



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARIN
KLİNİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Safiye ARIK

Antalya, 2014



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARIN
KLİNİK VE KARDİOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Safiye ARIK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mustafa Kemal BALCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŐEKKÖR

Endokrinoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta bilim dalı hocalarım sayın Prof.Dr. Mustafa Kemal BALCI, Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŐ, Prof.Dr. Ramazan SARI ve diğeri tüm değerli hocalarıma,

Tezimin istatistik analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Biliřim Anabilim Dalı araştırma görevlisi Selen BOZKURT'a,

Birlikte çalıştığım tüm uzman doktor ve araştırma görevlilerine, tüm Endokrinoloji bölümü çalışanlarına,

Yoğun uzmanlık eğitim süresince sınırsız desteklerini ve sonsuz hoşgörülerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Epidemiyoloji	3
2.2. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Etyopatogeneze ve Risk Faktörleri	4
2.2.1. Patogeneze	4
2.2.2. Radyasyon maruziyeti	4
2.2.3. Aile öyküsü	4
2.2.4. Diğer faktörler	4
2.3. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Tanı	5
2.3.1. Anamnez ve fizik muayene bulguları	5
2.3.2. Laboratuvar testleri	5
2.3.3. Ultrasonografik bulgular	5
2.3.4. Sintigrafik bulgular	6
2.3.5. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)	6
2.4. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Prognostik Faktörler	7
2.4.1. Yaş	8
2.4.2. Tümör boyutu	8
2.4.3. Yumuşak doku invazyonu	8
2.4.4. Uzak metastaz	8
2.4.5. Diğer faktörler	9
2.5. Diferansiye Tiroid Karsinomunun Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri	10
2.5.1. Papiller tiroid karsinomu	10
2.5.2. Papiller tiroid kanser formları	11
2.5.2.1. Foliküler varyant	11
2.5.2.2. Tall-Cell varyant	11
2.5.2.3. Diğer varyantlar	11
2.5.3. Foliküler tiroid karsinomu	12
2.6. Preoperatif Evrelemenin Rolü	14
2.6.1. Boyun görüntülemesi	14
2.6.2. Serum Tg ölçümü	16
2.7. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Yaklaşım	16
2.7.1. Biyopsi ile malignite tanısı konmuş hastalarda cerrahi	17
2.7.2. Lenf nodu diseksiyonu	17
2.7.3. Tamamlayıcı tiroidektomi	19

2.8. Postoperatif Evreleme Sistemleri	20
2.8.1. Postoperatif evrelemenin rolü	20
2.8.2. AJCC/UICC TNM evrelemesi	20
2.9. Ameliyat Sonrası Bakiye Dokunun Radyoaktif Ablasyonu	24
2.9.1. Hastaların RAİ ablasyonuna hazırlanması	26
2.9.2. Bakiye tiroid dokusu ablasyonu için insan rekombinant tirotropin (rhTSH) kullanımı	27
2.9.3. RAİ ablasyon öncesi RAİ taraması	27
2.9.4. Bakiye doku ablasyonu için kullanılan I131 aktivitesi	28
2.9.5. Bakiye ablasyon için düşük iyotlu diyet	29
2.9.6. Bakiye doku ablasyonu sonrası tedavi sonrası tarama	29
2.10. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi ve RAİ Sonrası Yönetim	30
2.10.1. TSH süpresyon tedavisinin rolü	30
2.10.2. İlk TSH süpresyonunun uygun derecesi	30
2.11. Eksternal Işınlama veya Kemoterapinin Rolü	32
2.11.1. Eksternal ışınlama	32
2.11.2. Kemoterapi	33
2.12. Uzun Süreli Takipte Hasta Yönetimi	33
2.12.1. Remnant ablasyonla beraber veya olmaksızın cerrahiden sonra hastaların takibinde uygun metodlar	33
2.12.2. Diferansiye tiroid kanser takibinde serum Tg ölçümünün rolü	33
2.13. Diferansiye Tiroid Kanserinin Takibinde RAİ TVT, USG vd Görüntüleme Tekniklerinin Rolü	36
2.13.1. Diyagnostik RAİ TVT (DxWBS)	36
2.13.2. Servikal USG	36
2.13.3. 18 FDG-PET	37
2.14. Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Uzun Süreli Takibinde Tiroksin Süpresyonunun Rolü	38
2.15. Metastatik Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Tedavi Yaklaşımı	38
2.15.1. Lökoregional metastazların cerrahi yönetimi	39
2.15.2. Aerodigestive invazyonun cerrahi yönetimi	39
2.15.3. Lökoregional veya uzak metastatik hastalar için RAİ tedavisi	40
2.15.4. Lökoregional veya metastatik hastalık için veriler I-131'in dozu ve yönetimi	40
2.16. I-131'de Lityum Kullanımı	41
2.17. Değişik Organlara Uzak Metastazların Tedavisi	41
2.17.1. Pulmoner metastazların tedavisi	41
2.17.2. RAİ tutmayan pulmoner hastalık	42
2.17.3. Kemik metastazların tedavisi	44
2.17.4. Beyin metastazlarının tedavisi	45

2.18. RAİ Tedavi Komplikasyonları ve Yönetimi	45
2.18.1. RAİ tedavisinden sonra sekonder malignite ve lösemi riski	46
2.18.2. RAİ tedavisinin kemik iliğine diğer riskleri	47
2.18.3. RAİ'un gonad fonksiyonları ve emziren kadınlardaki etkisi	47
2.19. Tg Pozitif, RAİ Tarama Negatif Hasta Yönetimi	48
2.20. Negatif RxWBS Olan Hastalarda Yönetim	49
2.20.1. Metastatik hastalığın tedavisinde eksternal radyoterapi	50
2.21. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri	50
2.21.1. Aile öyküsü	52
2.21.2. Hipertansiyon	52
2.21.3. Yaş ve cinsiyet	53
2.21.4. Alkol	54
2.21.5. Obezite	54
2.21.6. Sigara	54
2.21.7. Egzersiz	54
2.21.8. Diyet	54
2.21.9. Lipidler ve lipoproteinler	55
3. GEREÇ ve YÖNTEM	57
3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması	57
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	59
3.3. Etik Kurul Onayı	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	86
7. ÖZET	89
8. ABSTRACT	92
9. KAYNAKLAR	95

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Atrial fibrilasyon
Anti Tg	Antitiroglobulin
AKŞ	Açlık kan glukozu
ATA	American Thyroid Association
AJCC/UICC	American Joint Committee on Cancer / International Union Against Cancer
BMI	Beden kütle indeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca / P	Kalsiyum / Fosfor
Cr	Kreatinin
cGy	SantiGrey
CVD	Kardiyovasküler hastalık
DM	Diabetes Mellitus
DTC	Diferansiye Tiroid Kanseri
DxWBS	Diagnostik tüm vücut tarama
FDG PET	Florodeoksiglukoz Pozitron emisyon tomografi
FTC	Foliküler Tiroid Kanseri
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GFR	Glomerül Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
I-131 / I-123	İyot-131/ İyot-123
KBY	Kronik Böbrek Hastalığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
LT4	Levotiroksin
LAP	Lenf adenopati
MAPK	Mitojenle Aktive Protein Kinaz
MEN-2	Multipl Endokrin Neoplazi tip 2
MI	Miyokard Enfarktüsü

mCi	Miliküri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTK	Medüller Tiroid Kanseri
MTRD	Maximum tolere edilebilen radyasyon dozu
µgr	Mikrogram
PTC	Papiller Tiroid Kanser
PAH	Periferik Arter Hastalığı
RAİ	Radyoaktif İyot
rsTSH	Rekombinant insan Tiroid Stimülan Hormon
RxWBS	Tedavi sonrası tüm vücut tarama
SEER	İzleme (Surveillance) Epidemiyoloji (Epidemiology) ve Son Sonuçlar (End Results)
SPECT	Tek(single) foton emisyon bilgisayarlı tomografi
SSS	Santral sinir sistemi
SVO	Serebrovasküler olay
TEMĐ	Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
T4 / T3	Tetraiodotironin / Triiyodotironin
TİİAB	Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
TİA	Geçici iskemik atak
Tg	Tiroglobulin
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TVT	Tüm Vücut Taraması
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Tiroid nodülünde malignite riski	6
2.2. Sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri	7
2.3. AJCC evreleme sistemine göre RAI ablatif tedavi önerileri	25
2.4. Kardiyovasküler risk faktörleri	52
4.1. Hastaların başlangıç evresi, demografik ve histopatolojik özellikleri	60
4.2. Histolojik subtipi	61
4.3. Mikrokarsinomun demografik ve histopatolojik özellikleri	62
4.4. Mikrokarsinomlarda remisyon ve rekürrens gruplarının karşılaştırılması	63
4.5. Histolojik tiplere göre hastaların karşılaştırılması	64
4.6. Histolojik tiplere göre hastaların karşılaştırılması	65
4.7. Risk grubuna göre hastaların karşılaştırılması	65
4.8. Rekürrens meydana gelen hastaların çalışma özellikleri	66
4.9. Rekürrens gelişen hastalarda subtip analizi	67
4.10. Remisyon ve rekürrens grubundaki hastaların karşılaştırılması	68
4.11. Tanı anında metastatik olan hastaların özellikleri	70
4.12. Laboratuvar değerleri	71
4.13. Laboratuvar değerleri, ortalama (Min-Max) $\pm$ SD	72
4.14. Tanı anında metastatik olan hastaların laboratuvar değerleri	72
4.15. Cerrahi tipi ve komplikasyonların karşılaştırılması	73
4.16. Cerrahi tipi ve hipoparatiroidi	73
4.17. Cerrahi tip ve vokal kord paralizi	74
4.18. Hastaların CVD ve risk faktörleri	74
4.19. Remisyon ve rekürrens gruplarında CVD ve risk faktörleri	75
4.20. Tanı anında metastatik olan hastaların CVD ve risk faktörleri	75
4.21. Atrial fibrilasyonu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	76
4.22. Kardiyovasküler olay üzerine etkili olan faktörlerin karşılaştırılması	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Servikal lenf nodlarının anatomik lokalizasyonu	15

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'i papiller, %10'u foliküler ve %3'ünü Hürthle hücreli veya oksifilik tümörler oluşturur (2). Genellikle papiller ve foliküler kanserlerin prognozu benzerdir (1,2).

