

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

Richard T. Kloos (Chair),<sup>1</sup> Charis Eng,<sup>2</sup> Douglas B. Evans,<sup>3</sup> Gary L. Francis,<sup>4</sup> Robert F. Gagel,<sup>5</sup> Hossein Gharib,<sup>6</sup> Jeffrey F. Moley,<sup>7</sup> Furio Pacini,<sup>8</sup> Matthew D. Ringel,<sup>9</sup> Martin Schlumberger,<sup>10</sup> and Samuel A. Wells Jr<sup>11</sup>

**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:** Sistemik 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, devaskularize 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.

➤ **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 bağdaşır 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 diğer kalifiye yetkililere başvurulması *RET* testi olacak tüm hastalara önerilmelidir. Derece: C Öneri

➤ **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 neri

➤ **ÖNERİ 7**

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

➤ **ÖNERİ 8**

ATA-A ve ATA-B *RET* mutasyonlu hastalarda, profilaktik total tiroidektomi normal yıllık bazal  $\pm$  stimle\* serum Ct Őartlarında, 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 neri

➤ **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 neri

Hirschsprung hastalıklı bireylerde dşnlmelidir (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 dşnlmelidir. Derece: A neri

➤ **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

➤ **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 uyarıyı 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

➤ **ÖNERİ 17**

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

➤ **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 sonra kadar hangisi daha geç ise devam etmelidir. Derece: C Öneri

➤ **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

➤ **ÖNERİ 22**

PHEO için abdominal görüntüleme taraması, semptomların yokluğunda veya tümör düşündürülen 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 fetüseye 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

➤ **ÖNERİ 27**

Minimal veya hafif serum Ct yükselmelerinin CCH, böbrek yetmezliği, ve otoimmün tiroidit gibi klinik durumlarda olabileceği 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

➤ **ÖNERİ 28**

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

➤ **ÖNERİ 29**

Laboratuvarlar klinisyenlere Ct ölçümünde kullanılan metodu, değişiklik yapılırsa metod değişikliğini bildirmelidir. Derece C Öneri

➤ **ÖNERİ 30**

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

➤ **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

➤ **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 kanıtı 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

➤ **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

➤ **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 nodülleri veya şüpheli lenf nodları var ise ileri değerlendirme ve daha kapsamlı cerrahi gereklidir. Derece B Öneri

➤ **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

➤ **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

➤ **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

➤ **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 düşünölen 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

➤ **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 otogreftleme, daha önceden bilinen fonksiyone bir ön kol paratiroid otogrefti 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

➤ **ÖNERİ 52**

Bu kılavuz FNA ve serum Ct testini içeren tiroid nodüllerine önerilmekte olan yaklaşımı, tiroid nodüllerini 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 değerlendirme ve tedavi yapılmalıdır (Şek. 2). Derece A Öneri

➤ **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 dışlanmasını 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

➤ **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

➤ **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

➤ **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

➤ **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 lokorejyonel hastalık kontrolünü sağlarken, paratiroid fonksiyonu ve yutma, konuşmayı korumak için uygun olabilir. Derece C Öneri

➤ **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

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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.

➤ **ÖNERİ 73**

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

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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.

➤ **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 kullanımını 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.

➤ **ÖNERİ 85**

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

➤ **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.

➤ **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

➤ **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.

➤ **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 sıkısa (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.

➤ **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

➤ **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

➤ **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 ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde düşünölmelidir 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

➤ **ÖNERİ 101**

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

➤ **ÖNERİ 102**

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

➤ **ÖNERİ 103**

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

➤ **ÖNERİ 104**

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

➤ **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 bağlıdır. Derece B Öneri

➤ **ÖNERİ 106**

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

➤ **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.

➤ **ÖNERİ 108**

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

➤ **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.

➤ **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

➤ **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

➤ **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

➤ **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 görelî 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 arttıyorsa 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

➤ **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

➤ **ÖNERİ 120**

Stümülayonlu 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.

➤ **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

➤ **ÖNERİ 122**

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

### **GELECEKTEKİ ÇALIŞMALAR İÇİN YÖNERGELER**

Gelecekteki araştırmalar için yönergeler 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 yorumlanı 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.