliği olarak belirtilmektedir^(21,34). Diğer faktörler tiroid dokusunda galetinin gösterilmesi, yüksek kan CEA seviyesi, prokalsitonin/kalsitonin oranının yükselmesidir^(34,39).

Anaplastik Tiroid Kanseri

Tiroid kanserlerinin yaklaşık % 1'ini oluşturur ve aynı zamanda en agresif tiroid kanser tipi olarak kabul edilir ^(1,2). Genellikle 60 yaşından sonra görülür ⁽²¹⁾. Ortalama survi 6 ay olup, genel kabul edilen görüş diferansiye tiroid kanserinin anaplastik tipe dönüşmesidir ⁽⁴⁰⁾. Genellikle boyunda hızlı büyüyen sert bir kit- le mevcuttur, sıklıkla servikal LAP görülür ^(1,40). Anaplastik tiroid kanserinde sıklıkla P53 on- kogende bozukluk vardır ⁽²⁶⁾. Akciğere yaygın metastaz % 86, hava yolu obstruksiyonu % 16, hemoroji % 14, kalp yetmezliği % 11 oranın- da görülür. Histolojik olarak nekroz, hemoroji ve yüksek mitoz oranı sıklıkla bulunur ⁽⁴⁰⁾.

Tiroid Lenfoması

Tiroidin primer lenfoması ender olup, tiro- id kanserleri arasında % 1'den azdır, en sık nonhodkin B hücreli tip görülür. Sıklıkla ileri yaşlarda görülmekte olup, kadın erkek oranı 3/1'dir ^(1,21). Tiroidin lenfomaları en sık mukoza ilişkili lenfoid dokudan çıkar (MALT) zeminin- de ise Hashimoto Tiroiditi vardır. Tanı genel- likle İİAB ile konur. Doğru evreleme için vücut taraması ve kemik iliği biopsisi yapılmalıdır.

Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tedavi

Tiroidin diferansiye kanserleri papiller ve fo- liküler kanserler olup, tanı konduğu zaman birkaç tedavi seçeneği göz önünde bulunduru- lmalıdır. Tedavide dikkat edilecek konular, hastalığın genişliği, hastanın yaşı, bölgesel lenfadenopati durumu, mevcut risk durumu (Tablo 3) ve comorbid hastalığın varlığı olarak özetlenebilir ^(21,41,42). Tiroid kanserinde pros- pektif randomize çalışmaların eksikliği, opti- mal tedavi seçeneğini retrospektif çalışmalar ve cerrahın bu konudaki deneyimine dayan- dırmaktadır ^(41,43). Bugün dünyada temel ka- nıta dayandırılarak sunulan 2009 American Thyroid Association (ATA) ⁽⁹⁾, 2007 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁽⁴⁴⁾, 2006 European Consensus Group (ECG) ⁽⁴³⁾ kıla-

vuzları diferansiye tiroid kanserlerinin tedavi- sinde temel algoritma olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3. Diferansiye tiroid kanserlerinde risk sınıflaması.

AGES				
Age	Metastases	Extent	Size	
AMES				
Age	Metastases	Extent	Size	
MACIS				
Metastases	Age	Completeness of resection		
DAMES				
Diploid	Age	Metastases	Extent	Size
GAMES				
Grade	Age	Metastases	Size	
TNM/UAC				
Tumor size	Nodal status	Metastases	Extent	

Cerrahi, diferansiye tiroid kanserlerinde temel tedavi olarak uygulanmaktadır ^(1,21,41,42). Cerra- hinin amacı tüm tümör dokusunu çıkarmak, hastaların çoğunda kür sağlamak, rekürrens ve mortaliteyi azaltarak konforlu bir yaşam sunmak şeklinde özetlenebilir ⁽⁷⁾. Burada ge- nel tartışma hangi tip bir cerrahi girişimin yapılarak tiroid dokusunun hepsinin veya ne kadarlık bir kısmının çıkartılması gerektiğidir. Buna ilaveten papiller diferansiye kanserler- de lenf diseksiyonunun gerekip gerekmediği veya hangi şartlarda yapılmasıdır. İki tür cer- rahi girişim bu konuda deneyimli uzmanlar tarafından önerilmektedir. Eğer tümör çapı <1 cm'nin altında ise ve tümör bir lobda sınırlı ise önerilen tedavi lobektomi+istmektomidir. Bu hastalarda 30 yıllık survi % 100'e yakındır ^(41,42). Tümör çapı 1-2 cm çapında olup, ekstra- tiroidal yayılım ve metastaz varsa önerilen tedavi total tiroidektomi olmalıdır ^(21,41). Total tiroidektomi; papiller kanserin % 36-85 bilate- ral olması, kalan dokuda rekürrens görülmesi, radyoaktif tedavinin tiroit yatağı ve metastaz- larda daha etkin olması, ameliyat sonrası se- rum tiroglobulin seviyesi ve ultrason ile daha etkin ve kolay takip nedeni ile önerilmektedir ⁽⁷⁾. Bazen total tiroidektomi yerine near total tiroidektomi yapılmakta olup, bu durumda ti- roidin arka kapsülü bırakılarak tiroid dokusu çıkarılmaktadır ^(7,42). Subtotal tiroidektomi ise geride bilateral tiroid dokusu bırakıldığından

