

Medüler Tiroid Kanseri: Amerikan Tiroid Derneği'nin Tedavi Kılavuzları*

Richard T. Kloos (Chair),¹ Charis Eng,² Douglas B. Evans,³ Gary L. Francis,⁴ Robert F. Gagel,⁵ Hossein Gharib,⁶ Jeffrey F. Moley,⁷ Furio Pacini,⁸ Matthew D. Ringel,⁹ Martin Schlumberger,¹⁰ and Samuel A. Wells Jr¹¹

Giriş: Kalıtsal ve sporadik medüler tiroid kanserleri (MTC) nadir ve yaklaşımları zor malignitelerdir. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) hem uzman klinisyenler panelinin bilgi ve deneyimini hem de kanıta dayalı tıbbi kombine ederek, ayrıca çeşitli MTC literatürlerini bir araya getirip güncelleyerek, özgül MTC klinik kılavuzlarını oluşturmayı amaçlamıştır.

Yöntemler: Sistematik Pubmed araması kullanılarak amaca uygun makaleler tanımlanmış ve yayınlanmış materyeller ilave edilerek desteklenmiştir. Kanıta dayalı öneriler oluşturulmuş ve Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Birliği, Sağlıkbakım Araştırma ve Kalite Dairesi'nden adapte edilen kriterler kullanılarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Akademik konuşmalardaki klinik başlıklara dahil edilenler aşağıdaki gibidir: Preklinik hastalığın başlangıçtaki tanı ve tedavisi (RET onkojen testi ve profilaktik tiroidektomi zamanlaması), klinik olarak belirginleşmiş hastalığın başlangıçtaki tanı ve tedavisi (preoperatif testler ve görüntüleme, cerrahinin sınırları, devaskülarize paratiroid glandların manipülasyonu), postoperatif hastaların başlangıçtaki değerlendirilmesi ve tedavisi (tamamlayıcı tiroidektominin rolü) persistan veya reküran MTC tedavisi (tümör belirteçlerinin ikiye katlanma zamanlarının rolü, uzak veya hormonal aktif metastazların tedavisi), uzun dönem takip ve tedavi (takip ve görüntüleme sıklığı) ve gelecekteki araştırmalar için yönergeler.

Sonuçlar: MTC hastalarının klinik bakımına yardımcı olmak için ve güncel rasyonel ve optimal tıbbi pratiği yansıttığına inandığımız bilgiyi paylaşmak için yüzyirmiiki adet kanıta dayalı öneri meydana getirilmiştir.

Giriş

Kalıtımsal ve sporadik medüler tiroid kanserleri nadir görülen ve tedavi yaklaşımı zor malignitelerdir. Düşük insidansı olması yaygın klinik deneyimi ve randomize klinik çalışmaları sınırlamıştır. MTC'ye yönelik bilimsel gelişmelerin endokrinoloji, genetik, pediatri, nükleer tıp, cerrahi ve onkoloji alt grup yayınlarında bildirilmekte olması klinisyenlerin bütün bu gelişmeler konusunda güncel kalmasını zor hale getirmektedir.

Yöntemler

Bulguların sunumu ve öneriler

Tablo 1'de Çalışma Grubu'nun (Task Force) bulguları öneriler ve tanımlar sunulmaktadır. Tablo 2 de kullanılan kısaltmalar gösterilmektedir.

Literatür taraması ve kanıta dayalı tıp

Pubmed'de Pubmed MEDLINE (NLM) aramasında aşağıdaki arama terimleri kullanılarak makaleler tanımlanmıştır: (medullary carcinoma) OR (medullary throid cancer) OR (medullary thyroid carcinoma) OR (RET) OR (calcitonin). 10 Mart 2007'de 30095 makaleyi bulunmuştur. Aramayı “humans” ve “randomized controlled trials” veya “meta-analysis” (medullary carcinoma) OR (medullary thyroid cancer) OR (medullary thyroid carcinoma) olarak yapınca 12 makale ortaya çıkmış, bunların 8'i anlamlı bulunmuş ve gözden geçirilmiştir. Bu makalelere ilaveten, çok sayıda makale, kitap bölümleri, diğer kaynaklar ve ilk araştırmadan sonra hemen yayınlanan çalışmalar da temin edilmiştir. Yayınlanmış çalışmalar bu kılavuzda referanslı olarak kullanılmıştır.

Bulgular

[A] Giriş

MTC ilk olarak Alman literatüründe Jaquet tarafından “amiloidli malign guatr” olarak tanımlanmıştır (6). 1959 da Hazard ve ark. (7) kesin histolojik tanımlamayı bildirmişler, Williams ise MTC'nin nöral krestten köken alan kalsitonin (Ct) salgılayan tiroid parafoliküler C hücrelerinden geliştiğini bildirmiştir (8-10). Günümüzde MTC ABD'deki tüm tiroid kanserlerinin % 4'ünü oluşturmaktadır (11). MTC %2-25 oranında dünya çapında otozomal dominant kalıtsal hastalık olarak

görülürken kalanı sporadik tümör olarak görülür. (12-15). Kalıtsal MTC sendromları (multip endokrin neoplazi tip 2, MEN 2) 30000 bireyde birini etkiler (16,17) ve MEN 2A (Sipple Sendromu) ailesel MTC (FMTC), ve MEN 2B'den oluşur. MTC'nin hastalığa spesifik 10 yıllık sağkalımı yaklaşık % 75'dir (11). Kötü sonuçları öngören önemli prognostik faktörler, teşhis yaşı, primer tümörün yaygınlığı, nodal hastalık ve uzak metastazlardır (11,13,38-40). Güncel Amerikan Kanser Birleşik Komitesi'nin 6. TNM (tümör, nod, metastaz) sınıflandırma baskısı (41) Tablo 4'de gösterilmiştir. Daha önce kullanılan TNM sınıflandırma sisteminde evre I, II, III ve IV için 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %93, % 71 ve %21'dir (40). Maalesef erken evrede teşhis eğiliminde anlamlı artışı yoktur, hastaların hemen hemen yarısında evre III ve IV hastalık teşhis edilmektedir ve MTC hastalarında son birkaç on yılda anlamlı sağkalım artışı sağlanamamıştır (42,43).

[B] MEN 2 sendromlarında başlangıç tanısı ve prelinik hastalığın tedavisi

MEN 2 otozomal dominant herediter bir kanser sendromudur ve taşıyıcının yenidoğanında %50 oranında hastalığı edinme riski oluşturur. RET protoonkojeninde yanlış yön mutasyonlarının olması “fonksiyon kazanmaya” yol açar (44). MEN 2'nin üç alt klinik tipi de MTC varlığı ile karakterizedir.

[B1] MEN 2A'da Klinik belirtiler ve RET mutasyon sendromları (Tablo 5). MEN 2'nin en sık görülen klinik alt tipi tip 2A'dır. Hastalığın tipik başlangıcı hayatın üçüncü ya da dördüncü dekadıdır ve üç özellik ile karakterizedir: MTC, PHEO, ve PHPT. Gen taşıyıcılarının yaklaşık %90'i MTC olacaktır, fakat bu mutasyona bağlıdır (2). Tek taraflı veya bilateral PHEO oranı %57 kadar yüksektir, ve gen taşıyıcılarının %15-30'u PHPT olacaktır (2,40,45). MEN 2A/FMTC'li bazı ailelerde RET kodon 634'deki mutasyonlar kütanöz liken amiloidozis (CLA) nedenidir (47). Ailesel olgularda daha fazla sıklıkta olmak üzere Hirschsprung hastalığı olan vakaların %10-40'ında RET'de germ dizi mutasyonları olduğu bildirilmiştir (49,50). MEN 2A, MTC, PHEO, ve PHPT mevcudiyetinde, germ dizisi RET mutasyonu ile ilişkili olarak tanımlanır. MEN 2A'nın klasik özelliklerini taşıyan ama tanımlanabilir bir RET mutasyonu olmayan az sayıda aile vardır. MEN 2A'nın bir ya da iki klinik

özelliğini taşıyan bir hastada, MEN 2A tanısından emin olmak için ya bir RET mutasyonunu ya da kişinin birinci derece yakınlarında MEN2A'nın klinik özelliklerini tanımlamak gereklidir. Otozomal ailesel kalıtım paterni ya da RET mutasyonu yokluğunda, MEN 2A'nın en az iki klinik özelliği olduğu takdirde MEN 2A tanısı konabilir. Germ serisi RET mutasyonu varlığında ve herhangi bir klinik özellik yokluğunda, bu bireyin MEN 2A için klinik özellik taşıma riskinde olduğu ve uygun tıbbi tedavi görmesi gerekliliği ortaya çıkar.

[B2] *FMTC'de RET mutasyonlarının klinik belirti ve sendromları* FMTC'yi MEN2A'dan ayırt etmek ve tanımlamak çok güçtür. En katı tanım, aile fertlerinin hiçbirinde PHEO veya PHPT olmadığı MTC'nin çok nesil sonrasına aktarımıdır(26); Daha ılımlı bir tanım, MEN 2A'nın başka belirtisi olmayan dört aile bireyinde MTC'sinin olmasıdır. (46). Bu hastalığın ortaya çıkış yaşı MEN 2A hastalarına göre tipik olarak hayatın geç döneminde olur ve MTC penetransı düşüktür (53,54).

[B3] *MEN 2B 'de RET mutasyonlarının klinik belirtileri ve sendromları.* MEN 2B, MEN 2'nin en nadir ve agresif formudur, yaşamın erken döneminde MTC oluşur (55-59). Vakaların % 50 den çoğunda *de novo* germ dizi RET mutasyonları bulunur. (18,60). Hastalık evre ve diğer faktörleri bütünleştiren multivariye analizlerde, MEN 2B'nin yüksek mortalite oranının, tespit edilen tumor davranışından çok, hastalığın ortaya çıkışında daha ileri evrede olmasına bağlanır. (12,43,61,62). MEN 2A gibi MEN 2B de PHEO ile ilişkilidir. MEN 2B MEN 2A den PHPT yokluğuyla ve belirgin gelişim defektleri varlığıyla ayırdedilir. Bu tipik fenotipik özellikler kas iskelet anomalileri (marfanoid yapı, pes cavus, pectus excavatum, hiponi, proksimal kas güçsüzlüğü), dudak, dil anterolateral yüzeyi, ve konjonktiva nöromları, medüllalı korneal sinir lifleri, üriner ganglionöromlar ve malformasyonlar, barsak ganglionöromatozunu içerir. Kusma, dehidratasyon, büyüme gelişme geriliği ve muhtemel barsak tıkanıklığı sıklıkla başlangıç belirtileridir (58,65-69). Özetle, MEN 2B MTC varlığı marfanoid yapı, medüle korneal sinir lifleri, barsak ve ağız mukozaasının ganglionöromatozu ve RET germ dizisi mutasyonu ile ilişkili PHEO varlığı ile tanımlanır.

Tanımlanmış *RET* mutasyonu olmayan ama MEN 2B klasik özellikleri taşıyan aileler nadirdir. MEN 2B'nin bir ya da iki klinik özelliğini taşıyan bir hastada MEN 2B tanısından emin olmak için *RET* mutasyonunu ya da diğer bir birinci derece akrabada MEN2B klinik özellikleri tanımlamak gerekir. Otozomal dominant ailesel patern ya da *RET* mutasyon yokluğunda MEN 2B tanısı için MEN 2B'nin klasik klinik özelliklerinin olması gerekir. Bir çocukta *RET* germ dizisi mutasyonu varlığında tüm ya da bazı klinik özelliklerin yokluğunda, bu bireyin MEN 2B'nin klinik özelliklerini geliştirme riski taşıdığı söylenir ve uygun tıbbi tedavi gerekli olur.

[B4] *MTC hastalarında RET germ dizi testi (Şek. 1 ve 2, Tablo 6).*

RET germ dizi testi sporadik MTC olgularını kalıtsal olanlardan ayırmak için kullanılır (Şek. 2). Net *RET* mutasyonları belirli bir fenotip ve klinik seyir lehine işaret eder. Hastanın PHEO ve PHPT takip ve tedavisi de gerektirebileceği ve başka aile bireylerinde de MTC görülebileceğinden bu test önemlidir. *RET* mutasyon bilgisi profilaktik tiroidektomi kararı vermeye ve intraoperative paratiroid gland müdahalesine kılavuzluk edebilir (Tablo 6). MEN 2A ve MEN 2B hastalarının yaklaşık % 95'inde ve FMTC lerin yaklaşık % 88'inde tanımlanabilir bir *RET* mutasyonu vardır. (2). Ek olarak % 1-7 oranında sporadik vakalarda tanımlanabilir *RET* mutasyonları vardır (75,76), bunlara %2-9 civarında *de novo* germ dizi mutasyonu dahildir (19,77). *RET* mutasyonları daha çok multifokal hastalıklı bireylerde ve /veya genç yaştaki MTC hastalarında tanımlanabilir.

➤ ÖNERİ 1

Primer C hücre hiperplazi öykülü tüm hastalara, MTC veya MEN 2 olanlara *RET* germ dizisi yapılmalıdır. Öneri Derece A

➤ ÖNERİ 2

İntestinal ganglionöromatozlu hastaların ayırıcı tanısı MEN 2B'yi de içermeli, bununla birlikte anamnez, fizik muayene, aile öyküsü ve gangliyonöromatoz histolojisi *RET* germ dizisi testini gerektirebilir. Öneri Derece B

➤ ÖNERİ 3

MEN 2 veya FMTC ile bağıdaşır bir aile öyküsü olan ve sendromun otozomal dominant kalıtımı olan herkese *RET* testi yapılmalıdır. MEN 2B için bu hemen doğum sonrası yapılmalıdır . MEN 2A ve FMTC test 5 yaşından önce yapılmalıdır (Tablo 6). Öneri Derece A

➤ **ÖNERİ 4**

Lichen planus amyloidosis ya da üst orta sırtta kaşıntı, kodon 634 mutasyonuna işaret edebilir ve genetik testi zorunlu kılmaktadır. Öneri Derece C

➤ **ÖNERİ 5**

Test öncesi ve sonrası uzman genetik danışmanlık uzmanına veya diğerkalifiye yetkililere başvurulması *RET* testi olacak tüm hastalara önerilmelidir. Derece: C Öneri

[B5] Profilaktik tiroidektomi (Belgelenmiş RET mutasyonu olan ama normal tiroid muayenesi olan, şüpheli lenf nodları ya da ultrasonda (çekilmişse) >5mm tiroid nodülleri olmayan hastalarda ne zaman yapılmalı? (Şekil 1 and Tablo 6).

Palpabl MTC ile gelen MEN 2 hastalarında kür oranı düşüktür (78,79). MEN 2 hastalarında CCH veya erken MTC yi saptamak için biyokimyasal takip cerrahi kür oranını anlamlı olarak artırmıştır (79). Ancak hala duyarlılık ve özgüllük mükemmel değildir, çünkü cerrahi olan hastaların bazılarında *RET* mutasyonları yoktur, öte yandan diğerklerinde MTC reküransı oluşur (59,78). Profilaktik tiroidektomiye kılavuzluk etme amacıyla, MTC biyokimyasal takip yapmanın yerine, büyük ölçüde *RET* mutasyon durumu, mutasyon olan kodondaki MTC penetransı ve yaşınl bilinmesi kullanılır etmen olmuştur. (2,82,83). Maalesef doğumdan hemen sonra profilaktik tiroidektomi yapılsa bile metastatik MTC, tüm MEN 2B hastalarında kesinkes önlenabilir değildir (67). Yedinci MEN Uluslararası Çalışma Grubunda, agresif MTC riskine dayanan *RET* mutasyonları için sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur (2). ATA düzey D (ATA-D) mutasyonları MTC için en yüksek riski taşır. Bu mutasyonlar 883 ve 918 kodonlarını içerir ve erken başlangıç, yüksek metastaz riski ve hastalığa özgü mortalite ile ilişkilidir ATA düzey C (ATA-C) mutasyonları, daha düşük bir risk içerir ama agresif MTC riski yüksektir ve kodon 634'deki mutasyonları içerir. ATA düzey B (ATA-B) mutasyonları agresif MTC mutasyonları için düşük

risk taşır ve *RET* kodon 609,611,618,620, ve 630 mutasyonlarını içerir. ATA düzey A (ATA-A) mutasyonları en az yüksek riski taşır. Aynı yaştaki ATA-B mutasyon taşıyıcılarına kıyasla, 4 yaşın üstünde profilaktik tiroidektomiye giden bu hastaların daha düşük serum Ct düzeyleri, düşük tumor evreleri, daha yüksek biyokimyasal kür oranları vardır (80). Bu sınıflandırma sisteminin amacı profilaktik tiroidektomi yaşı belirlemeyi, fenotip öngörmeyi ve kimlerin PHEO için taranacağını tavsiye etmektir. (2). *RET* mutasyonları için profilaktik tiroidektomi zamanlamasını tayin için önerilen stratejilerde literatürde metastatik hastalık olduğu bildirilen en küçük çocuktaki sınır değerler, bazal± stimüle* serum Ct ölçümleri, yıllık boyun ultrasonografisi (USG), aile bireylerindeki MTC gelişme yaşı ve bu faktörlerin kombinasyonunu içermektedir (2,79,84,93). Profilaktik tiroidektomi için metastatik hastalık gelişmeden müdahale etmek teşvik edilmektedir çünkü bir kez metastatik olduğunda hastalar kür olamamaktadır (81,94).

➤ ÖNERİ 6

ATA-D mutasyonlu süt çocukları (MEN 2B) yaşamın ilk yılında tecrübeli bir tersiyer bakım ortamında mümkün olduğu kadar çabuk profilaktik total tiroidektomiye gitmelidir. Derece: B Öneri

➤ ÖNERİ 7

ATA-C mutasyonlu çocuklar (kodon 634) 5 yaşın öncesinde deneyimli bir tersiyer bakım ortamında profilaktik tiroidektomiye gitmelidir Derece: A Öneri

➤ ÖNERİ 8

ATA-A ve ATA-B *RET* mutasyonlu hastalarda, profilaktik total tiroidektomi normal yıllık bazal ± stimüle* serum Ct şartlarında, daha az agresif MTC aile öyküsünde ve aile tercihinde 5 yaşın ötesine ertelenebilir. Bütün bu özellikler yoksa cerrahi endikedir. Daha yüksek riskli mutasyonlarda (ATA-B), 5 yaş öncesinde diğer faktörlere bakmaksızın deneyimli bir tersiyer bakım ortamında tedaviyi düşünmek gerekir. Derece: B Öneri

[B6] *Aseptomatik kişilerde RET testi (Klinik olarak aseptomatik normal tiroid muayeneli kişilerin hangileri Ret testi olmalı ve neden?).*

İdeal olarak, ailede *RET* testi olacak kişi MEN 2 özelliklerini taşıyan birey olmalıdır. Bir ailede *RET* mutasyon germ dizisi tanımlandı mı genetik danışmanlık ve *RET* mutasyon analizi tüm birinci dereceden akrabalara önerilmelidir (96, 97). *RET* mutasyonundan etkilenmiş bireyin yenidoğanı % 50 oranında mutasyona sahip olacaktır. Akraba üyelerindeki ilave riskler bilinen mutasyon taşıyıcı ilişkisine bağlıdır. Ailedeki mutasyon varlığı veya yokluğu gelecekteki akrabanın sonraki tedavisinde son derece önemlidir, bazı uzmanlar testin sonucun doğrulanması için tekrarlanmasını kuvvetle önerir. Etkilenmiş bireylerin test için gelememeleri durumunda (ölüm ya da başka engeller) etkilenmiş akrabalarda neden olan *RET* varlığını belirlemek için etkilenmemiş bireylerde test önerilebilir; ancak, böyle bir testin sınırlılığı test edilecek bireyle konuşulmalıdır.

