

AİLESEL MEDÜLLER TİROİD KANSERİNDE TARAMA VE PROFİLAKTİK TİROİDEKTOMİ

Prof.Dr.Serdar TEZELMAN

İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi
Anabilim Dalı

5.Ulusal Endokrin Cerrahisi Kongresi

24-27 Nisan 2011, Gloria Kongre Merkezi-Antalya



Ailevi Medüller Tiroid Karsinomu

MTK % 75 sporadik % 25 ailevi

RET germ-line mutasyonu 4 major doku tipi:
tiroid C hücresi, paratiroid hücresi,
adrenalin kromaffin hücreleri ve
enterik otonomik pleksusu

MTK  tiroid C hücresi

C hücre hiperplazisi ailevi MTK in habercisi

C Hücre Hiperplazisi (CHH)

> 6 C hücresi / tiroid follikül ve/veya
50 intrafoliküler kalsitonin pozitif hücrenin en
az 1 alanda (100x) görülmesi

Ailevi tümörlerde RET mutasyonu ile
erken klonal C hücre ekspansiyonu neoplastik
CHH den MTK e dönüşür

MEN 2A sendromu % 90 rastlanır (MTK,
feokromositoma ve
hiperparatiroidi)

MEN 2B sendromu (MTK, feokromositoma
ve ganglionöroma, marfanoid
görünüm)

Ailevi MTK (nonMEN)

	MEN2A	FMTK	MEN2B	Sporadik
MTK		%100		%100
Bilateral		%100		seyrek
Multisentrik		%100		seyrek
CHH		%100		%100
Yaş	20-30	40-50	0-20	> 40
Klinik	MTK	MTK	MTK	MTK
	Feo (%50)		Feo (%50)	
	Pa. H (%20-30)		Nöroma (%100)	
			Marfanoid (%100)	
			Ganglionöroma	
Gen	RET	RET	RET	RET
Ekson	G10,11	G13,14,15	G16,15	S10-16
Kodon	609,611,618,620	532,609,611	918,833	918,625,833
	630,634,6345,637	618,620,630,790,		
	790,791,804,891	768,791,844		

MEN 2 *RET* protoonkogen

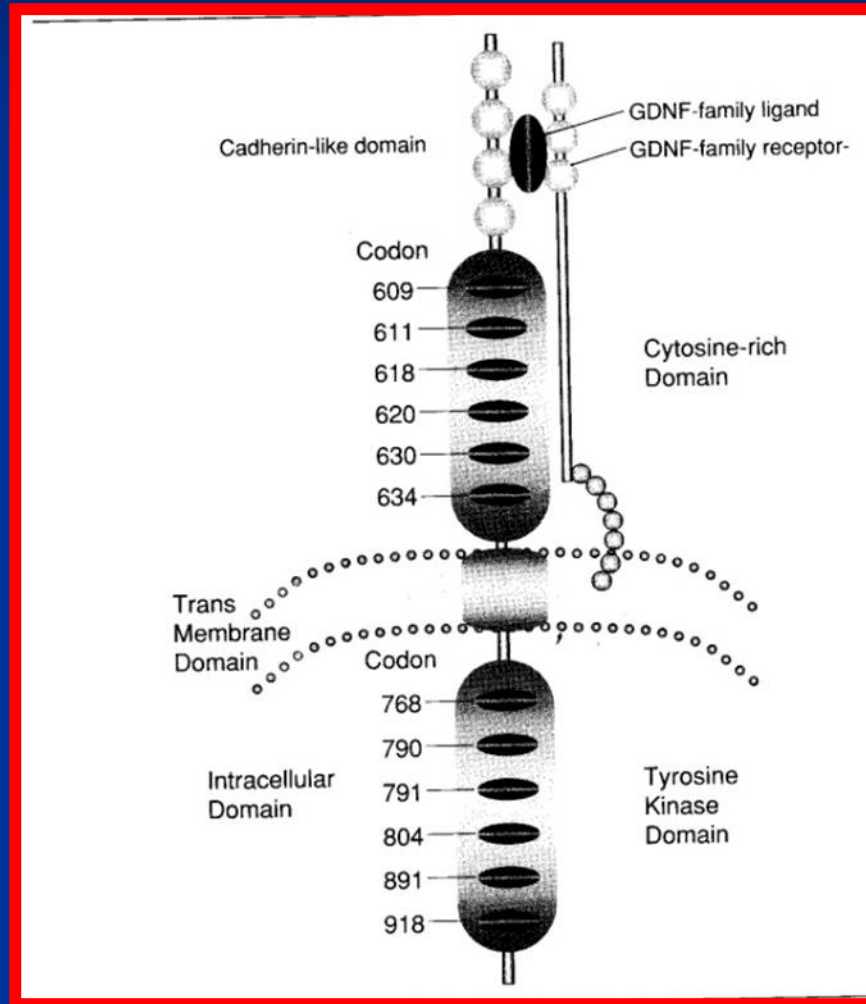
RET (Rearranged during Transfection)