dolayı rekürrens riski nedeniyle önerilmemektedir (7,45).

Papiller tiroid kanserinde lenf diseksiyonu ATA tarafından eğer boyunda LAP muayene veya US ile saptanırsa önerilmektedir. Bundan başka eğer tümör çapı >4 cm'nin üstündeyse, lokal invazyon varsa profilaktik lenf diseksiyonu yapılmalıdır (7,41,42). Fransız çalışmasında ultrason ve muayene ile lenf tutulumunun olmadığı, <2 cm'nin altındaki papiller tiroid kanserlerinde % 45 santral, % 47 lateral lenf bezlerinde occult metastaz olduğu gösterilmiştir. Lenf tutulumunun rekürrenste etkili olduğu fakat survi üzerinde minimal etkisi olduğu belirtilmiştir (11). Eğer lokal ileri kanser varsa trakea tutulumu şa trakeal kartilaj rezeksiyonu, total tiroidektomi ve lenf diseksiyonu yapılmalıdır, larinks ivazyonunda beraberinde total veya parsiyel larinjektomi önerilmektedir (45).

Radyoaktif İyot-131 tedavisi; en etkili adjuvan tedavi olarak papiller tiroid kanserinde kullanılmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılma amacı, residuel tiroid dokusunun, mikroskopik rezidual kanserin ve metastatik hastalığın ablasyonunu sağlamaktır. Total ablasyon hastaların yaklaşık % 80'inde sağlanmaktadır, bakiye tiroid dokusunun fazlalığı bu oranı düşürmektedir (21). Radyoterapi diferansiye tiroid kanserlerinde sınırlı alanda kullanılmaktadır. Ito ve ark.'nın (46) yaptığı retrospektif çalışmada 1067 diferansiye tiroid kanserli hasta incelenmiş ve geniş ekstratiroidal yayılan tiroid tümörlerinde radyoterapiden yarar görülebileceği belirtilmiştir. Bu tip T₄ hastalarda radyoterapi rekürrensi azaltmaktadır (21). Bundan başka metastazı olan ve radyoaktif iyot tedavisine dirençli hastalarda kullanılabilmektedir (41).

Tiroid hormon replasmanı; cerrahi sonrası hipotiroidinin önlenmesi ve TSH'nin baskı altına alınarak olası tümör büyümesinin uyarılmasını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Stage 1 ve 2'de uzak metastaz yoksa TSH seviyesi 0.1-2.0 mU/L, stage 2'de uzak metastaz var ve stage 3-4 tiroid kanserlerinde TSH seviyesi <0.1 mU/L olmalıdır (21,41).

Sistemik kemoterapi ileri seviye diferansiye tiroid kanserlerinde, dirençli olgularda kullanılmakta olup, tedaviye cevap oranı % 22'ye kadar çıkmaktadır (41,47). Kemoteropatik ajan olarak doxorubicin ve cisplatin kullanılmaktadır (47). Moleküler tedavi yöntemi olarak kinaz inhibitörleri kullanılmakta olup, amaç MAPK yolağını, angiogenezi ve VEGFR sistemini inhibe etmektir. Bu ajanlar lenvatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib ve vandetanibdir (47,48). Bu ajanların tiroid kanserlerinde kullanımı ile ilgili olarak fazla klinik çalışma bulunmamakta olup, gelecek için umut vermektedirler.