➤ ÖNERİ 9

Bir ailede *RET* germ dizisi mutasyonu tanımlandığında, *RET* mutasyon analizi tüm mutasyon taşıyıcısı olduğu bilinen birinci dereceden akrabalara önerilmelidir ve önerilen profilaktik tiroidektomi yaşından önce yapılmalıdır. Derece A Öneri

Hirschsprung hastalıklı bireylerde düşünülmelidir (46). Mutasyonlar genin tümüne yayılmış olsa da ve bazıları bu durumda tüm egzonların sekanslamasını tercih etse de Hirschsprung hastalığı için en önemli klinik karar, MEN 2 riskini gösterecek aktive olmuş egzon 10 mutasyonudur.

➤ ÖNERİ 10

Ret mutasyonları aktivasyonu için egzon 10'un test edilmesi Hirschsprung hastalığı olan bireylerde düşünülmelidir. Derece: A Öneri

[B7] *RET* testi metodolojileri (Tüm *RET* testleri aynı mı? Optimal test nasıl yapılabilir?).

GeneTest Rehberindeki laboratuvar araştırmasında MEN 2A, MEN 2B ve ailesel yada sporadik MTC için, *RET* DNA analizi yapan 38 laboratuvar tanımlanmıştır (98). Listelenen tüm laboratuvarlar mutasyon tanımlaması için seçilmiş hotspotlarda hedef mutasyon analizi birlikteliğinde veya yokluğunda direkt sekans analizini kullanmaktadırlar. Yaklaşımları az farklı olsa da, hemen hepsi egzon 10 ve 11'deki en sık mutasyona uğrayan 5 kodonu değerlendirmektedir. (C634R, C609, C611, C618, ve C620) (46).



ÖNERİ 11

RET'in MEN 2-spesifik egzonlarının analizi hem tek basamaklı hem de iki basamaklı yaklaşımda önerilen başlangıç testidir. Derece: A Öneri



ÖNERİ 12

MTC nedeni olan mutasyonları tanımlamak için *RET*'in tüm kodon bölgesini sekanslamak başlangıç testi olarak önerilmez (Derece: E Öneri). Ancak, klinik MEN 2 koşulları varlığında ve fenotip ile genotip arasında tutarsızlık durumunda önerilen metod negatifse bu test yapılmalıdır. Derece: B Öneri



ÖNERİ 13

MEN 2B hastalarının testleri neredeyse bütün hastalarda görülen M918T (egzon 16) ve A883 (egzon 15) mutasyonları tespiti analizlerini içermelidir. Derece: A Öneri



ÖNERİ 14

MEN 2B Klinik koşullarında ve M918T, A883F mutasyonları negatifliğinde, *RET*'in tüm kodlama bölgesinde sekanslama yapılmalıdır. Derece: B Öneri



ÖNERİ 15

Kodon 804 mutasyonları ile ve de *RET*'in ikinci varyantı ile ilişkili MEN 2B fenotipi aydınlatılıncaya kadar, bu hastalar ve mutasyon taşıyıcıları, tipik MEN 2B *RET* nedeni olan mutasyonlar ile aynı şekilde tedavi edilmelidir. Derece C: Öneri

[B8] Genetik testler: potansiyel olarak etkilenmiş bireylerin mahremiyeti veya bildirilmesi Tarasoffet ve ark. California Üniversitesi Mütevelli Heyeti Hasta-hekim ilişkisinde üçüncü kişilerin bilgilendirmesi görevini öngörülebilir “zararı önlemek amacıyla hareket etme vazifesi” olarak tanımlamışlardır (102,102a). Ancak 2006’da sadece üç vaka genetik bilginin açıklanması bakımından mahkemeye getirilmiştir. Bunların ikisi hem uyarma görevi hem de mahremiyete riayet etmekte ve kanser predispozisyon sendromları için spesifiktir (102a,103-105). *Pate v Threlkel* ‘in vakasında (104), bir FMTC olgusundaki uyarı görevi davası New Jersey’de görülmüştür, burada bir hekimin uyarma görevini yapabileceği, ama hastadan yakınlarının risk altında olduğundan dolayı

uyarımı hastanın yapmasını istemesi ve risk altındaki hastaları hekimin araştırmasının hekime büyük yük yüklediğı sonucuna varmıştır." Ancak, *Safer v the Estate of Pack olgusunda* (105), "ailevi polipozis" sendromundaki bir aileyi uyarma görevi davasında genetik aktarılabılır bir hastalıkta hekimin uyarma görevinde ne kanuni ne başka bir engel olmadığı sonucuna varılmıştır. Ön görülebilirlik bakımından, buradaki genetik tehdidin tipi, enfeksiyon tehlikesi, bulaşma veya fiziksel zarar tehdidi arasında bir fark yoktur. " Dolayısıyla, bu iki vakada iki farklı yargılamada, kanunun farklı yönlerde görüş bildirdiğı görölmektedir. Klinik pratiğın yerleşmiş mesleki kılavuzlar olarak şu andaki kabul edilen standartları son derece çeşitlidir ve her olgunun ayrı yorumunu sağlar. Bu kılavuzlar hastanın doktoru ile yakınları arasındaki doğrudan iletişimi yasaklamaktan, hastanın rızası olmaksızın bazı özel durumlarda doğrudan iletişime geçmeye izin vermeye kadarki durumları kapsamaktadır. Amerikan Tıp Derneğı ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneğı kılavuzları genetik testlerin istisnasız mahremiyetininin şart olduğunu risk altındaki akrabaların uyarılmasının hastanın ahlaki zorunluluğı olduğunu doktorun zorunluluğunun ise sadece hastaya karşı olduğunu dikkate alır (106,107). Ancak birçok kılavuz, açıklanan bilgi, ciddi zararı önleyecekse, zararı önleyecek başka alternatif yoksa, sadece uygun ve yeterli bilgiyi verecek önlemler alındıysa, rıza alınmadığı durumlarda, hastanın rızası olmadan risk altındaki bireylerin sonuçlarının açıklanmasına izin verir. Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan İnsan Genetiğı Derneğı ve Ulusal İnsan Genomu Araştırma Enstitüsü ve diğeri birçok ulusal ve uluslararası gruplar bu görüşü benimsemiştir(108). Bütün bu fikirleri harmanlayarak, kılavuzlar ve olgu kanunu, Sağlık Sigortası Taşınabilirlik ve Sorumluluk Yasası düzenlemeleri ile genetik risk altındaki bireyleri bilgilendirmek veya uyarmak için ortaya çıkmıştır(109-111).

➤ ÖNERİ 16

Uyarı görevi, yetkin hasta tarafından (veya kanuni vasi vasıtasıyla) ideal olarak genetik danışmanlık kapsamında aile fertlerinde kalıtsal *RET* mutasyon riski olduğunu anlatmak için yerine getirilmelidir. Uyarıya hastalığın ciddiyeti ve mevcut tedavi ve önlem şekilleri dahil olmalıdır. Hastanın bu uyarımı potansiyel etkilenecek aile bireylerine yapması kuvvetle önerilir, bu bireylere

genetik danışmanlık fırsatı ve testler sağlanmalıdır. Ancak, hekim mahrem genetik veya tıbbi bilgiyi hastanın izni olmadan açıklamamalıdır. Bir hasta risk altındaki akrabalarını uyarmayı veya kanunen bağlı kişilere testlerin sağlanmasını reddediyorsa, hekim yerel tıbbi etik komiteyi ve/veya kanuni sistemi devreye sokabilir Derece: C Öneri

[B9] RET mutasyon taşıyıcılarının üreme seçenekleri

MEN 2 bireyler için hem preimplantasyon hem de prenatal testler mevcuttur (112-115). Bu test opsiyonları fetal ya da embriyonik testler öncesi ailesel *RET* mutasyonu tanımlamasına dayanır. Prenatal testler koryonik villus örnekleme veya amniyosentezle sırasıyla ile ilk veya ikinci trimestirde yapılabilir. Preimplantasyon genetik teşhisi (PGD) bir in vitro fertilizasyon tekniğidir, tek bir *RET* bölgesi için bir embriyonik hücreyi test eder. Etkilenmemiş embriyolar uterusu aktarılır. Dolayısıyla *RET* mutasyonu olmayan embriyolar implante edildiğinden PGD ile hastalık aileden uzaklaştırılır. PGD'nin erişkin başlangıçlı hastalığındaki rolü tartışmalıdır; genel olarak yüksek morbidite ve mortaliteli anlamlı kanser riski olan erken yaş başlangıçlı sendromlar için önerilir. Ortalama 30 yaş altı başlangıçlı ATA B-D düzeyi mutasyonları (63) (ve MEN 2B'de hayatın ilk aylarında bildirilen metastatik MTC'lerde), MEN 2'li ve bilinen *RET* mutasyonlu MTC için hayat boyu riski >%90, PHEO için % 57 kadar riski olanlarda PGD seçenek olabilir (114,115). Bir çift prenatal veya preimplant teşhis istemeyebilir, o zaman klinisyen *Meier v Malloy* davasına binayen aile ilgilenirse böyle seçeneklerin olduğunu bildirerek minimum uyarı görevini yapmalıdır (103,115).

➤ **ÖNERİ 17**

Prenatal veya preimplantasyon seçenekleri konusunda danışmanlık çocuk doğurma yaşında tüm *RET* mutasyon taşıyıcıları için düşünülmelidir. Derece: C Öneri

[B10] *MTC hastalarında ve ailelerinde Ret mutasyon-negatif kalıtsal hastalık olasılığı (RET negatif MTC hastalarına/ailelerine kalıtsal hastalık ihtimali hakkında nasıl tavsiyelerde bulunulabilir?).*

Sporadik MTC'li hastalarda ünifokal hastalık olma, hastalığın geç başlama ve CCH yokluğu ihtimali vardır. (116-121). Belirgin sporadik MTC'li bir bireyin % 1-7 oranında *RET* mutasyonu olacaktır (2,75,76,122-124). MEN 2A ve MEN 2B bireylerinde %95 *RET* mutasyonu, ve FMTC bireylerinde % 88 ihtimali olduğunu varsayılırsa ve *RET* mutasyonu tanımlanamazsa görünür şekilde herediter sporadik MTC olma ihtimali <%1'dir (2). Dolayısıyla, MEN 2 özellikleri için hastaya veya aileye ek test yapmak gerekli değildir. Ancak, *RET* mutasyonu olmayan MEN 2A veya 2B veya FMTC klinik kriterlerine sahip olan nadir ailelerde hastalığı olan bireyin birinci dereceden akrabalarının ailevi herediter sendromu olma olasılığı % 50'dir.

➤ **ÖNERİ 18**

MEN 2A ve MEN 2B veya FMTC kriterlerini tutturana bir ailede *RET* onkojeninin tüm bölgesi negatif sekanslanmasına rağmen, risk altındaki akrabalar MTC için (boyun USG, bazal ± stimüle* Ct ölçümü), PHPT ile ilişkili olarak (albuminle-düzeltilmiş kalsiyum veya iyonize kalsiyum) ve/veya PHEO ile ilişkili olarak (serbest plazma metanefrinleri ve normetanefrinleri, ya da 24-saatlik idrar metanefrinleri ve normetanefrinleri) aile fenotipine göre periyodik olarak taranmalıdır. Tarama 1-3 yıllık periyodlarla en az 50 yaşına veya ailedeki hastalık başlangıç yaşından 20 yıl sonraya kadar hangisi daha geç ise devam etmelidir. Derece: C Öneri

[B11] *RET mutasyon pozitif asemptomatik MTC, PHPT, ve PHEO hastalarının preoperative testi. Klinik olarak asemptomatik normal tiroid fizik muayenesi ve belgelenmiş RET mutasyonu olan hastalarda (şekil 1) preoperatif MTC (Ct ve servikal US, Tablo 6) PHPT ve PHEO testlerinin rolü nelerdir?*

Böyle hastalarda, klinik bakımı etkileyecek primer konular, bu hastalarda metastatik MTC, PHPT ve/veya PHEO olabileceğidir. Beş yaş altındaki en küçük MEN 2A'lı çocukta metastatik MTC

olma riski çok düşüktür (84), ama MEN 2B açısından 1 yaş altında opere edilen çocuklarda bu konuda daha az veri vardır (55,58,67-70,96,125,126). Dolayısıyla MEN 2A ve FMTC li 5 yaş altı çocuklarda Ct veya US testlerinin değeri tam tespit edilememiştir. Alternatif olarak, postoperatif verileri içeren yayınlanmış MEN 2B olgularında, bir yaşa kadar opere edilmiş çocukların yaklaşık yarısında persistant hastalık gösterilmiştir.

➤ **ÖNERİ 19**

Beş yaş öncesi profilaktik tiroidektomiye gidecek MEN 2A veya FMTC'li çocuklarda 3 yaş sonrasında iseler preoperatif Ct ve servikal US değerlendirmesi yapılabilirken, 5 yaş sonrasında metastatik MTC olasılığı nedeniyle, klinik tedaviyi değiştirebileceğinden bu değerlendirmeler kesin gereklidir. Üç yaş altında çocuklarda özellikle yaşamın ilk 6 ayında Ct değerleri yorumlanırken dikkat edilmelidir. Derece: B Öneri

➤ **ÖNERİ 20**

Altı aydan önce profilaktik tiroidektomiye gidecek MEN 2B'li çocuklarda preoperatif Ct değerlendirmesi yapılabilir ama daha büyüklerde kesin yapılmalıdır. MEN 2B çocuklarda servikal US mümkün olduğu kadar çabuk yapılmalıdır. Metastatik MTC ihtimali olduğundan ve test sonuçları klinik tedaviyi değiştireceğinden bu testler önerilir. Özellikle yaşamın ilk altı ayında olmak üzere üç yaş altında Ct değerleri yorumlanırken dikkat edilmelidir Derece: B Öneri

➤ **ÖNERİ 21**

MEN 2A/FMTC çocuklarda 5 yaşın üstüne profilaktik tiroidektomi geciktirilmesine karar verildiğinde :

- A. Beş yaşa kadar bazal serum Ct testi ve servikal USG yıllık olarak, Derece B Öneri
- B. Bu hastalarda Ct stimülasyon* testinin rolü daha az kesindir ama yapılabilir, Derece: C Öneri

MEN 2 de çocukluk PHEO'su nadirdir (127-129). MEN 2 PHEO'larının pek çoğu intra-adrenal ve benignedir (63). PHEO için yıllık taramanın kodon 918, 634 ve 630'daki RET mutasyonları için 10

yaşında, kalanlar için 20 yaşında olması gerektiği sonucuna varmışlardır. Veriler doğru PHEO tarama yaklaşımının plazma veya idrar fraksiyone metanefrinler için ölçümler yapılması olduğunu düşündürmektedir (130). Anormal metabolik tarama yokluğunda PHEO için periyodik abdominal görüntüleme konusunda konsensus yoktur (2).

➤ ÖNERİ 22

PHEO için abdominal görüntüleme taraması, semptomların yokluğunda veya tümör düşündüren biyokimyasal veri yokluğunda, acil PHEO ekarte etme gereksinimi dışında önerilmez. Derece D Öneri

➤ ÖNERİ 23

Katekolamin fazlası ile uyumlu bulgu ve belirtiler veya adrenal kitle PHEO için biyokimyasal test gerektirir. Derece B Öneri

➤ ÖNERİ 24

PHEO düşündürecek semptomların veya adrenal kitlenin yokluğunda, 8 yaşa kadar MEN 2B ile ilişkili ve kodon 630 ve 634'deki *RET* mutasyon taşıyıcılarında, 20 yaşa kadar diğer MEN 2A *RET* mutasyonlarında sürveyans (preoperative testler dahil) yıllık plazma serbest metanefrinleri ve normetanefrinleri ya da metanefrin ve normetanefrinler için 24 saatlik idrar toplanmasını içerir. Sadece FMTC ile ilişkili *RET* mutasyonlu hastalar en az 20 yaşından sonra periyodik olarak taranmalıdır (Tablo 5). Genotip-fenotip ayrımı için Derece B Öneri ve test sıklığı için Derece: C Öneri

➤ ÖNERİ 25

Anneye ve fetüse yüksek risk olduğundan, MEN 2 ile ilişkili *RET* mutasyonlu kadınlarda hamilelik öncesi veya planlanmamış hamilelikte derhal biyokimyasal PHEO taraması yapılmalıdır. Derece: B Öneri

Çocukluk PHPT'si (131-134) MEN 2'de nadirdir. PHPT'den etkilenen MEN 2A hastalarının olduğu iki büyük çalışmada ortalama yaş 38'dir (133,134).

➤ ÖNERİ 26

PHPT için sürveyans, kodon 630 ve 634'deki *RET* mutasyon taşıyıcılarında 8 yaşa kadar, diğer MEN 2A *RET* mutasyonlarında 20 yaşa kadar, sadece FMTC ile ilişkili *RET* mutasyonlarında 20 yaştan başlamak üzere periyodik olarak albüminle düzeltilmiş kalsiyum veya iyonize serum kalsiyum ölçümlerini içermelidir (serum intakt-paratiroid hormon [PTH] ile birlikte veya değil) (tablo 5). Derece: Genotip-fenotip ayrımı için B Öneri ve Test sıklığı için C Öneri

[B12] Ct tetkik bozukluğu nedenleri.

Doğru ve tutarlı serum Ct ölçümleri MTC hastalarının değerlendirme ve uzun dönem takiplerinde kritik öneme haizdir. Son on yılda, Ct için ticari ölçüm yöntemleri monomerik Ct için hayli spesifik olan en yeni iki bölgesi, iki basamaklı kemilüminesan imünometrik ölçümlere (ICMAs) doğru gelişmiştir. İki bölgesi Ct-ICMAs, ile çapraz reaksiyon veya prokalsitonine bağlı sonuç değişiklikleri, bağlı peptidler; hiperparairoidizm (135); hamilelik veya süt verme (136-138); enflamasyon, enfeksiyon, veya sepsis (139-141); bilirubin; hemoliz veya hemoglobin; ve lipemi gibi etmenlere bağlı değişiklikler minimum düzeyde kalır (142-144). Bazal ve pentagastrin ile stimüle Ct düzeylerinde hafif yükseklikler CCH ile (145), otoimün tiroidit (146,147), kronik renal yetmezlik (142,148,149), ve mastositoz ile (150-153) görülebilir. Ct testinin normal üst değerine kıyasla, bu yükselmeler bir kaç kat olur, bazen 10 kat olabilir (148). Ct düzeylerinde minimal değişiklikler hipergastrinemili sağlıklı bireylerde olabilir. (154). "hook effect" iki bölgesi iki basamaklı monoclonal tetkiklerde daha az olur, ama büyük çapta yayılmış hastalarda düşük Ct düzeylerinin yorumu bir sorun olarak kalmaktadır (155). Heterofil antikorların (hayvan antikorlarını bağlayan insan antikorları) yalancı olarak yüksek Ct düzeylerine (nadiren yalancı düşük) neden olduğu bildirilmiştir (156-158). Ct salgılayan nontiroid nöroendokrin tümörler önbarsakta (159), pankreatik tümörlerde (160,161), insulinomada (162), glukagonomada (163), VIPomada (164,165), karsinoidde (166), prostatta (167), küçük hücreli akciğer karsinomunda (159), ve nöroendokrin diferansiyasyonlu büyük hücreli akciğer karsinomunda (168)

tanımlanmıştır. Bu tümörlerin Ct stimülasyon testi ile Ct sekresyonunu artırmaması ve MTC'ye oranla gram başına daha düşük Ct salgılaması tanısalsal olarak yardımcı olan iki özelliğdir.

