

Agresif Diferansiye Tiroid Kanserine Yaklaşım

Dr. Oya TOPALOĞLU
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi
ENDOKURS, 10-14 Kasım 2021, Antalya

Sunum Planı

Agresif Diferansiye Tiroid Kanseri

- Agresif Diferansiye Tiroid Kanseri (DTK)'nin Özellikleri
 - Vaka 1. Agresif Papiller Tiroid Kanseri (PTK)
İnvaziv DTK
 - Vaka 2. Agresif Folliküler Tiroid Kanseri
Az Diferansiye TK
 - Vaka 3. Agresif Varyant PTK
Agresif Histolojili PTK
-

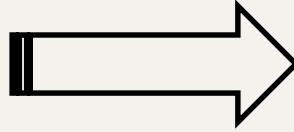
Agresif Diferansiye Tiroid Kanseri

Literatürde agresif DTK;

- Yüksek riskli
- Lokal ileri
- Lokal invaziv
- Az diferansiye tiroid kanseri tanımlamaları mevcut

Agresif Diferansiye Tiroid Kanserinin Özellikleri

Masum DTK ile kıyaslandığında



- Daha invaziv seyirli
- Daha ileri yaşlı hastalar
- Daha agresif histolojili
- Rekürens oranı yüksek
- Metastaz oranı yüksek
- Radyoaktif iyot tutulumu az
- Sağkalım oranı daha düşük

Agresif Diferansiye Tiroid Kanserinin Özellikleri

- Seyir olarak daha masum seyirli DTK lar ile anaplastik tiroid kanserleri arasında yer alır
- Son yıllarda iyi diferansiye tiroid kanserine ve anaplastik tiroid kanserlerine göre daha fazla artış gösterdiği bildirilmektedir

Agresif Diferansiye Tiroid Kanserinin Özellikleri

ATA Yüksek Riskli Hastalar

ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none">• No local or distant metastases;• All macroscopic tumor has been resected• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)• If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan• No vascular invasion• Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (< 0.2 cm in largest dimension)^a <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a</p> <p>Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (< 4 foci) vascular invasion^a</p> <p>Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues</p> <p>RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan</p> <p>Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)</p> <p>Papillary thyroid cancer with vascular invasion</p> <p>Clinical N1 or > 5 pathologic N1 with all involved lymph nodes < 3 cm in largest dimension^a</p> <p>Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)^a</p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)</p> <p>Incomplete tumor resection</p> <p>Distant metastases</p> <p>Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases</p> <p>Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a</p> <p>Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a</p>

Agresif Diferansiye Tiroid Kanserinin Özellikleri

AJCC'ye Göre Agresif Hastalar

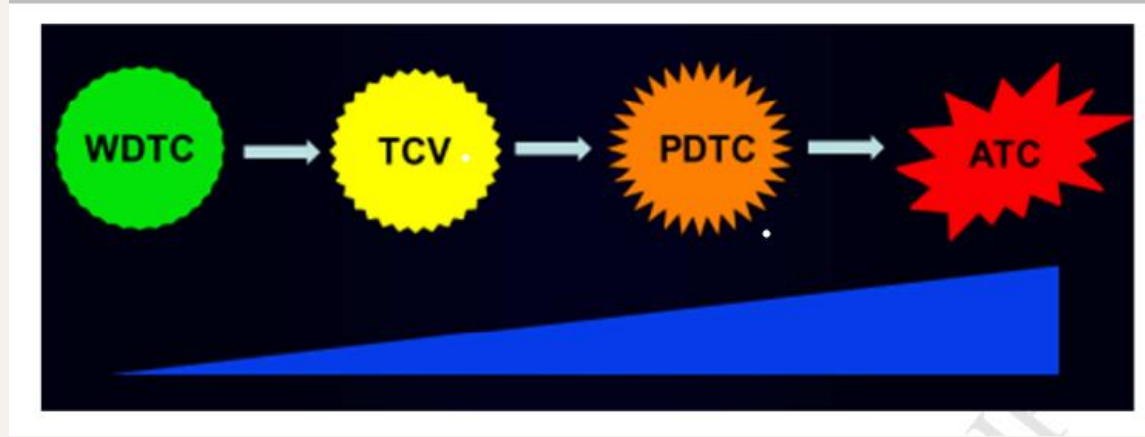
- American Joint Committee On Cancer'a göre agresif ve masum DTK ayırımında kritik belirteç;



- Majör ekstratirodal uzanım varlığıdır

vital santral boyun yapılarına (trakea-özofagus, reküren laringeal sinir, karotid arter, prevertebral fasya ve mediastinum)

Histolojik Olarak Tiroid Karsinomlarında Tümör Progresyon Modeli

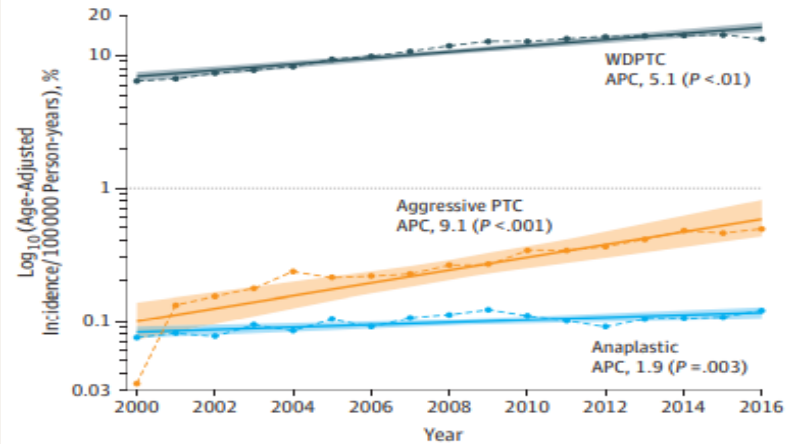


WDTC: İyi diferansiye tiroid kanseri
TCV: Yüksek kolumnar hücreli varyant
PDTC: Az diferansiye tiroid kanseri
ATC: Anaplastik tiroid kanseri

Agresif PTK'larda İnsidans

WDPTC	35 812
Diffuse sclerosing	415
Tall cell	3339
PDTC	1331
Insular	362
ATC	2249

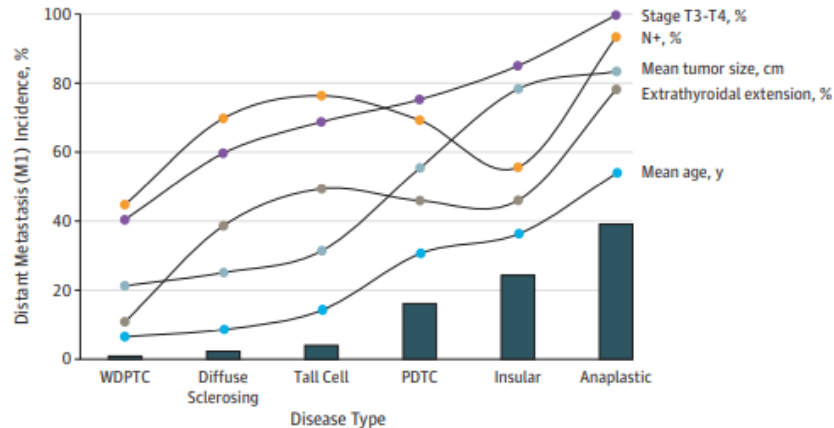
Figure 1. Age-Adjusted Incidence of Thyroid Carcinoma Variants From 2000 to 2016



Significant annual percentage change (APC) was observed for each subtype. A significantly larger APC was also noted in aggressive papillary thyroid carcinoma (PTC) relative to other variants. Pairwise tests of parallelism were performed between aggressive PTC vs well-differentiated papillary thyroid carcinoma (WDPTC), aggressive PTC vs anaplastic variant, and WDPTC vs anaplastic variant. The circles along the dotted lines represent discrete age-adjusted incidence values for a given thyroid variant at a given year.