Medullar Tiroid Kanseri Tedavi

Sporadik medullar tiroid kanseri tanısı konan hastaya önerilen cerrahi tedavi total tiroidektomi ile beraber santral, ipsilateral lenf nodu diseksiyonu, level 2'den 6'ya kadar olan lenflerin çıkarılmasını kapsar (1,21,35,36,49). Medullar tiroid kanser tanısı konduğu zaman ipsilateral lenf nodu metastazı % 80, kontralateral servikal lenf nodu metastazı % 40 oranında görüldüğünden bazı merkezler her iki tarafın lenf diseksiyonunu önermektedir. Eğer tümör çapı >1 cm'nin üstündeyse ve ipsilateral lenf nodu metastazı mevcutsa karşı taraf lenf diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır (35,49,50). Radyoaktif iyot tedavisi medullar tiroid kanserinde etkili değildir (1). Rekürrens tümör tam çıkartılmadığı zaman debulking rezeksiyon, semptomları kontrol altına alacağından ve kompresyonu önleyeceğinden tavsiye edilir. Sistemik kemoterapi bu kanserlerin tedavisinde etkin değildir (1,35). Rekürrens için yüksek risk durumunda (lokal invazyon, çıkarılan piyeste pozitif kenar, multipl lenf tutulumu) eksternal RT tavsiye edilir, etkisi sınırlıdır (35). Tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılması faz 2 çalışma olarak yapılmakta olup, ilerisi için umut vermektedir (1,36). Karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon tedavisi yapılmaktadır (1).

Anaplastik Tiroid Kanseri Tedavi

Anaplastik tiroid kanseri tanısı konduğu zaman metastaz yoksa bile sistemik kabul edilip siste-

mik tedavi uygulanmalıdır. Multimodal tedavi olarak yapılabiliriyorsa cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi beraber yapılmalıdır. Radyoterapi ve cerrahi lokal kontrolü sağlamak için yapılır ve yüksek doz radyoterapi verilir. Anaplastik hücreler multidrug resistance-associated proteini (MRP) ifade ettiklerinden kemoterapi ajanlarına karşı direnç meydana gelmekte ve sonuçlar kötü olmaktadır. Kemoterapi ajan olarak doxorubicin, paclitaxel, bleomycin, cisplatine, methotrexate, cisplatin kullanılmıştır. Moleküler ajanlar ise henüz deneme aşamasındadır ⁽⁵¹⁾.

Tiroid Lenfomasında Tedavi

Tedavi histolojik alt grup, hastalığın genişliği ve prognostik indekse göre yapılır. Küçük tümörlerde cerrahi diğer tiroid kanserlerinde olduğu şekilde yapılır, büyük tümörlerde debulking önerilmez ⁽²¹⁾. Kemoterapi olarak CHOP (cyclofosamid, doxorubicin, vincristine ve prednizon) rejimi tedavi olarak verilir ^(1,21). High grade lenfoma varsa rituximab eklenir. RT lokal agresif tümörlerde ve kemoterapi rejimi alamayan yaşlı hastalarda tavsiye edilmektedir ⁽²¹⁾.

KAYNAKLAR

- Burinicardi F Charles et al. Schwartz's principles of surgery. In: Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. McGraw Hill Company, Ninth Edition, Newyork 2010:1343-1408.
- Townsend MC et al. Sabiston Textbook of Surgery. In:Hanks BJ. Thyroid. Saunders Elsevier, 17th edition, Philadelphia 2004:947-999.
- Braverman EL, Utiger DR. The thyroid a fundamental and clinical text. In: Schneider BA, Ron E. Carcinoma of follicular epithelium. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005:889-905.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;18:2164-2167. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.18.2164> PMID:16684987
- Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.
- Tuttle M R, Leboeuf R, Martorella A J. Papillary thyroid cancer: Monitoring and therapy. Endocrinol Metab Clin N Am 2007;36:753-778. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.004>
- Rahman A G. Extend of surgery for differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. Oman Medical 2011;1:56-58. <http://dx.doi.org/10.5001/omj.2011.15> PMID:22043383 PMCID:3191614
- Tuttle MR, Ross SD, Mulder EJ. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. www.uptodate.com
- 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;19:1167-1214. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.0110> PMID:19860577
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998;338:297-306. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199801293380506> PMID:9445411
- Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. ISRN Oncology 2011;1-5.
- Kronenberg MH et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 11th edition, Philadelphia 2008:411-442.
- Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. Surg Oncol Clin N Am 2008;17:57-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2007.10.012> PMID:18177800
- Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996; time trends and age period-cohort effects. British J of Cancer 2001;85:1335-1339. <http://dx.doi.org/10.1054/bjoc.2001.2061> PMID:11720471 PMCID:2375257
- Haselkorn T, Bernstein L, Preston MS, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. Cancer Causes and Control 2000;11:163-170. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1008932123830> PMID:10710201
- Ron E, Lubin JH, Shore RE et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. Radiat Res 1995;141:251-77. <http://dx.doi.org/10.2307/3579003> PMID:7871153
- Schneider AB, Sarne DH. Long term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;2:82-91. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet002> PMID:17082810
- McCarthy RP, Wang M, Jones TD et al. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. Clin Cancer Res 2006;12:2414-2418. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2818> PMID:16638846
- Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. Lancet Oncology 2007;8:148-156.