➤ ÖNERİ 27

Minimal veya hafif serum Ct yükselmelerinin CCH, böbrek yetmezliğı, ve otoimmün tiroidit gibi klinik durumlarda olabileceğı akılda tutulmalıdır. Yüksek Ct düzeyleri nontiroidal nöroendokrin neoplazilerden ve heterofilik antikorlardan kaynaklanabilir. Yalancı düşük Ct düzeyleri heterofilik antikorlar varlığında ve "hook effect" görülebilir. Derece: B Öneri

[B13] Yaş ve cinsiyetin normal Ct düzeylerine etkisi

Ticari olarak mevcut tetkiklerin fark edilebilir değışkenliğı belirli bireyin zaman içinde aynı tetkik ile değeriendirilmesini gerektirir (142). Laboratuvarlar kullanılan tetkiki ve metodoloji değışikliklerini bildirmelidir. Eğer metod değışiyorsa optimum Ct düzeyleri için baz düzey değeri saptamak için hem yeni hem de önceki metod kullanılarak ölçülmelidir. Ancak bir hastada, Ct düzeylerinde açıklanamayan bir değışiklik olursa, potansiyel neden olarak laboratuvar metodu değışikliğı düşünülebilir. Referans aralıkları muhtemelen erkekte daha fazla C hücreleri olması nedeniyle erkekte kadına göre yüksektir (142,144,169, 170). Ct düzeyleri, yaş, vücut kütle endeksi ve sigara içme arasında zayıf bağıntı bildirilmiştir (142). Az sayıda çalışmada yemeklere cevaben Ct düzeyinin artabileceğı bildirilmiştir, ancak diğeri çalışmalarda herhangi bir etki bulunmamıştır (171-175).

➤ ÖNERİ 28

Optimum olarak, bir bireye zaman içinde aynı Ct tetkikini yapmak gerekir. Eğer tetkik metodu değıştirilecekse, mümkünse her iki tetkik metodu için kan örnekleri alınmalı ve temel değeri tespit edilmelidir. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 29

Laboratuvarlar klinisyenlere Ct ölçümünde kullanılan metodu, değışiklik yapılrsa metod değışikliğini bildirmelidir. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 30

Intakt tiroid glandı koşullarında, Ct değerleri en azından erişkinlerde cinsiyete spesifik referans aralıklarında yorumlanmalıdır. Derece B Öneri

Küçük çocuklardaki yaşa spesifik Ct düzeyleri hakkında az veri vardır. Önceki çalışmalarda özellikle hayatın ilk haftasında, düşük doğum ağırlıklı ve premature bebeklerde Ct konsantrasyonlarının yüksek olduğu düşüncesi vardır (144). Önceki ve şimdi mevcut olmayan iki merkezli immünometrik bir tetkikte çocuklarda (1.3 ± 2.7 pg/mL) ve erişkinlerde (0.9 ± 2.5 pg/mL) ortalama Ct değerlerinde fark olmadığı ve çocukların yarısından fazlasında Ct düzeylerinin <0.2 pg/mL olduğu bildirilmiştir (143). Anlamlı cinsiyet farkı gözlenmemiştir (143). İki bölgeli immünometrik tetkik kullanarak yaşı < 3 olan çocuklarda analiz yapılan az sayıda örnekleme vardır. Advantage sistemi kullanıldığında (Nichols Institute Diagnostics), Basuyau ve ark. (144) 6 aylıktan küçüklerde <40 ng/L and 6 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda <15 ng/L ve 3 yaşın üstünde büyüklerden ayırdedilemeyen referans aralığı önermişlerdir. Serilerindeki en yüksek değer 4.5 aylık çocukta 75 ng/L olup, bir ay sonraki değer 32.4ng/L olmuştur (144).

➤ ÖNERİ 31

Yaşı <3 olan çocuklarda normal serum düzeylerine dair sınırlı veri olduğundan ve değerlerin erişkininkinden yüksek olabileceğinden küçük çocuklarda bu değerleri yorumlamada dikkat sarfedilmelidir. Derece B Öneri

[B14] En küçük MEN 2B'li hastada cerrahi (Şek. 1).

En küçük MEN 2B hastası 1 yaşın altındadır. MTC başlangıç yaşı MEN 2B'de MEN 2A' ya ve FMTC'ye göre çok daha erkendir (60,63). MTC odakları süt çocukluğunda mevcut olabilir ve erken çocukluk döneminde nodal metastazlar belirgin olabilir. (59,60,64,65,67,78). Bu nedenlerden

dolayı, riskli bebeklerde genetik testin doğumdan sonra derhal yapılması (Tablo 6), ve MEN 2B *RET* pozitif olanlarda mümkünse yaşamın ilk yılında tiroidektominin geciktirilmeden yapılması önerilmektedir (Tablo 6, Şek. 1). Ancak not edilmesi gereken MEN 2B'nin nadir oluşu ve hayatın çok daha geç dönemlerinde % 50 den fazla *de novo RET* germ dizisi mutasyonları görüldüğünden bu fırsatın ender olduğudur (18,60). Tiroid veya paratiroid cerrahisi olan çocuklarda erişkinlere göre komplikasyon oranları yüksektir. Bu oran yüksek hacimli cerrahlar tarafından yapılan cerrahilerde ise minimuma inmektedir (95). Burada üzerinde durulması gereken en önemli nokta, süt çocuklarını ameliyat eden cerrahlar deneyimli olmalı, küçük çocuklardaki reküran larengeal sinire ve paratiroid glanda aşına olması gerektiğidir. Süt çocuklarında paratiroidler çok küçük ve ışık geçirgendir. Hipoparatiroidizmden sakınmak için glandları iyi tanımlamak ve manipüle etmek çok önemlidir. Nodal metastazlar erkenden mevcut olabilir, titiz santral boyun diseksiyonu, paratiroid glandların alınmasını ve ototransplantasyonunu gerektirebilir, bu nedenle bu konuda cerrahın uzmanlığının olması gerekir. Yüksek Ct düzeyleri MTC varlığını düşündürebilir, daha yüksek düzeyler de metastaz ile uyumludur (94), bir yaşından küçük MEN 2B çocuklarda preoperatif Ct'nin, diğer biyokimyasal veya görüntüleme testlerinin rolü, yorumlanması ve değeri konusu açık değildir, çünkü yayınlanmış veriler geniş çapta daha ileri yaştaki tiroidektomi öncesi yüksek Ct seviyeli MEN 2B çocuklarını tanımlamaktadır (58-60,64,176). Bazıları profilaktik en küçük MEN 2B çocuklarında (12,58,59,64) santral boyun diseksiyonunu önermişse de (lateral boyun diseksiyonu ile birlikte veya değil) bunun kanıtlanmamış faydaları ile riskler ve hipoparatiroidizm sıkıntısı arasında dengeler gözönüne alınmalıdır.

➤ ÖNERİ 32

Yaşamın ilk yılında profilaktik tiroidektomi olacak MEN 2B hastaları deneyimli bir tersiyer bakım ortamında bu ameliyatı olmalı ve paratiroid fonksiyonunun korunması en büyük öncelik olmalıdır.

Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 33

Lenf nodu metastazı veya boyutu 5 mm'den büyük tiroid nodüllerinin (herhangi bir yaşta) klinik ve radyolojik kanıt olmadığı sürece, ya da bir 6 > aylık bir çocukta serum bazal serum Ct > 40 pg / mL olmazsa profilaktik VI. düzey santral boyun kompartmanı diseksiyonu yaşamın ilk yılında profilaktik tiroidektomi olmuş MEN 2 B hastalarında gerekli olmayabilir. Yukardakiler mevcutsa bu durum ileri tetkik ve tedavi gerektiren daha kapsamlı hastalık düşündürmektedir (bakınız Şekil. 1). Derece E Öneri

[B15] *En küçük MEN 2A veya FMTC hastalar için cerrahi (Fig. 1).*

En küçük MEN 2A ve FMTC hastaları 3-5 yaşındadır. Normal *tiroid* muayenesi koşullarında, metastaz veya PHPT oranları çok düşük olduğundan bu çocukların Ct, kalsiyum ölçümleri veya boyun ultrasonundan sağlayacakları yarar belli değildir. Hala bazı klinisyenler, preoperative bazal serum Ct elde etmeyi yeğlerler. Bazal Ct seviyesi 40 pg / mL'den düşük ise lenf nodu metastazı bulunması olası değildir (80,94,177). Bir tiroid US > 5 mm boyutta bir nodül olarak ortaya koyarsa, veya bazal Ct düzeyi 40 pg/mL üstündeyse (bu yaş grubunda pek ihtimal olmayan) lenf nod metastaz riski daha yüksektir (94) ve müdahale öncesi ileri değerlendirme gereklidir (bakınız şekil 1). Hipoparatiroidizmi önlemek için ameliyat sırasında tüm çabalar sarfedilmelidir.

➤ **ÖNERİ 34**

İlk 3-5 yıl içinde profilaktik tiroidektomiye giden MEN 2A veya FMTC hastalar bu ameliyatı deneyimli bir tersiyer bakım ortamında olmalı, paratiroidin ve rekürren laryegeal sinirin korunmasına büyük öncelik verilmelidir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 35**

Herhangi bir yaşta lenf nodu metastazı veya boyutu >5 mm tiroid nodüllerine klinik ve radyolojik kanıt olmadıkça yada bazal serum Ct > 40 pg / mL olmadıkça, ilk 3-5 yıl içinde profilaktik tiroidektomi geçiren MEN 2A veya FMTC hastalarda profilaktik düzey VI kompartman diseksiyonu yapılamamalıdır (bakınız Şek. 1). Derece E Öneri

➤ **ÖNERİ 36**

MEN 2A veya FMTC’de, herhangi bir yaşta klinik ya da radyolojik olarak lenf nodu metastazı veya > 5mm tiroid nodülü kanıtı veya 6 aylıktan ileri yaşta serum bazal serum Ct > 40 pg/ mL olması daha ileri değerlendirme ve tedavi gerektiren ilerlemiş hastalık ihtimalini düşündürür. Derece B Öneri

[B16] Daha ileri yaşta RET mutasyon-pozitif hastalarda MTC değerlendirmesi için preoperatif görüntüleme ve biyokimyasal testler (Şek. 1)

Daha ileri yaşta asemptomatik MEN 2A ve FMTC hastalarda bu cutoff > 5 yaşında iken MEN 2B için bu cutoff >1 yaştır. Bu cut-off üzerinde, MTC zaten gelişmiş olabilir ayrıca metastaz olasılığında da bir artış olasılığı vardır. Bu hastalarda, değerlendirme, fizik muayene, serum Ct ve boyun US içermelidir. Boyun US, tiroid yanı sıra süperior mediasten, santral boyun lenf düğümleri ve lateral boyun kompartmanlarını değerlendirmelidir. Deneyimli ellerdeki ultrasonlar erişkinlerde özellikle lateral boyunda servikal metastaz tespitinde yüksek duyarlılığa sahip iken çocukluk MTC deneyimleri daha sınırlıdır. MTC’de, metastazlar ilk olarak servikal lenf düğümlerinedir. Servikal lenf nod metastazları ve de ekstra-tiroidal yayılım uzak metastazın habercisidir. Bazal serum Ct de uzak metastazı gösterebilir (94).

➤ **ÖNERİ 37**

Asemptomatik MEN 2A ve > 5 yaşında FMTC olan hastalarda da ve asemptomatik > 1 yaşında MEN 2B olan hastalarda ameliyat öncesi bazal serum Ct ve boyun ultrasonografisi yapılmalıdır. Derece B Öneri

➤ **ÖNERİ 38**

Eğer Yaşı > 5 olan asemptomatik MEN 2A ve FMTC ve yaşı >1 olan MEN 2B hastalarında cerrahi öncesi bazal serum düzeyi Ct >40 pg/mL, ultrasonda >5mm tiroid nodulleri veya şüpheli lenf nodları var ise ileri değerlendirme ve daha kapsamlı cerrahi gereklidir. Derece B Öneri

[B17] Servikal lenf nodu tutulumu olmayan normal veya minimal yüksek Ct düzeyleri olan daha ileri yaştaki MEN 2B hastalar için cerrahi (Şek. 1).

Yaş>1, tiroid nodülleri <5mm olan, US'de servikal lenf düğümleri normal görünen serum Ct düzeyi <40pg/mL olan MEN 2B hastası tanımlanması alışıldık bir durum değildir. Çoğu MEN 2B hastası hayatlarının ileriki dönemlerinde belirgin yüksek Ct düzeyleri ve görünür lenf nod metastazları ile teşhis edilirler (58, 59, 64, 176, 179). En son iki seride MEN 2B hastalarının ortalama teşhis yaşının 13-14 olduğu bildirilmektedir (70,180).

➤ **ÖNERİ 39**

Ultrasonda tüm tiroid nodülleri <5 mm olan, serum Ct düzeyi <40 pg/mL olan, yaşı >1 bir MEN 2B hastasında total tiroidektomi önerilir. Derece A Öneri

➤ **ÖNERİ 40**

Ultrasonda tüm tiroid nodülleri <5 mm olan, serum Ct düzeyi <40 pg/mL olan yaşı >1 bir MEN 2B hastasında profilaktik lenf nod diseksiyonu kararına verecek yeterli veri yoktur. Uzman kararına dayanarak eğer bu bölgelerde klinik veya radyolojik kanıtlanmış metastaz yoksa- lateral boyun kompartmanı diseksiyonu olmadan profilaktik santral boyun diseksiyonu (bunun en azından inferior paratiroid glandların ototransplantasyonunu gerektireceğini tanımlayarak) yapılmasının lehinde görüş bildirmiştir. Derece C Öneri

[B18] İleri yaştaki MEN 2A veya FMTC hastasında servikal nodu tutulumu olmaksızın normal veya minimal yüksek Ct düzeyleri durumundaki cerrahi (Fig. 1).

Boyun US'de tüm tiroid nodüllerinin boyutu <5 mm, ve serum Ct seviyesi <40 pg / mL olan yaş > 5 bir MEN 2A veya FMTC hastasında profilaktik tiroidektomi endikedir. Ancak, bazal serum Ct düzeyi <40 pg/ mL olduğunda nodal metastaz olası değildir, dolayısıyla profilaktik lenf nodu diseksiyonunu zorlamak için hiçbir kanıt yoktur (80, 94, 178). Lenf nodu tutulumu 11 yaş altında (% 3) nadir olup, mevcut olduğunda bu nodların rezeksiyonu, bu hastaların sadece üçte birinde uzun süreli biyokimyasal remisyon sağlayabilirken, santral boyun diseksiyonu uygulanan tüm

çocukların % 6'sı hipoparatiroidi görülmüştür (81). Tiroidektomi sırasında tüm tiroid dokusunun, Zuckerlandl tüberkülü, piramidal lob ve superior pol dokusu dahil olmak üzere alınması gerekir. Bazal Ct seviyesi 40 pg>/ mL ise lenf nodu metastaz riski yüksek olduğundan ileri değerlendirme endikedir (bakınız Şek. 1).

➤ **ÖNERİ 41**

Beş yaşından büyük serum düzeyi < Ct 40 pg / mL, boyun USG'de tüm tiroid nodülleri boyutları <5 mm bir MEN 2A veya FMTC hastasında bir total tiroidektomi önerilir. Bunun ne zaman yapılacağı ATA risk düzeyine dayanmaktadır. (Tablo 5 ve 6). Derece B Öneri

➤ **ÖNERİ 42**

Beş yaşından büyük serum düzeyi < Ct 40 pg / mL, boyun USG'de tüm tiroid nodülleri boyutları <5 mm bir MEN 2A veya FMTC hastasında profilaktik lenf nod diseksiyonu önerilmez. Derece E Öneri

[B19] Görüntüleme veya serum Ct seviyesine göre metastaz şüphesi olan RET mutasyonu pozitif hastalar için tanısal testler.

➤ **ÖNERİ 43**

Tiroid nodülü> 5mm veya serum Ct seviyesi >40 pg / mL olanlar da dahil olmak üzere klinik ya da radyolojik bulguları metastatik MTC için şüpheli olan RET onkogen mutasyonu olan hastalarda, şekil 2 de belirtildiği üzere ileri değerlendirme yapılmalıdır. Derece B Öneri

[B20] Rezeke veya ameliyat sırasında devaskülarize edilen normal paratiroid bezleri için yaklaşım.

Normal paratiroid bezleri tiroidektomi veya santral boyun lenf nodu diseksiyonu işlemleri müdahalesi sırasında yanlışlıkla alınabilir veya devaskülarize olabilir. Tüm durumlarda, ameliyatı yapan cerrah, özellikle çocuklarda, paratiroid gland lokalizasyonunda deneyimli ve paratiroid ototransplantasyonu ile ilgili uzmanlığa sahip olmalıdır. Normal paratiroid dokusu mümkün olduğunca ya yeterli in situ vasküler pedikül üzerinde, eğer bu mümkün değilse boyuna ya da ön

kola transplante edilerek hastada bırakılmalıdır (181). Nakledilen doku lokalizasyonu, mevcut *RET* mutasyonu türüne göre belirlenir. PHPT için kuvvetli aile öyküsü, ya da PHPT için önemli düzeyde risk ile ilişkili bir *RET* mutasyonu (Tablo 5) olan hastalarda aktarılan paratiroid dokusunun yeri önkol olmalıdır. Hastada MEN 2B, FMTC veya PHPT riski düşük olan bir mutasyon varsa (Tablo 5) greft sternokleidomastoid kasına yerleştirilebilir.

➤ **ÖNERİ 44**

MEN 2B veya FMTC hastalarından alınan devaskularize normal paratiroid glandlar boyundaki sternokleidomastoid kasına otogreftlenmelidir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 45**

Kuvvetli PHPT aile öyküsü olan akrabalarından olan veya PHPT için anlamlı risk taşıyan *RET* mutasyonu olan MEN 2A hastalarından alınan devaskularize normal paratiroid bezleri ön kola otogreftlenmelidir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 46**

Akrabalarında FMTC olduğu düşünülen hem PHPT hem de FMTC için düşük riskli MEN 2A ile ilişkili *RET* mutasyonlu hastalardan alınan devaskularize paratiroid bezleri ya önkola ya da sternokleidomastoid kasa otogreftlenebilir. Derece C Öneri

[B21] *MEN 2A da PHPT için tedavi.*

Önceden boyun cerrahisi geçirmiş ve planlanmış tiroidektomi sırasında PHPT tanısı almış hastada, cerrahi seçenekler sadece görünür glandların alınmasını (önkol otograftı ile), bir ya da bir parça glandı yerinde bırakan subtotal paratiroidektomi (önkol otograftı ile) önkol otogreftli total tiroidektomiye içerebilir (81,182-184). Fonksiyon gören bir önkol otogreftinin var olması durumu hariç paratiroid dokusu alındığında önkol paratiroid otogreftlemesinin her zaman yapılması gerektiği konusu tartışılmaktadır. Bu, daha sonraki boyun operasyonlarına gerek duyulması riski arttığından (özellikle reküran MTC için) ve kalan in situ paratiroid dokusunun tanımlanıp korunamaması sonucu kalıcı hipoparatiroidizme neden olacağından dolayıdır. Önemli olan çoğu

PHPT'li MEN 2A hastaya önceden MTC için profilaktik veya terapötik düzey VI diseksiyonu ile birlikte veya olmaksızın tiroidektomi uygulanmış olmasıdır. Sonradan PHPT gelişen böyle hastalar preoperative lokalizasyon yapılmadan boyun eksplorasyonuna gitmemelidir (örn., USG, sestamibi, kompüterize tomografi), ve genel olarak, sadece lokalize hipertrofiye glandlar eksize edilmelidir. Medikal tedavi düşünülürse, kalsimimetikler paratiroid kalsiyum reseptörlerinin ekstraselüler kalsiyuma duyarlılığını artırarak, PTH sekresyonunu azaltırlar. Çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada, oral kalsimimetik cinacalcet HCl'nin serum kalsiyum ve PTH konsantrasyonlarını PHPT hastalarında düşürdüğü saptanmıştır. Cinacalcet bu hastalarda serum kalsiyumunu hızla normalize etmiş ve PTH düzeylerini azaltmıştır ve bu etkiler uzun süreli tedavide muhafaza edilir (185). Cinacalcet, PHPT tedavisi için etkili, cerrahi olmayan bir yaklaşım olabilir, ama bu veriler MEN2A-ilişkili PHPT için belirsizdir ve kırıklar, böbrek taşları ve kardiyovasküler hastalık gibi sonuçlara ilişkin veri mevcut değildir. Ancak, ilaç tedavisinin, kalıcı veya tekrarlayan PHPT'si olan hastalarda ve suboptimal cerrahi adayları olanlarda artmış bir rolü olması muhtemeldir.