Agresif PTK'larda Klinikopatolojik Özellikler

Figure 2. Distribution of Clinicopathologic Covariates Across Papillary Thyroid Carcinoma Aggressive Variants



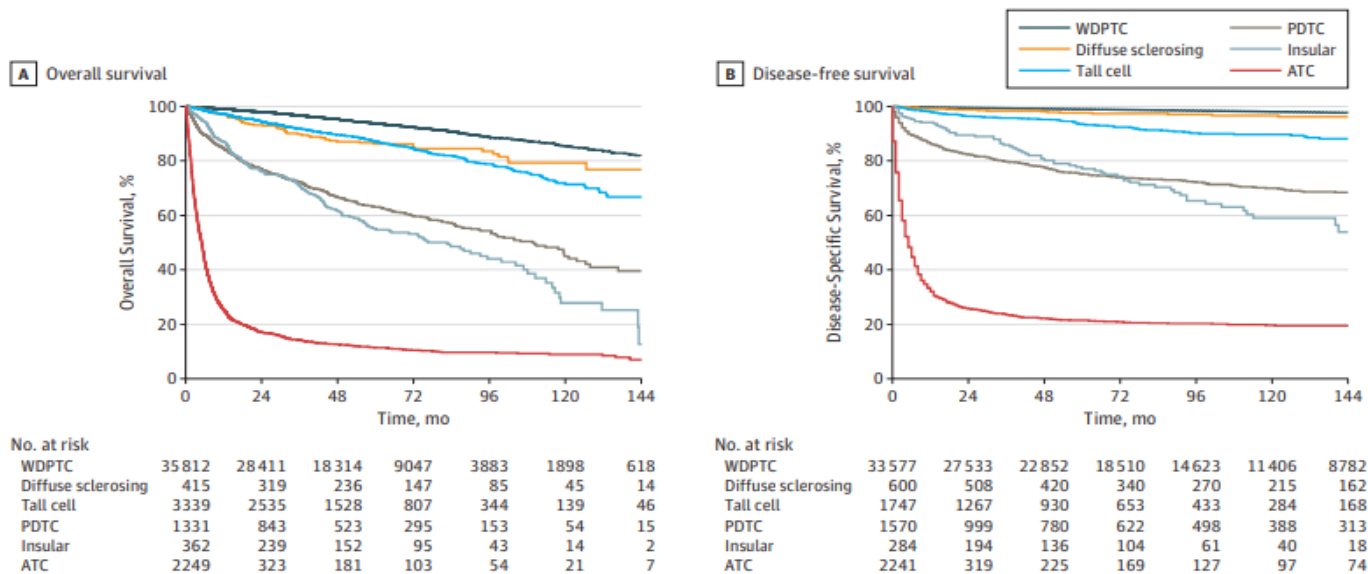
Results

Stage T3-T4, %	19.8	45.8	58.1	66.9	80.1	100
N+, %	20.1	39.8	45.0	39.4	28.7	58.4
Mean tumor size, cm	1.6	1.9	2.4	4.3	6.1	6.5
Extrathyroidal extension, %	16.8	44.9	55.8	52.3	52.4	85.0
Mean age, y	56.3	56.9	58.5	63.1	64.7	69.7

The T stage data are based on American Joint Committee on Cancer 7th Edition staging. N+ indicates node positivity; PDTC, poorly differentiated thyroid carcinoma; WDPTC, well-differentiated papillary thyroid carcinoma.

Agresif PTK'larda Sağkalım

Figure 3. Kaplan-Meier Curves Comparing Overall Survival and Disease-Specific Survival Across Aggressive Papillary Thyroid Carcinoma Variants



Well-differentiated papillary thyroid carcinoma (WDPTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC) cases were included for reference. Disease-specific survival was calculated using Surveillance, Epidemiology, and End Results data, while overall survival was determined using National Cancer Data Base data. PDTC indicates poorly differentiated thyroid cancer.

Vaka 1.

52 yaşında, erkek hasta

●**Temmuz 2014** de BTT+Bilateral santral +Sağ lateral servikal LN diseksiyonu

●**Patoloji:**

1) PAPILLER TİROİD KARSİNOMU, KLASİK VARYANT, sağ lob

- Tümör 3 cm , cerrahi sınırdan devamlı.

- Lenfovasküler invazyon (+)

-Yaygın ekstratiroidal uzanım (+)

-çizgili kasta invazyon (-)

2) PAPILLER TİROİD KARSİNOMU İNFİLTRASYONU, FİBROADİPÖZ DOKULAR

3) METASTATİK LENF NODLARI, 8 ADET (6 adet sağ lateral lenf nodları, 2 adet tiroid çevresi lenf nodları)

- Metastatik en büyük lenf nodu 3,5 cm çaptadır, lenf nodu kapsülü ve perinodal yağ dokuda tümör invazyonu mevcuttur.- Toplam 3 adet lenf nodunda perinodal alanda tümör invazyonu mevcuttur.

4) REAKTİF LENF NODLARI, 33 ADET (24 adet sağ lateral lenf nodları, 9 adet tiroid çevresi lenf nodları)

Vaka 1.

- **Kasım 2014** de 150 mCi RAI tedavisi

I-131 İLE TEDAVİ SONRASI TÜM VÜCUT TARAMASI

Boyunda tiroid bezi sol lob lojunda rezidü doku ile uyumlu fokal I-131 tutulumu izlenmiştir (TSH:>100 uIU/mL, TG:0.88 ng/mL, ANTİTG:37.1 U/mL(-)

- **Temmuz 2015** TVT: Normal TSH:>100 uIU/mL, Tiroglobulin:0.490ng/mL, Anti Tg:24.25U/mL (-)

Vaka 1.

- **Mart 2017** tarihli kontrolde boyun USG'de sol seviye 6 inferior paratrakeal bölgede izlenen LN İİAB ve TG yıkama sonuçları metastatik LN ile uyumlu
- **Haziran 2017** tarihinde **sol santral ve sol lateral boyun diseksiyonu**

Patoloji:

1- REAKTİF LENF NODU, 20 ADET; Sol lateral boyun diseksiyonu.

2- PAPİLLER TİROİD KARSİNOM METASTAZI; Sol santral boyun lenf nodu diseksiyonu.

Metastatik tümörün çapı 13 mm dir.

Ekstrakapsüler uzanım yoktur.

- **Eylül 2017** de ek doz RAI tedavisi (TSH:53.6 uIU/mL, Tiroglobulin:1.9 ng/mL, Anti Tg:11.7 U/mL)

Vaka 1.

