

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 203

203 Aşağıdaki gen mutasyonlarından hangisinin multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromlarında görülen troid kanserleriyle ilişkili olması en olasıdır?

- A) PTEN
- B) RET
- C) RKAR1
- D) GNAS1
- E) WRN

Doğru Cevap:B

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Bu sorunun geleceğini biliyoruz, özellikle dikkat çekmek için **BOLD** yazdık.

302

TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ



DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN AMELİYAT SONRASI İZLEM VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Tiroid Hormon Tedavisi

Tiroksin verme nedenleri:

- Tiroid hormon replasmanı
- TSH süpresyonu

TSH süpresyonu tümör nüks oranlarını azaltır.

Radyoaktif iyot Tedavisi

✓ Radyoaktif iyot verme nedenleri:

- Ameliyat sonrası geride kalan tiroid dokusunu yok etmek (**ablasyon**) için
 - Tam olarak gikanlamayan primer tümörü veya çevreye olan metastazlarını tedavi etmek için
 - Uzak metastazları tedavi etmek için
- ✓ Güncel **ATA** yönergusonine göre yüksek riskli hastaların **RAI endikasyonu vardır**.
- **Yüksek riskli hastalar:** Makroskopik peritiroidal invazyon, tam olmayan rezeksiyon, uzak metastaz varlığı, lenf nodu metastazı, foliküler kanserde vasküler invazyon pozitifliği.

(RAI tedavisi Genel Cerrahi kaynaklarına göre kanser riskinde artışa neden olabilir. Bu artış verilen dozla ilişkilidir. Dahiliye'ye göre RAI kanser riskinde çok önemli bir artışa neden olmamaktadır).

Hastaların İzlemi

- ✓ Diferansiyel tiroid kanserlerinde nüks yıllar sonra görülebilir. Bu yüzden nükse bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bu hastaların uzun süre izlemi gereklidir.
- ✓ Nüks, follicüler kanserlerde daha kısa, papiller kanserlerde ise daha uzun sürede olmaktadır.
- ✓ **Tiroglobulin** düzeyi ölçümlü nüks ve metastazları belirlemeye, %85-%95 oranı ile **en duyarlı** testtir.
- ✓ **Tiroglobulin ve anti- tiroglobulin düzeyi ilk 2 yıl 6 ayda bir, daha sonra yılda bir takip edilir.**
- ✓ **Tg yüksek → tüm vücut iyot taraması (131I) → iyot taraması negatif →** diğer tetkikler (akciğer grafisi, boyun ultrasonografisi ve tomografisi / MRI, medyasten tomografi /MRI, kemik sintigrafisi, PET).

Klinik Bilimler 203. soru
Tusdata Genel Cerrahi Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 302

TİROİD BEZİNİN MEDÜLLER KANSERLERİ

- Tiroid kanserlerinin yaklaşık %5'ini oluşturur.
- C hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücreler nöral krest kökenlidir. **APUD sistemin parçasıdır**.
- C hücreleri daha çok tiroid üst poller civarında yerlesir; **kalsitonin** üretir.
- Medüller kanserlerin **çoğunluğu ise sporadiktir**, yaklaşık %25'i **aileseldir**.
- Ailesel medüller kanserler, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları ile ilişkili ya da ilişkisiz olarak görülebilir.
- Ailesel medüller kanserlerin hepsinde **RET** proto-onkogeninde mutasyon vardır.

Multiple Endokrin Neoplaziler

Tip (kromozomal lokasyon)	Tümörler	Gen
MEN 1 (11q13) (Wermer Sendromu)	<ul style="list-style-type: none"> • Paratiroid adenomu (%90) • Enteropankreatik tümörler (%30-70) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gastrinoma (>%50) ✓ İnsülinoma (%10-30) ✓ Nonfonksiyonel ve PPoma (%20-55) ✓ Glukagonoma (<%3) ✓ VIPoma (<%1) • Hipofiz adenomları (%15-50) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prolaktinoma (%60) ✓ Somatotropioma (%25) ✓ Kortikotropinoma (<%5) ✓ Nonfonksiyonel (<%5) • İlişkili tümörler <ul style="list-style-type: none"> ✓ Adrenal kortikal tümör (%20-70) ✓ Feokromasitoma (<%1) ✓ Bronkopulmoner NET (%2) ✓ Timik NET (%2) ✓ Gastrik NET (%10) 	MEN 1 (menin)

Klinik Bilimler 203. soru

Tusdata Dahiliye Ders Notu Fasikül 3 1. Fasikül Sayfa 098

MEN 2A (10q11.2) (Sipple Sendromu)	<ul style="list-style-type: none"> • Medüller tiroid karsinomu (%90) • Feokromasitoma (>%50) • Paratiroid adenomu (%10-25) 	RET
MEN 2B (10q11.2) (MEN 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Medüller tiroid karsinomu (>%90) • Feokromasitoma (>%50) • İlişkili anormalilikler (%40-50) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mukozal nörinomlar ✓ Marfanoid görünüm ✓ Megakolon 	RET
MEN 4 (12p13)	<ul style="list-style-type: none"> • Paratiroid adenomu • Hipofiz adenomu • Reprodüktif organ tümörleri (testis kanseri, nöroendokrin serviks kanseri) • Adrenal + renal tümör 	CDKN1B