➤ **ÖNERİ 47**

Men 2A'daki PHPT'nin cerrahi ile yüksek oranda biyokimyasal kür olması nedeniyle eğer kısa hayat beklentisi veya aşırı cerrahi risk yoksa başlangıçta cerrahi tedavi medikal tedaviye tercih edilir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 48**

PHPT tanısı konuldu ise ilk tiroidektomi sırasında PHPT cerrahi tedavisi her zaman yapılmalıdır. Cerrahi opsiyonlar, sadece görünür büyümüş glandların rezeksiyonu (ön kol otograftı ile birlikte), bir veya bir parça in situ gland bırakarak subtotal tiroidektomi (ön kol otograftı ile birlikte) ve ön kol otograftlı total paratiroidektomidir. Kalıcı hipoparatiroidi için riskinden dolayı MEN 2A olan hastalarda bir veya daha fazla boyun ameliyatı ve otograft fonksiyonundaki gecikme nedeniyle, önkol paratiroid otogreftleme, başlangıçtaki PHPT cerrahisi ile yapılmalıdır. Dört gland belirgin biçimde anormal olmadıkça ve in situ paratiroid kalması mümkün olmadığı durumlar hariç çoğu uzman total paratiroidektomiden sakınır. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 49

Önceki tiroidektomi sonrası PHPT olduğu tespit edilen hastalar için, cerrahi tedavi paratiroid cerrahiyi yönlendirmeli, ve bu cerrahi, preoperatif paratiroid lokalizasyon tetkiklerinin bulgularına göre olmalıdır. Önkol paratiroid otoplasti, daha önceden bilinen fonksiyone bir ön kol paratiroid otoplasti olmadıkça, intraoperatif PTH değerleri boyundaki ilave paratiroid glandları olduğunu düşündürse de her zaman yapılmalıdır. Derece: C Öneri

➤ ÖNERİ 50

MEN 2A'da PHPT'yi kontrol etmek için tıbbi tedavi yüksek cerrahi mortaliteli, sınırlı hayat beklentili veya bir ya da kür için daha fazla cerrahi girişim yapılmış persistan veya reküran PHPT'si olan hastalarda düşünülmelidir. Derece C Öneri

[C] Klinik olarak ortaya çıkmış hastalıkta başlangıç tanısı ve tedavisi

Tiroid nodüllerinin ince iğne aspirasyon biyopsisi (FNA) tiroid patolojisi teşhisinde en faydalı, güvenli ve doğru araçlardan biridir. FNA'de MTC'nin en önemli sitolojik kriterlerinin dağılmış poligonal veya triangular hücre paternleri, azürofilik sitoplazmik granüller ve aşırı egsantrik yerleşmiş nükleuslar, kaba granüler kromatin ve amiloid olduğunu bildirmişlerdir. Elisei ve arkadaşları (189) tiroid nodüler hastalıklı 10,864 hastanın Ct taramasını sonuçlarını bildirmişlerdir. Ct taramasında MTC prevalansı %0.40 olarak bulunmuştur. Pozitif bir Ct testinin FNA'ya kıyasla daha yüksek tanısal sensitivite ve spesifitesi vardır. Ct taraması yapılmayan MTC tanısı almış eşlenmemiş bir kontrol grubuna göre Ct tarama daha erken bir aşamada MTC tanısına izin verir. Halen, MTC tanısında FNA'ya ilave olarak serum Ct kullanımı tartışmalıdır. Bazal (>20-100 pg/mL) ve pentagastrinle stimüle (>100-500 pg/mL) serum Ct düzeyleri MTC'li hastaları tanımlamak için sensitivite ve spesifiteyi optimize etmek açısından eksik cutoff düzeyleri ile birlikte kullanılabilir (190,191). Karges ve ark. (3) stimüle Ct değerleri >100 pg/mL olan hastaların MTC riskinin % 50'den fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, pentagastrin ile stimüle Ct değerleri <100 pg/mL ise bunun düşük MTC riski veya oldukça nadiren metastaz yapmayan mikro-MTC

(boyutu<10mm) ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (3). Ancak, stimölasyon testinde kullanılan pentagastrin Amerika Birleşik Devletleri'nde ve çoğu diğör ölkede mevcut değildir. Tiroid nodülleri olan hastaların % 0.3-1.4'inde MTC olduğundan (189,191-199), tiroid nodülü olan tüm hastalarda rutin serum Ct ölçümleri, özellikle eğer sensitiviteyi optimize edecek cut off değeri seçilirse mükemmel olmayan spesifite nedeniyle opere edilen hastaların çoğunda hastalık bulunmayacağından maliyet-etkinlik konusunu ortaya atmıştır. Ek olarak, Ct taramasıyla teşhis edilen MTC'nin klinik anlamı ve doğal seyri bilinmemektedir. Ancak Ct testinin bedeli konusunda, testin fiyatında az bir artışın sonuçları önemli ölçüde değıştirmesi dahil olmak üzere bu modeller çok sayıda önemli karar analizi değışkenlerine oldukça sensitif olduğu halde, ABD'de maliyet-etkinlik çalışmalarının sonucu olumlu bulunmuştur (200,201). Bazı maliyet-etkinlik soruları hala olsa da tiroid nodülü FNA yıkamasından Ct ölçümü yapılmış son çalışmalarla bu testin doğruluğı önemli ölçüde artıralabilir (202,203). Ancak, hastalık bir kez tiroid bezi dışına çıktığında tedavi oranının düşük olması erken tanı ve tedaviye ilgiyi artırmaktadır.

➤ ÖNERİ 52

Bu kılavuz FNA ve serum Ct testini içeren tiroid nodüllerine önerilmekte olan yaklaşımı, tiroid nodülerini ele alan ATA kılavuzlarına yönlendirir (5). Ancak eğer bakılmışsa, bazal veya stimüle* serum Ct düzeyi >100 pg/mL ise bu durum şüpheli MTC olarak yorumlanır dolayısıyla ileri değerdendirme ve tedavi yapılmalıdır (Şek. 2). Derece A Öneri

[C1] FNA veya Ct düzeyi tanı MTC için şüpheli veya tanımlayıcı olduğunda varsayılan MTC için ameliyat öncesi laboratuvar testleri (Şek. 2).

Preoperatif laboratuvar testlerinin üç amacı vardır: birincisi metastatik hastalığın ölçüsünü belirlemektir, çünkü bu, preoperatif görüntülemenin ölçüsünü gösterecek ve cerrahi yaklaşımı değıştirecektir (Şek. 2). İkincisi MEN 2'deki komorbid durumlar olan PHPT ve/veya PHEO'yi tanımlamaktır, bu, cerrahi yaklaşımı ve öncelikleri değıştirecektir; üçüncüsü, *RET* mutasyon taşıyıcılarını tanımlamaktır bu şekilde uygun aile üyelerinde erken teşhis ve etkilenen bireylerde

tedavi sağlanabilecektir. Karsinoembriyonik antijen (CEA), kromogranin A, Ct gene related-peptid, adrenokortikotropik hormon, amiloyid, somatostatin, serotonin ve vazoaaktif intestinal peptid gibi çeşitli maddeler MTC tümör hücreleri tarafından üretilenlerdir de Ct, MTC'li hastalarda tespit, evreleme, postoperatif tedavi ve prognoz için esas biyokimyasal belirteçlerdir. Çok ender olarak Ct, klinik olarak ortaya çıkmış MTC'de yükselmeyebilir (204).

MEN 2A yokluğunda PHPT görülmesi olası değildir, ancak serum kalsiyum ölçümü hemen yapılabildiğinden ve cerrahi öncesinde RET onkojen testleri sonucu alınamadığından (ancak mümkün olduğunda hastanın RET germ dizisi mutasyon durumu cerrahi öncesi belirlenmelidir) preoperative serum kalsiyum ölçümü ihtiyatlı bir yaklaşımdır. Aynı şekilde MEN 2 yokluğunda PHEO olması ihtimali düşüktür. Ancak PHEO ameliyat planını değiştireceğinden, MTC cerrahisi öncesi bu tümör ekarte edilmeli veya tedavi edilmelidir. Aynı anestezi seansında hem adrenal hem de boyun cerrahisi düşünülebilir.

➤ ÖNERİ 53

MTC olduğu varsayılan (FNA veya Ct düzeyi MTC için tanısal veya şüpheli olduğunda) hastaların preoperatif değerlendirmesi serumda bazal Ct, CEA, ve kalsiyum (albüminle düzeltilmiş veya iyonize) ve RET protoonkojen analizlerini içermelidir. PHEO preoperatif taraması MEN 2B ve mutasyonları RET 634 ve 630 kodonları mutasyonu olanlarda 8 yaşına kadar, diğer RET mutasyonları olanlarda 20 yaşına kadar yapılmalıdır. PHEO dışlanması aşağıdaki test sonuçlarından herhangi biri yapabilir: 1) negatif RET protoonkojen analizi ve aile öyküsü; 2) negatif plazma serbest meta-nefrinleri and normetanefrinleri, veya negatif 24-saatlik idrar metanefrinleri ve normetanefrinleri; 3) negatif adrenal CT veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI). Derece A Öneri

[C2] PHEO değerlendirme ve tedavisi.

Rutin PHEO taraması yukarıda tartışılmıştır. PHEO varlığında yüksek anestezi ve cerrahi riskleri olması tedavinin en yüksek cerrahi öncelikte olmasını zorunlu kılar. MTC koşullarında, ekstra-abdominal bir PHEO olması nadirdir.

➤ **ÖNERİ 54**

MTC'li hastalarda ve plasma serbest metanefrinleri veya normetanefrinleri veya yüksek 24-saatlik idrar metanefrinleri veya normetanefrinleri yüksek olduğunda PHEO için MRI veya CT ile adrenal görüntüleme yapılmalıdır. Derece A Öneri

➤ **ÖNERİ 55**

MTC koşullarında, PHEO için rutin ekstra-abdominal görüntüleme endike değildir. Derece E Öneri

➤ **ÖNERİ 56**

PHEO uygun preoperative hazırlık sonrası, MTC veya PHPT cerrahisi öncesi cerrahi olarak veya tercihan laparoskopik adrenalektomi ile rezeke edilmelidir. Derece A Öneri

➤ **ÖNERİ 57**

Sadece bir adrenal kaldığında veya bilateral PHEO varlığında kortikal koruyucu adrenal cerrahi, cerrahi gerektiren hastalarda düşünülebilir. Derece C Öneri

[C3] FNA veya CT düzeyi MTC için tanısal veya şüpheli ise varsayılan MTC için preoperative görüntüleme (Fig. 2).

Lokal boyun veya uzak metastaz varlığı cerrahi yaklaşımı değiştirebileceğinden preoperatif görüntüleme endikedir. Deneyimli cerrahlar tarafından lenf nod metastazlarının intraoperatif palpasyonunun duyarlılığı sadece % 64'dür (117). Palpabl MTC'li hastaların >%75'inde lenf nod metastazı vardır (117,119). Deneyimli ultrasonografi koşullarında, boyun US, servikal kompartmanlarda ve superior mediasten üst kısmındaki lokal metastazları saptamada en duyarlı testtir (206). Ancak US'de preoperatif görüntülenenden daha yüksek sayıda cerrahide malign lenf nodu alınması, tüm bu tanısal manevraların düşük duyarlılığını gösterir. Uzak metastazlı hastalar kür olamaz gibi görünürler ve bu nedenle lokorejyonal hastalığın tedavi amaçları daha az yaygın hastalığın tedavi amaçlarından farklı olabilir. Uzak metastazlar sıklıkla kemikleri/kemik iliğini ve akciğerleri etkiler (207). Beyin ve cilde metastaz çok nadirdir ve multisistemik hastalık ve 1 yıllık kötü sağkalım oranı ile ilişkilidir (208). Karaciğer metastazları sıklıkla kalsifiye hepatik

hemanjiyomlara benzer görüntü vermektedir (209). Maalesef preop Ct düzeyi <250 pg/mL ise radyolojik uzak metastaz saptanması olası değildir (210). Machens ve ark. (94) uzak metastazların 400 pg/mL üstünde bazal serum Ct düzeyinde ve primer tümör 12 mm iken radyolojik olarak görüntülendiğini bildirmişlerdir. Primer cerrahi koşullarında, primer tümör çapı 50 mm ve preoperative Ct düzeyi 15,000 pg/ mL olduğunda radyolojik saptanabilir uzak metastazların oranı % 50 yi geçmektedir (94). Uzak metastazlar preoperatif bazal serum Ct düzeyleri >100,000 pg/mL yada primer tümör çapı >60 mm olduğunda hemen her zaman mevcuttur (94). Kümülatif riski sporadik ve herediter MTC arasında uzak metastaz riski bakımından fark yoktur (94). Boyun metastazlarını tespit için en duyarlı yöntemlerin sırasıyla kontrastlı CT ve US'dir. CT en çok akciğer ve mediastinal lenf nodu metastazını saptamada duyarlıdır. Kontrastlı MRI, karaciğer metastazlarını saptamada en duyarlı tetkiktir. Aksiyal MRI ve kemik sintigrafisi tamamlayıcıdır ve kemik metastazlarını saptamada kemik sintigrafi en duyarlı yöntemdir. FDG PET metastazları saptamada yukardaki modalitelerden daha az duyarlıdır. Oudoux ve ark. (211) CT'nin akciğer ve karaciğer için FDG PET den daha duyarlı olduğunu, vertebra ve pelvis MRI'nin ise kemik ve kemik iliği metastazlarını saptamada FDG PET'den daha duyarlı olduğunu da bildirmişlerdir. Serilerinde FDG PET'nin boyun ve mediastinumdaki hastalığı tespit etmede CT'ye göre daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Korele edildiğinde, Ct ikileme zamanının (DT) ve CEA DT'nin, FDG PET maksimum standardize up take değerinden (SUV max) daha iyi bir öngören olduğu ortaya çıkmaktadır (211,212). Maalesef tek bir test ile tüm vücut görüntülemesi gerçekleştirilememektedir. Rezidüel hastalıklı tüm hastalar postoperative biyokimyasal olarak tanımlanabildiğinden ve ileri değerlendirmeye gidebildiğinden, anlaşılır bir preoperatif görüntüleme stratejisinin kullanışlı olmadığı ayrıca başlangıç tedavisine kılavuzluk etmesinin gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.

➤ ÖNERİ 58

Preoperatif boyun ultrasonu, FNA veya Ct düzeyi MTC için tanısal veya şüpheli olduğunda tüm hastalarda önerilir. Derece A Öneri

➤ ÖNERİ 59

Preoperatif göğüs CT, boyun CT ve üç fazlı kontrastlı multidetektör karaciğer CT veya kontrastlı MRI, lokal lenf nodları saptandığında (N1) veya serum Ct > 400 pg/mL olduğunda tüm MTC şüpheli hastalara önerilir. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 60

FNA ve / veya Ct düzeyi MTC için tanı veya şüpheli hastalarda, MTC metastaz taraması için FDG PET görüntüleme ve somatostatin reseptör görüntüleme rutin ilk tarama olarak tavsiye edilmez. Derece E Öneri

[C4] İleri lokal invazyon veya servikal düğümü veya uzak metastaz olmayan MTC hastalar için cerrahi (Şek. 2).

Bu hastalarda önceden tiroidektomi yapılmamış, fizik muayene ve servikal US ile servikal lenf nodları varlığına dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. MTC’de preoperatif olarak US ile intraoperative olarak cerrah tarafından (117) santral kompartmanda suboptimal düzeyde saptanan yüksek oranda lenf nodu metastazı vardır (117,119) ve yeniden ameliyat daha yüksek cerrahi komplikasyonlarla ilişkilidir (119). Bu nedenlerden dolayı, çoğu otör klinik olarak saptanmış MTC koşullarında total tiroidektomi ve profilaktik santral boyun diseksiyonunu kuvvetle önermektedir (12).

➤ ÖNERİ 61

Fizik muayene ve US ile servikal lenf nodu metastazı veya uzak metastaza dair hiçbir kanıt saptanamayan şüpheli lokal ileri yayılım olmayan bilinen veya yüksek derecede şüpheli MTC olan hastalarda total tiroidektomi ve profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu (derece VI) yapılmalıdır. Derece B Öneri

Lenf nodu metastazı veya büyük primer tümörü olan hastalarda biyokimyasal kür oranının düşük olması nedeniyle, profilaktik lateral boyun diseksiyonu için motivasyon düşüktür. Nitekim, Machens ve ark. (94) lenf nodu negatif MTC hastalarda, preoperative Ct 300 pg/ml olduğunda

veya primer tümör 10 mm'den büyük olduğunda biyokimyasal remisyon kümülatif oranlarının (bazal ve pentagastrin ile stimüle serum Ct <10 pg / mL) % 50'ye gerilediğini bildirmişlerdir. Genel olarak agresif cerrahi yapılmış lenf nod-negatif MTC hastaların % 38'inde normal serum Ct düzeylerine ulaşmanın mümkün olmaması radyolojik olarak gizli erken metastaz düşündürmektedir (94). Lenf nodu pozitif hastalarda preoperatif bazal Ct 3000 >pg/mL düzeyinde veya tümör çapı> 40 mm olduğu zaman ameliyat sonrası sadece % 10 oranında bazal ve pentagastrin ile stimüle serum Ct düzeyleri <10 pg /ml düzeyine gelir (94). Biyokimyasal remisyon korelasyonu açısından bazal Ct pentagastrin ile uyarılan serum Ct seviyelerinden daha iyi bulunmuştur. Biyokimyasal remisyon elde hastaların yaklaşık % 3.3'ünde daha sonraki 0.7-7,5 yıl içinde biyokimyasal nüks olma ihtimali vardır (213). Buna ek olarak, lateral boyun kompartman diseksiyonu uzun dönem kozmetik ve fonksiyonel sonuçlara yol açabilir. Dolayısıyla paratrakeal santral kompartmanda lenf nodu metastazı olduğunda profilaktik lenf nodu diseksiyonunun lehinde görüş bildirilmiş olsa da yüksek çözünürlüklü cihazlarla boyun görüntüleme çağında lateral boyun diseksiyonu (düzey IIA, III, IV, V) pozitif preoperatif görüntülemeli hastalara saklanmalıdır.

[C5] Sınırlı lokal hastalık ve sınırlı ya da hiç uzak metastazı olan hastalarda MTC için Cerrahi (Şek. 2).

Santimetrenin altında metastazı olanlar dahil <T3 ve küçük ekstra nodal yayımlı <N1b lenf nodu olanlar sınırlı lokal hastalık olarak kabul edilir (Tablo 4). Sınırlı metastazların genellikle boyutu santimetrenin altında olabilir ancak sayıca az olduğunda bile makroskopik metastaz içerebilir. Tam remisyon olan hastalar ameliyat sonrası biyokimyasal kalıcı hastalığı olanlar ve uzak metastazları olan hastalar arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı farklılıklar vardır (214). Ne yazık ki bölgesel lenf düğümlerine metastaz olan MTC hastalarda biyokimyasal bilateral boyun disseksiyonu dahil olmak üzere agresif cerrahiye rağmen tedavi sağlanamaz. Modigliani ve ark. (40) ameliyatın türü etkisiz iken yaş ve evrenin hayatta kalma açısından bağımsız prediktif faktörler olduğunu çok değişkenli analizde göstermişlerdir. Ancak, Ct yükselmesinin kalıcı olduğu

hastalarda sağkalım gene de iyidir. 5 ve 10 yılda sırasıyla % 80.2 ve % 70.3 dür. Aynı şekilde, multivariye bir analizde Pelizzo ve ark. (12) yaşı, evrenin ve cerrahi kapsamının sağkalım için bağımsız öngörüs el etmenler olduğunu göstermişlerdir; daha kapsamlı cerrahinin daha kötü prognozla ilgili olduğu bulunmuştur. Leggett ve ark. (215) rezeke edilen lenf nod sayısı artışında (1 lenf nodu veya >1 lenf nodu) lenf nodu pozitif olan hastalarda artmış sağkalım bildirmişlerdir. Bu bulgu hastanın yaşı ve tümörün büyüklüğü ön planda olmak üzere rezeke edilen lenf nodu sayısının artırılmasının belirgin olarak hasta sonuçlarına yararlı olduğu şeklinde yorumlandı. Machens ve ark. (94) lenf nodu pozitif MTC hastalarında ameliyat sonrası bazal Ct düzeylerinin normalleşme oranının % 10 oranında olduğunu bildirmişlerdir. On veya daha fazla sayıda lenf düğümü metastazı veya ikiden fazla lenf düğümü kompartmanının tutulumu da serum Ct normalleşmesini neredeyse engeller (119,216,217). Ne yazık ki, lenf nodu tutulumu yaygındır ve lateral kompartman lenf nodu metastazı insidansı santral kompartman lenf nodu metastazı insidansı ile ilişkilidir. Ancak, yerel hastalığın rezeksiyonu lokal nüks riskini azaltabilir (13.119.219), ve santral kompartmanın temizlenmesi reküran laryngeal sinir veya aerodijestif yolun invazyonu gibi konuşma ve yutma kaybı gibi gelecekteki komplikasyonların oranını düşürebilir (12). Bu nedenlerden dolayı, otörlerin çoğu, metastatik lenf nodu tespit edilirse kompartmana yönelik lenf nod diseksiyonunun yapılması gerektiğini önermektedirler (12,81,94,220-224).