- **Şubat 2018** USG de sol seviye 2A da izlenen şüpheli lenf nodundan İİAB ve TG yıkama sonucu sitoloji malign TG yıkama yüksek olması üzerine
- **Nisan 2019** multidisipliner konseyde bilateral servikal diseksiyon öyküsü olduğundan cerrahi dışında lokal tedavi girişimi açısından girişimsel radyolojiye yönlendiriliyor
- **Mayıs 2019** lenf nodlarına RF ablasyon

Vaka 1.

- **Mayıs 2019** alt solunum yolları enfeksiyonu ön tanısı ile çekilen **toraks BT de**
 - Sağ üst paratrakeal, retrotrakeal alanda en büyüğü 22X11 mm LAP ve **sağ orta ve alt lobda** en büyüğü 9 mm nodül saptanınca sağ orta lobdan lavaj alınıp **EBUS** ile 2R lokalizasyonunda 11.7 mm düzgün sınırlı homojen hipoekojen lenf nodundan **transbronşial iğne biopsisi** yapılmış. Sitolojik inceleme “1) 2R kayıtlı sağ paratrakeal lenf nodunda izlenen sitomorfolojik bulgular ve immünohistokimyasal veriler, öncelikle **PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU METASTAZINI** düşündürmektedir” olarak raporlanmıştır.

Vaka 1.

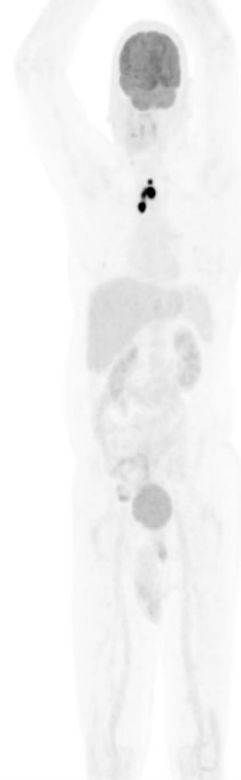
Temmuz 2019 PET BT

SONUÇ VE YORUM:

-Özofagus proksimal kesiminde tarif edilen şekilde 2. primer ile uyumlu olduğu düşünülen malign hipermetabolik kitle lezyon (Endoskopik kontrolü ve Histopatolojik verifikasyonu önerilir).

-Baş-boyun bölgesinde ve mediastende tarif edilen alanlarda metastatik hipermetabolik lenf nodları.

-Her iki akciğerde multiple metastatik hipermetabolik nodüler lezyonlar



Vaka 1.

- **Ağustos 2019** tarihli multidisipliner konseyde değerlendirildi
 - pet ct ve toraks bt de izlenen lezyonun cerrahi olarak çıkarılması göğüs cerrahisi bölümünce düşünülmedi
 - Hasta onkolojiye yönlendirildi
 - 5 ay kadar onkolojide nexavar (sorafenib) almış (2*200 mg).

Vaka 1.

- **Ocak 2020**

ÖZOFAGOGASTRODUODENOSKOPI

—Özofagus 19-23. cm ler arası mukozası dıştan bası izlenimi alındı

EUS

—22-25. cmler arasında büyüğü 25 mm, heterojen 3-4 adet kitle izlendi.
Özofagus duvarı ile aradaki sınır seçilmeyen kitleden EUS İİAB işlemi yapıldı

Vaka 1.

Ocak 2020: EUS İİAB

MİKROSKOPİ: Sellüler görünümdeki yaymalarda irregüler kümeler, papilleroid yapılar, izole diskoheziv hücreler halinde seyrek olarak da kompleks papiller yapılar oluşturan, orta boyutta yuvarlak hafif elonge nükleuslu, nadir intranükleer inklüzyon içeren atipik epiteloid hücreler izlenmiştir. Arada seyrek kolesterol kristali, nadir kalsifiye materyal ve seyrek multinükleer histiyositik dev hücre gözlenmiştir.

Hücre bloğu kesitlerinde kompleks papiller yapılar halinde mikrodoku fragmanları izlenmiştir. Kompleks papiller yapıları seyrek intranükleer inklüzyon içeren, nükleer berraklaşma gösteren atipik hücreler döşemektedir.

TANI: MALİGNİTE YÖNÜNDEN POZİTİF; Özefagus, İİAB yaymaları ve hücre bloğu

YORUM / NOT

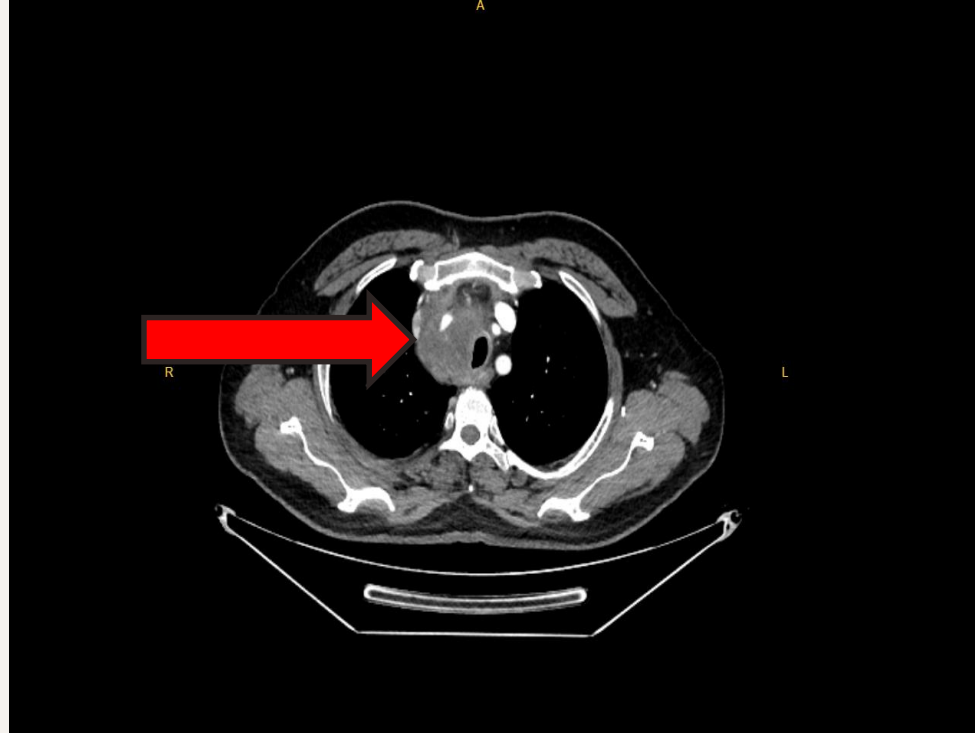
Sitomorfolojik bulgular papiller tiroid karsinomu metastazını ön planda düşündürmektedir

Vaka 1.

Eylül 2020 BOYUN BT :

Ancak tiroid lojunda orta hat ve sağ yarıda trakeayı, özefagusu sağda common karotid arter ve brakiosefalik trunkus sol common karotid arter , arkus aorta , azigos ven invazyonu bulunan santrali nekrotik tüm yağlı planları silen ve boyut artışı gözlenen kitlesel lezyon izlenmiştir.

●SONUÇ: Progresyon ile uyumlu bulgular



Vaka 1.