Kromozom 10 (10q11.2) tirozin kinaz reseptörü

21 eksonlu

- 1987** Tiroid papiller karsinomunun % 25 inde somatik rearanjmanlar; özellikle radyasyona bağlı tiroid karsinomu (Örneğin Chernobyl kazası sonrası gelişen kanserlerde)
- 1993** MEN 2A, MEN 2B ve FMTK nokta mutasyonları 6 eksonda MEN 2 ve FMTK % 91-100 nokta mutasyonu

RET



RET protoonkogen mutasyonları insidans (%)

Ekson	Kodon	MEN 2A	MEN 2B	FMTK
8	533			< 1
10	609,611	3		8
10	618,620	9		40
11	634,635			
	636,649	85		30
13	768,769,781			
	790,791	1		5
14	804,844			10
15	891			< 1
15	883		2	
16	912			< 1
16	<u>918,922</u>		97	

RET

Ekstrasellüler sistein mutasyonu (**kodon 634**)
reseptör dimerizasyonu, fosforilizasyon artışına
ve hücre transformasyonuna neden olur.*

İntrasellüler tirozin kinaz mutasyonu (**kodon 918**)
reseptör dimerizasyonuna etkisi olmazken
değişik proteinlerin fosforilizasyon artışına ve
hücresel transformasyona yol açar.**

*Asai N et al Mol Cell Biol 1995;15;1623

**Santoro M et al.Science 1995;267;381

RET – MEN 2A

Nokta mutasyonlarının çoğunluğu ***RET*** proteinin ekstrasellüler kısmının sisteinden zengin bölgesindeki 5 sistein kodonunda (**TGC**) görülür. *

Dördü kodon 609,611,618 ve 620 ekson 10 ve 5. kodon 634 ekson 11 dedir. **

MEN 2A ailelerinin % 87 sinde kodon 634 de mutasyon saptanmıştır. **TGC-CGC (Sis-Arg)** değişimi feokromositoma ve paratiroid hiperplazisi ile görülür. ***

* Mulligan LM et al J Intern Med 1995;238:343

** Eng C et al JAMA 1996;276:1575

*** RaueK et al Eur J Endocrinol 1996;81;135

RET - FMTK

FMTK in % 50 sinde ekson 10 daki sistein kodonu
618 veya 620 ve ekson 13-15 deki kodonlar
790,791,768,804 ve 891 de mutasyona rastlanır.*

FMTK in % 87 sinde MEN 2A ile aynı kodon
mutasyonuna (**Sis-634-Arg**) rastlanır. **

Ekson 13 de (**Glu-768-Asp**) ve ekson 14 deki (**Val-804-Leu**) mutasyonlar FMTK için
spesifiktir. ***

* Raue K et al. D Med Wochenschr 2003;128:1998

** Mulligan LM et al J Intern Med 1995;238:343

*** Eng C et al Oncogene 1995;10:509

RET- FMTK

RET geninin 10. eksonunda mutasyonu olan FMTK lı olgular çok düşük feokromositoma riski taşıyan MEN 2A nın subtipini oluşturur. *

* Moers AM et al Am J Med 1996;101:635

RET - MEN 2B

MEN 2B ailelerinin % 95 de ekson 16 da kodon 918 de
(**ATG- ACG; Methionine- Threonine; M918T**)
mutasyon saptanmıştır. *

1997 de 2 olguda kodon 883 de mutasyona
rastlanmıştır. **

Sporadik MTK % 23-60 ında kodon 918 de ve % 40
ında kodon 768 de mutasyon görülmüştür. ***

* Eng C et al JAMA 1996;276:1575

** Smith DP et al Oncogene 1997;15:1213

*** Zedenius J et al. J Clin Metab Endocrinol 1995;80:3088

Eng C et al Oncogene 1995;10:509

MEN 2B de ekson 15 de kodon 883 de Alanin - Fenilalanine (**A883F**) mutasyonunun daha az agresif MTK seyri gösterdiği bildirilmiştir.