➤ ÖNERİ 62

Santral kompartmanda bölgesel lenf düğümlerine sınırlı şüpheli lokal metastatik MTC hastalarında (lateral boyun kompartmanlarında normal US incelemesi ile) uzak metastaz olmadığı (ekstraservikal) veya sınırlı uzak metastaz olduğu koşullarda total tiroidektomi ve düzey VI kompartman diseksiyonu yapılmalıdır. Bitişik paratrakeal orta kompartmanda lenf nodu metastazı bulunması halinde çalışma grubunun azınlıkta kalanları profilaktik lateral boyun diseksiyonu lehinde tercih bildirmiştir. Derece B Öneri

➤ ÖNERİ 63

Santral ve lateral boyun bölümlerinde bölgesel lenf düğümlerine şüpheli veya sınırlı lokal metastatik hastalığı olan MTC hastalarında (lateral boyun kompartmanlarında US ile görünür lenf nod metastazları) uzak metastaz olmadığı veya sınırlı uzak metastaz olduğu koşullarda total tiroidektomi, santral (düzey VI) ve lateral boyun (düzey IIA, III, IV, V) diseksiyonu yapılmalıdır.

Derece B Öneri

➤ ÖNERİ 64

Uzak metastatik hastalık varlığında daha az agresif boyun cerrahisi santral boyun morbiditesini önlemek için lokorejyonal hastalık kontrolünü sağlarken, paratiroid fonksiyonu ve yutma, konuşmayı korumak için uygun olabilir. Derece C Öneri

[C6] İleri lokal hastalık ve yaygın uzak metastazı olan MTC hastalarda cerrahi (Fig. 2).

Çoğu hastada, cerrahi hedef tiroidektomi ve terapötik lateral boyun diseksiyonu (klinik veya görüntüleme pozitif), düzey VI kompartman diseksiyonudur. Ancak geniş uzak metastaz veya ileri lokal özelliklerin varlığında, cerrahi tedavisinin amacı normal yutma ve konuşmayı sürdürmek ve hipoparatiroidi gibi komplikasyonların en aza indirilmesini dikkate alacak şekilde tipik olarak daha fazla palyatiftir. Bu hastalar ayrıca, klinik araştırmalar için ameliyat, eksternal radyoterapi (EBRT) karaciğer embolizasyonu dahil olmak üzere diğer palyatif tedaviler düşünülmelidir. Trakea veya özofagusu tutmayan infiltratif santral boyun hastalığı olanlarda tümör veya ilgili nodal hastalık tamamen sinirden ayrılamaz ise uzman paneli arasında bile, tek taraflı reküran laringeal sinir rezeksiyonu ile ilgili görüşler tartışmalıdır. Yüksek hacimli ekstra servikal metastatik hastalık olan hastalarda, boyuna yönelik tedavilerin (cerrahi dahil) en büyük hedefi konuşma ve yutmanın korunmasıdır. Küçük hacimli ekstra servikal metastatik hastalığı veya hastalığı boyuna sınırlı olanlarda lokal invazif santral kompartman hastalığına daha agresif yaklaşım lokal tumor reküransını önlemeye uygun olacaktır. Bazı hastalarda, tek taraflı reküran laryngeal sinirin ve adjuvant eksternal radyoterapinin kullanımı uygun olabilir. Trakeayı, tiroid kıkırdağı, ve/veya

özofagusu tutan lokal invazif MTC hastalarında, boyunda yapılan ekstirpatif cerrahinin ölçüsü(palyatif debulking, laringektomi, özofagektomi, laringofaringektomi, veya tek başına gözlem) ekstraservikal metastazların ölçüsüne ve diğer tıbbi komorbiditelere dayanan hastanın hayat beklentisi değerlendirmesine göre değişir. Kısa dönemde konuşma ve yutmanın korunması arzusu uzun dönemdeki lokorejyonal hastalığın kontrolü sorunu ile dengelenmektedir, bu dengedeki kritik nokta beklenen sağkalım süresidir. Bu kararlar deneyimli multidisipliner tedavi ekibi tarafından her bireye göre ayrı verilmelidir.

➤ **ÖNERİ 65**

İleri yerel veya uzak hastalık varlığında, paratiroid fonksiyonunu yutmayı, konuşmayı korumak amacıyla lokal hastalık kontrolü sağlamak için daha az agresif boyun cerrahisi uygun olabilir.

Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 66**

İleri derecede uzak metastazı olan hastalarda da ağrı veya trakeal bası kanıtı varsa ve hava yolunu korumak için ihtiyaç olduğu zaman palyatif bir boyun operasyon gerekli olabilir. Aksi halde, yüksek hacimli ekstra servikal hastalık ortamında, boyun hastalığı gözlenebilir ve cerrahi ertelenebilir (Çalışma Grubu fikir birliğine varamamıştır) Derece: C Öneri

[C7] MTC’de Tirotropin supresyon tedavisi.

Diferansiye epitel hücre kaynaklı tiroid kanserleri tirotropin (TSH) bağımlıdır ve TSH baskılaması ile hücre büyüme geciktirmesi veya durdurulması arzu edilir (5). Buna karşılık, C-hücreli tümörler TSH bağımlı değildir hiçbir kanıt TSH baskılanması amacıyla tiroksin (T4) tedavisi verilmesinin nüksleri azalttığı veya MTC hastalarının sağkalımını iyileştirdiğini göstermemiştir. Serum TSH postoperatif 2-3 aylarda ölçülmeli ve T4 dozu TSH’yı normal sınırlarda tutmak için ayarlanmalıdır.

➤ **ÖNERİ 67**

MTC olan hastalar için 0,5 ve 2,5 mIU/L arasında hedef serum TSH seviyeleri ile baskılayıcı T4 tedavisi yerine replasman önerilmektedir. Derece B Öneri.

[C8] Sporadik MTC’de somatik RET testi.

Sporadik MTC hücrelerinde somatik RET mutasyonu varlığı yaklaşık %40-50’dir (35-37), fakat bu tümörler heterojendir ve hassas mikrodiseksiyon çalışmaları sporadik MTC’lerin %80’inde somatik RET mutasyonlarını, sıklıkla 918ATG> ACG (225,226) ve daha az sıklıkla kodon 634 ve diğerlerinde göstermiştir (37). Sporadik MTC’lerin genotiplenmesini gerektiren iki temel neden vardır. İlki, tümör mutasyon durumunun tedaviye verdiği cevabı tahmin edebilir mi. Yeni küçük molekül terapötikler RET ya da onun aşağı yollarını hedef alarak tasarlanmıştır, böylece teorik olarak MTC’leri somatik RET mutasyonları içeren hastalar içermeyenlerle kıyaslandığında, bu bileşiklere çok fazla olasılıkla yanıt verebilir. Ancak, şimdiye kadar, bu hipotez MTC’de kanıtlanmamıştır. Ayrıca, klinik çalışmalara giren tirozin kinaz inhibitörlerinin birçoğu bugün birden çok kinazı inhibe ettiği için, tümör gelişimini ve/veya ilerlemeyi engelleyebilecekleri kesin olan mekanizmalar RET mutasyonları ile tahmin edilemeyebilir. Somatik RET mutasyonları bakımından sporadik MTC’leri analiz etmemiz için gereken ikinci neden bazı çalışmaların tanımlanabilir RET mutasyonu olan tümörlerin RET mutasyonu olmayanlara göre daha agresif bir sürece sahip olduğunu göstermiş olmalarıdır (36,37,227). Ancak, diğerleri bu ilişkiyi bulamamıştır (226). Son zamanlarda, Elisei ve ark. (37) sporadik MTC’de bir somatik RET mutasyonu varlığının büyük tümör boyutu, lenf ve uzak metastaz varlığı ve tanıda ileri evre ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Kalıcı hastalık veya ölüm ile bağıntılı tüm prognostik faktörlerin çok değişkenli analizinde, sadece tanı anında ileri evre ve bir RET mutasyonu varlığı bağımsız bir korelasyon göstermiştir. Ancak, somatik RET mutasyon durum bilgisinin hastanın tedavisini nasıl değiştirebileceği ya da klinik sürecin bu belirleyicisinin nasıl Ct veya CEA DT’leri gibi diğerleriyle karşılaştırılacağı açık değildir.

➤ **ÖNERİ 68**

Çalışma grubu arasında oybirliği ile anlaşma olmamasına rağmen, şu anda sporadik MTC tümörler rutin olarak somatik RET mutasyon açısından değerlendirilmesi gerekmemektedir. Derece D

öneri.

[D] İlk değerlendirme ve ameliyat sonrası hastaların tedavisi

[D1] Postoperatif evreleme sistemleri.

Postoperatif evreleme düşük riskli MTC'li hastaları yüksek risklilerden ayırmada yardımcı olur. Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/International Union Against Cancer (UICC) (2002) güncellenmiş olan evreleme sistemi birçok araştırmacı tarafından MTC'ye uygulanmıştır. TNM sistemi tümör boyutu, ekstra tiroidal invazyon, lenf nodu metastazı, kanserin uzak yayılmasını kullanır (Tablo 4). Ancak, TNM sınıflaması yaş geçişleri, ameliyat sonrası Ct seviyesi veya postoperatif Ct ve CEA DT'leri gibi önemli prognostik faktörlerden yoksundur. Nitekim, Barbet ve ark. (228) sadece Ct DT'nin çok değişkenli analiz ile sağkalım için bağımsız bir belirleyici olmaya devam ettiğini bildirmiştir.

➤ **ÖNERİ 69**

Ameliyat sonrası, TNM sınıflandırması (Tablo 4) ve ameliyat sonrası Ct seviyesi ve Ct ve CEA DT gibi diğer faktörlerin, MTC olan hastaların sonucunu tahmin etmeye ve uzun süreli takiplerini planlamaya yardımcı olmak için kullanılması gerekir (Şekil 3 ve 5). Derece C Öneri.

[D2] Hemitiroidektomi sonrası tamamlayıcı tiroidektomi ve lenf nodu diseksiyonu (Şekil 4).

Bazen, bir hastaya hemitiroidektomi sonrası MTC tanısı konulur. Rezidüel metastatik veya kontralateral MTC'si olan veya riski olan hastalar tamamlayıcı tiroidektomi ve (iki taraflı) santral kompartman lenf nodu diseksiyonundan yararlanabilmesi muhtemeldir. Sporadik MTC insidansı %0-22 (116,119-121) ise kalıtsal MEN 2'de multifokal MTC insidansı yaklaşık %75'dir (116-119). Ek ameliyattan yararlanması muhtemel hastalar yüksek postoperatif bazal serum Ct değeri olan hemitiroidektomi ile tedavi olanları da kapsar. Ancak, ideal bir postoperatif Ct cutoff değeri bilinmemektedir. Pelizzo ve ark. (12) eğer postoperatif serum Ct saptanabilir seviyede kalırsa tamamlayıcı tiroidektomi ve lenfadenektomiyi önerirler; ancak bu işlem sonucunu hastalarında bildirmemişlerdir. Kolaylık için, referans aralığının üst normal değeri makul bir kesim değeri

olabilir. Bu kesim değeri üzerinde bir post-hemitiroidektomi serum Ct seviyeleri olan hastalar olasılıkla değerlendirilmeli ve Şekil 2'ye göre tedavi edilmelidir. Ancak, bu sonuçlara taban oluşturacak veri olmaması ve merkezi lenf nodu diseksiyonu olmadan hemitiroidektomi sonrası sporadik MTC'li bir hastanın takip kararı ek cerrahinin potansiyel riskleri ve faydaları ağırlığında bireysel olarak yapılmalıdır. Takip sırasında, bazal serum Ct'de bir artış ilave görüntüleme istemini gerektirir (Şekil 5).

➤ **ÖNERİ 70**

Hemitiroidektomi sonrası tanı alan MTC hastalarına (mikroskopik MTC olanlar dahil) RET onkogen testleri, serum Ct ölçümü ve boyun US yapılmalıdır. Derece A Öneri.

➤ **ÖNERİ 71**

Ek testler ve tedavi (tamamlayıcı tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu dahil) histolojik olarak multisentrik tümörü, CCH, organ dışı uzantısı veya pozitif cerrahi sınır gösteriyorsa boyun US'de karşı taraf tiroid lobunda, veya santral veya lateral boyun bölümlerinde lokal hastalık şüphesi olduğunda; RET mutasyonu pozitif iken; veya aile öyküsü MEN 2 olduğunda önerilmelidir (Şekil 2). Derece B Öneri.

➤ **ÖNERİ 72**

Hemitiroidektomi ile tedavi edilmiş, CCH'sı olmayan, negatif cerrahi sınır ve boyun US'de persistan hastalık için hiçbir şüphe olmayan hastaların tiroide sınırlı unifokal intratiroidal sporadik MTC'de, veya bazal serum Ct eğer cerrahiden sonra 2 aydan fazla referans aralığının üst normal seviyesinin altında ise ek cerrahi olmadan izlem yapılabilir (Şekil 5). Normal referans aralığı üzerinde bir bazal serum Ct olanlara (genellikle tamamlayıcı tiroidektomi ve santral lenf nodu diseksiyonu dahil) ek testler ve tedavi yapılmalıdır (Şekil 2). Derece B Öneri.

[D3] MTC rezeksiyonu sonrası laboratuvar testleri (Şekil 3).

Serum belirteçleri Ct ve CEA ölçümleri, MTC olan hastaların takibinde önemlidir ve güvenilir bir şekilde hastalığın varlığını ve hacmini hastaların büyük bir çoğunluğunda yansıtmaktadır (229).

Bu tümör belirteçlerinin ameliyat sonrası nadir seviyeye ulaşmaları daha uzun zaman dilimleri bildirilmiş olmasına rağmen genellikle birkaç ay gerektirir (229,230).

➤ ÖNERİ 73

MTC serum tümör belirteçleri (Ct ve CEA) postoperatif 2-3 ayda ölçülmelidir. Derece B Öneri.

[D4] Ameliyat sonrası tespit edilemeyen bazal serum Ct seviyesine sahip hastaların test edilmesi ve tedavisi (Şekil 5).

Serum Ct rezidüel MTC için duyarlı bir göstergedir. Diferansiye tiroid kanseri için tiroidektomiye takiben 214 atireotik hastada yapılan bir çalışmada, Ct konsantrasyonları tüm hastalarda tespit sınırı altında bulundu (231). Bazal serum Ct'ye ek olarak, pentagastrin ile uyarılmış Ct düzeyi (veya pentagastrin mevcut değilse kalsiyum) temin edilebilir (232). Hem bazal hem de uyarılmış serum Ct belirlenemediği zaman hasta tam biyokimyasal remisyonudadır ve takip sırasında biyokimyasal tekrarlayan bir hastalık gelişme riski de %3'tür (213). Modigliani ve ark. (40), biyokimyasal kürün (daha az sıkı tanımını kullanarak) cerrahinin türü yerine, hastalığın evresi ile yalnızca tahmin edildiğini bildirmiş ve 10 yılda % 97.7 bir sağkalım oranı öngörmüştür. Pentagastrin ABD'de mevcut değildir ve kalsiyum stimülasyon testlerinin sonucunun çoğunlukla düşük bulunduğu kabul edilir. Stimülasyon testinin rolü son yıllarda pentagastrin yokluğunda azalmıştır ve bazal serum Ct hassasiyeti gelişmiştir. Sadece uyarılmış Ct düzeyleri ile tespit edildiğinde, rezidüel hastalığın hacmi çok düşüktür ve görüntüleme tarafından bulunması ve ek tedavi ile çözülmesi mümkün değildir.

➤ ÖNERİ 74

Ameliyat sonrası bazal serum Ct belirlenemeyen düzeyde olduğunda sürekli veya tekrarlayan rezidüel hastalık riski düşüktür ve diğer testler ve görüntüleme teknikleri hemen gerekli değildir ve hasta uzun süreli takibe alınabilir. Boyun US bir temel değerlendirme olması amacıyla yapılabilir. Derece E Öneri.

[D5] Ameliyat sonrası tespit edilebilen fakat hafif yükselmiş bazal serum Ct seviyesine sahip hastaların test edilmesi ve tedavisi (Şekil 3).

Ameliyat sonrası <150 pg/mL Ct düzeyleri tespit edilebilir olarak kabul edilir. Bu seviyeler sadece lokal hastalık ile ilişkili olabilir. Uzak metastaz da mümkündür (212), ama bu seviye altı serum Ct düzeyleri ile ilişkili olduğu zaman, genellikle küçük boyutlu veya sınırlı sayıdadır ve tespit etmek zordur (210,233). Tümör hacmi ve serum Ct konsantrasyonu arasındaki ortalama ilişkinin bir örneği Wells ve arkadaşları (79) tarafından rapor edilmiştir. 1 cm³ MTC primer tümörün yaklaşık 1000 pg/mL serum Ct düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (79). Ancak, büyük tümör mevcuduna rağmen, sınırlı Ct düzeyleri ile birlikte kötü diferansiye MTC'li hasta nadirdir. Hem serum Ct hem de CEA yükselmesi olmayan MTC hastaları daha nadir tanımlanmış olmasına rağmen, orantısız yüksek CEA düzeyleri ve hızlı CEA DT'na dayalı şüpheli hastalık olabilir (234). Hastalığın lokalizasyonu boyun US (235) ile dikkatli muayene ile başlamalıdır. Şüpheli lenf düğümleri algılanırsa, FNA genellikle tanıyı doğrulamak için yapılmalıdır. Son zamanlarda bazı çalışmalar şüpheli lokal nüks ve lenf nodu metastazlarından FNA yıkama sıvısı içinde Ct ölçümünün yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olabileceğini ortaya koymuştur (203). Diğer opsiyonel görüntüleme teknikleri boyun ve toraks BT, karaciğer üç fazlı kontrastlı BT veya kontrastlı MRG, karaciğer US, kemik sintigrafisi, omurga ve pelvisin kemik MRG, 18F-dihydroxyphenylalanine (DOPA) PET ve FDG-PET içerir (206,207,209,233,236-241). Bu testlerin duyarlılığı, hastalığın lokalize edilmesinde % 50 ile % 80 aralığındadır fakat düşük serum Ct değerleri varlığında daha düşük olması muhtemeldir (233,240,241). Anti-CEA antikorları görüntüleme ve tedavi için kullanılmaktadır (207,242), somatostatin analogları (243-247), metaiodobenzylguanidine (MIBG), dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ve gastrin gibi ajanlar ile sintigrafi genellikle daha az duyarlı (233,248,249) ve tedavi için kullanılmamıştır (250,251).

➤ **ÖNERİ 75**

Saptanabilir serum Ct düzeyleri <150 pg/mL olan ameliyat sonrası MTC hastalarının boyun US ile değerlendirilmesi gerekir. Derece B Öneri.