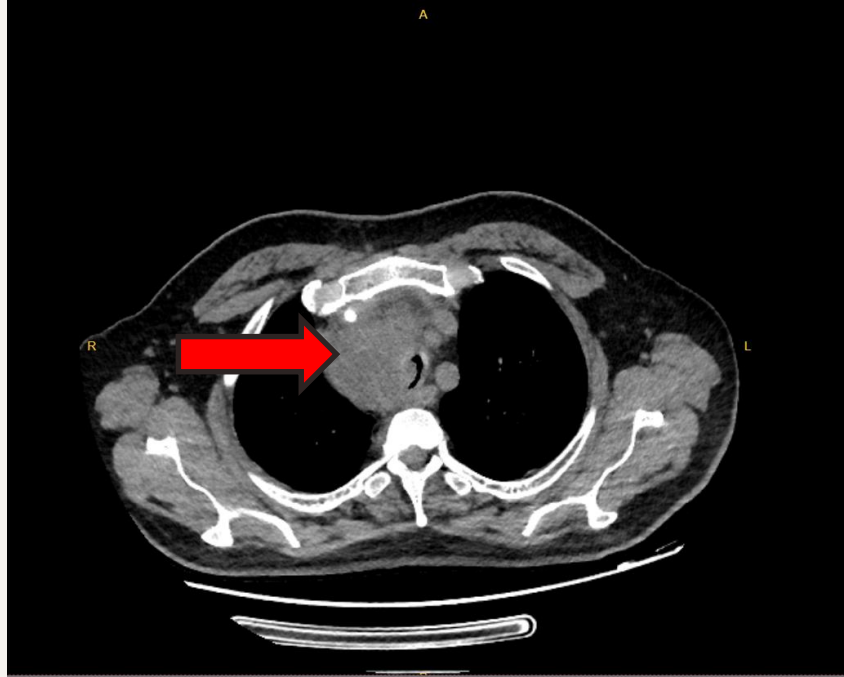
Ekim 2020 TORAKS BT:

Tiroid sağ lob boyutları belirgin artmış olup en geniş yerinde 60x70 mm'ye ulaşmaktadır. Sağ lob mediastene uzanım göstermekte olup bu düzeyde **trakeaya belirgin bası oluşturmakta ve hava pasajını daraltmaktadır. Ayrıca trakea lümen içerisine de invazyon açısından şüphe uyandıran yumuşak doku dansitesi dikkati çekmiştir.**

Mediastende büyüğü sağ paratrakeal alanda kısa aksı 12 mm ölçülen birkaç adet patolojik boyut ve özellikle lenf nodu izlenmiştir.

Vaka 1.

EKİM 2020 BOYUN BT



Vaka 1.

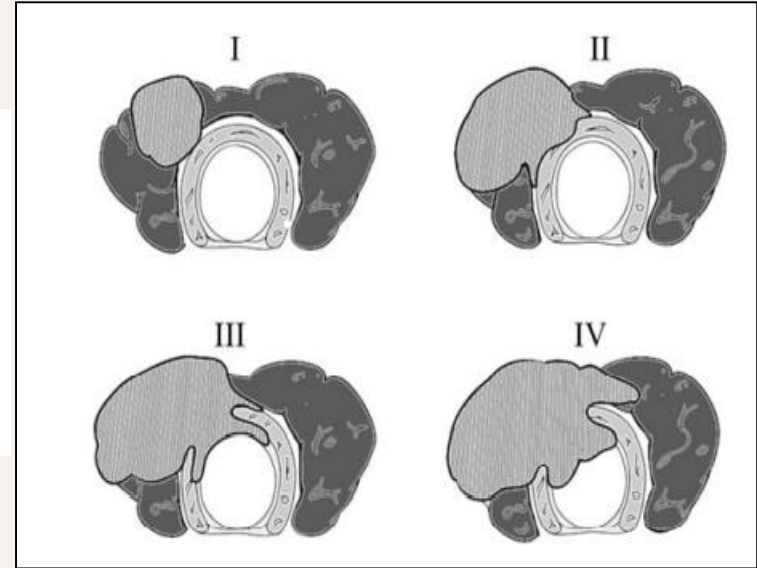
- Ekim 2020 trakeal stent takılıyor
- Kasım 2020 de nefes darlığı ve öksürük nedeni ile Göğüs Cerrahisinde hospitalize ediliyor
- RT ve bronkoskopik işlemler ile koterizasyon yapılıyor
- Aralık 2020 de masif hemoptizi sonrası hasta ex oluyor

İnvaziv DTK-Lokal İleri Hastalık

- Tüm DTK'larda %5-15
- Santral boyun yapılarını tutar
 - Trakea -1/3 vakada
 - Özofagus-%20 nadir
 - Reküren laringeal sinir
 - Vasküler yapılar-nadir (anaplastik veya az diferansiye vakalarda)

Trakeal İnvazyon

Stage	Czaja and McCaffrey (14)	Shin et al. (18)
I	Extra thyroid extension adherent to airway with no gross invasion	Invasion of perichondrium
II	Gross invasion which can be excised without mucosal disruption	Invasion of the cartilage
III	Gross invasion which requires mucosal disruption to excise but no intraluminal invasion	Involvement of submucosa
IV	Gross intraluminal invasion	Intraluminal invasion



Iain J. Nixon. *Thyroid* 2016; 26(9): 1156-1166
aga JM. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 484-490
Shin DH. *Hum Pathol* 1993; 24: 866-870

İnvaziv DTK Tanı ve Tedavi

- Tanıda ;
 - Hikaye
 - Fizik muayene
 - Endoskopik işlemler
 - Ultrason
 - Kontrastlı kesitsel görüntülemeler
 - PET-BT (reküren, RAI refrakter vakalarda)
- Tedavi:
 - Amaç tüm gros hastalığı çıkarabilmek
 - Minimal invazyon: Traşlama
 - Transmural invazyon: tam kat eksizyon

Vaka 2.

- 36 yaşında, kadın hasta, Afganistan'dan başvuruyor
- Şikayeti: Boyun arka kısmında ağrı
- Hikayesi: Boyun ağrısı nedeni ile ülkesinde çekilen MRG'de vertebrada kitle tespit edilen hasta ileri tetkik ve tedavi amacı ile hastanemiz beyin cerrahisi bölümüne yönlendiriliyor
- Ekim 2019 SERVİKAL BT: **C7 vertebra korpusu sağ yarısında orta hattan sola doğru da uzanım gösteren**, sağda pedinkül, vertebra korpus sağ yarısı, inferior artiküler proses ve transvers prosese de uzanan, inferior ve süperior artiküler prosesi destrükte eden, sağ laminaya da uzanıp orta hattan sol laminaya doğru geçen ve **kemiği destrükte eden, sağda lateralde kas yapılarına doğru uzanan, C6 vertebra inferior artiküler prosesine de uzanan yumuşak doku komponentinin de izlendiği kitle lezyonu** dikkati çekti.

Vaka 2.

- Ekim 2019 C7 korpus kitle nedeni ile opere ediliyor.
 - entübasyonu esnasında sağ vokal kord plejik izlenmiş olan ve ekstübasyonu tolere edemeyen hasta kbb ile konsülte edilmiş.
 - Kasım 2019 tarihinde hastaya trakeostomi açılmış.
 - Takibinde yapılan muayenede bilateral vc paramedian fikse hareket gözlenmemesi üzerine trakeostominin kapatılması düşünülmemiş

Vaka 2.