Amerikan Kanser Cemiyeti 2013 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 60,220 (45,310 kadın ve 14,910 erkek) yeni tiroid kanseri tanısı konulacağını tahmin etti. Yine aynı yıl için 1040 kadın ve 810 erkek tiroid kanserinden ölecekti (5). Son yıllarda tiroid kanser insidansı diğer kanser çeşitlerinden daha hızlı bir artış göstermiş, bu artış bütün etnik gruplarda ve her iki cinsiyette görülmüştür (6). Tiroid kanser insidansı 1935 yılında kadınlarda 1,3 / 100,000, erkeklerde 4,6 / 100,000 iken 2008 yılında kadınlarda 16,3 / 100,000 erkeklerde 5,6 / 100,000'ye yükselmiştir (7).

Diferansiye tiroid kanserlerinde başlangıç tedavi genellikle cerrahidir. Bu vakalarda total tiroidektomi seçilecek cerrahi yöntem olmalıdır. Cerrahi sonrasında oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için tiroidektomi ve boyun diseksiyonunun deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerekmektedir. Cerrahiden sonra hastalara mikroskopik rezüdüel kanser hücrelerini yok etmek ve serum Tg (tiroglobulin) ile rekürrens/metastatik hastalığın erken saptanmasını kolaylaştırmak için I-131 RAİ tedavisi verilmektedir (237).

Diğer kanser tiplerinde olduğu gibi, tiroid kanserlerinde de; bireysel prognoz, nüks, mortalite riski, RAİ ve TSH süpresyon tedavisini içeren postoperatif adjuvan tedavi kararı ve takip sıklığını belirlemek için evreleme sistemleri kullanılır. AJCC (American Joint Committee on Cancer)/ UICC (International Union Against Cancer) evreleme sistemleri tiroid kanseri dahil tüm tümör çeşitleri için önerilir ve yaş ile patolojik TNM (pTNM) parametrelerine dayanır (97). Amerikan Tiroid Cemiyeti nüks riskinin değerlendirilmesinde hastaların düşük, orta ve yüksek risk şeklinde sınıflandırılmasını önermektedir.

Diferansiye tiroid kanser hücrelerin membranlarında TSH reseptör ekspresyonu mevcuttur. Bu durum TSH stimülasyonu ile bazı tiroid spesifik proteinlerin sentezini (Tg, sodyum-iyot taşıyıcısı) ve hücrelerin büyümesini arttırmaktadır (144). LT4'ün suprafizyolojik dozları ile serum TSH düzeyinin süprese edilmesi tiroid kanserli

hastalarda nüks riskini azaltmak için kullanılır (143,145). Major istenmeyen klinik olayların önlenmesinde TSH süpresyon tedavisinin etkili olduğu bir meta analiz ile desteklenmiştir (145). Ancak atrial fibrilasyon, sistolik/diyastolik kardiyak fonksiyonlarda bozulma, sol ventrikül kütlesinde artma ve arter elastisitesinde azalma TSH süpresyon tedavisinin uzun dönemde istenmeyen etkileri olarak bildirilmiştir (238-241). Bu yan etkilerden hastaları korumak için TSH süpresyon tedavisinin hastalığın risk düzeyine göre düzenlenmesi önerilmektedir.

Esther N. ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada diferansiye tiroid kanserli hastalarda yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada düşük TSH düzeyi artmış kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkiliydi. Bu artmış mortalitenin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber TSH süpresyon tedavisi sırasında oluşabilen istenmeyen yan etkilerin bu artışa katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca diferansiye tiroid kanserli hastaların kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve tedavisinden fayda görebilecekleri belirtilmiştir (242).

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda diferansiye tiroid kanseri tanısı alan, 1 yıldan daha uzun süre takip edilen hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve kardiyovasküler risklerinin belirlenmesi, ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzlarına uyumun değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Epidemiyoloji

Tiroid folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. DTC'lerin yaklaşık %85'i papiller, %10'u foliküler ve %3'ünü Hürthle hücreli veya oksifilik tümörler oluşturur (2). Genellikle papiller ve foliküler kanserlerin prognozu benzerdir (1,2). Papiller tiroid kanserlerin belli sitolojik alt tipleri (tall hücre varyant, kolumnar hücreli varyant, diffüz sklerozan varyant gibi) ve foliküler kanserin yaygın invazif varyantları daha kötü prognoza sahiptir. Bu tümörler yaygın vasküler/tiroid dışı dokulara invazyon ve yaygın tümör nekrozu /mitozu ile karakterizedir. Trabeküler, insular ve solid alt tipler diğer az diferansiye agresif tümör histolojileridir (3). Tersine minimal invazif foliküler tiroid kanseri histolojik olarak vasküler invazyon olmadan tümör kapsülünün mikroskobik invazyonu ile karakterizedir ve ek mortalite riski taşımamaktadır (4).

Amerikan Kanser Cemiyeti 2013 yılında Birleşik Devletlerde 60,220 (45,310 kadın ve 14,910 erkek) yeni tiroid kanseri tanısı konulacağını tahmin etti. Yine aynı yıl içinde 1040 kadın ve 810 erkek tiroid kanserinden ölecektir (5). Son yıllarda tiroid kanser insidansı diğer kanser çeşitlerinden daha hızlı bir artış göstermiş ve bu artış bütün etnik gruplarda ve her iki cinsiyette görülmüştür (6). Tiroid kanser insidansı 1935 yılında kadınlarda 1,3 / 100,000, erkeklerde 4,6 / 100,000 iken 2008 yılında kadınlarda 16,3 / 100,000, erkeklerde 5,6 / 100,000'ye yükseldi (7).

1910-1960 yılları arasında benign çocukluk çağı hastalıkları için sık kullanılan eksternal baş-boyun ışınlaması geçen yüzyılın 2. yarısında tiroid kanser sıklığının artmasına yol açmıştır (8). Ancak 1950-1960'lı yıllarda bu tedavi şekli büyük ölçüde bırakılmıştır. Bazı yazarlar ABD'de tiroid kanser insidansındaki artışı boyun USG'sinin yaygın kullanılması ve çok küçük nodüllerden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmasına bağlamaktadır.

1973'den 2002'ye kadar olan SEER veri tabanı papiller kanser insidansının 100,000 de 2,7'den 7,7'ye çıkarak 2,9 kat arttığını gösterdi (9). Bu veriler, artışın, küçük tiroid kanseri tespitinin artmasından kaynaklandığı hipotezi ile tutarlıydı. Papiller tiroid kanserlerinin %49'u 1 cm'den, %87'si ise 2cm'den küçüktü. 1980'den 2005'e kadar olan 2. SEER veri tabanı tiroid kanser insidans artışının küçük tümörler için çok dramatik

olduğunu ancak 5cm'den büyük tümörlerde de istatistiksel önemli artış olduğunu gösterdi. Ayrıca bölgesel ve uzak metastaz da zaman içinde artmıştı (10).

Papiller tiroid kanserinde kadın/erkek oranı: 2,5 /1 olup, yaşamın 4.ve 5. dekadları süresince kadın üstünlüğü devam eder.

2.2. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

2.2.1. Patogenez

MAPK (mitojenle aktive protein kinaz) yolunda protein kodlayan genlerin mutasyonu veya rearanjmanı diferansiye tiroid kanserinin gelişmesinde ve ilerlemesinde giderek artan oranda görülmektedir (11,12). Bu yolun önemi iyi diferansiye tiroid kanserlerinin %70'inde ret/PTC, NTRK1, Ras veya BRAF aktive edici mutasyonlarının bulunması ile gösterilmiştir (13). Ayrıca transgenik farelerde ret/PTC (14) veya BRAF (15) aktive edici mutasyonlarının tiroid kanser gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. BRAF mutasyonlu tümörlerde ekstratiroidal uzanım ve lenf nodu metastazı daha sık olup, tümör daha agresif gibi görünmektedir (16).

Çoğu foliküler tiroid kanserler (FTC) muhtemelen monoklonal orjinlidir. Ayrıca onkojen aktivasyonu sıktır.

2.2.2. Radyasyon maruziyeti

Diferansiye tiroid kanserindeki en önemli risk faktörü çocukluk çağındaki radyasyon maruziyeti öyküsüdür (17). Tıbbi amaçlı kullanım (çocukluk çağı malignitelerinin tedavisi gibi) ve atom silahları veya nükleer santral kazaları sonucu çevresel maruziyet potansiyel radyasyon kaynaklarıdır

2.2.3. Aile öyküsü

Birinci derece akrabalarda tiroid kanser öyküsü veya tiroid kanser sendromları için (familyal polipozis, Carney kompleksi, MEN 2 veya Cowden sendromu gibi) aile öyküsünün olması tiroid nodüllerinde malignite riskini arttırmaktadır. Bir çalışmada tiroid kanserli hastaların yakınlarında tiroid kanser riski 10 kat daha fazla bulunmuştur (18).

2.2.4. Diğer faktörler

Kanıtlanmamış çok sayıda risk faktörleri bildirilmiştir. Bunlar; iş ve çevresel maruziyet (19), kronik hepatit C (20), fazla doğurma ve geç yaşta ilk doğumdur (21).

2.3. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Tanı

2.3.1. Anamnez ve fizik muayene bulguları

Son zamanlarda, tiroid kanserlerinde en sık tanı, nontiroidal hastalıklar için veya iyi huylu tiroid hastalıkları için yapılan boyun ultrasonografisinde keşfedilen nodüle yapılan pozitif biyopsi sonucu ile olmuştur. Bazen, özellikle çocuklarda, bir veya birden fazla metastatik lenf nodu hastalığın ilk belirtisi olabilir. Daha nadir olarak, foliküler karsinomda akciğer veya kemiğe uzak metastaz ilk belirti olabilir. Ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve dispne tiroid tümöründe nadir görülür, bu bulgular hastalığın ileri aşamalarını düşündürür. Eksternal radyasyona maruziyet varlığında özellikle erkeklerde, çocuklarda ve ergenlerde ipsilateral lenf düğümleri ile birlikte normal tiroid dokusunda tek nodül bulunduğu kanserden şüphelenmek gerekmektedir. Fizik muayenede, genellikle fıkse, sert nodül ise malignite düşündürür ancak iyi huylu bir lezyondan ayırt edilemez. Malignitenin kesin tanısı herhangi bir nodül için ince iğne aspirasyon biyopsisidir (22).