Profilaktik tiroidektomi 1 yaşında önerilmeyebilir. *

* Jasim S et al, Thyroid 2011;21:189

Hastalık fenotipi ile *RET* mutasyonu genotipi arasındaki ilişkinin MEN 2 ve FMTK 1 hastaların ve ailelerinin tedavilerinde önemli katkıları bulunmaktadır.

Yüksek riskli mutasyonlarda feokromositoma ve hiperparatiroidizm taramaları yapılabildiği gibi daha hafif seyirli hastalık formlarında profilaktik tiroidektomi geciktirilebilir.

Klinik Sendrom ve Tanı

MEN 2A

Palpabl tümör

>10 yaşından önce tümör görülebilir

Pentagastrin stimulasyon testi geni
taşıyanlarda 6 yaşında pozitif
30 yaşında ise % 100 ünde pozitif

Klinik Sendrom ve Tanı

MEN 2A

Tiroid nodülü

% 50 sinden fazlasında lenf
bezi tutulumu

% 13 solunum şikayetleri,
ses kısıklığı, disfaji

Klinik Sendrom ve Tanı

MEN 2A

MEN 2 A kutanöz liken amyloidozis (Paccini 1993)

kaşıntılı, sırt üst kısmında sıklıkla

MTK dan önce; marker

Kodon 634 mutasyon

MEN 2A Hirschprung hastalığı ile birlikte (Blank 1996; Eng 1996)

% 10 – 40 ında

ekson 10: kodon 609, 618, 620

Papiller Ca % 9.1 kodon 13 ve 14 mutasyon (Brauckhoff 2002)

Klinik Sendrom ve Tanı

MEN 2A

Kodon 790, 791, 804, 891 (ekson 13-15) de mutasyonu olan hastalarda klinik tablo kodon 634 de mutasyonu olanlara göre daha geç yaşta ortaya çıkar ve daha az şiddette klinik seyir izler.

Profilaktik tiroidektomi için daha bireysel zaman ve genişliğine olanak sağlar *

* Brandi ML et al J Clin Metab Endocrinol 2001;86:5658

RaueK etal Dtsch Med Wochenschr 2003;128:1998

Machens A et alN Engl J Med 2003;349:1617

MEN 2/FMTK aile bireyi



***RET* mutasyon analizi**

pozitif

alternatif yol

negatif

5.yıl

patolojik

normal

izle

Total Tiroidektomi

yıllık tekrar



Feokromositoma

MEN 2A hastalarının % 20-50 sinde mutasyona bağlı görülür.

Multisentrik, diffüz adrenomedüller hiperplazi
% 50 olguda bilateral

Malignite ve ektopik özellik seyrek

Klinik tablo sporadik ile aynı: baş ağrısı, taşikardi,
sinirlilik ve hipertansiyon

Tarama yıllık 24 saatlik idrarda katekolamin ve
metanefrin düzeyine bakılması ile