➤ ÖNERİ 76

Boyun US'na ek olarak, tespit edilebilir serum Ct düzeyleri <150 pg/mL olan ameliyat sonrası MTC hastalarda, bu çalışmalar genelde olumsuz olsa bile gelecekte karşılaştırma için temel inceleme olarak hizmet etmesi için ek görüntüleme düşünülebilir. Alternatif olarak, bu ek görüntüleme ertelenebilir ve sonradan zaman içinde serum Ct artışı olursa uygulanır. Derece C Öneri.

Tedaviyle ilgili olarak, ilk cerrahi tedavi için belirtilen cerrahi prensipler büyük ölçüde geçerlidir. Rezidüel veya reküran hastalık boyunda lokalize olduğu zaman, ikinci bir cerrahi işlem için fırsat vardır. Birkaç seride MTC için tekrarlayan boyun cerrahisi konusundaki tecrübeler bildirilmiştir, ancak hiçbir randomize çalışma mevcut değildir, olsaydı bu sayede hastaların evrelendirilmesi ve tedavi veya yalnız gözlem grubuna randomizasyonu yapılmış olabilirdi (252-257). Serilerin çoğunda, yaklaşık hastaların üçte biri yeniden ameliyat sonrası kendi bazal veya uyarılmış plazma Ct seviyeleri "normal" düzeyine sahiptir, fakat duyarlı bir test kullanarak saptanamaz serum Ct seviyesini elde eden sayı net değildir. Bu hastalarda uzun dönem sonuçları merkezi boyunda nüksün mükemmel önlenmesi ile oldukça iyi olmuştur ve Ct düzeylerinde uzun süren azalmalar bazı gruplar tarafından bildirilmiştir. Belki de en umut verici sonuçlar nüks veya rezidü MTC için yeniden ameliyat geçirmiş 148 hastayı içeren bir seride Fialkowski ve arkadaşları (258) tarafından rapor edilmiştir. Dengeli biçimde, klinik veya radyolojik tümör nüksünü engelleyebilen küratif amaçlı yeniden operasyon boyuna lokalize persistan veya tekrarlayan MTC hastaların tedavisinde bir yere sahiptir, ancak, bu hastaların çoğunluğu biyokimyasal hastalıklardan arınmış olmayacaktır.

➤ ÖNERİ 77

Lokal nüks veya persistan MTC için cerrahi rezeksiyon uzak metastazı olmayan veya minimal uzak metastazı olan hastalarda santral (düzey VI) veya lateral (IIA, III, IV, V düzeyleri) boyun bölümlerinde görüntüleme veya biyopsi pozitif olan kompartman diseksiyonunu içermelidir. Eğer o kompartmanda daha önce geniş cerrahi yapılmadı ise sadece gross metastatik lenf nodlarının

kaldırılması veya diğer sınırlı işlemlerden kaçınılmalıdır. Derece B Öneri.

Saptanabilir serum Ct'ye rağmen hiçbir anatomik hastalık kanıtı yoksa en iyi seçenek gözlemdir (259). Boyun ve mediastendeki tüm lenf düğümlerini kaldırmak amacıyla ampirik cerrahi girişimler öne sürülmüştür, ancak sonuç büyük ölçüde hayal kırıklığı olmuştur. Bu işlemlerde hiçbir tümör rezeksiyonu yapılmayabilir ve biyokimyasal remisyon sağlamaları olası değildir (80).

➤ **ÖNERİ 78**

Daha önce seviye VI kompartman diseksiyonu yapılmamış ölçülebilir bir Ct düzeyi olan tiroidektomi yapılmış hastada rezidüel anatomik olarak tanımlanabilir hastalık (boyun US ve BT) yokluğunda ampirik santral kompartman diseksiyonu düşünülebilir ama tartışmalıdır. Derece C Öneri.

Uzak metastaz durumunda (M1), gözlem veya palyatif tedavi (ameliyat dahil) düşünülebilir. Bu hastaların tedavi edilemez olduğunu hatırlamak önemlidir. Herhangi bir işlemin riskleri ve yararları dikkatlice düşünülmelidir. Düşünülmesi gerekenler genellikle lezyonun (lar) yeri, zarar riski ve büyüme hızlarını (biliniyorsa) içerir. Bu sorunlar kalıcı veya tekrarlayan MTC'nin tedavisi başlığı altında aşağıda daha çok ele alınmaktadır.

[D6] Önemli bir ölçüde artmış postoperatif bazal serum Ct'si olan hastaların test edilmesi ve tedavisi (Şekil 3).

Ameliyattan sonra önemli ölçüde artmış Ct düzeyleri > 150 pg/ml olarak tanımlanmıştır. Ct düzeyi ne kadar yüksek ise, hastanın kanıtlanabilir uzak metastaza sahip olma şansı o kadar büyüktür (212). Bu hastaların değerlendirilmesi bazal postoperatif Ct'si saptanabilir ancak sınırlı (<150 pg /mL) olduğundakine benzer, ancak şimdi uzak metastaz için bir araştırma vurgulanmaktadır (Şekil 3). Machens ve ark. (94) uzak metastazların ameliyat öncesi bazal serum Ct seviyeleri 150 pg/mL olan yeniden ameliyat edilen hastalarda görülmeye başladığını bildirmiştir. Tanımlanabilir uzak

metastazların kümülatif riski yeniden ameliyat durumunda preoperatif bazal serum Ct düzeyi 5000 pg/mL olduğunda % 50'yi aşmıştır. Yeniden ameliyat durumunda ameliyat öncesi bazal serum Ct seviyesi 20.000 pg/ml'yi aştığında uzak metastazlar hemen her zaman bulunmuştur. Benzer şekilde, Giraudet ve ark. (212) uzak metastaz alan sayısı bir ya da 2-4 olan hastalarda medyan Ct değerleri sırasıyla 1510 pg/mL (21-6000 pg/ mL) ve 18.450 pg/mL (276-247,000 pg/mL), olduğunu bildirmiştir (212).

➤ ÖNERİ 79

Boyun US'na ek olarak, serum Ct düzeyleri 150 pg/ml olan ameliyat sonrası MTC hastalara (Fig. 3) uzak metastazları değerlendirmek için ek görüntüleme teknikleri yapılmalıdır. Derece B Öneri.

Serum Ct düzeyleri 150 pg/mL olan ameliyat sonrası MTC hastalar için tedavi ile ilgili kavramlar başlangıç tedavisi için olan taslağa benzerdir (Şekil 2) (260). Ancak, bu hastalar genellikle lokal hastalık kontrolü gerektirir ve ideal olarak etkili bir sistemik tedaviden yararlanacak uzak metastaz palyasyonu gerektirebilir. Ne yazık ki, çeşitli kemoterapi protokolleri önerilmişse de, hepsi sınırlı bir değere sahip ve olguların en fazla %30'unda ve genellikle kalıcılığı kısa remisyon rapor edilmiştir. Hastalığın stabilizasyonu birkaç seride bildirilmiştir, ancak hastalığın yavaş gelişim göstermesi nedeniyle, bu durumun kesinlikle sadece hastalığın doğal seyri yerine tedavinin stabilizasyonuna bağlamak zordur. Metastatik hastalığı olan birçok MTC'li hastalarda, lokal hastalık küçük (<1 cm) ve tehlikeli değildir ve uzak metastazlar asemptomatik ve stabildir. Bu hastalar için, acil müdahalenin yararı bilinmemektedir ve gözlenebilir. Günümüzdeki çok hassas boyun görüntüleme, cerrah için bulması ve bir bütün olarak ortadan kaldırması zor olabilen küçük lenf nodu metastazlarını, özellikle daha önce ameliyat edilen boyun bölümlerindekileri tespit eder. Birçok cerrah keyfi olarak lenf nodu metastazı için 1 cm'yi klinik olarak uygun bir boyut olarak kabul eder ve re-operasyon düşünür. Lokal MTC'ye perkütan etanol injeksiyonu (261) kullanılmıştır ve tam olarak nerede ve ne zaman en iyi kullanıldığı açık olmamasına rağmen lokal hastalığın kontrolü için yararlı bir araç olabilir. İlaç geliştirmede yaşanan hızlı ilerleme, ilerleyici

bir hastalık ortaya çıkarsa, gelecekte MTC hastalar için daha anlamlı sistemik tedaviye izin verebilir. Somatostatin analogları veya interferon tedavisi tümörün stabilizasyonu veya regresyonu için hiçbir inandırıcı kanıt ortaya koymamıştır (262).

➤ **ÖNERİ 80**

Serum Ct düzeyleri 150 pg/mL, tehlikeli olmayan küçük (<1 cm) lokal lenf nodu metastazı ve uzak metastaz bulgusu olmayan ameliyat sonrası MTC hastalarda, acil müdahalenin yararı bilinmemektedir ve bu lenf nodları gözlenebilir ya da görüntünün bulunduğu kompartman ya da biyopsi pozitif bölümler yeniden ameliyatla diseksiyona tabi tutulabilir. Derece C Öneri.

➤ **ÖNERİ 81**

Serum Ct düzeyleri 150 pg/mL, asemptomatik ve tehlikeli olmayan ve uzak metastazı olan, küçük (<1 cm) lokal metastatik hastalığı olan ameliyat sonrası MTC hastalarda lokal hastalığa yönelik acil müdahalenin yararı bilinmemektedir ve bu lenf nodları gözlemlenebilir. Derece C Öneri.

➤ **ÖNERİ 82**

Serum Ct düzeyleri 150 pg/ mL, semptomatik ve/veya >1 cm ilerleyici lokal hastalığı olan ameliyat sonrası MTC hastalarında lokal tedavi (örneğin, ameliyat), semptomatik uzak metastazı olanlarda ise, klinik çalışmalar ve cerrahi, EBRT, perkütan girişimler ve hepatik embolizasyon gibi palyatif tedaviler düşünülmelidir. Derece B Öneri.

➤ **ÖNERİ 83**

Rutin sitotoksik kemoterapi kullanımı MTC hastalarında teşvik edilmelidir. Bu klinik çalışmalara müsait olmayan veya kalıcı veya tekrarlayan metastatik MTC tedavisi altında aşağıda tartışılmış diğer palyatif tedavilere uygun olmayan hızla ilerleyen hastalığı olan seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Derece E Öneri

➤ **ÖNERİ 84**

Somatostatin analogları tümör büyümesini kontrol etmek için etkisizdir ve genellikle bu amaç için kullanılmamalıdır. Derece F Öneri.

[D7] Ameliyat sonrası radyoaktif iyot ablasyonunun rolü.

Geçmişte birkaç rapor metastatik MTC'nin radyoaktif iyot (RAI) taraması ile tanımlanabileceğini, bu yüzden RAI ile tedavi edilebileceğini öne sürmüştür. Ancak, metastatik farklılaşmış epitel hücre kökenli tiroid kanserinin yanlışlıkla MTC tanısı alabileceği görünmektedir. Diğerleri yakın foliküler hücrelerine RAI uptake olasılığı komşu MTC için bir "seyirci etkisi" ile tedavi sağlayabilir (263,264). Ancak son çalışmalar RAI tedavisinin rezidü ablasyonu veya tekrarlayan rezidü veya metastatik hastalığın tedavisi olarak MTC hastalarının ameliyat sonrası tedavisinde rol oynadığını doğrulamamaktadır (248).

➤ **ÖNERİ 85**

Ameliyat sonrası radyoaktif iyot epitelyal hücre kökenli diferansiye tiroid kanseri birlikte olmadığında MTC olan hastalar için tavsiye edilmez. Derece E Öneri.

[D8] Ampirik karaciğer veya akciğer biyopsisi, hepatik ven örnekleme, sistemik vasküler örnekleme veya hepatik anjiyografinin rolü.

Numune alma işlemleri en sık iki nedenden biri için kullanılmıştır. Bir neden, şüpheli bir anatomik lezyon tespit edilmiş, bu lezyonun olumlu örnekleme tedaviyi doğru yönde değiştirecek ise yapılabilir. Ampirik örnekleme veya ampirik biyopsiler de küratif amaçla geniş lokal ameliyata başlamadan önce uzak gizli metastazları dışlamak için kullanılır. Daha önce, laparoskopi ile rutin direkt karaciğer muayenesinin rutin görüntüleme ile MTC metastazının hiçbir anatomik kanıtı olmayan ve artmış Ct düzeyleri olan hastaların evrelemesinde yararlı olduğu saptanmıştır. Diagnostik laparoskopi cerrahın büyütme ile karaciğer yüzeyini incelemesini mümkün kılmıştır ve bu hastaların % 25'inde küçük karaciğer metastazı saptanmıştır (265). Önceden lenf nodu diseksiyonu olmadan tiroidektomi geçirmiş Ct-pozitif bu hastalarda "mikrodiseksiyon" ile yeniden ameliyattan genellikle kaçınılmıştır (266). Fakat şimdi, çoğu hastada lenf nodu diseksiyonu birincil operasyonu kapsamında yapılmaktadır, bu nedenle, bu yöntemi uygulama fırsatı daha nadirdir. Ayrıca, yeniden ameliyat geçiren bu hastaların çoğu negatif karaciğer değerlendirmesine

rağmen hala biyokimyasal olarak hastalıksız hale gelememiş oldukları kabul edilmektedir, böylece ve anatomik olarak tanımlanan boyun hastalığı yokluğunda yeniden operasyon için istek azalmış, ve tedavi hedefleri küratif yaklaşımlar yerine daha palyatif hale dönüşmüştür. Ayrıca, boynun radyolojik değerlendirilmesi çok daha fazla (özellikle US) duyarlı hale gelmiştir. Böylece, artmış serum Ct düzeyleri ve negatif görüntülemesi olan hastalar görülebilmektedir. Son çalışmalar bu gibi hastaların iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir (39,62,118,214,228,267). Bu yaklaşım büyük olasılıkla küçük (<1 cm) lokal metastazları olan hastalara benzer (özellikle Ct ve CEA DT'leri >2 yıl ise (62,212,228,268,269). Eş zamanlı olarak, hepatik ven örnekleme (270) ve hepatik anjiyografi (271) için talep azalmıştır. Bu yöntemler başka gizli karaciğer metastazlarını tanımlamak ve yeniden ameliyat olacak hastalarda ameliyat öncesi evrelemeyi geliştirmek için kullanılmıştır (270). Benzer şekilde, boyun veya akciğerlerden Ct gradyanları arayan sistemik vasküler Ct örnekleme rezidüel hastalığı lokalize etmeye çalışmıştır (272-274). Fakat, biyolojik kür, varsa, bu ameliyat edilen hastaların sadece küçük bir yüzdesinde elde edilmiştir (272). Ayrıca, nüks oranı ve ölüm oranı venöz örnekleme yapılmadan cerrahi ile tedavi edilen hastalarda gözlenenden daha anlamlı derecede düşük değildir (252-257,259,273).

➤ ÖNERİ 86

Biz reoperasyon öncesi ampirik karaciğer veya akciğer biyopsisi, hepatik ven örnekleme, sistemik vasküler örnekleme veya hepatik anjiyografinin rutin kullanımını önermiyoruz. Bu tanı yöntemleri bütün halinde de kısıtlı kullanılmalıdır. Derece D Öneri.

[E] Sürekli ya da tekrarlayan MTC'nin tedavisi

[E1] Metastatik MTC hastalarının tedavisindeki amaçlar: metastazlar tedavi gerektirdiğinde seçim.

Özellikle tedavi edilemez ve ilerleyici kanser öyküsü olan tüm hastalar iyi psikolojik destekten fayda sağlarlar. Tüm kanser hastaları için ideal hedef morbiditesiz bir şekilde hastalıktan kurtulmak olacaktır. Ne yazık ki, şu anda metastatik MTC hastalarda bu olası değildir, çünkü

multifokal ve genellikle multi organ metastazlar sıklıkla hastalığın erken döneminde gelişirler. Mevcut tedavinin daha gerçekçi amaçları palyatif ve stratejik olarak profilaktiktir. Sürekli veya tekrarlayan metastatik hastalığı olan hastaların tedavisinde amaçlar lokal hastalığın kontrolünü sağlamak; hormon fazlasının (ishal veya Cushing sendromu gibi) verdiği belirtileri hafifletmek; semptomatik uzak metastazları (ağrı gibi) hafifletmek; ve zarar verme riski olan uzak metastazları (yaklaşan bronş tıkanıklığı, kırık veya spinal kord basısı gibi) kontrol etmektir. Yeni tedavi bileşiklerinin varlığı gelecekte metastatik hastalığın tedavisini değiştirebilir. Metastazlar genellikle erken bir aşamada tespit edilir. Çünkü saptanabilir Ct düzeyleri kompulsif bir aramaya yöneltmektedir. Uzak metastaz tespit edildiğinde, ilk karar hangi lezyonların tedavi gerektirdiğini seçmektir. Bu karar yavaş ilerleyici hastalık ve birçok hastanın, sınırlı etkinliği ve mevcut potansiyel toksisiteleri bulunan lokal ve sistemik tedavilere karşı tercih ettiği iyi yaşam kalitesi ve uzun yaşam beklentisi arasında dengelenmek zorundadır.

➤ ÖNERİ 87

Aktif tedavi en sık, beyin metastazı, yaklaşan veya aktif merkezi sinir sistemi basısı, hava yolu basısı, semptomatik lezyonlar, hormonal salgı ve bir ağırlık taşıyan kemiklerde yaklaşan veya aktif kırık gibi kritik yerlerde lezyonu olan hastalarda endikedir. Derece A Öneri

[E2] Metastatik MTC hastaların tedavisi: sekansiyel görüntüleme ve tümör belirteçlerinin DT'lerini kullanarak tümörün ilerleme hızını ve tümör yükünü belirlemek.

Aktif tedavi gerektiren hastalar genellikle ya büyük tümör yükü olanlar ve/veya hızlı progresyon gösterenlerdir. Tümör yükü tam bir görüntüleme çalışması sonucu tahmin edilmektedir (Şekil 5) (206,211,241). İlerleme hızı sekansiyel görüntüleme yöntemleri üzerinde solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri (RECIST) kullanarak ya da ilerleme hızı ile yakından ilgili Ct DT ve CEA DT gibi bir belirteç kullanılarak değerlendirilebilir (62,212,228,268,269). Birden çok zaman noktasından tümör marker sonuçlarının kullanımı genellikle sadece önceki değerlerle sonuçlar karşılaştırıldığında görülen kısa vadeli tümör marker dalgalanmasının etkisinin ortadan

kaldırılmasına yardımcı olur. Barbet ve ark. (228) total tiroidektomi ve bilateral lenf nodu diseksiyonu sonrası anormal Ct düzeyleri olan MTC hastalarını incelemiştir. Ct DT 6 aydan az ise, 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla % 25 ve % 8'dir; Ct DT 6-24 ay ise, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım, %92 ve %37'dir, Ct DT 2 yıldan fazla olan tüm hastalar çalışmanın sonunda hayatta kalmıştır. TNM evresi, Avrupa Araştırma ve Kanser Tedavisi Teşkilatı puanı ve Ct DT, tek değişkenli analiz ile hayatta kalmanın önemli faktörleridir, fakat sadece Ct DT çok değişkenli analiz ile sağkalım için bağımsız bir belirleyici olarak kalmıştır. Ct DT CEA DT'den daha iyi bir göstergedir ve sadece ilk dört ölçümleri kullanarak hesaplanmış Ct DT de sağkalımın bağımsız bir belirleyicisidir. Giraudet ve ark. (212) Ct DT ve CEA DT hastaların % 80'inde kuvvetle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Tümör belirteci DT hesaplamak için, tek üsteller tümör marker konsantrasyonuna doğrusal olmayan kare regresyon ile donatılmıştır. Güvenilir tahminler hastaların çoğu için 2 yıl içinde elde edilen en az dört veri puanı kullanılarak elde edilir, ancak, DT <6 ay olan hastaların DT'leri ilk 12 ay içinde güvenilir biçimde tahmin edilebilir (228). Bu hesaplamalara yardımcı olmak için bir tümör belirteci DT hesaplayıcısı ATA web sitesinde (<http://www.thyroid.org>) mevcuttur.