2.3.2. Laboratuvar testleri

Tiroid nodülü saptanan tüm hastalarda TSH düzeyi mutlaka ölçülmelidir. TSH düzeyi düşük olan vakalarda ayırıcı tanı için tiroid sintigrafisi yapılmalıdır. Tg nodül değerlendirilmesinde tümör markeri olarak kullanılmamalıdır. Tiroid nodüllerinin takibinde en az bir kez kalsitonin ölçümü değerli olabilir. Fakat bu konuda tartışmalar devam etmektedir. Tiroid cerrahisi öncesi bazal kalsitonin seviyesi ölçülmesi yararlıdır. Medüller tiroid kanseri veya MEN-2 şüphesi varsa kalsitonin ölçümü mutlaka yapılmalıdır. Kalsitonin düzeyi yüksek bulunursa tekrarlanmalıdır. Kalsitonin düzeyinin >100 pg/ml olması medüller kanser için diagnostiktir (23).

2.3.3. Ultrasonografik bulgular

Tiroid nodülünü değerlendirmede tiroid ultrasonografisi kullanımı geçmişten günümüze giderek daha yaygın bir hale gelmiştir. İyi bir teknikle 3 mm'den büyük nodülleri gösterebilmektedir. Boyundaki şüpheli olabilecek lenf nodlarını tespit etmede yararlıdır. Ultrasonografi, tiroid sintigrafisiyle karşılaştırıldığında daha duyarlı, noninvaziv, daha az zaman gerektiren, seri muayeneye izin veren ve daha ucuz bir yöntemdir. Nodüllerde bazı özellikler (örneğin; hipoekojenik yapı, düzensiz sınır, mikrokalsifikasyonlar, kaotik intranodüler vasküler alanlar ve transvers pozisyonunda

nodülün yüksekliğinin eninden fazla olması) nodülün malign olma ihtimalini arttıran özelliklerdir (23,24).

2.3.4. Sintigrafik bulgular

Rutin değerlendirmede yeri yoktur. TSH'nın düşük veya düşük normal bulunduğu vakalarda hipertiroidi ayırıcı tanısında kullanılabilir (23). Hiperfonksiyone nodüller nadiren maligndir (25). Çoğu tiroid kanseri tiroid sintigrafisinde inaktif alanlar olarak görülmektedir.

Tablo 2.1. Tiroid nodülünde malignite riski

Klinik	Fizik Bulgu	Sonografik özellik
Ailede tiroid kanser hikayesi	Sert kıvam	Büyük nodül (>4 cm)
(özellikle medüller ca)	Çevre dokuya fiske	Mikrokalsifikasyon
Baş-boyuna RT hikayesi	Ses kısıklığı	İntranodüler hipervaskülarite
Hızlı büyüyen kitle	Bölgesel LAP	Hipoekojenite
	Bası bulguları	Düzensiz sınır
		Halo olmaması
		Elastosonografide sert nodül

2.3.5. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

Biyopsi yapılması gereken nodüller

Solid: Hipoekoik >1 cm veya >5 mm risk grubunda veya şüpheli USG bulguları varsa

İzo-hiperekoik: 1-1,5 cm

Karışık veya süngerimsi: >1,5-2 cm

Saf kistik: Biyopsi gereksiz, büyük ise boşaltılmalıdır.

Multinodüler: En büyük nodül ve USG olarak şüpheli diğer nodüller

Çocukluk ve adolesan dönemde boyuna radyoterapi uygulananlarda, iyonize radyasyona maruz kalanlarda, birinci derece akrabalarında PTK, MTK veya MEN 2 olanlarda, daha önce kanser nedeniyle tiroid cerrahisi geçirenlerde ve yüksek kalsitonin düzeyi saptananlarda nodül boyutu ne olursa olsun biyopsi yapılmalıdır. Risk faktörü olmasa da ultrasonografik olarak maligniteyi düşündüren iki veya daha fazla özelliklere sahip nodülü olanlarda da boyut 1cm'den küçük olsa bile biyopsi yapılır. Erişkinlerde

sıcak nodüllere biyopsi uygulanmamalıdır. PET-CT ile saptanan nodüllerin malign olma ihtimali yüksek olduğu için USG incelemesi ve USG eşliğinde biyopsi yapılmalıdır.

Tiroid biyopsileri tiroid hastalıkları ile özel olarak ilgilenen bir sitopatolog tarafından değerlendirilmelidir. Sitoloji rapor detaylı olmalı ve mümkünse bir tanı konulmalıdır. Sitolojik tanı 5 sınıfta bildirilmelidir (23).

- Sitolojik terminoloji:
- . Tanı için yetersiz (nondiyagnostik)
 - . Benign
 - . Önemi belirsiz atipi
 - . Foliküler neoplazi için şüpheli
 - . Hürthle hücreli neoplazi için şüpheli
 - . Malignite için şüpheli (genellikle papiller kanser)
 - . Malign

Tablo 2.2. Sitolojik tanı, malignite ihtimali ve tedavi seçenekleri.

Kategori	Malignite riski (%)	Genel tedavi
Tanı için yetersiz	1-4	TİİAB tekrarı (3ay sonra)
Benign	<1	İzle
Önemi belirsiz atipi	5-10	TİİAB tekrarı
Foliküler neoplazi için şüpheli	20-30	Lobektomi
Hürthle hücre neoplazi için şüpheli	20-45	Lobektomi
Malignite şüpheli	60-75	Lobektomi veya Total tiroidektomi
Malign	97-99	Total tiroidektomi

2.4. Diferansiye Tiroid Karsinomunda Prognostik Faktörler

Papiller kanserli hastaların çoğu kendi hastalıklarından ölmemektedir. 16 yıl takip edilmiş hastaların bir serisinde kanserle ilişkili mortalite yalnızca %6 idi (1). Tümör rekürrensi ve kanserle ilişkili mortalite riskinin daha yüksek olduğu belli klinik ve patolojik özellikler tanımlanmıştır. Bunların en önemlileri;

- Tanı anındaki yaş
- Primer tümör boyutu
- Uzak metastaz veya yumuşak doku invazyonunun varlığıdır (1,26).

2.4.1. Yaş

20-45 yaş arasında tanı konulan hastalar en iyi prognoza sahiptirler. 30 yıllık takip süresince kanserle ilişkili ölüm nadir meydana gelir. Bu 1998-2003 yılları arasındaki 30,504 hastalı SEER veri tabanında gösterilmiştir. 45 yaş altı hastalarda nodal tutulumun sağ kalım üzerine etkisi yok iken, 45 yaş üstü hastalarda ölüm riski %46 artmıştı (27).

2.4.2. Tümör boyutu

Küçük tümörler mükemmel prognoza sahipken klinik rekürrens bulguları seyrek değişildir. 1,5 cm'den küçük tümörü olan 299 hastanın sağ kalım çalışmasında ortalama 45 aylık takipte ölüme rastlanılmadı. Ancak %14,4'ü persistant/rekürrent hastalık bulgularına sahipti (28). Büyük tümörü olan hastalarda prognoz daha kötüdür. Örneğin bir seride; 20 yıllık kanserle ilişki mortalite oranları primer tümör boyutu 2-3,9cm olanlarda %6, 4-6,9 cm olanlarda %16, >7 cm olanlarda %50 idi (29).

2.4.3. Yumuşak doku invazyonu

Yumuşak doku invazyonu varlığında ölüm riski 5 kat artıyor. Trakea, özefagus, rekürren larengeal sinir veya spinal kord tutulumu önemli morbiditeye yol açmaktadır (30).

2.4.4. Uzak metastaz

Uzak metastazı olan hastaların sağ kalım oranları değişkendir. Boyun dışında diğer metastazları olmayan küçük akciğer metastazlı hastalar arasında 10 yıllık sağkalım oranı %30-50'dir. Yalnızca RAİ görüntülemelerde akciğer metastazı olduğu saptananlarda daha yüksek sağ kalım oranları da bildirilmiştir (31). Tersine beyin metastazı olanlarda ortalama sağ kalım yaklaşık 1 yıldır (32).

Metastazı olan hastaların büyük bir kohort çalışmasında 18-FDG pozitifliği multi varyant analizde ölümün en güçlü belirleyicisi olarak bulunmuştur. FDG'nin yoğun tutulumu olan geniş volümlü hastalarda 3 yıllık hastalık spesifik sağkalımı %50'den daha azdı (33). Bu kısmen yüksek FDG tutulumu olan papiller kanserlerin düşük radyoaktif iyot tutmasına bağlanabilir.

2.4.5. Diğer faktörler

Ölüm veya rekürrens riskinde minimal artış ile ilişkili diğer faktörler;

- İntratiroidal tümörün multisentrik olması (34)
- Bilateral veya mediastinal lenf nodu tutulumu,
- >10 nodal metastaz (35)
- Ekstranodal uzanan nodal metastazlar (35)
- Erkek cinsiyet ve
- Primer cerrahi girişimin tiroid nodülünün saptanmasından 1 yıldan daha sonra yapılmasıdır.

İleri papiller kanserli hastalarda başlangıç cerrahinin kapsamı ve RAI tedavisinin kullanımı iyileşmiş sonlanım ile ilişkilidir.

Son veriler tümörün spesifik moleküler yapısının önemli klinik sonuçlar ile ilişkili olduğunu göstermiştir:

BRAF mutasyonuna sahip hastalar daha büyük olasılıkla ekstratiroidal invazyon, lenf nodu metastazı, tanı anında ileri evrede olma ve tümör rekürrensine sahiptirler (36). Bir retrospektif analizde BRAF V600E mutasyonu tiroid kanser mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (Tüm mortalite BRAF V600E mutasyonu olanlarda %5,3 iken negatif olanlarda %1,1 idi) (37). Ancak lenf nodu metastazı, ekstratiroidal invazyon ve uzak metastazı içeren klinik ve histopatolojik özellikler için düzenlemeden sonra ise önemi kalmamıştır. Bu bulgular BRAF testinin geleneksel histopatolojik risk faktörlerinin sağladığı bilgilerin daha ötesinde ek prognostik değer katmadığını göstermektedir (38).

BRAF testinin düşük riskli intratiroidal papiller kanserli subgrupta prognostik önemi olabilir. Düşük riskli intratiroidal papiller kanserli hastaların bir kohortunda 5 yılın üzerindeki takipte hastalık rekürrens riski %3 idi (39). BRAF V600E mutasyonu olanlarda rekürrens oranı %8 iken olmayanlarda yalnızca %1 idi.

Tiroid kanser örneklerinde VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü)'ün ekspresyonu metastaz varlığının tahmininde yardımcı olabilir. Örneğin 19 papiller kanserin retrospektif analizinde VEGF'nin yüksek düzeyi yüksek metastaz riskiyle ilişkiliydi (40). İkinci bir yayında preoperatif yüksek serum VEGF-C konsantrasyonu nodal metastaz ve ileri evre için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (41).