POLİGLANDÜLER OTOİMMÜN SENDROMLAR
Poliglandüler otoimmün sendromların (PGO) özellikleri

PGO 1 (APECED* Sendromu)	PGO 2
Epidemiyoloji	
<ul style="list-style-type: none"> • OR • AIRE gen mutasyonu • Çocuk • Kadın=Erkek • Asplenizm görülebilir 	<ul style="list-style-type: none"> • Poligenik kalıtım • HLA DR3 ve DR4 • Yetişkin • Kadınlarda daha sık • İmmün yetmezlik beklenmez
Klinik	
<ul style="list-style-type: none"> • Mukokutanöz kandidiyazis • Hipoparatiroidizm • Addison hastalığı • Hipogonadizm • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Dişte enamel hipoplazisi (ektodermal displazi) • Alopsi • Kronik aktif hepatit • Vitiligo • Pernisiyöz anemi 	<ul style="list-style-type: none"> • Addison hastalığı • Graves hastalığı/otoimmün tiroidit • Tip 1 Diabetes Mellitus • Hipogonadizm • Çölyak hastalığı • Myastenia gravis • Vitiligo • Alopsi • Pernisiyöz anemi • IgA eksikliği • İdiyopatik trombositopeni

*APECED: Autoimmune Polyendocrinopathy - Candidiasis - Ectodermal Dystrophy

- Majör klinik bulgular **hipokalsemi** nedeniyle oluşan tetanidir. Uyuşma, Chvostek ve Trouseau belirtileriyle görülen nöromusküler irritabilite, karpopedal spazm ve nadiren felç gibi. Morfolojide katarakt, bazal ganglia kalsifikasiyonu, diş anomalilikleri, osteoskleroz ve osteomalazi izlenir.

Psödohipoparatiroidizm

- PTH reseptör duyarsızlığıdır. Kalitsal defektir. İntravenöz PTH uygulamasından sonra idrarda cAMP artışı olmaması tipiktir.

MULTİPL ENDOKRİN NEOPLAZİ SENDROMLARI

- OD geçer.**
- Bu sendromda ortaya çıkan tümörler **daha erken yaşlarda, multipl odaklı, daha agresif** tümörlerdir.
- Senkron-metakron** tümör ve **asemptomatik endokrin hiperplazi** eşlik edebilir.

	MEN I (Wermer)	MEN IIA (Sipple)	MEN IIB
Hipofiz	Adenom		
Paratiroid	Hiperplazi, Adenom		
Pankreas	Karsinom Hiperplazi, Adenom	Klinik Bilimler 203. soru Tusdata Patoloji Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 500	
Adrenal	Adenom	Feokromositoma	Feokromositoma
Tiroid	Adenom	Medüller karsinom (%100) C hücre hiperplazisi	Medüller karsinom C hücre hiperplazisi
	Lipom, Karsinoid tümör sıklığı artar		Mukokütanöz ganglionöromlar Marfanoid görünüm
Gen lokusu	MEN-Menin	RET	RET

- MEN-IV:** MEN-I kliniği ve germline **CDKN1B** mutasyonu izlenir. Bunun sonuncunda ise hücre siklusunda görevli p27 seviyeleri azalır.
- MEN I'de en sık paratiroid adenomu** var. **Pankreastan** en sık PP salınır ama semptomatik olanlarda **gastrinoma-insülinoma** sık. Pituiterde **prolaktinoma** sık.
- MEN-I'de ek olarak **karsinoid tümörler, tiroid ve adrenokortikal adenomlar ve lipomlar** genel popülasyona göre daha siktir.
- MEN I'de **gastrinoma** en sık **duodenumda** ortaya çıkar. Sporadik gastrinomalar da en sık duodenumdan ortaya çıkar.
- MEN I'de pankreasta karsinom görülme sıklığı daha yüksektir.
- MEN-I'de ölümün **en önemli** nedeni pankreasın endokrin tümörleridir. Bu tümörler sıklıkla agresif ve metastatik bulgularla birliktedir.
- MEN IIa' da en sık tiroid medüller kanser var.
- MEN IIB'de feokromositoma görülme olasılığı MEN IIA'dakinden daha yüksektir.
- MEN IIB'de görülen tiroid medüller kanseri MEN IIA'dakine göre daha kötü прогнозlu ve multifokaldır.
- MEN IIB'de hiperparatiroidi olmadığına dikkat edin.
- Familyal medüller tiroid kanser:** MEN-II varyantıdır. Buradaki medüller kanser MEN-II sendromundan daha ileri yaşlarda gelişir ve daha yavaş seyir gösterir. Ancak tiroid medüller kanserinin sıklıkla sporadik olduğu unutulmamalıdır.