Feokromositoma-Tarama

% 25 olguda MTK tanısından 2-15 yıl önce

% 35 olguda MTK ile aynı anda

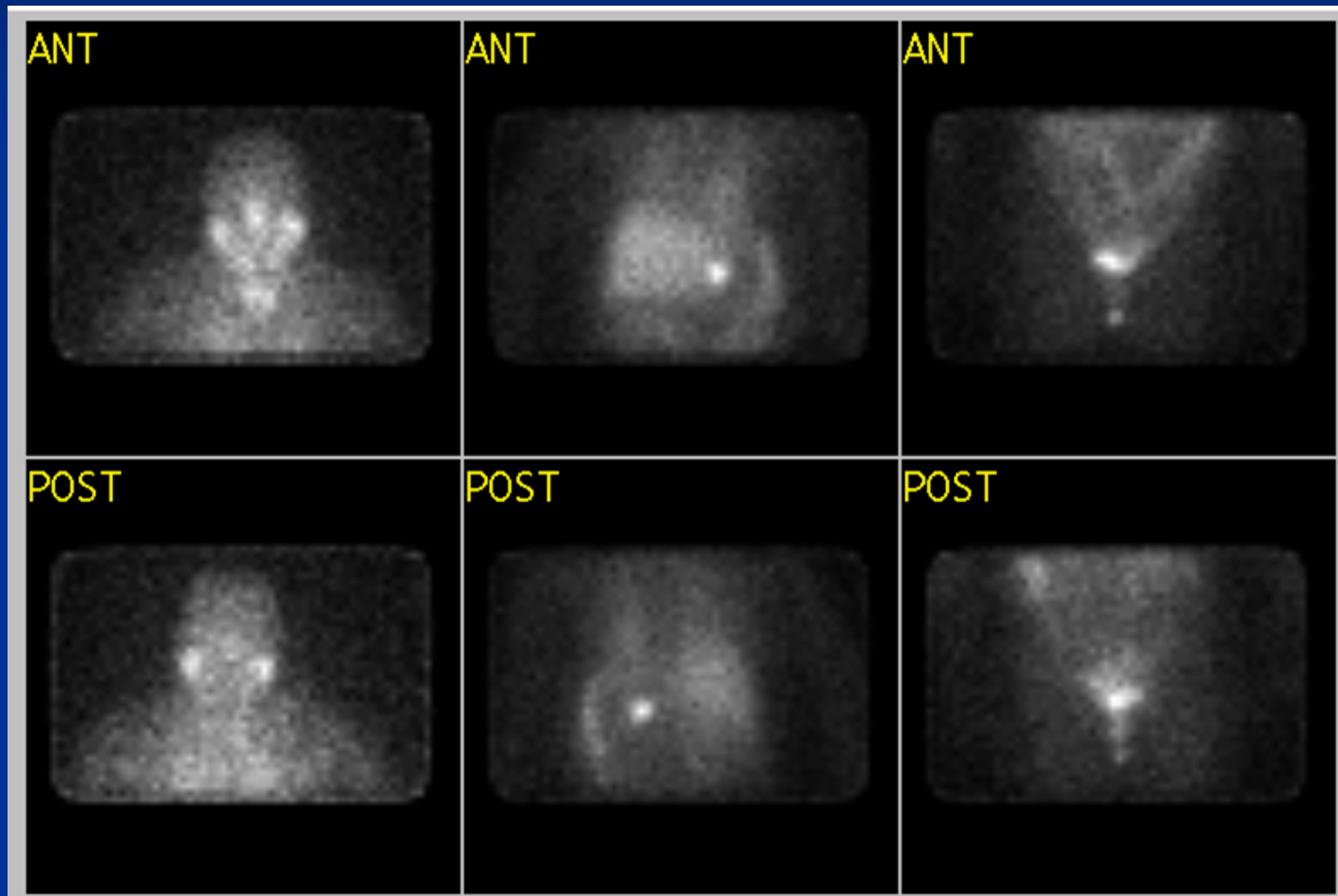
% 40 ında MTK tanısında 2-11 yıl sonra

yüksek riskli kodon mutasyonu olanlar
tirodektomi öncesi (5-7 yaş)

yıllık

daha az riskli olanlar (kodon 609,768,804 ve
891) daha geç yaşda

MIBG



Feokromositoma

Selektif cerrahi

Unilateral adrenalektomi

1/3 ünde kontrilateral feokromositoma
için ikinci girişim gerekir *

* Lairmore TC et al Ann Surg 1993;217:595

Hiperparatiroidizm

MEN 2A olgularının % 10-25 inde görülür.

Kodon 634 mutasyonunda sıklıkla

Genellikle 3. dekaddan sonra ortaya çıkar

Yavaş klinik gelişme

Sıklıkla hafif seyir

Chief cell hiperplazisi

Subtotal Px veya total Px ve ototransplantasyon

Hiperparatiroidizm-Tarama

PTH ve kalsiyum tayini

Kodon 630 ve 634 de mutasyonu olanlar
yıllık olarak 8 yaşından itibaren

Daha az HPT riski taşıyanlar

(609,611,618,620,790 ve 791)

her 2 yılda bir 20 yaşından itibaren

Klinik Sendrom ve Tanı

FMTK

Feokromositoma ve Hiperparatiroidizm
görülmez

MTK daha ileri yaşda

Klinik olarak daha az agresif vs sporadik
ve MEN 2 sendromları

Sıklıkla ekson 10 da kodon 609, 611, 618 ve
620, ekson 13 de kodon 768 ve ekson
14 de kodon 804

Ekson 11 de C634R yerine C634Y olur

Klinik Sendrom ve Tanı

MEN 2B

Sıklıkla *de novo* mutasyon, (918,883)

Dilin distalinde ve subkonjunktival bölgede mukozal nöromalar

Kalınlaşmış dudaklar

Marfanoid görünüm (uzun, ince ekstremiteler, üst-alt vücut oranının değişmesi, femoral epifizin kayması, pektus ekskavatum)