2.5. Diferansiye Tiroid Karsinomunun Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

2.5.1. Papiller tiroid karsinomu

Papiller tiroid kanseri (PTC) tipik olarak enkapsüle (kitle şeklinde) ve parsiyel kistik olabilir. Mikroskopik olarak çoğu; folikül ve kolloidin tipik olarak olmadığı, iyi tanımlanmış bir fibrovasküler çekirdeği çevreleyen 1 veya 2 katmanlı tümör hücrelerini içeren papillanın varlığı ile karakterizedir.

Morfolojik tanı; tipik sitolojik özelliklerin kombinasyonuna dayanır. Hiçbiri tek başına papiller karsinom için patognomonik değildir. Mikroskopik kesitlerde nükleus geniş, oval, kalabalık ve birbiri ile örtüşmüş görünür. Papiller kanserin yaklaşık yarısı muhtemelen infarkt nedeniyle hasarlanmış tümör papillasının kalıntısı olan kalsifiye psammoma cisimcikleri içerir. İnflamatuar hücreler malign büyümeyi çevreler veya infiltre edebilir.

Papiller tiroid kanserleri genellikle multifokaldır. Bu bazı vakalarda primer tümörün intraglandüler metastazlarını temsil eder (42). Ancak multifokal papiller kanserli 10 kadın hastanın alındığı bir çalışmada hastaların 5'inde tümör odaklarının bağımsız klonal orjinli olduğu görüldü (43). İkinci bir çalışmada multifokal papiller kanserlerin %40'ında BRAF mutasyonunun uyumsuz paternleri bulundu (44).

Erişkinlerde nodal metastazların sıklığı cerrahinin genişliğine bağlıdır. Modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan hastaların %80'inden fazlası lenf nodu metastazına sahiptir. Tanı anında klinik olarak saptanan lenf nodu metastazı çocuklarda (yaklaşık %50) erişkinlerden daha siktir. Tiroid kapsülü veya lenf nodu kapsülünden çevre dokuya invazyon cerrahi örneklerde %5-35 olarak bildirilmiştir. Oysa vasküler invazyon yalnızca %5-10 oranında görülür. Hastaların %2-10'unda tanı anında boyun dışına metastaz vardır. Bu hastaların 2/3'ünde akciğer, 1/4'ünde iskelet metastazları vardır. Diğer nadir metastaz bölgeleri ise beyin, böbrek, karaciğer ve adrenallerdir.

Papiller kanserlerin büyüme paterni ve biyolojik davranışı değişkendir. Spektrumun bir ucunda tümör çapının < 1 cm olarak tanımlandığı mikrokarsinomlar (eskiden occult papiller kanser olarak bilinen) varken diğer ucunda tanı anında uzak metastaz ile lokal invaziv kanserler vardır.

2.5.2. Papiller tiroid kanser formları

2.5.2.1. Foliküler varyant

Foliküler varyant en sık görülen tiptir ve tüm papiller kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Geçmişte bu tümörler papillanın total veya totale yakın yokluğundan dolayı foliküler adenom veya karsinom olarak adlandırılmıştır. Bunlar tipik olarak küçük orta boy foliküller ile karakterizedir. Ancak sitolojik olarak geniş, üst üste binmiş nükleus ile hipodens kromatin, nükleer psödoinklüzyon, nükleer oluklar ve psammoma cisimcikleri gibi klasik papiller kanserlerin tipik özelliklerini gösterirler (45).

Foliküler varyantlar klasik tip papiller kanserlerden daha küçük olma eğilimindedir ve bölgesel lenf nodu metastaz riskleri daha düşüktür. Ancak rekürrens ve sağkalım oranları ise klasik tip papiller kanserlere benzer (45,46).

2.5.2.2. Tall-Cell varyant

Klasik tip papiller kanserden çok daha agresiftir. Tüm papiller kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. İki kat daha uzun eozinofilik sitoplazma ile karakterizedir. Bu tümörler büyük, sıklıkla invaziv olmaya, tanı anında lokal ve uzak metastaz yapmaya eğilimdedirler (47). Çoğu hasta başlangıç tedaviden sonra hastalık bulgularına sahiptir ve 5 yıllık mortalite oranları geleneksel tipten daha yüksektir.

2.5.2.3. Diğer varyantlar

- İnsular varyant
- Kolumnar varyant: Parmak şeklinde nükleusa sahip elongate hücrelerle karakterizedir.
- Hurthle veya Oxyphilic varyant: Hurthle hücreli karsinomların hücresel özelliklerine sahiptirler. Ancak hücreler papiller formasyonda düzenlenmiştir.
- Solid veya trabeküler varyant
- Clear cell varyant: Tiroide metastaz yapmış böbrek veya kolon gibi diğer organların clear cell karsinomlarından ayrılmalıdır.
- Diffüz sklerozan varyant

Bu varyantlar nadirdir ve bunların özellikleri ile ilgili bilgiler yetersizdir. Genel olarak klasik tip papiller kanserden daha agresif oldukları düşünülmektedir ve bunlar klasik tipten daha agresif olarak tedavi edilirler.

2.5.3. Foliküler tiroid karsinomu

İyi diferansiye tümörler olup papiller tiroid kanserinden sonra 2. en sık görülen kanser tipidir. İyot yetersizliği olan bölgelerde tüm tiroid kanserlerinin %10'undan fazlasını oluştururlar.

Mikroskopik olarak foliküler kanserin tanısında, tümör kapsülü ve/veya damar invazyonun gösterilerek adenomdan ayrılması gerekir. Histolojik aralık foliküler gelişim ve kolloidin olduğu normal iyi diferansiye epitelden (iyi prognozla ilişkili) solid büyüme, folikül yokluğu, belirgin nükleer atipi, geniş vasküler ve/veya kapsüler invazyonun (kötü prognozla ilişkili) olduğu kötü diferansiyona kadar değişir (48).

Tipik olarak mikrofoliküler mimarisi uniformdur. Ek olarak psammoma cisimciği ve nükleer değişiklikler gibi papiller kanser özellikleri yoktur.

Kapsül invazyonu ile ilişkili 2 büyüme paterni vardır: 1) Minimal invaziv foliküler kanser; vasküler invazyon olmadan tümör kapsülünün mikroskopik penetrasyonu ile sınırlıdır. 2) Yaygın invaziv foliküler kanser; kan damarları ve komşu tiroid parankimini içine alan tümör kapsülden öteye uzanır (48). Yeni bir terminoloji de anjioinvaziv foliküler kanserdir. Ama bunun henüz güncel prognoz skorlamasında yeri yoktur. Anjioinvaziv kanserler uzak metastaz ile ilişkili olabilir (49).

Bazıları tarafından ayrı bir tümör olarak kabul edilse de Hurthle cell karsinom Dünya Sağlık Örgütü tarafınca tiroid foliküler kanser varyantı olarak sınıflandırıldı. İnsular tiroid karsinomu da bazen tiroid foliküler kanser altında sınıflandırılır. Bu tip kötü diferansiasyon ve prognoz ile ilişkilidir (50).

FTC'lar daha yaşlı kesimde ortaya çıkma eğilimindedir. PTC'de pik insidansı daha erken olup 30-50 yaş arasındayken, FTC'de 40-60 yaş arasındadır. FTC'lar kadınlarda 3 kat daha sık görülür (51). PTC ile karşılaştırıldığında bu tümörler tipik olarak uninodülerdir. Vasküler invazyon FTC'larda sık iken, lenf nodu yayılımı sık değildir ve vakaların %8-13'ünde meydana gelir. Tersine lenf nodu tutulumu PTC'da çok daha yaygındır (52).

FTC'lar tipik olarak hematojen olarak yayılır. Tümör boyutu küçük olsa bile uzak metastaz hastaların %10-15'inde görülür. Sık metastaz bölgeleri kemik ve akciğer olup daha az sıklıkta ise beyin, KC, mesane ve deridir (53).

Fonksiyonel tiroid kanser metastazları nadiren semptomatik hipertiroideye yol açabilir. Bildirilen hemen tüm hastalar sıklıkla kemiği tutan metastatik foliküler tiroid kanserlerdi (54). Bu hastaların önemli bir kısmında T3 düzeyi yüksek ama T4 düzeyi

normaldir (T3 tirotoksikozu). Mekanizma; tümör dokusunda Tip 1 ve Tip 2 iototironin deiotinazın yüksek aktivitesidir (55). Fonksiyonel metastazlar tüm vücut radyoiyot görüntüleme ile tespit edilebilir. Antitiroid ilaçlar hipertiroidii iyileştirmede faydalı olmasına rağmen bu hastalardaki en uygun tedavi RAI tedavisidir.

FTC'nın tanısı genellikle soğuk tiroid nodülünün değerlendirilmesi sırasında olur. Tiroid USG'si nodül boyutu, tiroid bezinin anatomik yapısı ve komşu boyun yapıları hakkındaki soruların cevaplanmasında faydalıdır. Nodül boyutunun değerlendirilmesi FTC için önemlidir. Çünkü artmış boyut kötü prognozla ilişkilidir. FTC için artmış riskle ilişkili belli USG bulguları vardır: Mikrokalsifikasyonlar olmaksızın kalın ve irregüler halo ile izo-hiperekoik nodüller FTC için şüphelidir (56). Ancak bu özelliklerin prediktif değeri büyük oranda değişkendir ve maling tümörü kesin olarak tanımlayan spesifik sonografik özellik yoktur.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) tiroid nodülünün değerlendirilmesinde diyagnostik tanı aracıdır. Papiller tiroid kanserinin aksine TİİAB, foliküler tiroid kanser tanısını koyamaz. Çünkü foliküler kanser ile adenom arasında ayırım yapamaz. FTC'nın kesin tanısı için cerrahiden sonra tiroidin patolojik olarak değerlendirilip tümör kapsülünün ve/veya damar invazyonunun tanımlanması gerekir.

Prognoz; minimal kapsül ve damar invazyonu olan genç hastalar için en iyidir. FTC tipik olarak yaşlı hastalarda görülür. Bunlar PTC'lerden daha agresif klinik, uzak metastaz ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Kadınlar erkeklerden daha iyi prognoza sahiptir (53).