- **Kasım 2019:** Girşimsel radyoloji tarafından hastaya embolizasyon işlemi yapılıyor
 - **kostoservikal ve tiroservikal trunkus dallarından beslenen sağ C7 vertebra düzeyindeki lezyon sıvı embolizan ile embolize edildi**

Vaka 2.

- **Özgeçmiş:** Opere folliküler karsinom
 - Afganistan'da Ağustos 2015 tarihinde tiroidektomi operasyonu yapılmış
 - Patolojisi: foliküler karsinom, invaziv, tm boyutu 6*6*5 cm, kapsülü infiltrate ederek çevre subkutan yumuşak dokuya fokal olarak yayılmıştır. Boyalı cerrahi sınır dışına tumor ulaşmaktadır. lenf nodu yok. lenfovaskuler invazyon : yaygın (4 damardan fazla) sol lob ve istmusta tumor yok. (pt4anx) olarak raporlanmış
 - RAİ almamış

Vaka 2.

- **Kasım 2019 TİROİD USG**

SAĞ LOB: izlenmedi.

SOL LOB:22,6x36,6x40,5mm

1- ortapol posteriorda 19x24,5x27,5mm sınırları parankimden net ayırt edilemeyen kistik dejenerasyon alanları içeren izo-hipoekoik nodül (TiiAB ÖNERİLİR) İsthmus: izlenmedi.

Sol level III 5x10x10,8mm düzgün sınırlı kistik dejenerasyon alanları içeren hilusu net olarak izlenemeyen LAP mevcuttur. (TG yıkama ve İiAB öneirilir.)

NOT: Trakeostomi nedeni ile inceleme suboptimaldir.

OPERE NÜKS NODÜLER GUATR

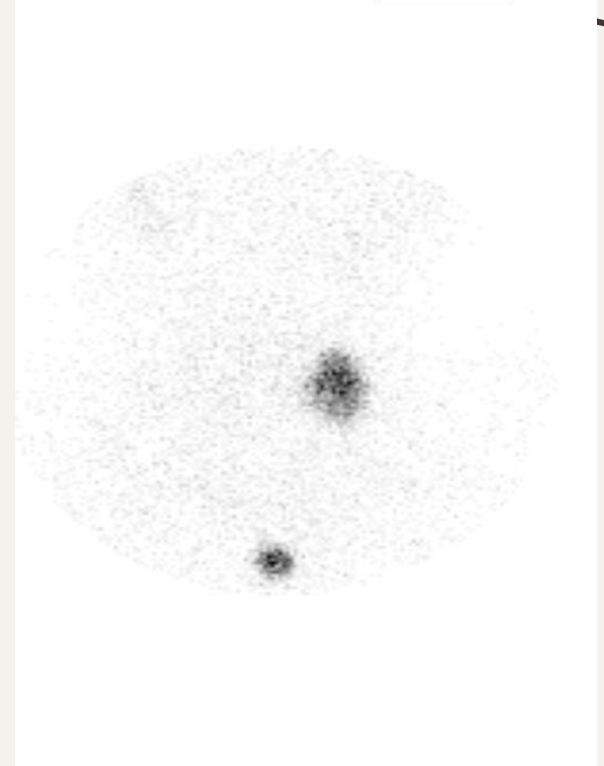
Vaka 2.

- **Kasım 2019: TİROİD SİNTİGRAFİSİ**

BULGULAR: Postoperatif tiroid bezinde sol tiroid lobu lojunda yoğun artmış aktivite tutulumu izlenmiştir (rezidüel doku?).

SPECT/BT bulgusu:

Trakeostomiye ait metal artefakt nedeniyle değerlendirilebildiği kadarıyla sol tiroid lobu lojunda rezidüel dokuya ait aktivite tutulumu mevcuttur.



Vaka 2.

- **Kasım 2019 PET BT:**

SONUÇ:

- Bilateral seviye IIA (superior juguler) lenf nodu alanında metastaz şüphesi uyandıran hafif hipermetabolik lenf nodları,
- Her iki akciğerde multiple odakta metastaz şüphesi uyandıran çoğunluğu milimetrik boyutlu hipometabolik nodüler lezyonlar.



Vaka 2.

- Aralık 2019 PATOLOJİ: İİAB

- 1) **BETHESDA KLASİFİKASYONU/FOLLİKÜLER NEOPLAZİ ŞÜPHESİ; Sol orta pol posterior, tiroid İİAB yaymaları**
 - 2) **AÇIK BİR MALİGNİTE BULGUSU GÖSTERMEYEN POLİMORFİK LENFOİD HÜCRELER;**
Sol level 3 lenf nodu, İİAB yaymaları (Tg, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, yıkama1 TG YIKAMA: 60,9, SERUM TG: 2444,0)
- (1) Sol orta pol posteriorda izlenen sitomorfolojik bulgular follküler paternli bir tümörü (öncelikle follküler adenoma veya follküler karsinoma) düşündürmektedir.

Vaka 2.

- **Sağ level -4 İİAB:**
 - **MALİGN EPİTELYAL TÜMÖR;** Sağ level-4 kaydı ile gönderilen materyal İİA yayma. Tg, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, yıkama110674 , SERUM TG: 2201,0)
- Yaymalar sellüler nitelikte olup kan elemanları, izole veya gruplar halinde düşmüş tümör hücreleri görülmüştür. Grupların bir kısmı papilleroid görünümündedir. Zeminde lenf noduna ait belirleyici lenfoid elemanlar izlenmediğinden örneklerin lenf noduna ait olup olmadığına dair kesin yorum yapılamamıştır. Tümörün yapısal ve sitolojik olarak heterojenite göstermesi ve davranışı göz önüne alındığında "**az diferansiye tiroid karsinomu**" olasılığı ağırlıklı olarak düşünülmüştür.

Vaka 2.

- **Ocak 2020** opere ediliyor , sol tamamlayıcı tiroidetomi , sağ paravertebral kitle eksizyonu, sağ lateral boyun diseksiyonu
- **PATOLOJİ:**

Tiroid sol lob, sağ scm fasyası, sağ paravertebral kitleden

AZ DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU; Tiroid, sol lobektomi. TÜRÖR NEGATİF FİBROADİPÖZ VE FİBROMÜSKÜLER DOKU; Sağ SCM kas fasyası, biyopsi. **AZ DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU İNFİLTRASYONU; Sağ paravertebral kitle,** biyopsi. REAKTİF LENFOİD HİPERPLAZİ; Sağ level 2-3-4'te izlenen 7 adet ve sağ level 5'te izlenen 4 adet lenf nodu, diseksiyon.

Sol lobta lokalize tümör, 2,8 cm çapındadır. **Tümör, peritiroidal dokuya uzanım göstermektedir. Cerrahi sınırlarda tümör pozitiftir.**Yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör hücreleri Cyclin D1 ile diffüz, p53 ile odaklar halinde pozitiftir. Ki-67 proliferasyon indeksi %20 olarak değerlendirilmiştir.