Gastrointestinal sistemde ganglionöromalar

Çocuklukta gastrointestinal kolik veya obstruksiyon, anormal kramp veya diare

Klinik Sendrom ve Tanı

MEN 2B

Korneal sinir hipertrofisi sık
agressiftir

MTK çok erken sıklıkla 10 yaşından
önce görülür

Erken tanı ve erken önleme esastır

Feokromositoma sıklığı MEN 2A
benzer

Hiperparatiroidizm görülmez

RET Tarama İndikasyonları

1. Sporadik MTK u olduğu tahmin edilen hastalar
2. Bilinen Primer CHH, MTK ve MEN hikayesi olanlar (Grade A Recommendation)
3. Feokromositomalı tüm hastalar
4. Hirschprung' u olan çocuklar
5. İntestinal ganglioneuromatosisi olanlar (Grade: B Recommendation)
6. Lichen planus amyloidozisi veya sırt üstte kaşıntısı olanlar (Grade C Recommendation)

RET Tarama

Profilaktik Tiroidektomi kararı MEN2 taşıyıcılarında
KT testinden ziyade RET mutasyonuna bağlı
olmalıdır (**Lips 1998 ve Brandi et al Consensus
Guidelines J Clin Endocrinol Metab 2001**)

KT göre ameliyat edilen çocukların % 77 inde
makroskopik MTK olup nüks hastalık da % 24
ünde görülmüş

Provokatif KT testinde % 10 yanlış pozitiflik

RET tarama yüksek gerçek pozitiflik çok düşük yanlış
negatiflik

RET Testi Metodu

Lökositlerden PCR ile RET geni eksonları amplifiye edilir ve doğrudan DNA sekansı uygulanır.

Ekson 10,11,13,14,15 ve 16

2 kez tekrar ayrı ayrı kan örneklerinde

Tüm 1. derece akrabalar

MTK otozomal dominant geni olan 1.derece akrabasının germline mutasyonu bulunmayan sporadik MTK lı yakınından kalıtımsal alma olasılığı % 0.18 dir (**Brandi 2001**)

Kalsitonin Testi İndikasyonları

Sıklıkla bazal KT normal

Pentagastrin, kalsiyum ile uyarı testi

Omeprazol

1. RET mutasyonu saptanmayan MEN2 aile bireylerinin taranmasında
2. Daha az agresif klinik seyirle ileri yaşlarda ortaya çıkan MEN2 taşıyıcılarının taranmasında
3. pre- ve postoperatif KT tümörün yaygınlığı ile korelasyon gösterir

Prognostik Faktörler

Tüm MTK hastalarında 10 yıllık yaşam süresi % 61 - 76 *

Erken tanı ve cerrahi tedavi kúratiftir

* Doktorini M etal Cancer 1996;77:1556

Kekebew E et al Cancer 2000;88:1139

Raue F. Langenbecks Arch Surg 1998;383:334

Sürviyi Etkileyen Faktörler

Tümörün cinsi (sporadik vs familyal)

Tanı anındaki hastalık evresi

Yaş ve cins

KT düzeyi

İyi prognostik faktörler:

Evre 1 hastalık

Familyal

Yaş < 40

Kadın

Kalsitonin-Prognoz

MTK in indolent tiplerinde pentagastrinle uyarılmış KT düzeyi $> 10\text{pg/ml}$ ise cerrahi endikedir.

Preoperatif KT düzeyi postoperatif KT düzeyinin normalizasyonu hakkında fikir verir.

Preoperatif KT düzeyi $< 50\text{ pg/ml}$ ise postoperatif KT düzeyinin $< 10\text{ pg/ml}$ olacağının habercisidir (Cohen et al The French Calcitonin Tumor Study Group J Clin Metab Endocrinol 2000)

Postoperatif KT düzeyinin yükselmesi persistan MTK u belirtebilir. Yanlış pozitiflik sıktır.

Tedavi-I

FMTK/MEN 2-spesifik *RET* mutasyon taşıyıcısı

Profilaktik Tiroidektomi

MTK

Total Tiroidektomi

Lenf bezi diseksiyonu (sistemik kompartman oriented lenfadenektomi veya kompartman oriented mikrodiseksiyon)

Servikosantral kompartmant (level 6)

Servikolateral komparment (level 2-5)

Mediastinal kompartment (level 7)

Asemptomatik Gen Taşıyıcılarında Profilaktik Tiroidektomi Tanımı

1. RET Mutasyonu varlığı
2. yaş < 20 yıl
3. pT0/pT1, pNo/pN1/M0

Cerrahinin Zamanlanması

MEN 2A

kodon 634 mutasyonu < 10 yaş (17 aylık)

< 14 yaş seyrek merastaz

< 5 yaş (Brandi 2001, Machens 2003)

FMTK

3. veya 4. dekada

Pentagastrin testi her yıl olmak üzere

10 yaşında başlanır (Brandi 2001)