Yaş önemli bir prognostik faktördür (53,1). Diferansiye tiroid kanserli hastalarda 10 yıllık sağkalım 40 yaş altı hastalarda %95'in üzerinde (51), 40-50 yaş arasında %80'dir. Tipik olarak 40 yaş üstü hastalar daha agresif tümöre sahiptir ve RAI tedavisine muhtemelen daha az yanıt verirler. Genç hastalar yaşlılara göre cerrahi ve RAI'a daha iyi yanıt verirler.

Artmış mortalite ile ilişkili diğer prognostik faktörler şunlardır:

- Uzak metastaz: FTC hastaların %25'inden fazlasında uzak metastaz görülür (57).
- Vasküler invazyon
- Kapsüler uzanım: Minimal invaziv FTC'lar daha düşük risk ve daha iyi sağ kalım ile ilişkilidir. Yaygın invaziv foliküler kanserler tipik olarak yaşlı popülasyonda görülür, daha büyük tümör boyutu, tiroid içine invazyon ve uzak metastaz ile karakterizedir.

Geniş kapsül ve damar invazyonu var ise uzak metastaz vakaların %50'sinden fazlasında görülür (48).

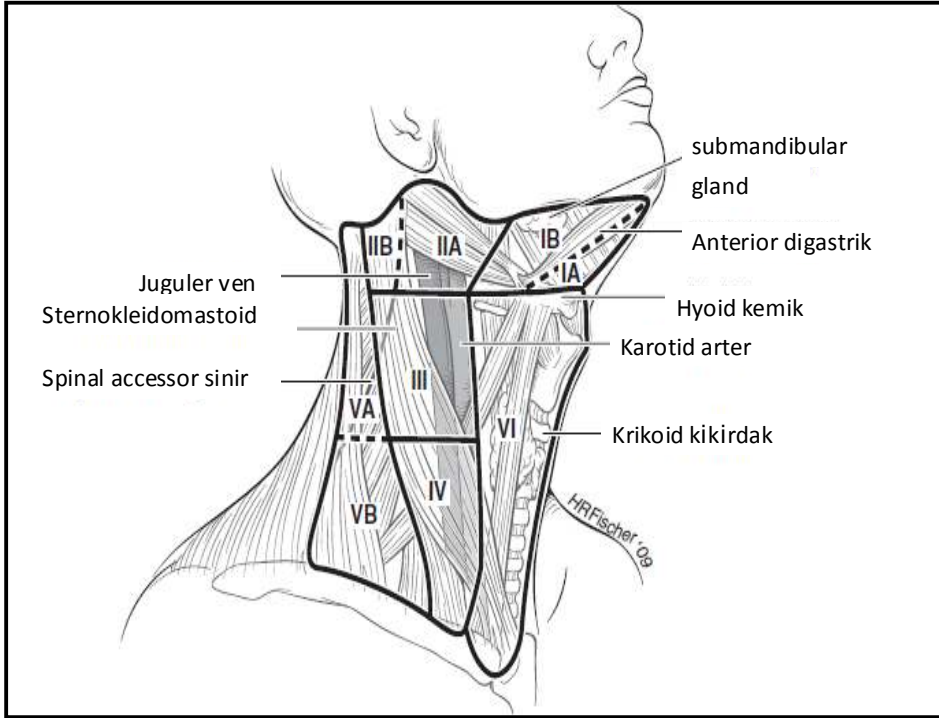
- Tümör boyutu:
- Erken rekürrens: Yaşlı erkek hastalarda daha sık görülür (58).
- Hurthle hücreli kanser: Foliküler kanserden daha kötü prognoza sahip olabilir. Bir çalışmada 10 yıllık hastalıksız interval foliküler kanserde %75 iken, Hurthle hücreli kanserde %41 idi (59). Ayrıca Hurthle hücreli kanserler lenf nodunda yüksek rekürrens oranına sahiptir (53).
- İnsular kanser: Kötü diferansiye foliküler kanser varyantıdır. Bölgesel ve uzak metastaz sıklığıdır (60).

2.6. Preoperatif Evrelemenin Rolü

2.6.1. Boyun görüntülemesi

Diferansiye tiroid kanserleri (özellikle papiller kanserler) hastaların %20-50'sinde servikal lenf nodlarını tutmaktadır (61,62) ve tümör küçük, intratiroidal olsa bile tutulum olabilir (63). İnceleme yönteminin sensitivitesine bağlı olarak, mikro metastaz sıklığı yaklaşık %90'dır (64). Bununla birlikte mikro metastazların klinik önemi makro metastazlarla karşılaştırıldığında daha azdır. Preoperatif ultrasonografi vakaların %20-31'inde şüpheli servikal lenf nodlarını belirler (65) ve vakaların yaklaşık %20'sinde cerrahi yaklaşımı değiştirir (66). Bununla birlikte preoperatif ultrasonografi cerrahi sırasında bulunan lenf nodlarının sadece yarısını saptayabilir.

Yağlı hilusun kaybı, ovalden çok yuvarlak şekil, hipoekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve periferik vaskülarite ultrasonografide metastatik lenf nodu özellikleridir. Tek bir sonografik özellik metastatik lenf nodunu belirlemede yeteri kadar duyarlı değildir. Bunlardan en yüksek sensitiviteye, periferik vaskülarite sahiptir (67). Daha eski bazı çalışmalarda hilus kaybının sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşük olarak saptanmıştır (68). Metastaz açısından karar vermek için lenf nodlarının lokalizasyonu da önemlidir. Malign lenf nodları daha çok seviye III, IV ve VI'da yer almaktadır (67,68).



Şekil 2.1. Servikal lenf nodlarının anatomik lokalizasyonu (353)

Ultrasonografide şüpheli görünümdeki lenf nodunda metastazı doğrulamak için ince iğne aspirasyon biyopsisi gereklidir. Biyopsisi ile sitolojik inceleme yapılabilir ve/veya iğne yıkama sıvısında Tg çalışılabilir. İnce iğne aspirasyonunda Tg ölçümü dolaşımda anti Tg antikoru olanlarda bile geçerli bir yöntemdir (69).

Diferansiye tiroid kanserlerinde metastatik hastalığın varlığı, diğer birçok tümör tipinin aksine, primer tümörün eksizyonu için bir engel değildir (70). Çünkü metastatik hastalık RAİ tedavisine cevap verebildiği gibi primer tümör ve ulaşılabilen bölgesel metastazların tiroid dokusu ile birlikte çıkarılması metastatik hastalıkta bile ilk tedavinin önemli bir bileşenidir.

Ultrasonografik değerlendirme uygulayan kişiye bağımlı olduğundan, alternatif görüntüleme yöntemleri bazı durumlarda tercih edilebilir. Bununla birlikte servikal lenf nodlarının belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografinin (PET) duyarlılığı (%30-40) göreceli olarak düşüktür (71). Laringoskopi ve endoskopi ile birlikte alternatif görüntüleme yöntemleri, büyük, hızlı büyüyen kitleler ile retrosternal veya ekstratiroidal dokuların invazyonunu değerlendirmek için kullanılabilir (72).

Preoperatif boyun görüntülemesi için öneriler:

- 1) Biyopside malign sitolojik bulguları olan ve total tiroidektomi yapılması planlanan hastaların tümüne, karşı lob ve servikal lenf nodlarının (santral ve özellikle lateral boyun kompartmanları) değerlendirilmesi için preoperatif ultrasonografi yapılması önerilmektedir. Uygulanacak cerrahi yöntemi değiştirecekse, ultrasonografik olarak şüpheli lenf nodlarında malignite ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulanmalıdır (Öneri derecesi B).
- 2) Diğer görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG ve PET) operasyon öncesi rutin kullanımı önerilmemektedir (Öneri derecesi E).

2.6.2. Serum Tg ölçümü

Serum Tg seviyesi ölçümü ile ilgili öneri:

Rutin preoperatif Tg ölçümü önerilmemektedir (Öneri derecesi E).

2.7. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Yaklaşım

Tiroid cerrahisinin amacı; tanısal olmayan veya belirsiz biyopsiler sonrası tanı konulması, tiroid kanserinin eksize edilmesi, evreleme, serum Tg seviyesi takibi ve RAI ablasyonu için hazırlıktır. Cerrahi yöntem seçenekleri ise hemitiroidektomi (birlikte istmektomi ekleyerek veya eklemeyen), totale yakın tiroidektomi (Berry ligamanı yanında, rekürren laringeal sinire komşu 1 gr'dan daha az tiroid dokusu bırakarak tüm tiroid dokusunun çıkarılması) ve total tiroidektomi (görünür tüm tiroid dokusunun eksizyonu) ile sınırlıdır. Subtotal tiroidektomi (hastalığın olmadığı tarafta posterior kapsülle birlikte 1 gr'dan fazla dokunun bırakılması), tiroid kanseri tedavisinde uygun olmayan bir yaklaşımdır (73.)

2.7.1. Biyopsi ile malignite tanısı konmuş hastalarda cerrahi

Eğer primer tümör 1 cm'den büyükse, diğer tarafta tiroid nodülleri varsa, bölgesel veya uzak organ metastazları mevcutsa, hastanın daha önce baş ve boyun bölgesine radyoterapi veya birinci derece akrabasında diferansiye tiroid kanseri hikayesi mevcutsa, total veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir (74). Tümör 1-1.5 cm'den küçük olsa bile yaşı 45'den büyük olması total veya totale yakın tiroidektomi için bir kriter olabilir çünkü bu yaş grubunda nüks oranı yüksektir (4,75).

Daha geniş primer cerrahi, yüksek (76,77) ve düşük riskli (74) hastalarda sağ kalımı arttırabilir. Elli binden fazla papiller tiroid kanserli hastayı içeren bir çalışmada, çok değişkenli analizler 1 cm'den büyük tümörlerde total tiroidektomi ile nüks oranının anlamlı olarak azaldığını ve sağ kalımın arttığını göstermiştir (74). Ayrıca lobektomi uygulanan 1-2 cm tümörlü hastalarda nüks riski %24, mortalite riski ise %49 daha yüksekti (sırasıyla $p=0.04$ ve $p < 0.04$). Diğer çalışmalarda da düşük riskli hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi ile nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir (78).

Malinite tanısı konmuş hastada cerrahi yöntem için öneri:

1 cm'den büyük tiroid kanseri olan hastalarda ilk cerrahi, kontrendikasyon olmadıkça, total veya totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Sadece lobektomi ise; 1 cm'den küçük, daha önce baş ve boyuna radyoterapi hikayesi olmayan, klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu olmayan, düşük riskli, unifokal ve intratiroidal papiller kanserlerde uygulanabilir (Öneri derecesi A).