- [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70034-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70034-7)
20. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer; patients selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009;19:1393-1400.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2009.1603>
PMid:20001721
 21. Melmed S et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011:440-475.
 22. Suliburk J, Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *Surgical Clinics of North America* 2009;89:1171-1191.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.013>
PMid:19836491
 23. Morris LF, Ragavendra N, Yeh MW. Evidence-based assessment of the role of ultrasonography in the management of benign thyroid nodules. *World J Surg* 2008;32:1253-1263.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-008-9494-z>
PMid:18311500
 24. Yolanda CO. Fine-needle aspiration of the thyroid: technique and terminology. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:737-751.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2007.05.001>
 25. McDonald JT, Driedger AA, Garcia MB, et al. Familial papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis. *Journal of Oncology* 2011;E pub:ID 948786.
 26. Legakis I, Syrigos K. Recent advances in molecular diagnosis of thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research* 2011;E pub, ID384213.
 27. Vasko V, Ferrand M, Cristofaro J, Carayon P et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:2745-2752.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021186>
 28. Garnett JM, Marais R. Guilty as charged: BRAF is a human oncogene. *Cancer Cell* 2004;6:313-319.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2004.09.022>
PMid:15488754
 29. Eustatia CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313-319.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1322>
 30. Tuttle RM. Risk adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764-774.
PMid:18996800
 31. Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003;442:71-76.
PMid:12536317
 32. Lee SS, Ross SD, Mulder EJ. Overview of follicular thyroid cancer. 2012
 33. Rostan GG, Zhao H, Camp LR. RAS mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J of Clin Oncol* 2003;21:3226-3235.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.10.130>
PMid:12947056
 34. Tuttle MR, Ross SD, Mulder EJ. Clinical manifestations and staging of medullary thyroid. 2012
 35. Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:823-837.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.001>
 36. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel FR. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab clin N Am* 2008;37:481-496.
 37. Barbet J, Campion L, Kraeber BF, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-6084.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0044>
 38. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2008.0403>
PMid:19469690
 39. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-293.
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.142.3.289>
PMid:17372055
 40. Neff LR, Farrar BW, Kloos TR. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:525-538.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.003>
 41. Tuttle M, Ross SD, Mulder EJ. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. 2012.
 42. Gosnell JE, Clark HO. Surgical approaches to thyroid tumors. . *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:437-455.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.002>
 43. 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;154:787-803.
<http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02158>
PMid:16728537
 44. Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:568-621.
PMid:17623612
 45. Ark N, Zemo S, Nolen D, Holsinger FC, Weber RS. Management of locally invasive well differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:145-155.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2007.10.009>
PMid:18177804
 46. 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;30:780-786.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00268-005-0270-z>
PMid:16411013
47. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2012;166:5-11.
<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0631>
PMid:21890651
48. Sherman IS. Targeted therapies for thyroid tumors. *Modern Pathology* 2011;24:44-52.
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.165>
PMid:21455200
49. Moo-Young AT, Traugott LA, Moley FJ. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin N Am* 2009;89:1193-1204.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2009.06.021>
PMid:19836492
50. Moley JF, Debenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendation for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880-887.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-199906000-00016>
PMid:10363903 PMCID:1420836
51. Nagaiah G, Hossain A, Mooney JC, Parmentier J, Remick CS. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal of Oncology* 2011;ID 542358.