Tiroidektomi pentagastrin pozitifse ($KT > 10$

pg/ml) veya 3. veya 4 dekada (Bachelot 2002)

Cerrahinin Zamanlanması

MEN 2B

MTK agresif ve ilerlemiş

Genç yaşda

KT düzeyine bakmaksızın total

tiroidektomi ilk 6 ayda (**Brandi 2001**)

Genotipe Dayalı Profilaktik Tiroidektomi *

n=63

MTK risk grupları:

1. **Yüksek risk:** (kodon 634 ve 618) MTK tanı 3 ve 7 yaş
2. **Orta risk:** (kodon 790,620 ve 611) tanıda yaş 12, 34 ve 42
3. **Düşük risk:** (kodon 768 ve 804) tanıda yaş 47 ve 60

* Machen A et al J Clin Metab Endocrinol 2001

7. International Workshop on MEN, Gubbio, Italy (Brandi MI et al 2001, J Clin Metab Endol:86: 5658)

Profilaktik total tiroidektomi : kodon 611, 618, 620 ve 634 < 5 yaş

Profilaktik total tiroidektomi de kodon 609, 768, 790, 791, 804 ve 891 anlaşma olmadı: 5 ve 10 yaş arası

MEN 2A da santral servikal lenf diseksiyonunda konsensus oluşmadı
(Cerrah vs endokrinolog)

7. International Workshop on MEN, Gubbio, Italy (Brandi MI et al 2001, J Clin Metab Endol:86: 5658)

Hereditier MTK tedavisi 3 grub:

1. **Level 1** (düşük risk) kodon 609, 768, 790, 804, 891 mutasyonlu çocuklara profilaktik tiroidektomi bazıları 10 yaşa kadar bekleme veya pentagastrin testi > 10 ng/ml veya 3. veya 4. dekatta

2. **Level 2** (orta risk) kodon 611, 618, 620 ve 634 mutasyonu MTK için yüksek risk; profilaktik tiroidektomi < 5 yaş

3. **Level 3** (yüksek risk) MEN 2B li veya kodon 918 ve 883 mutasyonu olanlar profilaktik tiroidektomi ilk 6 ay içinde (ilk ay) ve santral boyun diseksiyonu

EUROMEN Study Group, 2003 report (Machens A et al. 2003 N Engl J Med 349:1517)

n= 207

yaş: <20; total tiroidektomi MTK < 10 mm)

kodon 634	% 62.8
-----------	--------

kodon 618	% 9.2
-----------	-------

kodon 620	% 6.8
-----------	-------

kodon 790	% 6.8
-----------	-------

kodon 791	% 2.4
-----------	-------

kodon 609, 611	
----------------	--

804, 918	% 1.9
----------	-------

kodon 630	% 0.5
-----------	-------

EUROMEN Study Group, 2003 report (Machens A et al. 2003 N Engl J Med 349:1517)

	ekstrasellüler	intraseellüler	p
İlk Tanı			
Ortalama yaş (yıl)	8.3	11.2	= 0.01
LN (-)			
Ortalama yaş (yıl)	10.2	16.6	= 0.002
LN (+)			
Ortalama yaş (yıl)	17.1	0 (ilk 2 dekada)	

EUROMEN Tavsiye-I

634 de herhangi bir mutasyonda:

1. MTK sıklıkla 10 yaşından önce (17 aylık)
2. MTK seyrek olarak 14 yaşından önce metastaz yapar
3. MTK ortaya çıktıktan ortalama 6.6 yıl sonra lenf bezi metastazı gelişir
4. profilaktik tiroidektomi en azından 5 yaşında

EUROMEN Tavsiye-II

Kodon 611, 618 veya 620 de mutasyonu olan asemptomatik taşıyıcılarda:

1. 5 yaşından önce hiçbirinde MTK görülmediğinden erken tiroidektomi gerekli değildir.

Kodon 609, 630, 768, 790, 791 veya 891 de mutasyonu olan asemptomatik taşıyıcılarda:

2. Data profilaktik tiroidektominin 10 yaşından önce veya santral lenf diseksiyonunun 20 yaşından önce uygulanmasını desteklememektedir.