DTK: Diferansiye Tiroid Kanseri; ADTK: Az Diferansiye Tiroid Kanseri ; ATK: Anaplastik Tiroid Kanseri

	DTK	ADTK	ATK
Orjin	Folliküler tiroid hücre (de novo) Folliküler tiroid adenomu progresyon	Folliküler tiroid hücre (de novo) DTK progresyon	Folliküler tiroid hücre (de novo) DTK/ADTK progresyon
Prevalans	%90	%2-15	%2
Sitopatolojik özellikler	Ortalama yaş: 51 ETY: %21 Boyun LN met %40-75 Uzak met %10-33	Ortalama yaş: 59 ETY: %69 Boyun LN met %50-85 Uzak met %85	Ortalama yaş: 58-76 >%90 lokolejyonel invazyon Başvuruda uzak met %20-50
Kötü prognoz belirteçleri	Yaş \geq 55 , erkek cinsiyet, tm çapı, ETY, Multisentrik, tanıda uzak met olması, rezeksiyonun tam olmaması	Yaş >45, T4a evre, ETY, mitoz ve nekroz varlığı, tanı anında uzak met olması	Yaş >70, evre T4b, tm çapı >5 cm, tanıda uzak met varlığı
Tedavi	Cerrahi Adjuvan RAI TSH süpresyonu RAI refrakter ise RT ve sistemik tedavi	Cerrahi	Cerrahi Radyokemoterapi
Sağkalım	10 yıllık hastalığa özgü sağkalım >%90	5 yıllık toplam sağkalım %62-75 Hastalığı özgü sağkalım %66	1 yıllık sağkalım %20

DTK: Diferansiye Tiroid Kanseri; ADTK: Az Diferansiye Tiroid Kanseri ;
ATK: Anaplastik Tiroid Kanseri

	<i>DTC</i>	<i>PDTC^a</i>	<i>ATC</i>
Most common molecular drivers mutations (predominant histological type)	<i>BRAF</i> (classical or tall-cell PTC) (51), <i>RAS</i> (follicular histotypes) (17), <i>RTK</i> fusions (PTC) (53), <i>PAX8/PPARγ</i> fusion (follicular histotypes) (53)	<i>BRAF</i> , <i>RAS</i> , <i>TERT</i> promoter (46)	<i>BRAF</i> , <i>RAS</i> , <i>TERT</i> promoter, <i>TP53</i> , <i>PI3K/AKT</i> , <i>SWI/SNF</i> , <i>HMTs</i> (46,52), <i>CDKN2A</i> (52)

Vaka 3.

- 79 yaşında, erkek hasta
- Şikayeti: Boyunda şişlik
- Hikayesi: boyunda şişlik nedeniyle başvurduğu dış merkez t-usg'de mng saptanması üzerine yapılan tiab sonucu tiroid papiller karsinom ile uyumlu ;sol level 3 lap iiab sonucu malign, tiroid papiller karsinom ile uyumlu
- Kasım 2019 da BTT, sağ ve sol santral boyun diseksiyonu, sol lateral boyun diseksiyonu (Level 2-3-4-5)

Vaka 3.

●Patoloji:

1) PAPİLLER TİROİD KARSİNOMU, TALL CELL VARYANT, pTNM (T1b N1b), Sol lob.

PAPİLLER BENZERİ NÜKLEER ÖZELLİKLER GÖSTEREN NON İNVAZİV TİROİD NEOPLAZİSİ (NIFTP); Sağ lob.

2) METASTATİK LENF NODLARI (3 ADET), REAKTİF LENF NODLARI (3 ADET); Sol santral kayıtlı materyal, biyopsi.

3) METASTATİK LENF NODLARI (7 ADET)(En büyük metastatik odak 1cm'dir ve yaygın ektranodal yayılım mevcuttur). REAKTİF LENF NODLARI, 3 ADET; Level 2-3 kayıtlı materyal, biyopsi.

4) METASTATİK LENF NODLARI (2 ADET), REAKTİF LENF NODLARI, 9 ADET; Level 4-5 kayıtlı materyal, biyopsi.

Vaka 3.

- **Patoloji:**

- Tm boyutu:

-Sol lobta yer alan papiller karsinom tall cell varyant: 1,5 cm'dir.

-Sağ lobta NIFTP için tümör boyutu: 2 cm'dir.

- Cerrahi sınırlar:

-Sol lobtaki papiller karsinom tall cell varyant için; tümör posterior cerrahi sınıra bitişik izlenmiştir.

-Sağ lobtaki NIFTP için tüm cerrahi sınırlar NEGATİFTİR.

- Sol lobdaki papiller karsinom tall cell varyant için:

- Lenfovasküler invazyon (+) (küçük damar tipi, fokal)

- Perinöral invazyon (+)

- Mitotik hız : 2/10 BBA (2,5 mm²)

- Ekstratiroidal yayılım (+) : çevre çizgili kas dokusu ve yağlı dokuya mikroskobik olarak invazyon mevcut

- En büyük metastatik lenf nodundaki tümör boyutu 1cm'dir ve yaygın ekstranodal yayılım mevcut.

Vaka 3.

- **Ağustos 2020 PET CT**

Bulgular:

Baş-boyun bölgesinde; sağ lateral servikal / jugulodigastrik 11.7x7.3 mm boyutlarındaki lenf nodunda patolojik F-18 FDG tutulumu izlenmiştir (SUVmax:12.59).

Toraks kesitlerinde; her iki akciğerde sağda belirgin olmak üzere sekel fibrotik değişiklik ve bazal kesim posteriorunda dependent atelektazi alanlarında patolojik F-18 FDG tutulumu izlenmemiştir.

Yorum:

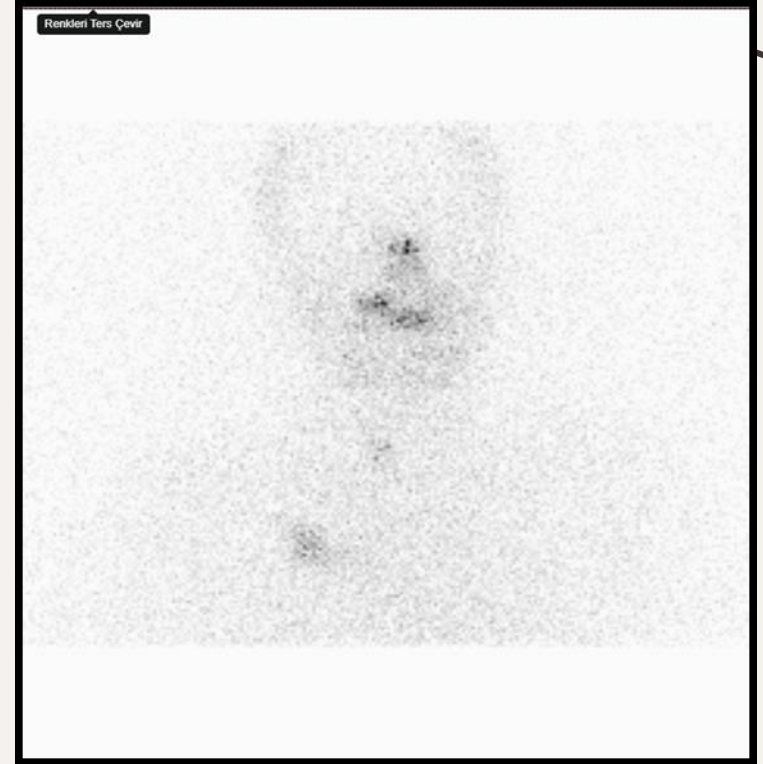
- **-Tanımlanan lenf nodunda primer patolojinin lenfatik yayılımını düşündüren hipermetabolik bulgular**



Vaka 3.