2.7.2. Lenf nodu diseksiyonu

Bölgesel lenf nodu metastazı, tanı anında papiller kanserli hastaların %20-90'ında, diğer histolojik tiplerde ise daha az oranda mevcuttur (62). Bazı çalışmalarda düşük riskli papiller tiroid kanserli hastalarda lenf nodu metastazının klinik olarak önemi olmadığı bildirilmesine rağmen, 9904 papiller tiroid kanserli hastayı içeren İzleme (Surveillance) Epidemiyoloji (Epidemiology) ve Son Sonuçlar (End Results) (SEER) çalışmasının multivaryant analizlerinde >45yaş, uzak metastaz ve büyük tümör boyutu kötü prognozu belirledi (79). Papiller karsinom için 14 yıllık sağ kalım lenf nodu metastazı olan hastalarda %79, olmayanlarda %82 idi ($p < 0.05$). Bir diğer güncel SEER kayıt çalışmasında, servikal lenf nodu metastazının azalmış sağ kalım için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmış, fakat bu sadece folliküler kanserli ve 45 yaş üstü papiller kanserli hastalar için geçerliydi (80). Ayrıca bölgesel nüks riski, lenf nodu metastazı olan hastalarda, özellikle birden çok metastaz ve/veya ekstrakapsüler nodal yayılım olan hastalarda yüksekti (81).

Santral kompartman

Santral lenf nodu diseksiyonu (tedavi edici veya profilaktik) tecrübeli ellerde düşük morbidite oranları ile gerçekleştirilebilir (82,83).

Geniş bilateral santral kompartman lenf nodu diseksiyonu sağ kalımı arttırabilir ve nodal rekürrens riskini azaltabilir (84). Ek olarak selektif unilateral paratrakeal santral kompartman lenf nodu diseksiyonu cerrahiden 6 ay sonra düşük Tg seviyeleri ile hastaliksız olgu oranını arttırmaktadır (85). Bazı santral kompartman diseksiyon çalışmaları, rekürrenste azalma olmadan rekürren laringeal sinir hasarı ve geçici hipoparatiroidi ile karakterize yüksek morbidite oranları bildirmektedir (86,87). Geniş bilateral santral kompartman diseksiyonu ile selektif unilateral paratrakeal diseksiyonun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, bilateral uygulanan grupta serum Tg seviyelerinde farklılık olmadan geçici hipoparatiroidi oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (88).

Santral kompartman lenf nodu diseksiyonu için öneriler:

- 1) Klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodlarında metastaz olan hastalarda, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomi ile birlikte tedavi edici santral kompartman (seviye VI) diseksiyonu yapılmalıdır (Öneri derecesi B).
- 2) T3 ve T4 papiller tiroid kanserli hastalarda, klinik olarak tutulum olmasa bile, profilaktik santral kompartman (ipsilateral veya bilateral) lenf nodu diseksiyonu yapılabilir (Öneri derecesi C).
- 3) Küçük (T1 ve T2), noninvazif, klinik olarak lenf nodu negatif papiller kanserlerde ve çoğu foliküler kanserde profilaktik santral boyun diseksiyonu olmadan total veya totale yakın tiroidektomi uygun olabilir (Öneri derecesi C).

Bu öneriler mevcut cerrahi deneyimler ışığında değerlendirildiğinde küçük, noninvazif, klinik olarak metastatik lenf nodu olmayan hastalarda, totale yakın tiroidektomi ile birlikte intraoperatif gözlem ve eğer varsa metastatik görünümde lenf nodlarının eksizyonu uygun olabilir. Bu yaklaşım bölgesel nüks riskini artırmakla birlikte daha az deneyimli cerrahlar için daha güvenli olabilir.

Servikal lenf nodları

Tiroid kanserinde lateral boyun (kompartman II-V), seviye VII (anterior mediasten) ve nadiren seviye I lenf nodları da tutulabilir (62,89). Preoperatif ultrasonografide, nodal ince iğne aspirasyon biyopsisinde Tg ölçümleri ile veya cerrahi sırasında metastatik lenf

nodu saptandığında, cerrahi rezeksiyon nüks riskini ve mortaliteyi azaltabilir (90,91). Mortalitede azalma konusunda sınırlı veri olmasına rağmen fonksiyonel en'blok boyun diseksiyonu izole lenf nodu eksizyonundan (berry-picking) daha iyidir (92).

Servikal lenf nodları diseksiyonu için öneri

Biyopsi ile kanıtlanmış lateral servikal metastatik lenf nodu olan hastalarda tedavi edici (terapötik) lateral lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır (Öneri dereesi B).

2.7.3. Tamamlayıcı tiroidektomi

Malignite tanısı, şüpheli veya tanısız olmayan biyopsi sonrası yapılan lobektomiye takiben konmuşsa tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilir. Bazı hastalarda multisentrik hastalığın tam rezeksiyonu ve RAI tedavisi uygulanabilmesi için tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilir (93). Hepsinde olmasa da (93), birçok papiller kanser çalışmasında (94) multifokal (iki veya daha fazla odak) kanser varlığında diğer lobda yüksek oranda kanser mevcuttu. İki aşamalı tiroidektominin cerrahi riski (lobektomiye takiben tamamlayıcı tiroidektomi), totale yakın veya total tiroidektomi ile benzerdir (95).

Tamamlayıcı tiroidektomi için öneriler

- 1) İlk cerrahi öncesi malignite tanısı konmuş, total veya totale yakın tiroidektomi önerilen hastalarda olduğu gibi benzer özellikler gösteren olgularda tamamlayıcı tiroidektomi önerilebilir. Bu, 1 cm'den küçük tümörlü, unifokal, intratiroidal, lenf nodu negatif, düşük riskli hastalar dışında tüm hastaları içerir. Klinik olarak santral lenf nodlarında metastaz düşünülürse santral lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir (Öneri derecesi B).
- 2) Geride kalan lobun RAI ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatiftir (96,189). Bu yaklaşımın uzun dönem sonuçlarının benzer olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak tamamlayıcı tiroidektomi yerine rutin RAI ablasyon önerilmemektedir (Öneri derecesi D).

İyi Diferansiye Tiroid Karsinomlarında Cerrahi Tedavi TEMED Önerisi

- Papiller/ foliküler tiroid kanseri patolojik tanısı bulunan vakalarda total tiroidektomi seçilecek cerrahi tedavi yöntemidir.
- Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış düşük riskli (unifokal, kötü prognoza işaret eden histolojik alt grup tanısı olmayan, metastazi olmayan, baş-boyuna yönelik radyoterapi öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1cm boyutlu papiller tiroid karsinomu) hastalarda tamamlayıcı tiroidektomiye gerek yoktur.
- Lenf ganglionu metastazi olan vakalarda uygun kompartmanların (lateral) ve santral kompartmanın fonksiyonel diseksiyonu gereklidir.
- T3-4 tümörlerde profilaktik santral kompartman diseksiyon yapılması önerilir.
- Tiroidektomi ve boyun diseksiyonu, tiroid konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.

2.8. Postoperatif Evreleme Sistemleri

2.8.1. Postoperatif evrelemenin rolü

Tiroid kanserleri için postoperatif evreleme, diğer kanser tiplerinde olduğu gibi:

- 1) Diferansiye tiroid kanserli bir hastanın bireysel prognozunu belirlemek için;
 - 2) RAI tedavisi ve TSH süpresyon tedavisi içeren postoperatif adjuvan tedaviye karar vermek, nüks ve mortalite riskini belirlemek için;
 - 3) Takip sıklık ve yoğunluğunu belirlemek için;
 - 4) Sağlık personelleri arasında doğru iletişimi sağlayabilmek için kullanılır.
- Evreleme sistemleri aynı zamanda klinik çalışmalarda farklı tedavi stratejilerinin değerlendirilmesini sağlar.

2.8.2. AJCC/UICC TNM evrelemesi

AJCC (American Joint Committee on Cancer)/ UICC (International Union Against Cancer) evreleme sistemleri tiroid kanserleri de dahil tüm tümör çeşitleri için önerilir ve yaş ile patolojik TNM (pTNM) parametrelerine dayandırılır (97). Tümörün yaygınlığını

kısaca vurgulamak için uygundur (98). Bu sistem aynı zamanda hastane kanser kayıt sistemlerinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Tiroid kanserinde AJCC/UICC evrelemesi birkaç bağımsız prognostik değişkeni değerlendirmez ve bazı hastaların hatalı sınıflandırılmasına neden olabilir. Evreleme için CAEORTC, AGES, AMES, O of C, MACIS, OSU, MSKCC ve NTCTCS gibi başka birçok sistem geliştirilmiştir (1,99,100). Bu sistemlerde uzak metastaz varlığı, hasta yaşı, tümör yaygınlığı gibi prognostik faktörler dikkate alınmıştır. Bu risk faktörleri farklı evreleme sistemlerinde farklı ağırlıkta değerlendirilmektedir. Fakat hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (100). AJCC/IUCC evrelemesi ölüm riskini belirlemek için geliştirilmiştir ve nüks için uygun değildir.

Nüks riskini değerlendirmek için üç seviyeli sınıflandırma kullanılabilir.

Düşük riskli hastalar:

- 1) Lokal veya uzak metastaz olmaması,
- 2) Tüm makroskopik tümörün rezeke edilmiş olması,
- 3) Lökorejyonel dokularda tümör invazyonu olmaması,
- 4) Tümörde agresif histolojinin (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) olmaması,
- 5) Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında tutulumun olmaması (101)

Orta riskli hastalar

- 1) İlk cerrahide peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyon olması,
- 2) Servikal lenf nodlarında metastaz veya remnant tiroid ablasyonu sonrası I-131 taramasında tiroid yatağı dışında tutulumun olması (102),
- 3) Agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon olması (103).

Yüksek riskli hastalar

- 1) Makroskopik tümör invazyonu olması,
- 2) Tam olmayan tümör rezeksiyonu,
- 3) Uzak metastaz veya ihtimalinin olması,
- 4) Tedavi sonrası taramalarla orantısız Tg yüksekliği olması (104).

İlk evreleme klinik ve patolojik faktörlere bağlı olduğundan tanı ve ilk tedavi sonrası hastanın evresi zamanla değişmektedir. Bununla birlikte, hastalığın klinik süreci ve tedavi yanıtına bağlı olarak nüks ile ölüm riski zamanla değişmektedir. Bu sebeple hastaların uygun yönetimi; takip sırasında nüks ve hastalığa spesifik mortalite riskinin tekrar tekrar yeniden hesaplanmasını gerektirir (105).