ATA Medullary Thyroid Cancer Guidelines, , Thyroid 2009;19:565

Risk level	Yaş RET testi	Yaş İlk US	Yaş İlk KT	Profilaktik C.
D (918,883)	ASAP ve 1.yaş içinde	ASAP ve 1.yaş içinde	ilk 6 ay	ASAP ve 1.yaş içinde
C (634)	<3-5	>3-5	>3-5	5 yaşından önce
B (609,611, 618,620,630)	<3-5	>3-5	>3-5	5 yaşından önce veya geciktirilir
A (768,790 791,804,891)	<3-5	>3-5	>3-5	5 yaşından sonraya geciktirilir

MEN 2/FMTK aile bireyi



***RET* mutasyon analizi**

pozitif

alternatif yol

negatif

5 yıl

patolojik

normal

izle

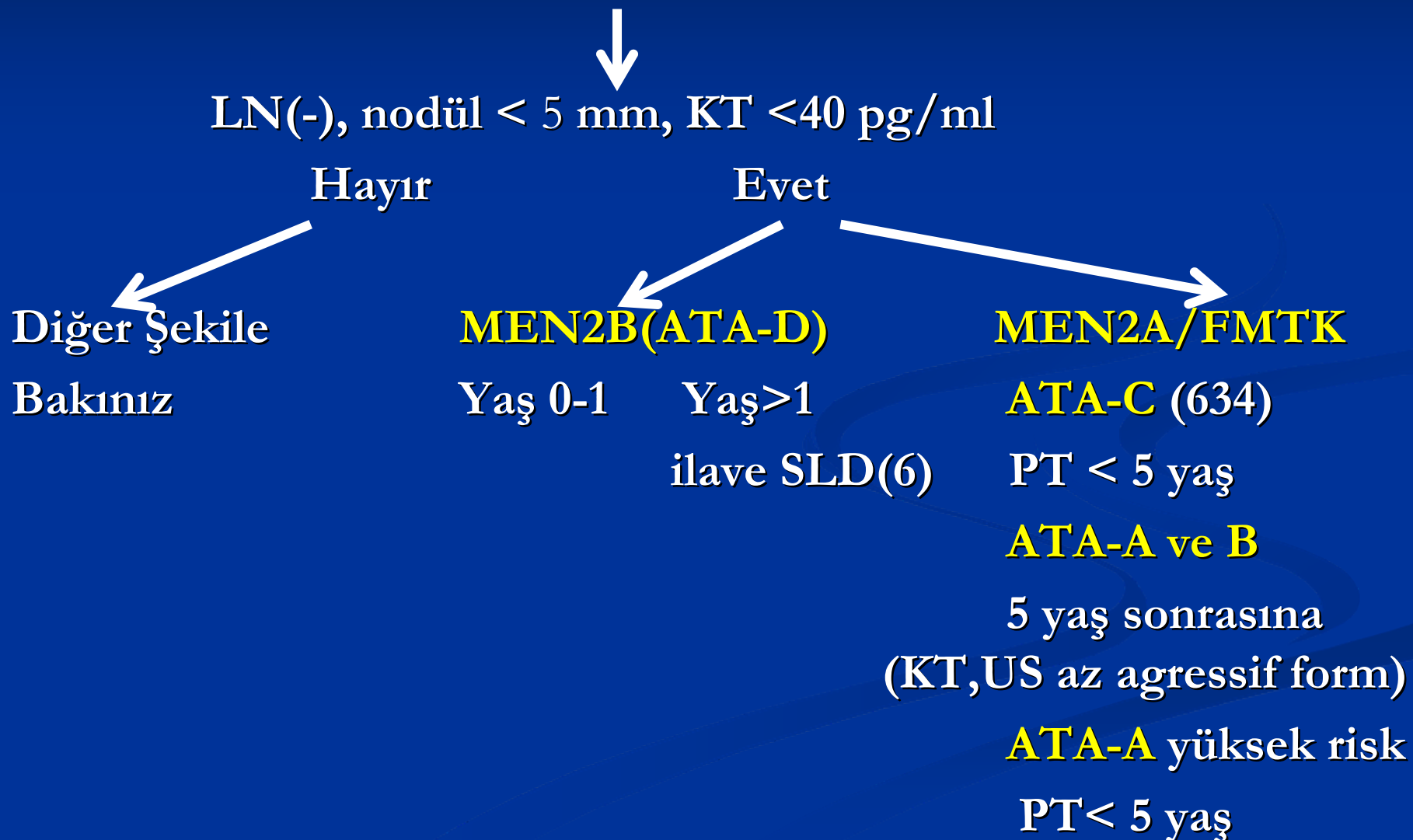
Total Tiroidektomi

yıllık tekrar



ATA Medullary Thyroid Cancer Guidelines, , Thyroid 2009;19:565

RET + ve tiroid mua. normal: preop KT, US



N0+KT<400 pg/mL



T.Tiroidektomi+
Level 6 diseksiyon

N1 veya KT> 400 pg/mL



Toraks ve Boyun BT
3 faz KC BT ve MR



Mo veya minimal M1



TT+ level 6 diseksiyon
Lateral diseksiyon
(Biopsi veya görüntü+)
M1 de daha az agresif
cerrahi ile konuşma ve
yutmayı korumak
RT tartışmalı