- **Kasım 2020** 100 mCi RAI tedavisi aldı
- **I-131 İLE TEDAVİ SONRASI TÜM VÜCUT TARAMASI**
 - Orta hattın sağında sağ tiroid lojunda rezidü doku ile uyumlu alanda I-131 tutulumu izlenmiştir.
 - Sağ servikal jugulodigastrik alanda izlenen lenf nodunda I-131 tutulumu izlenmiştir.
 - Sağ akciğer üst lob anterior segmentte parankimal değişiklikler izlenmiş olup bu alan içerisinde sınırı net ayırt edilemeyen buzlu cam dansitesindeki nodül alanında artmış I-131 tutulumu izlenmiştir (Akc met?).

TSH: 35, TG: 2.0 , anti tg (-)



Vaka 3.

- **Aralık 2020 Boyun USG**

SAĞ LOB: izlenmedi.

SOL LOB: izlenmedi.

İsthmus: izlenmedi.

Sol level IIA 5,8x10,3x11,1 mm santralden kanlanan eliptik yapısı kaybolmuş hilusu net olarak izlenemeyen LAP mevcuttur. **(İİAB VE TG YIKAMA ÖNERİLİR)**

Vaka 3.

- **Ocak 2021 LAP İİAB**

TANI

MALİGNİTE YÖNÜNDEN POZİTİF; Sol level 2A süperior, İİAB yaymaları

MİKROSKOPİ

Sellüler görünümdeki yaymalarda kanamalı zeminde irregüler kümeler ve nadiran papilleroid yapı oluşturan tirositler ve çok az kolloidal materyal izlenmiştir. Tirositlerde belirgin nükleer irileşme, elongasyon, nükleer üst üste binme, groove ve intranükleer inklüzyonlar görülmektedir. Yaymalarda çok az sayıda lenfosit ve seyrek, bir kısmı bazaar görünümde multinükleer histiyositik dev hücreler izlenmektedir.

- TG YIKAMA:115 SERUM TG<0.2

Vaka 3.

- Şubat 2021 multidisipliner konseyde değerlendirildi.

KONSEY KARARI:

AC met için ek doz RAI önerildi.

sol level 2'deki lezyon için yakın takip önerildi,3 ay sonra lezyon boyutu açısından ve cerrahi açısından değerlendirilecek

Vaka 3.

- **Mart 2021 180 mCi RAI**

Akciğerde öncelikle metastaz ile uyumlu olduğu düşünülen fokal artmış aktivite tutulumu

(TSH: >150 , TG: 9.0, anti tg (-))



Agresif Histolojili PTK

ATA kılavuzuna göre rekürens için orta risk grubunda

- Nadir görüldükleri
- Prospektif çalışmaları olmadığı için
- Literatürde heterojen bir grup olarak tanımlanmakta



ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): <ul style="list-style-type: none">• No local or distant metastases;• All macroscopic tumor has been resected• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)• If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan• No vascular invasion• Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)^a Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer ^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion ^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i> ^{V600E} mutated (if known) ^a
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension ^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i> ^{V600E} mutated (if known) ^a
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension ^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion) ^a

Agresif Histolojili PTK

- Diffüz sklerozan varyant-%6
- Yüksek kolumnar hücreli varyant (YKHV)- %3.2-19 (en sık)
- Kolumnar hücreli varyant-%0.15-0.2
- Solid varyant-%3
- Hobnail varyant

ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): <ul style="list-style-type: none">• No local or distant metastases;• All macroscopic tumor has been resected• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)• If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan• No vascular invasion• Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)^a Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer ^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion ^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i> ^{V600E} mutated (if known) ^a
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension ^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i> ^{V600E} mutated (if known) ^a
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension ^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion) ^a

Haugen BR. *Thyroid* 2016; 26:1-133
Andres Coca-Pelaz. *Adv Ther* 2020; 37:3112-3128
Song E. *Eur J Endocrinol* 2018; 179(3): 135-142

Yüksek Columnar Hücreli Varyant

TABLE 2. Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

Variant	Clinicopathologic and Prognostic Features	Histologic and Genetic Features
Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma	<p>Most common aggressive variant of papillary thyroid carcinoma</p> <p>Older patients, symptomatic, palpable mass, large size, and aggressive histologic features (extrathyroid extension)</p> <p>Aggressive behavior attributed to histologic subtype and/or aggressive features</p> <p>WHO cutoff: 30% (but <30% may be aggressive—suggest any tall cell should be mentioned in report)</p>	<p>Composed of prominent papillary structures lined by cells 2 to 3 times as tall as wide and abundant eosinophilic (oncocytic-like) cytoplasm</p> <p>May have <i>BRAF</i> mutation, <i>TP53</i> mutation, <i>hTERT</i></p>

WHO indicates World Health organization.

Agresif Varyant PTK Moleküler Özellikleri

TABLE 1. Molecular Findings in Low-grade Papillary-like Thyroid Neoplasms and Aggressive Papillary Thyroid Carcinomas