Evreleme için öneri

Hastalık mortalitesi hakkında öngörü sağlaması ve kanser kayıtları için gerektiğinden AJCC/UICC evrelemesi tüm diferansiye tiroid kanserlerinde önerilmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinde ameliyat sonrası klinikopatolojik evreleme sistemi de prognoz ve takibi planlamak için kullanılmalıdır (Öneri derecesi B).

Tiroid kanserinde TNM sınıflaması

TNM- 2002

- T1: Tümör ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı
- T2: Tümör > 2 cm < 4 cm ve tiroide sınırlı
- T3: Tümör ≥ 4 cm ve tiroide sınırlı veya tümör herhangi bir boyutta ancak minimal tiroid dışı yayılım
- T4a: Tümör herhangi bir boyutta ancak tümör cilt altı yumuşak dokular, larinks, trakea, özefagus ya da rekürren larengeal sinire invazyon yapmış
- T4b: Tümör prevertebral fasya, karotid arter ya da mediastinal damarları invaze etmiş
- T4a: Anaplastik intratiroidal-rezektabl
- T4b: Anaplastik ekstratiroidal-nonrezektabl
- Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.
- N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1a: Seviye VI lenf nodu metastaz
- N1b: Unilateral, bilateral, kontralateral servikal/mediastinal metastaz
- Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var

Tiroid Kanserinde Evreleme- TNM- 2002

Papiller ve foliküler < 45 yaş

Evre I	T1-4	N0-1	M0
Evre II	T1-4	N0-1	M1

Papiller ve foliküler ≥ 45 yaş

Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Evre IVb	T4b	N1ab	M0
Evre IVc	T1-4	N1ab	M1

Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi- TEMD Önerileri

Düşük riskli:

- Cerrahi tam rezeksiyon
- İyi prognoza işaret eden histolojik alt grup
- T < 1 cm N0M0 (unifokal/multifokal), tiroid dışına mikroskopik ya da makroskopik yayılım yok (tiroid kapsül invazyonu yüksek riske işaret etmez)
- Ailevi tiroid kanseri olmayan

Yüksek riskli:

- T1 > 1 cm
- Uzak metastaz,
- İnkomplet tümör rezeksiyonu (makroskopik ve mikroskopik [yumuşak doku, vasküler invazyon] olarak cerrahi sınırlar dışında tümör varlığı), T3-4 tümörler (komplet tümör rezeksiyonu yapılsa da)
- Lenf ganglionu metastazı/ kötü prognozlu histolojik alt grupların varlığı (Papiller: yüksek silindirik, kolumnar, diffuz sklerozan; foliküler: yaygın invaziv)
- Ailevi tiroid kanseri öyküsü

Cerrahi Sonrası Risk Değerlendirmesi- TEMD Önerileri

- Cerrahi sonrası ve RAI tedavisinden önce risk değerlendirmesi yapılmalıdır.
- Cerrahi sonrası TSH değerinin > 30 mIU/L üzerine çıkmaması bakiye dokunun varlığını gösterir.
- TEMD risk değerlendirmede düşük ve yüksek risk sınıflamasını önermektedir.
- Düşük riskli tümörlerde RAI tedavisi gerekmez.
- Yüksek riskli vakalarda RAI verilmelidir.
- Multifokal fakat tüm odaklarda tümör capı <1 cm olan papiller tiroid kanserlerinde (yüksek riske işaret eden bulgular yoksa) radyoaktif iyot tedavisi önerilmez.
- Foliküler tiroid kanseri, eğer minimal invazif özellikler taşıyorsa (kapsül invazyonu var, damar invazyonu yok), cerrahi eksizyon tam ise, tümör boyutu < 1 cm ise radyoaktif iyot verilmeden izlenebilir.
- Preoperatif yeterli değerlendirme yapılmamış hastalarda, postoperatif dönemde radyoaktif iyot tedavisine karar verebilmek için bakiye dokunun büyüklüğünü ve lenf gangliyonlarının durumunu değerlendirmek amacıyla postoperatif 1. aydan itibaren deneyimli ellerde servikal USG yapılması gerekir. Bakiye dokusu fazla ya da operasyon öncesi ve sırasında tespit edilmemiş lenf gangliyonu metastazı olanlarda, RAI tedavisinden önce ikinci cerrahi girişim yapılmalıdır.

2.9. Ameliyat Sonrası Bakiye Dokunun Radyoaktif Ablasyonu

Total tiroidektomi sonrası küçük miktarda rezidüel dokunun ablasyonu, serum Tg ve/veya tüm vücut RAI taraması ile takipte nükslerin saptanmasını kolaylaştırır. Ek olarak, tedavi sonrası bakiye ablasyonu sırasında yapılan tarama özellikle lateral boyunda daha önce tanı konulmamış hastalığı saptayarak başlangıç evrelemesine yardımcı olabilir. RAI'un ilk dozunun amacı; 1) Bakiye ablasyonu (rekürrent hastalığın saptanması ve ilk evrelemeyi kolaylaştırmak), 2) Adjuvan tedavi (şüphelenilen fakat ispatlanmayan metastatik hastalığı tahrip ederek nüks riskini ve mortaliteyi azaltmak), 3) RAI tedavisi (bilinen persistant hastalığın tedavisi) olabilir.

RAI'un adjuvan tedavi olarak kullanılmasını destekleyen çok sayıda retrospektif çalışmada nüks (1,77,99) ve mortalite (77,99,106) oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Bununla birlikte benzer bazı çalışmalarda, en azından düşük mortalite riski olan papiller tiroid kanserli hastalarda, bu derece faydalı olmadığı gösterilmiştir (2,78,106,107). Bu çalışmalarda 1,5 cm'den büyük tümörlerde veya cerrahi sonrası

rezidüel dokusu olanlarda faydalı olduğu gösterilmiştir (99,108). Bazı güncel çalışmalarda agresif tümör tiplerinde RAİ'un yararlı olduğu önerilmektedir (109). Bu konuda yapılmış prospektif randomize çalışma mevcut değildir (106). Tablo 2.3'de AJCC evreleme sistemine göre RAİ ablatif tedavi önerileri kanıt seviyelerine göre çıkarılmıştır.

Tablo 2.3. AJCC evreleme sistemine göre RAİ ablatif tedavi önerileri.

Faktör	Tanım	Beklenen fayda				Kanıt derecesi
		Azalmış ölüm riski	Azalmış nüks riski	İlk evreleme ve takibe yardımcı	RAİ genellikle önerilmekte	
T1	1 cm veya küçük, intratiroidal veya mikroskopik multifokal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	E
	1-2 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	I
T2	>2-4 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
T3	>4 cm					
	<45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Evet	B
	≥45 yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	B
	Herhangi yaş, boyut, minimal ekstratiroidal yayılım	Hayır	Yetersiz veri	Evet	Seçici kullanım	I
T4	Ekstratiroidal yayılım ile herhangi boyut	Evet	Evet	Evet	Evet	B
Nx, N0	Metastatik lenf nodu yok	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	I
N1	< 45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
	>45 yaş	Çelişkili veri	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
M1	Uzak metastaz	Evet	Evet	Evet	Evet	A

Bu tabloda listelenen majör faktörlere ek olarak kötü histolojik tip (tall hücre, kolumnar, insular ve solid varyant yanı sıra az diferansiye tiroid kanseri), intratiroidal vasküler invazyon, gözle görülür veya mikroskopik multifokal hastalık lokal nüks ve metastatik hastalık açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu durumlar artmış risk taşımakla birlikte RAİ ablasyonun spesifik patolojik tipler üzerinde yararı konusunda yeteri kadar veri yoktur. Bu nedenden dolayı yüksek riskli tüm histolojik tipler için radyoaktif ablasyon önerilmezken, seçilmiş hastalarda tümör boyutu, lenf nodu durumu, metastatik yayılım ve hasta yaşı gibi riski arttıran ek durumların varlığı RAİ tedavisi gerektirir. Güncel veriler mikroskopik multifokal papiller kanserlerde, tüm odaklar <1cm olduğu zaman, RAİ tedavisinin rekürrensini önlenmesinde yararının olmadığını göstermektedir (110,111).

Non-papiller histolojiler (folliküler ve hürthle hücreli gibi) genellikle yüksek riskli tümörler olarak kabul edilirler. Bu vakalarda RAİ tedavisi uzman görüşü ile desteklenmektedir. Bununla birlikte, minimal invazif tiroid kanserlerinde sadece cerrahi sonrası mükemmel prognoz nedeniyle RAİ gerekmebilir.

RAİ tedavisi için öneriler

- 1) Bilinen uzak metastazı olan tüm hastalarda tümör boyutundan bağımsız olarak, aşikâr ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda veya diğer risk faktörleri olmasa bile 4 cm'den büyük tümörlerde RAİ ablasyonu önerilmektedir (Öneri derecesi yukarıdaki tablodadır).
- 2) 1-4 cm arası tiroide sınırlı tümörlü seçilmiş hastalarda RAİ tedavisi şu durumlarda önerilmektedir; lenf nodu metastazı veya diğer yüksek risk faktörleri olan yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve tümör histolojisi gibi faktörlerin kombinasyonu sonucu nüks veya tiroid kanserinden ölüm için orta-yüksek risk grubundaysa (Öneri derecesi C).
- 3) Diğer risk faktörleri olmadan 1 cm'den küçük tek odaklı kanseri olan hastalara için RAİ ablasyon önerilmemektedir (Öneri derecesi E).
- 4) Tüm odakların 1 cm'den küçük olduğu birden fazla odaklı, başka risk faktörü olmayan hastalarda RAİ tedavisi önerilmemektedir (Öneri derecesi E).