➤ **ÖNERİ 88**

Anatomik görüntüleme ya da Ct ve CEA DT > 2 yıl ile belirlenen, stabilden yavaş ilerleyiciye kadar değişen küçük hacimli metastatik hastalığı olan asemptomatik hastalar, tipik olarak sistemik tedaviye ihtiyaç duymazlar ve bu tedavinin başlatılması kararı sadece hasta ile ayrıntılı bir tartışma sonrasında verilmelidir. Derece E Öneri.

➤ **ÖNERİ 89**

Anatomik görüntüleme veya 2 yılın altında biyokimyasal DT ile hızla ilerleyen hastalığı olan hastalar, ideal olarak iyi tasarlanmış bir klinik çalışma kapsamında tedavi düşünülmelidir. Derece B Öneri.

[E3] *Ct-pozitif ancak görüntüleme negatif hastaların tedavisi.*

Daha önce açıklandığı gibi saptanabilir serum Ct seviyeleri olan hastalarda sürekli veya tekrarlayan hastalıkları tespit etmek için görüntüleme yapılmalıdır (Şekil 3). Anatomik olarak tanımlanan hastalığı olmayanlarda, uzun vadeli izlem gereklidir. Bu izlemin optimal zamanlaması tespit edilmemiştir, Ct ve CEA DT tümörün ilerlemesi (212.228) için prediktif olduğu için onlar takip aralığını belirlemek için yararlı olabilir (Şekil 5).

➤ **ÖNERİ 90**

Postoperatif negatif görüntüleme ile saptanabilir bazal serum Ct düzeyleri olan hastalarda DT belirlemek için başlangıçta yaklaşık olarak her 6 ayda bir bazal Ct ve CEA düzeyleri elde olmalıdır. Bu tümör belirteçlerinin ve fizik muayenenin devam eden takibi en kısa DT'nin dörtte biri veya yıllık, hangisi daha sıkı (yani en kısa DT 24 ay ise 6 ayda bir hasta takibi) olmalıdır. Derece B Öneri.

➤ **ÖNERİ 91**

Postoperatif negatif görüntüleme ile saptanabilir bazal serum Ct düzeyleri olan hastalarda eğer önceki anatomik görüntüleme değerlendirilmesinden bu yana Ct veya CEA büyük ölçüde yükselirse boyun US yapılmalıdır. Bunu yapmak için gerekli Ct yüksekliği genellikle bazal serum Ct seviyesine ve klinik duruma bağlıdır, fakat % 20'den fazla %100'e kadar oranında yükseklik bu değerlendirmeyi gerektirebilir. Eğer serum Ct >150 pg/ mL ise sistemik görüntüleme de tekrarlanmalıdır (Şekil 5). Derece C Öneri.

[E4] *Boyuna adjuvan eksternal ışınlama.*

EBRT'nin faydaları iyi değerlendirilmemiş ve sadece retrospektif seriler mevcuttur (275-281). EBRT sonrasında serum Ct'nin normalleşmesi mümkün değildir (278). Şu anda, EBRT'nin MTC'de rolü tartışmalıdır, ancak genel sağkalımda bir düzelme yaptığı kanıtlanmamasına rağmen bazı kanıtlar EBRT'nin yüksek riskli hastalarda lokal hastalık kontrolünü düzeltebildiğini düşündürmektedir (275,278). EBRT morbiditesi genellikle yaşlılarda daha fazladır. İnkomplet

cerrahi sonrasında, boynunda makroskopik rezidüel tümörü olan bir hastada, Schlumberger ve arkadaşları (281) lokal hastalık kontrolü için EBRT'yi savunmaktadır. Brierley ve ark. (279) bir MTC hasta serisinde EBRT alan ve almayan hastalar arasında lokal/bölgesel nüks oranı açısından hiç fark olmadığını rapor etmişlerdir; ancak, yüksek riskli hastalarda (mikroskopik rezidüel hastalık, ekstraplandular invazyon veya lenf nodu tutulumu), lokal/bölgesel nüks oranı postoperatif EBRT ile 10 yılda % 86 ve postoperatif EBRT olmadan % 52 dir ($p= 0.049$). Benzer şekilde, Chow ve ark. (276) lenf nodu metastazı olan yedi hastada EBRT'nin % 100 (4/4), EBRT almayanlarda %33.3 (1/3) 10 yıllık lokal kontrol sağlandığını bildirmiştir. Yaygın hastalığın rezeksiyonu sonrasında EBRT'nin kullanımı cerrahisi makroskopik olarak tam fakat tespit edilebilen uzak metastaz yokluğunda sürekli yüksek Ct düzeyine sahip olan hastalarda tartışmalıdır (278,281). Klinik ikilem rezidüel hastalığın, uzak, lokal ya da her ikisi olup olmadığıdır. Bu hastalarda, lokal nüksü sınırlamak için EBRT'nin yararları, morbiditesinin gereksiz olabileceği veya klinik nüks durumunda herhangi bir cerrahi işleme engel olabileceği gerçeği ile karşılanabilir. Schlumberger ve arkadaşları (281) 98'i EBRT almış MTC'li 207 hasta incelemiştir. Uzak metastazı olmayan 97 hastada EBRT cerrahi makroskopik olarak tam olsa bile, sadece yüksek postoperatif serum Ct düzeyi olan hastalarda boyunda nüks çıkmasını azaltmıştır.

➤ **ÖNERİ 92**

EBRT boyun tümör odakları aşırı morbidite olmadan rezeke edilebilecek hastalarda cerrahinin yerine kullanılmamalıdır. Derece E Öneri

➤ **ÖNERİ 93**

Gros inkomplet rezeksiyon yapılmış hastalarda (R2 rezeksiyon) boyun ve mediastene postoperatif EBRT endike olabilir. EBRT'den sonra yeniden ameliyatın (büyük ablatif prosedürler dışında) çok daha zor ve güvenli ya da teknik olarak mümkün olmayabileceği için, EBRT başlamadan önce, hekimler daha önceden optimal cerrahinin yapılmış olduğundan emin olmalıdır. Derece B Öneri.

➤ ÖNERİ 94

Boyun ve mediastene ameliyat sonrası adjuvan EBRT santral kompartman (düzey VI) ve bir veya her iki lateral boyun bölümlerinde (seviyeleri 2A-V) orta ve yüksek hacimli hastalığı nedeniyle yapılan cerrahi sonrası mikroskopik pozitif cerrahi sınıra (lara) (R1 rezeksiyon) sahip bulunan hastalarda düşünülebilir. Uzak metastaz yokluğunda post-operatif serum Ct saptanabildiğinde ekstra nodal yumuşak dokuya tümör uzantısı olan orta yüksek hacimli hastalık varlığında margin-negatif (R0) operasyon geçirmiş gibi görünenlerde EBRT düşünülebilir. Hekimler EBRT yapmadan önce en uygun şekilde cerrahi yapılmış olduğundan emin olmalıdır. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 95

Boyuna postoperatif adjuvan EBRT gros veya mikroskopik pozitif sınır veya ektranodal yumuşak doku uzantısı ile orta veya yüksek hacimli boyun hastalığı yokluğunda, serum Ct düzeyindeki kalıcı yüksekliği tedavi etmek amacıyla yapılmamalıdır. Derece E Öneri

[E5] Beyin metastazları.

MTC kaynaklı klinik belirgin beyin metastazı yaygın değildir, ancak muhtemelen rutin MSS görüntüleme eksikliği nedeniyle bildirilenden daha yaygındır. Beyin metastazı olasılığı en sık yaygın uzak metastaz varlığında rezidüel veya nüks MTC ve şüpheli belirtileri olan hastalarda ve sistemik tedavi başlanmadan daha önce (bilhassa bir klinik araştırma ortamında) düşünülür. Tedavi önerilerini baz alacak randomize klinik çalışmalar mevcut değildir (282-284).

➤ ÖNERİ 96

İzole veya sınırlı beyin metastazı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon düşünülmelidir. Cerrahiye uygun olmayan beyin metastazlarında EBRT (stereotaktik radyocerrahi dahil) endike olabilir. Derece C Öneri

[E6] Kemik metastazları.

Kemik metastazları anatomik veya fonksiyonel tümör görüntülemeye bulunabilir. Ne yazık ki, bazı hastalar ağrılı kemik lezyonları, kırık veya spinal kord kompresyonu ile başvururlar.

➤ **ÖNERİ 97**

Spinal kord basısı olan hastalar acil glukokortikoid tedavisi, cerrahi değerlendirme ve sonrasında radyasyon onkolojisi konsültasyonu gerektirir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 98**

Ağırlık taşıyan kemik metastazlarında kırık veya yaklaşan kırık varlığında cerrahi endikedir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 99**

EBRT ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde düşünülmelidir ve cerrahi için aday olmayan klinik olarak anlamlı lezyonlarda, özellikle eğer hastalık progresyonu göstermişse veya ilerleyerek komşu yapıları tehdit ediyorsa endikedir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 100**

EBRT inkomplet rezeke edilmiş kemik metastazı varlığında postoperatif verilebilir. Derece C Öneri

MTC'den başka tümörlerin kemik metastazları ile deneyim göstermiştir ki vertebroplasti (perkütan osteoplasti= sementasyon) (285), radyofrekans ablasyon (286-289) sementasyon (290-292), kriyocerrahi (287,293) ve arteriyel embolizasyon gibi perkütan yöntemler (294-296), takip cerrahisi (297), sementasyon (298) veya EBRT (299) ağrı azalması ile ilişkilendirilmiştir.

➤ **ÖNERİ 101**

Minimal invaziv perkütan yöntemler (tek başına veya birlikte) özellikle ağırlı kemik metastazları, özellikle başarısız olanlar ya da cerrahi veya EBRT için aday olmayanlar için düşünülmelidir. Derece C Öneri.

Asemptomatik izole kemik metastazları cerrahi olarak rezeke olabilir, ancak bu hastaların hastalıklarından tamamen kurtulması son derece nadirdir.

➤ **ÖNERİ 102**

Acil bir tehdit oluşturmeyen asemptomatik küçük kemik metastazları takip edilebilir. Derece C Öneri

İntravenöz bifosfonatlar diğer primer maligniteler gelen ağırlı kemik metastazları için biraz başarı ile reçete edilmiştir. Bifosfonatların mevcut kemik metastazlarının ilerlemesini önlemek için kullanımı hematolojik ve solid malignitelerde iyi bir şekilde çalışılmıştır, fakat MTC için hiç önemli yayınlanmış deneyim yoktur (300).

➤ ÖNERİ 103

Kemik metastazları olan MTC durumunda bifosfonat kullanımına ne taraftar ne de karşı olunabilir. Derece I Öneri

[E7] Akciğer ve mediastinal metastazlar.

Nadiren, belirgin mediastinal lezyonlara cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Daha sıklıkla, akciğer ve mediastinal lezyonlar tedavi edilmezler veya lezyonlar ilerleyici ise klinik araştırmalar için düşünülür. Bir hava yolunda lokal bası veya kanamaya neden olan akciğer veya mediastinal lezyonlar için cerrahi, EBRT veya radyofrekans ablasyon düşünülebilir. Santral hava yolu invazyonu yapmış lezyonlar için fotodinamik tedavi veya hava yoluna stent konulması uygun olabilir.

➤ ÖNERİ 104

İlerleyici akciğer veya mediastinal lezyonlar için klinik çalışmalar ya da fokal tedavi düşünülmelidir. Derece C Öneri

[E8] Karaciğer metastazı.

Karaciğer MTC metastazı için önemli bir organdır. Karaciğer metastazları büyük ya da ilerleyici ya da ishal veya ağrı gibi belirtiler ile ilişkili ise, tedaviye ihtiyaç vardır. Mümkünse tedavi gerektiren tek veya sınırlı büyük metastazlara cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Ancak, karaciğer metastazları, genellikle çoklu ve karaciğere yaygın ve genellikle, cerrahi, perkütan etanol ablasyon (261), ya da radyofrekans ablasyon (301,302) için uygun değildir ve en iyi kemoembolizasyon

(261,303,304) ya da sistemik tedavi ile tedavi edilebilir. Kemoembolizasyonun anekdotal MTC hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Karaciğer tutulumunun ölçüsü sonuçları etkileyen ana etken olmuştur.

➤ **ÖNERİ 105**

Büyük, ilerleyici ya da ishal veya ağrı gibi belirtiler ile ilişkili karaciğer metastazları için aktif tedavi düşünölmelidir. Tedavi yöntemi sıklıkla tedavi gerektiren lezyonların sınırlı ya da birden fazla ve yaygın olup olmadığına bağılıdır. Derece B Öneri

[E9] Palyatif cerrahi.

Ameliyat çeşitli durumlarda metastatik hastalık için etkili bir palyatif tedavi sunar. İlk olarak, MTC boyun metastazları sıklıkla acı verici, medikal tedaviye dirençli ve rezeksiyonları ağrıyı gidermek için etkili olabilir. İkinci olarak, akut spinal kord kompresyonu veya havayolu ve özofagus obstrüksiyonu (nefes darlığı, öksürük ve yutma güçlüğü ile birlikte) gibi büyük metastazların mekanik etkileri bu bölgelerdeki tümörün palyatif rezeksiyon ile iyileştirilebilir (266). Üçüncü olarak, büyük MTC tümör yükü nedeniyle oluşan diyare sendromu tümör küçöltücü cerrahi ile rahatlıkla kontrol altına alınabilir (305.306). İshal ve ağrı palyasyonu için karaciğer metastazlarının hacmini azaltmaya yönelik diğeri bir yöntem de kemoembolizasyondur (303.304).

➤ **ÖNERİ 106**

Cerrahi dahil palyatif tedavi, ağrı, mekanik bası, ya da hormonal salgı nedeni olan semptomatik lezyonlar için düşünölmelidir. Derece C Öneri

[E10] Kemoterapi ve klinik çalışmalar.

Sürekli ya da tekrarlayan MTC olan hastalarda kemoterapi rejimlerinin klinik çalışmaları sınırlı etkinlik (genelde %10-20 aralığında kısmi remisyon ile en iyi cevabı) göstermiştir ve bu cevaplar kısa sürelidir. En iyi sonuçların alındığı ajanlar dakarbazin, fluorouracil ve doksorubisin olmuştur

(307-313). "Tamamlayıcı" veya "alternatif" tedaviler "geleneksel olmayan" yaklaşımlar; akupunktur ve refleksoloji; otlar ve vitaminler; açlık, meyve suyu ve diğer diyet uygulamaları; ve geleneksel olmayan, farmakolojik ve biyolojik tedavileri içerir (314). Bazı kanser hastaları tedavilerin bazı belirtileri ya da yan etkileri düzelttiği, acıyı dindirebildiği ve tedavi sırasında hayatlarını güzelleştirdiğini düşünür. Ne yazık ki, hastalığa özgü sağkalım veya hastalıksız sağ kalımı artırdığına yönelik hiçbir veri yoktur.

➤ **ÖNERİ 107**

Standart kemoterapi ajanlarının kullanımı düşük yanıt oranları ve klinik çalışmalara giren umut verici yeni bileşiklerin geliştirilmesi ve mevcut diğer tedavi seçenekleri nedeniyle sürekli veya tekrarlayan MTC olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak düşünülmemelidir. Derece D Öneri.

Yüksek radyasyon dozu sağlayan radyo-labeled molekülleri ile deneyim sınırlıdır, fakat sadece mütevazı tepkiler bildirilmiştir. Bazı raporlar kısmi tümör remisyonu ya da stabilitesi, iyileşmiş semptomlar ve yaşam kalitesi ve sınırlı veri ile uzun bir yaşam süresi tanımlamışlarsa da 131I-MIBG ile tedavi genellikle, MTC için etkisiz olarak kabul edilir (250,317–319).

➤ **ÖNERİ 108**

Radyo-labeled moleküller ile tedavi ideal olarak iyi tasarlanmış bir klinik araştırmada, seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Derece C Öneri

Son zamanlarda, ulusal bilimsel toplantılarda (320-324) sonuçları sunulan faz I ve faz II klinik çalışmalar bir dizi umut verici ajanları incelenmiştir. Bu ajanların birçoğu %20-50 aralığında yanıt oranları ile kısmi stabil hastalık gösterirken daha fazla sayıda hasta stabil hastalık göstermiştir. Böylece, bu sitostatik ajanların tam remisyon göstermesi olası değil iken, onlar nispeten düşük toksisite ile etkisi uzun süren yüksek hastalık kontrol oranları sağlama potansiyeline sahiptir. Azalmış ishal gibi düzelmiş hayat kalitesi de mümkündür. Ancak, ilerlemiş MTC olan hastalarda kullanımı ile ilgili özel bir öneri yapmak zordur, çünkü ve bu bileşiklerin çoğu ABD Gıda ve İlaç

İdaresi tarafından onaylanmış değildir ve çok az bağımsız değerlendirmiş veri vardır. Ayrıca, bu bileşiklerin uzun süreli toksisitelerinin araştırılması gerekmektedir. İki veya daha fazla hedefe yönelik ajanlarla kombinasyon tedavisi veya konvansiyonel sitotoksik kemoterapi ile hedefe yönelik bir ajan kombinasyonu ile kombine tedavi yalnız tek bir hedefe yönelik tedaviden daha etkili olduğunu sonunda kanıtlayacaktır.

➤ ÖNERİ 109

İlerlemiş MTC'si olan hastalar için etkinliği kanıtlanmış sistemik bir tedavinin olmaması göz önüne alındığında, hekimler iyi tasarlanmış klinik çalışmalar içine hastalarının katılmalarını kolaylaştırmaya yüksek öncelik vermelidir. Derece C Öneri.

[E11] Hormonal aktif metastazların semptomlarının değerlendirilmesi ve tedavisi.

İshal, ektopik kortikotropin-salgılatıcı hormon (CRH) ve ektopik adrenokortikotropik hormon (ACTH) MTC'nin ana hormon aracılı komplikasyonlarıdır. İshal, ilerlemiş hastalığın varlığında sıklıkla karaciğer metastazı olan hastalarda en sık ortaya çıkar. İshal, hipersekresyon (325) veya artmış gastrointestinal motilite (326) ya da ikisinin karışımı nedeniyle olabilir. İshal hem yaşam hem de beslenme kalitesi açısından zayıflatıcı olabilir. Antimotilite ajanları (Loperamid veya kodein gibi) ile tedavi düşük yan etkileri ve uygulama kolaylığı nedeniyle, birinci basamak tedavidir. Somatostatin analogları ve büyük tümör kitlelerinin tümör küçültücü cerrahisi ile tedavi yapılmaktadır. Bu kullanımda ishal için somatostatin analog tedavisi çoğunlukla küçük randomize kohort çalışmalarında bazı hastalarda mütevazı ilerleme belirtileri öneren değişken sonuçlar bildirilmiştir (327-330). Başkaları tarafından teyit edilmemişse, interferon alfa ile somatostatin analoglarının birlikte, hastaların çoğunda kızarma belirtileri ve ishali iyileştirdiği tek merkezli çalışmalarda bildirilmiştir (331.332). Selektif arter kemoembolizasyon kullanılarak büyük karaciğer metastazlarının lokal tedavisi de randomize olmayan çalışmalarda bildirilmiştir (303,304).

➤ ÖNERİ 110

MTC varlığında ishal frekans ve miktarını azaltmak için tedavi uygulanmalıdır. Başlangıç tedavisi antimotilite ajanlarını içermelidir. Alternatif tedaviler somatostatin analogları ve seçilmiş vakalarda cerrahi ve kemoembolizasyon gibi lokal tedavileri içerebilir. Derece C Öneri

Tipik olarak sıklıkla büyük karaciğer metastazı içeren metastatik hastalık varlığında MTC'ler bazen Ct dışında nadiren klinik bulgulara neden olan yüksek düzeyde biyoaktif hormonlar salgılar. Bunlardan en sık hormonal sekresyon Cushing sendromuna neden olabilen ve hipokalemi ile birlikte çıkabilen ACTH veya CRH'dir. MTC'nin tüm ektopik Cushing sendromu vakalarının %2-6'sından sorumlu olduğu bildirilmiştir (333,334). Kortizol düzeyleri ve klinik bulgular büyük karaciğer metastazlarında tümör küçültülmesi (cerrahi veya kemoembolizasyon), ketokonazol, mifepriston, aminoglutetimid (335), metrapon ya da mitotan (336) ile medikal tedavi ve veya bilateral adrenalectomi ile kontrol edilebilir (333,334,337-339). Somatostatin analogları ile tedavi etkisizdir. Genel olarak, bireysel olgu raporları ya da küçük klinik serilere dayanılarak, MTC kaynaklı Cushing sendromu gelişmesi progresif MTC nedeniyle düşük hasta sağ kalımı ile ilişkilidir, ancak Cushing sendromu ciddi, zayıflatıcı olabilir ve tedavi yaygın metastatik MTC varlığında bile düşünülmelidir.