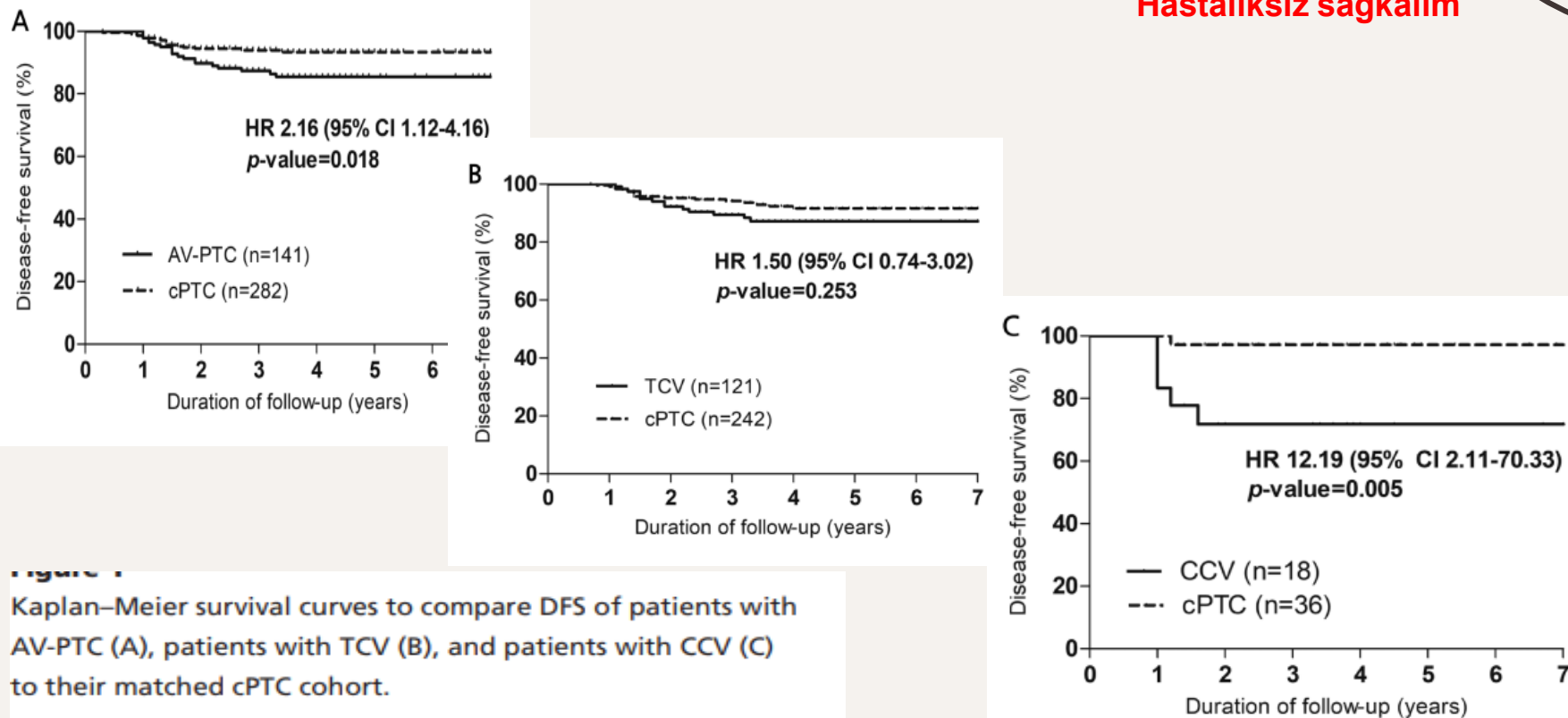
	BRAFV600E (%)	RET/PTC (%)	RAS (%)	TERT Promoter (%)
Low-grade lesions				
Hyalinizing trabecular tumor	0 ¹⁷	28-62 ¹⁴⁻¹⁶	0 ¹⁸	0 ¹⁸
NIFTP	0 ^{19,20}	NA	30-47 ¹⁹⁻²¹	0 ^{19,20}
Aggressive papillary thyroid carcinomas				
Tall cell	79-90 ²²⁻²⁴	9-36 ^{1,25}	0 ¹	5-30 ^{22,23,26,27}
Columnar cell	33 ²⁸	NA	NA	1/1* ²⁷
Diffuse sclerosing variant	0 ²⁹	62 ^{29,30}	NA	NA
Solid variant	NA	40-86 ^{31,32}	NA	NA
Hobnail variant	72 ^{27,33-35}	67 ³⁵	0 ³⁵	44 ³⁴⁻³⁶

*Only 1 case examined.

NA indicates not available; NIFTP, noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclei.

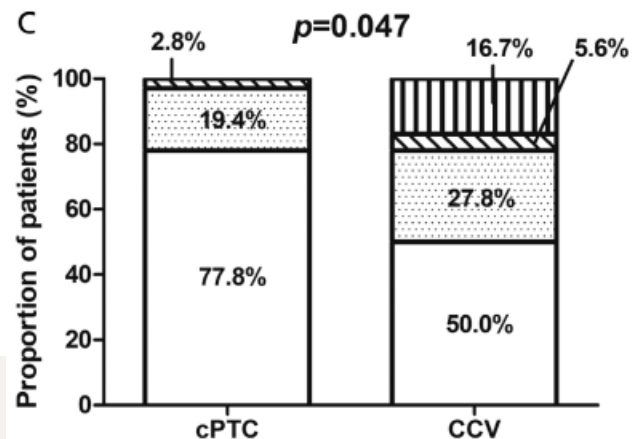
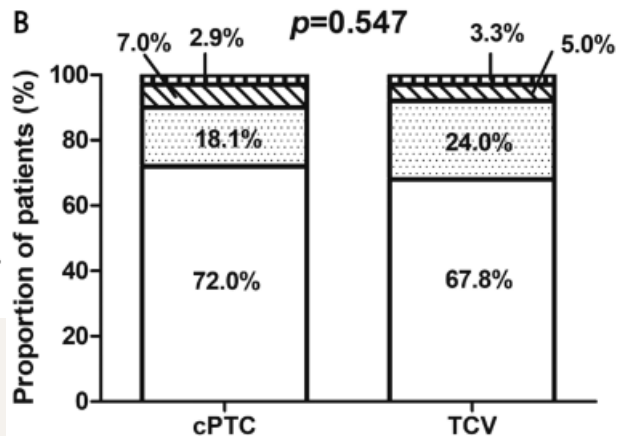
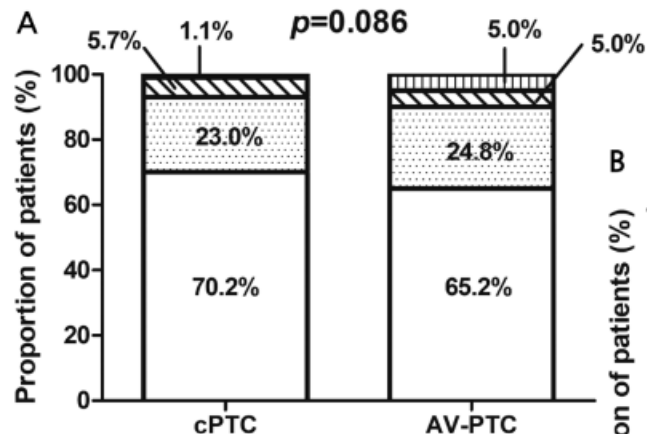
Klinik Sonlanım: Agresif Varyant PTK vs Klasik PTK

Hastaliksız sağkalım



Klinik Sonlanım: Agresif Varyant PTK vs Klasik PTK

Dinamik Risk Sınıflaması



DRS of patients with AV-PTC (A), TCv (B), and CCv (C) compared with matched patients with cPTC.

Klinik Sonlanım: Agresif Varyant PTK vs Klasik PTK

Rekürens

Table 7 Cox proportional hazard regression analysis for variables associated with recurrence.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age (≥ 55 years)	0.93 (0.48–1.80)	0.820	–	–
Sex (male)	2.16 (1.09–4.28)	0.026	1.99 (0.98–4.05)	0.057
Primary tumor size (>2 cm)	1.59 (0.82–3.08)	0.171	–	–
Extrathyroidal extension (Y)	5.01 (1.23–20.42)	0.025	6.03 (1.42–25.66)	0.015
Cervical LN metastasis (Y)	1.75 (1.03–2.98)	0.039	1.45 (0.85–2.49)	0.175
Pathology (TCV)	1.49 (0.76–2.90)	0.247	–	–
Pathology (CCV)	4.28 (1.66–11.00)	0.003	5.04 (1.91–13.32)	0.001

CCV, columnar cell variant; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; LN, lymph node; TCV, tall cell variant; Y, yes.

ATA önerisi: Agresif Varyantlarda Tedavi

- Küçük tek odak intratirodal tümörlerde... Lobektomi
- Lenf nodu tutulumu varsa... total tiroidektomi+ törepatik boyun diseksiyonu
- T3 ve T4 tümörlerde ... total tiroidektomi+profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu
- Total tiroidektomi sonrası RAI tedavi ihtiyacı mutlaka değerlendirilmeli
- YKHV'ın yaklaşık %20 'si RAI refrakter olduğu unutulmamalı
 - Literatürde bu hastalarda erken evre hastalık durumunda agresif tedavi önerilmekte

TEŞEKKÜRLER