Yaygın M1



Paliatif boyun
ve diğer
paliatif girişimler

Yaş	Cins	Ekson	Kodon	KT	Pato.	MTK
1.13	E	10	618	12.4*	CHH	2 ve 4 mm
2.11	K	10	618	4*	CHH	-
3. 7	K	10	618	15*	CHH	1 mm
4.29	K	10	618	13.3	CHH	-
5.36	K	10	618	30.6*	CHH	4 mm
6. 8	E	11	634	11.9	CHH	-
7. 9	E	11	634	18.1*	CHH	1 mm
8.20	E	11	634	45.7*	CHH	4 mm
9.15	E	11	634	37*	CHH	3 mm
10. 7	E	11	634	83*	CHH	4 mm
11.20	K	11	634	107*	CHH	6 mm*
12.12	K	10,14	649,804	4	CHH	-
13.14	K	14	804	5	CHH	-
14.43	E	10	649	8	CHH	-

Tedavi-I

FMTK/MEN 2-spesifik *RET* mutasyon taşıyıcısı

Profilaktik Tiroidektomi

MTK

Total Tiroidektomi

Lenf bezi diseksiyonu (sistemik kompartman oriented lenfadenektomi veya kompartman oriented mikrodiseksiyon)

Servikosantral kompartmant (level 6)

Servikolateral komparment (level 2-5)

Mediastinal kompartment (level 7)

Tedavi-II

LNМ prognostik değeri vardır

Tanı konduğunda sporadik MTK de sıklıkla santral kompartman olmak üzere % 50-80 LNМ vardır.*

FMТK hastalarda ise LNМ 1 % 9 saptanırken FMTC/MEN 2A lı çocuk ve genç erişkinlerde (yaş < 20 yıl) LNМ % 4-6 oranında görülür. **

* Gimm O et al. World J Surg 1998;22:562

** Dralle H et al World J Surg 1998;22:744

Lenf Diseksiyonu-I

Rutin santral diseksiyon total tiroidektominin bir parçası olarak önerilir.

Lateral lenf diseksiyonu ilave edilmesi ise:

1. Bilateral lateral diseksiyon klinik olarak hastalık varsa
2. İlave ipsilateral lenf diseksiyonu (tm tarafına)
3. Sadece lenf bezi tutulumu varsa lateral lenf diseksiyonu
4. Eğer primer tümör $> 2\text{cm}$ ise ipsilateral lenf diseksiyonu

Lenf Diseksiyonu-II

Mediastinal kompartman diseksiyonu ilave edilmesi ise:

1. Santral bölgede 3 den fazla lenf bezi metastazı varsa
2. Lateral kompartman lenf bezi metastazı varsa
3. Servikomediastinal geçiş yerinde lenf bezi metastazı varsa *

* Gimm O, Dralle H. Langenbecks Arch Surg 1994;384:16

Takip

Persistent veya rekürren hastalık MTK de sıklıdır.

Kalsitonin seviyesi bazal veya stimölasyon sonrası normal sınırlarda olsa bile eğer primer girişim inkomplet ise reoperasyon gerekir çünkü her bir C hücresi malign olma özelliği taşır.

Sonuç-I

FMTK/MEN 2-spesifik *RET* mutasyon taşıyıcısı olanlarda (634)

profilaktik tiroidektomi/erken tiroidektomi 5 yaşlarında uygulanır.

Ancak bazı mutasyonlarda (**E768D**, **Y791F** gibi) C hücre hiperplazisinin MTK e dönüşüm riski diğer mutasyonlara göre (**C634R** gibi) düşük olduğundan cerrahi girişim kalsitonin düzeyi patolojik oluncaya kadar geciktirilir.

Sonuç- II

10 yaşın altında ve uyarılmış kalsitonin düzeyi normal ise lenf bezi tutulumu seyrek olduğundan, ve

Bazı *RET* mutasyonlarında (örneğin **E768D**, **Y791F** gibi) lenf bezi metastazı ileri yaşlarda görüldüğünden, santral lenf diseksiyonu gerekmiyebilir.

MTK başarılı tedavisi erken tanı ve tedaviye bağlıdır. Ancak daha geniş serilere gereksinim vardır.

Teşekkürler.....