➤ ÖNERİ 111

Klinisyenler MTC kaynaklı tümöral ACTH üretimine bağlı Cushing sendromu ve/veya CRH için yüksek bir farkındalığa sahip olmalıdır. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 112

Cushing sendromu olan MTC'li hastalar genellikle kötü prognoza sahipken, yaygın metastatik MTC ortamında bile tedavi düşünülmelidir çünkü sendrom şiddetli ve zayıflatıcı olabilir. Derece C Öneri

➤ ÖNERİ 113

MTC'den kaynaklanan Cushing sendromu tümöre ve Cushing Sendromuna yönelik medikal tedavi

veya bilateral adrenalectomi ile multimodal bir şekilde tedavi edilebilir. Tedavi seçimi MTC'nin şiddeti ve stabilitesine ve Cushing Sendromunun medikal tedaviye verdiği cevabı içeren çok sayıda faktöre bağlı olabilir. Derece C Öneri

[F] Uzun süreli takip ve tedavi

[F1] Rezidüel hastalığı olan ve olmayan hastaların uzun süreli takip ve tedavilerinin hedefleri. Radyolojik ve biyokimyasal testlere dayanılarak ilk cerrahi sonrası rezidüel hastalık bulgusu olmayan sporadik veya ailesel MTC olan hastalar için uzun süreli komplet remisyon gerçekçi bir hedeftir. Reküren MTC'nin erken saptanması, ancak lokal komplikasyon olasılığını veya uzak metastaz gelişimini azaltabilir fakat bu ileriye dönük bir şekilde çalışılmamıştır. Biyokimyasal nüksün postoperatif Ct normalleşmesinden sonra Ct'de olan yükseklik olarak tanımlandığı Fransa'dan 899 hastayı içeren büyük bir ortak çalışmada, oran % 4.9 olmuştur (40). Saptanamaz bazal ve uyarılmış Ct değerleri için daha sıkı kriterler kullanılarak Skinner ve ark. (81) profilaktik tiroidektomi sonrası kalıcı hastalık oranını %2 ve 5-10 yıl sonra nüks oranını %10 olarak bildirmişlerdir. Nüksü olan bu hastaların yüzde sekseninde tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu sırasında bulunan lenf nodlarında metastaz tespit edilmemiştir.

➤ **ÖNERİ 114**

Tam bir biyokimyasal kür elde edilmiş MTC olan hastalara uzun süreli biyokimyasal izlem yapılmalıdır. Derece B Öneri

➤ **ÖNERİ 115**

Tam bir biyokimyasal kür sağlanmış MTC hastaları için uzun süreli biyokimyasal izlem yıllık serum Ct ölçümünü içermelidir. Derece C Öneri

Uygun ilk cerrahi sonrası rezidü MTC olan bir durumda, tam bir remisyon elde edilmesi olası değildir. Bu durumda takip hedefleri ilerleyici rezidüel hastalığın lokal komplikasyonlarını önlemek ve/veya olasılığını ve/veya metastatik MTC'nin komplikasyonlarını sınırlamaktır.

İlerleyici bir hastalığın erken saptanması lokal servikal komplikasyonları ve de spinal kanal gibi kritik yapıların yakınlarında bulunan uzak metastaza bağlı komplikasyon olasılığını azaltabilir.

➤ **ÖNERİ 116**

Persistan MTC'si olan hastalar anamnez ve fizik muayene ile birlikte Ct ve CEA düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Takipte anatomik görüntüleme zamanlaması bu testlerin göreceli stabilitesi, semptomların varlığı ya da yokluğu ve bilinen veya muhtemel metastatik odakların yerlerine göre belirlenmelidir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 117**

Ameliyat sonrası saptanabilir bazal serum Ct düzeyleri olan hastalar DT'lerini belirlemek için yaklaşık olarak her 6 ayda bir bazal Ct ve CEA seviyeleri elde edilmelidir. Bu tümör belirteçleri ve fizik muayene en kısa DT'nin dörtte birinde veya yıllık hangisi daha sık ise devam edilmelidir (yani, en kısa DT 24 ay ise her 6 ayda bir hasta takibi). Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 118**

Postoperatif dönemde ölçülebilir bazal serum Ct seviyeleri olan hastalarda önceki anatomik görüntüleme değerlendirmesinden beri Ct ve CEA gittikçe artıyorsa boyun US yapılmalıdır. Bu eylemi tetiklemek için gerekli genellikle Ct yüksekliği tipik olarak bazal serum Ct ve klinik duruma göre değişir, fakat %20-100'den fazla yükseklik bu değerlendirmeyi gerektirebilir. Eğer serum Ct > 150 pg/mL ise sistemik görüntüleme de tekrarlanmalıdır. Derece C Öneri

[F2] *Tiroidektomisinde MTC olmayan hastaların takibi (Fig. 5).*

Profilaktik tiroidektomi sonrası normal doku veya CCH çıktıktan sonra persistan veya yineleyen hastalık riski çok düşüktür (84). Skinner ve ark. (81) profilaktik tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu uygulanmış MEN 2'li 50 hastayı incelemiştir. Bu hastaların on altısı sadece normal patoloji veya CCH gösterirken, bunların hiçbirisi minimum 60 aylık takip süresince stimülasyon testi sonrasında herhangi bir ölçülebilir Ct göstermemiştir. Tersine, patolojisinde sadece MTC'nin mikroskopik delili olan ve lenf nodu metastazı olmayan iki hasta da dahil olmak üzere, 50 olgunun

6'sı sürekli veya tekrarlayan hastalık göstermiştir.

➤ ÖNERİ 119

Profilaktik tiroidektomi sonucunda MTC bulgusu olmadığı gösterildikten sonra MTC gelişme riski düşüktür ve bu hastaların takiplerinin nasıl olması gerektiği net değildir. CEA'ya bakmadan bazal serum Ct'nin yıllık ölçümü yapılabilir. Uzun bir süre takip sonrasında hastalık bulgusu yoksa daha az sıklıkla kontroller yapılabilir. C Derece Öneri

[F3] Serum Ct için stimülasyon testinin rolü.

Geçmişte ve günümüzde bazı MTC'li hastalarda pentagastrin, kalsiyum veya her ikisiyle yapılan stimülasyon testi sonucu ölçülemeyecek derecede bazal serum Ct seviyesinde artış görülmüştür (92). Stimülasyon testi hasta takibinde maliyeti artırır ve pentagastrin sıklıkla geçici rahatsızlık semptomlarına neden olur. Stimülasyonu takiben serum Ct'de artış rezidüel veya reküren MTC'yi gösterir (81). Fakat Ct testlerinin fonksiyonel duyarlılığı düşük olduğu için, sadece stimülasyon sonrasında anormal test sonucu olan hastalar tipik olarak anatomik veya fonksiyonel görüntüleme yöntemleriyle bulunamayacak kadar çok düşük hastalık düzeyine sahiptir (231). Muhtemel rezidüel hastalık varlığı hastayı ve doktoru hastalık progresyonu açısından düzenli takibe devam ettirmeye yönlendirebilir. Fakat eğer metastatik MTC'li hastalardaki biyokimyasal remisyon oranı düşük ise bu bilginin etkisi muhtemelen düşüktür. Ayrıca, pentagastrin pek çok ülkede yoktur ve kalsiyum stimülasyon testi de daha zayıf olarak kabul edilir (destekleyici yayınlar az olmasına rağmen).

➤ ÖNERİ 120

Stimülasyonlu serum Ct testi ölçülemeyecek bazal Ct değerlerine rağmen düşük düzeyde rezidüel hastalığı tespit edebilir. Bu kadar küçük hastalığın lokalize edilebilmesi veya tedavi edilebilmesi şu an için mümkün değildir ve bu nedenle bu takip testi önerilmemektedir. D Derece Öneri.

[F4] CEA-pozitif fakat Ct-negatif hastaların tedavisi.

Yanlışlıkla düşük Ct seviyesine neden olabilecek laboratuvar faktörleri daha önce tartışılmıştı. Serum CEA'nın yanlışlıkla yükselmesi heterofilik antikorlardan kaynaklanır (340). Bu senaryo için diğer bir olasılık MTC harici bir durum nedeniyle veya MTC tarafından Ct üretiminin kaybıdır (341,342). Sindirim sistemi, akciğer, prostat, meme ve over kanserleri CEA salgılayabilir. Değişen derecelerde CEA yüksekliği gösteren benign durumlar bronkojenik kist, gastrointestinal sistem inflamatuvar hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve benign akciğer hastalığıdır. MTC'li hastaların önemli bir kısmında yüksek serum Ct seviyesi olmakla birlikte, yükselen CEA seviyesi progresiv bir hastalığı gösterir (212,269). Progresiv hastalığı olan bazı hastalarda tümör dediferansiyasyonunun bir işareti olarak kabul edilen Ct seviyesi azalırken CEA seviyesinde artış olması durumunu gösterirler (343). Nadiren, çok ilerlemiş dediferansiyasyonu ve kötü prognozu yansıttığı düşünülen hem serum Ct hem de CEA'nın yüksek olmadığı MTC'li hastalar tanımlanmıştır (234,342). Mendelsohn ve ark. (344) MTC'da CEA ve Ct'yi immünohistokimya ile çalışmışlardır. Çoğu olguda CEA ve Ct'nin tümörlerde hemen hemen tüm hücrelerce eksprese edildiği ve benzer olduğunu bulmuşlardır. Bu özellikle CCH, erken hastalık (mikroskopik MTC) ve hatta tiroide sınırlı gros MTC için doğrudur. Aksine, invaziv hastalığı olan hastaların primer ve metastatik tümörlerinde CEA ve Ct boyanması arasında ters bir ilişki olup en agresiv hastalıkta kalıcı ve yoğun CEA boyanması fakat varsa minimum Ct boyanması görülmüştür. CEA'nın erken epitelyal diferansiyasyonun belirleyicisi olduğu ve biriktiği, Ct'nin ise terminal diferansiyasyonun geç belirleyicisi olduğu ve kaybolduğunu ileri sürmüşlerdir.

➤ ÖNERİ 121

Serum Ct'ye oranla artmış CEA düzeyleri MTC ile ilgisi olmayan bazı nedenler dahil bazı nedenlerden kaynaklanabilir, bunlar klinik değerlendirmeye uygun olarak dikkate alınmalı ve değerlendirilmelidir. C Derece Öneri

[F5] *Lichen planus amiloidoz.*

Lichen planus amiloidoz (LPA) RET'in 634. kodunda mutasyon olan MEN 2A içerisinde yer alan MTC ile ilişkili olabilir (46,345-347). Verga ve ark. (47) 634 mutasyonuna sahip hastalarda LPA insidansı veya LPA'sız kaşıntı insidansını %36 olarak rapor etmişlerdir. LPA'nın başlangıç klasik semptomu iki scapula arasında yoğun kaşıntı olup güneş ışığı ile iyileşir, stresli dönemlerde kötüleşir. Daha sonra oluşan hiperpigmente lezyonların dermatomal bölgelerdeki kaşımaya bağlı olduğuna inanılmaktadır. Fakat atomik kuvvet mikroskopisi ve MALDI-TOF analizi kullanılarak LPA biyopsilerindeki amiloidin Ct'den oluştuğu gösterilmiştir ki bu Ct'nin amiloid gelişimindeki önemli rolünü göstermektedir (348). Kaşıntı sıklıkla çocuklukta görülür ve MTC gelişiminden önce ortaya çıkabilir (47,349). Kaşıntı tipik olarak yetersiz tedavi edildiği için önemli bir problem olabilir. Kullanılan tedaviler nemlendirici losyonlar ve kremler, lokal kortikosteroidler, sistemik antihistaminikler, kapsaisin ve fototerapidir (47). Tirozin kinaz inhibitörü vandetanib ile tedavi edilmiş LPA'lı iki hastada LPA'nın yok olduğu fakat dozun azaltılmasıyla tekrar ortaya çıktığı görülmüştür.

➤ **ÖNERİ 122**

Kaşıntıyı azaltmak için LPA'da semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Derece C Öneri

[G] *Gelecekteki çalışmalar için talimatlar*

Gelecekteki araştırmalar için talimatlar şunlardır:

1) profilaktik cerrahi zamanı dahil kişiselleştirilmiş takip ve tedavi önerileri sunabilmek için spesifik RET mutasyonları ile ilgili kanser fenotipinin aydınlatılması (özellikle bileşen özelliklerinin yaşa bağlı penetransı). Bu sorular en iyi şekilde çok sayıda hastayı toplayabilen uluslararası bir konsorsiyumda cevaplandırılacaktır. Sadece FMTC'ye neden olan gerçek mutasyonlar olup olmadığı veya bu mutasyonların PHEO ve PHPT için daha düşük bir penetrans

sağladıklarını cevaplamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

- 2) Potansiyel değiştirici genler ve klinik fenotip üzerinde RET içindeki "polimorfizmleri" tanımlanması (350-356).
- 3) MEN 2 fare modelleri geliştirilmesi.
- 4) Yeni tedaviler bulmak için MTC biyolojisindeki RET sinyal yollarının rolünün, tümör oluşumu ve ilerlemesi de dahil olmak üzere, ortaya konulması (357-359).
- 5) Her hücrede "germline" mutasyon durumunun bulunduğu kabul edildiğinde tümörlerin doku seçicilik nedenlerinin açıklanması.
- 6) MEN 2'nin önlenmesi ve tedavisinde RET veya sinyal döngüsünü gen, mRNA ve/veya protein düzeyinde hedeflemenin potansiyel rolünü belirleme (359).

MTC'yi önlemek için cerrahi dışı yöntemlerin yokluğunda, MEN 2 ve FMTC'de profilaktik tiroidektomi için en uygun zamanlama ve özellikle ameliyatın güvenle geciktirilebileceği ve böylece risklerin en aza indirilebileceği hasta alt gruplarını tanımlayabilir parametrelerin belirlenmesi ileri çalışmalarla çözülebilecek bir sorun olmaya devam etmektedir. Merkezi boyun diseksiyonlarından güvenli kaçınmaya izin verebilecek kriterlerin geliştirilmesi hipoparatiroidi ve rekürren laringeal sinir yaralanmalarının sayısını azaltabilir. Bu çocuklarda özellikle nadir MEN 2B hastalar için yaşamın ilk 12 ayında, her Ct analizde normal Ct aralığının oluşturulması ve raporlanması ihtiyacını içerir. Küçük çocuklarda şüpheliyi benign lenf nodlarından ayırt etmek için boyun US nasıl en iyi şekilde gerçekleştirilir ve yorumlarını öğrenmek için eğitim fırsatları araştırılmalıdır. Bu gibi nadir durumlar için merkezi yönlendirme merkezlerinin geliştirilmesi ve tanınması olasılıkla yararlı olacaktır, ancak tıp ve sağlık sigortası toplulukları bu yönlendirme merkezlerini onaylarsa pratik olacaktır. MTC'nin MEN 2B'li çocukların yüksek bir oranında hem erken metastazlar hem de geç tanı nedeniyle tedavi edilemediği gerçeği radikal cerrahi ötesinde etkili bir tedaviye ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Oluşmuş bir MTC'de, ameliyat öncesi metastatik taramanın optimal ölçüsü belirsizdir. Tüm

hastalarda ameliyat öncesi önemli bir metastaz taramasına gerek var mı yoksa bu değerlendirme postoperatif Ct seviyesine göre daha ileri potansiyel bir değerlendirme için minimize edilmeli midir? Daha eksiksiz bir preoperatif değerlendirme kabul edilir ise, boyun hastalığının düzeyi, serum Ct düzeyi, ya da her ikisine mi dayalı olmalıdır?

Metastatik MTC'yi tedavi etmek için radyoimmünoterapi ve aşı tabanlı tedaviler gibi yeni stratejiler değerlendirilmektedir. Son zamanlarda reseptörlerin veya intrasellüler kinazların fonksiyonunu inhibe eden bileşiklerin kullanımına yönelik ilgi oluşmuştur. Kanserin patogenezi veya ilerlemesine katılan özgüllüğünün az ya da çok olan kinazları bloke eden bileşikler geliştirilmiştir. MTC'de en belirgin kinaz hedefi hem ailesel olgulardaki hem de sporadik vakaların % 40-50'sindeki kritik rolü nedeniyle RET'dir. RET kinaz aktivitesini doğrudan bloke eden veya sonraki alt sinyal moleküllerini bloke eden moleküllerin, MTC hücre çoğalmasını inhibe ettiği ve aktif peptidlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (360-362).

Terapötik müdahale için diğer hedefleri vasküler endotelial büyüme faktörü ve reseptörleri gibi kanserli hücrelerin büyümesi ve/veya kan damarı oluşumunu kolaylaştıran proteinler oluşturmaktadır. Şu anda, birkaç kinaz inhibitörü klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir ve ön kanıtlar önemli klinik yararları olabileceğini göstermektedir (363). Ancak bu çalışmaların kesin sonuçları ve yeterli takip gözlem sürelerine ihtiyaç vardır. Ayrıca, bu hedefe yönelik tedavilerin çoğu sitoredüktif olmak yerine daha ziyade muhtemel sitostatiktir. Klinik stabilite ilerleyici hastalığı olan hastalarda önemli olmakla birlikte, çoğu klinik çalışma komplet ve parsiyel tümör remisyonlarını (maksimum tümör uzunluğunun >% 30'dan fazla azalması olarak tanımlanır) algılamak için tasarlanmış RECIST kriterlerine dayanmaktadır. Ayrıca, bu tedavilerin önemli kısa ve/veya uzun vadeli toksisiteleri vardır. Bu nedenle, bu yeni bileşiklerin klinik olarak önemli ölçümler (progresyonsuz sağkalım, hastalığa özgü sağkalım, genel sağkalım ve yaşam kalitesi) açısından değerlendirilmesi için klinik araştırma tasarımı ve analizi için yeni yaklaşımların gerekli olması muhtemeldir.

Gelecekteki majör sıkıntılar olasılıkla tek ajan-hedefe yönelik tedavilerin her derde deva

olmayacağı ve tümörlerin sinyal yollarındaki bu bloklardan kaçarak sonunda ortaya çıkma ve ilerleyici bir hastalık haline gelme olasılığıdır. Bu nedenle kombine veya ardışık tedaviler gerekebilir.

Başka bir endişe hedefe yönelik tedavilerin aslında tümör üzerinde baskı yaparak, devamlı hayatta kalma ve büyümeleri için alternatif mekanizmalar bulmaları ve bu nedenle daha agresif tümör davranışı veya dedifferansiyasyon geliştirmelerini teşvik edebileceğidir. Ayrıca, tümör hacminde azalma görülebilir iken, bu bileşiklerin birçoğu büyük olasılıkla tümörün stabilizasyonuna neden olur ve bu nedenle tedavinin optimum süresi bilinmemektedir. Gerçekçi olarak, metastatik MTC'li hastalar yaşamlarının geri kalanı için bir sistemik tedavi almakla karşı karşıya kalabilir ve bu yolların uzun vadeli engellenmesinin etkileri henüz bilinmemektedir. Etkili bir sistemik tedavinin ya da tolere edilebilir kombinasyon tedavilerinin ortaya çıkması, iyi seçilmiş hastalarda birincil tedavi için bir seçenek olarak veya cerrahiye adjuvan tedavi olarak potansiyel kullanımına yol açabilir.