2.9.1. Hastaların RAİ ablasyonuna hazırlanması

Bakiye doku ablasyonu TSH stimülasyonu gerektirir. Optimal ablasyon tedavisi veya takip testleri için en uygun endojen TSH seviyesini değerlendiren kontrollü çalışma mevcut değildir. Tek doz egzojen TSH kullanılan çalışmalarda maksimum tiroisit stimülasyonunun 51 ile 82 mU/L seviyelerinde olduğu öne sürülürken (113), kontrollü olmayan çalışmalarda 30 mU/L üzerinde TSH seviyelerinin artmış RAİ tutulumu ile ilgili olduğu vurgulanmaktadır (112). Bununla birlikte sadece serum zirve TSH konsantrasyonu değil, TSH eğrisi altındaki toplam alan, tiroid folikül hücrelerinde optimal radioaktif iyot tutulumu için önemlidir. LT4'ün kesilmesi ve 2-4 hafta LT3'e geçilerek 2 hafta sonra LT3'ün de bırakılması veya LT3 kullanmadan 3 hafta süre ile LT4'ün bırakılması gibi iki temel yaklaşımla endojen TSH yükselmesi sağlanabilir. Her iki yöntem de hastaların %90'ında TSH seviyelerinin 30 mU/L üzerine çıkmasını sağlayabilir (113-116). Güncel bir prospektif çalışmada her iki yöntem arasında

hipotiroidi semptomlarında farklılık olmadığı gösterilse de, hasta hazırlama etkinliği (ablasyon etkinliği, iyot tutulumu, Tg seviyesi, hastalık saptanması) açısından karşılaştırılmamıştır (117). Tiroid kanserli çocuklarda 14 gün LT4 kesilmesi ile yeterli TSH yükselmesi sağlanmaktadır (118).

Ablasyon zamanında düşük serum Tg düzeyi rezüdüel hastalığın yokluğu için mükemmel negatif prediktif değere sahipken, persistant hastalık riski yüksek stimüle Tg ile artmaktadır (104,119).

RAİ ablasyon hazırlığı için öneri

RAİ tedavisi veya tanı testi yapılacak hastalar en az 2-3 hafta LT4 kesilerek veya 2-4 hafta LT3 ile tedavi edilip 2 hafta süreyle kesilerek tedavi veya testin başlanacağı zamana (TSH >30 mU/L) hazırlanabilir. Tiroidin tedavisi (7-10 gün LT3 ile birlikte veya LT3 olmadan) RAİ uygulamasından 2 ve 3 gün sonra tekrar başlanabilir (Öneri derecesi B).

2.9.2. Bakiye tiroid dokusu ablasyonu için insan rekombinant tirotropin (rhTSH) kullanımı

Hipotiroidiyi tolere edemeyen veya artmış TSH seviyesi sağlanamayan birçok hastada bakiye doku ablasyonu rhTSH ile sağlanabilir (120). Randomize kontrollü bir çalışmada rhTSH stimülasyonu ve tiroid hormon kesilmesinin, hastaları 100 mCi I-131 ablasyon tedavisine hazırlamada eşit etkinliğe sahip olduğu ve rhTSH stimülasyonun hayat kalitesini arttırdığı saptanmıştır (121). rsTSH kullanılan bir başka randomize kontrollü çalışmada, 100 mCi ve 50 mCi ablasyon oranları benzerdi (122). Yine kısa dönem nüks oranları da benzerdi (123). Bakiye tiroid doku ablasyonu için rhTSH kullanımı Birleşik Devletler, Avrupa ve diğer birçok ülkede kabul edilmiştir.

rhTSH stimülasyonu için öneri

Bakiye tiroid doku ablasyonu, tiroksin kesilmesi veya rhTSH stimülasyonunu takiben gerçekleştirilebilir (Öneri derecesi A).

2.9.3. RAİ ablasyon öncesi RAİ taraması

Tüm vücut RAİ taraması, operasyon sonrası normal tiroid bakiyesi veya nüks hastalık gibi iyot tutan tiroid dokusu varlığı hakkında bilgi verir. Ancak cerrahi sonrası tiroid doku kalıntısı büyük olduğunda tarama sırasında tutulum bakiye dokuda baskın

olacağından, lökorejyonel lenf nodlarında, üst mediastende veya uzak organlarda ekstratiroidal hastalık varlığının maskelenmesi söz konusu olabilir (124).

Ablasyon kararına etkisi düşük olduğundan ve I-131 tedavi dozunun tutulumunu azalttığı için (stunning etkisi), tedavi öncesi RAI tarama yapılmasından kaçınılmaktadır (125). I-131 tedavi dozunun tutulumunda azalma, yüksek aktivitelere (5-10 mCi) (126) ve tanısal- tedavi edici doz arası zaman uzadığında belirgin olarak oluşmaktadır (127) ancak tedavi dozu tarama sonrası 72 saat içinde verilirse oluşmamaktadır (128).

Tümörün saptanmasında I-131 ve I-123 karşılaştırma çalışmaları mükemmel uyum gösterse de optimal I-123 aktivitesi ve tarama sonrası süre bilinmemektedir (129). Ayrıca I-123 pahalıdır, her yerde bulunamaz ve kısa yarı ömrü ($t_{1/2}=13$ saat) lojistik olarak teminini zorlaştırmaktadır (130). Güncel bir çalışmada tedavi öncesi I-123 (%81) ile 2 mCi I-131 (%74, $p >0.05$) taraması karşılaştırıldığında ablasyon oranlarında farklılık saptanmamıştır (131).

RAI taraması için öneri

Tedavi öncesi tarama ve/veya tiroid yatağı uptake ölçümü, ameliyat raporu veya boyun ultrasonografisi ile bakiye tiroid dokusu büyüklüğü değerlendirilemezse ve sonuçlar tedavi kararını veya uygulanacak RAI dozunu etkileyecekse kullanışlı olabilir. Eğer uygulanırsa, tedavi öncesi taramayı [I-123 (1,5-3 mCi) veya düşük doz I-131 (1-3 mCi)] takiben 72 saat içinde tedavi edici doz uygulanmalıdır (Öneri derecesi C).

2.9.4. Bakiye doku ablasyonu için kullanılan I131 aktivitesi

Başarılı bakiye doku ablasyonu; ablasyonu takiben tanısal RAI taramasında tutulumun olmaması veya uyarılmış serum Tg düzeyinin saptanamaması olarak tanımlanabilir. 30 ve 100 mCi I-131 aktivitesi genellikle benzer ablasyon başarı (132,133) ve nüks oranları göstermektedir (108). Yüksek aktiviteyle yüksek ablasyon oranları yönünde eğilim olsa da (134), güncel randomize kontrollü bir çalışmada bakiye doku ablasyonunda 30 veya 100 mCi I-131 aktiviteleri arasında fark olmadığı bulunmuştur (135). Ayrıca rhTSH ile hazırlanmış bakiye doku için 30 mCi'lik aktivitenin etkili olduğunu gösteren veriler de mevcuttur (136). Pediatrik hastalarda ise ablatif dozun vücut ağırlığı (137) veya yüzey alanına göre ayarlanması önerilmektedir (138).

Bakiye doku ablasyonunda I-131 aktivitesi için öneriler

- 1) Özellikle düşük riskli hastalarda başarılı bakiye doku ablasyonu için gerekli minimum aktivite (30-100 mCi) kullanılmalıdır (Öneri derecesi B).
- 2) Eğer mikroskopik rezidü saptanmış veya şüpheleniliyorsa veya daha agresiv tümör histolojisi varsa (örneğin, tall hücre, insular, kolumnar hücre kanser) yüksek aktiviteler (100-200 mCi) uygun olabilir (Öneri derecesi C).

2.9.5. Bakiye ablasyon için düşük iyotlu diyet

Radyoaktif iyot etkinliği tiroid dokusuna verilen radyasyon dozuna bağlıdır. Bu nedenle RAİ tedavisinden önce radyasyon dozunun etkisini artırmak için düşük iyotlu diyetler (<50 µgr/gün diyet iyodu) ve iyot kontaminasyonundan kaçınmak için basit önlemler önerilmiştir. Olası iyot maruziyeti hikayesi (örneğin intravenöz kontrast madde, amidoran kullanımı) araştırılmalıdır. Spot idrarda iyot miktarının ölçülmesi iyot maruziyetinin saptanmasında yardımcı olabilir (139).

Düşük iyotlu diyet için öneri

Özellikle yüksek iyot alımı olan hastalar başta olmak üzere, bakiye RAİ ablasyonu uygulanacak hastalara 1-2 hafta süreyle düşük iyotlu diyet önerilir (Öneri derecesi B).

2.9.6. Bakiye doku ablasyonu sonrası tedavi sonrası tarama

Tedavi sonrası tüm vücut iyot taraması genellikle RAİ tedavisinden bir hafta sonra metastazları saptamak için kullanılır. Yüksek doz RAİ tedavisini takiben yapılan taramalarda hastaların %10-26'sında ek metastatik odaklar bildirilmiştir (140). Bu anormal tutulumlar sıklıkla boyunda, akciğerde ve mediastende olup, hastaların %10'unda evrede ve %9-15'inde klinik yönetimde değişikliğe neden olurlar (141). İyot 131 SPECT/CT füzyon görüntülemesi, ablasyon sonrası daha üstün lezyon görüntülemesi sağlayabilir fakat henüz nispeten yeni bir görüntüleme yöntemidir (142).

Tedavi sonrası tarama için öneri

RAİ ablasyonundan genellikle 2-10 gün sonra tarama yapılması önerilmektedir (Öneri derecesi B).

Radyoaktif iyot tedavi- TEMD önerisi

- TEMD, özel durumlar dışında, cerrahi tedavi sonrasında RAI tedavisinin endojen hipotiroidi ile verilmesini önermektedir (Hipotiroidinin istenmediği özel durumlar: sekonder hipotiroidi, konjestif kalp yetersizliği, ileri yaş- 75 yaş üstü, kronik böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, hiponatremi, psikotik hastalıklar).
- Radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi sonrasında 4-6. haftadan itibaren uygulanabilir. Bu durumda cerrahi sonrasında 2-4 hafta 2x25 ya da 3x25 µg/gün T3 kullanılması ve takiben 2 hafta kesilmesi veya LT4'ün 3 hafta kesilmesi ile endojen hipotiroidi oluşturulabilir.
- Cerrahi eksizyonun yeterliliğini ve kalıntı doku miktarını (tümoral ya da nontümoral) değerlendirme amacı ile hipotiroid durumda iken radyoaktif iyot tedavisi öncesi iyot “uptake”i, TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri yapılmalıdır.
- Remnant ablasyonu amacıyla genellikle 100 mCi RAI verilmektedir. Vasküler invazyon, tiroid dışı yayılım, lenf ganglionu metastazı ya da uzak metastaz varlığında 150-200 mCi dozlar seçilebilir.
- Tedavi dozundaki RAI dozundan 5-8 gün sonra tüm vücut taraması yapılmalıdır.
- Rekombinant TSH uyarısı ile yapılacak RAI tedavisi ya da TVT için levotiroksin kesilmesine ve iyottan fakir beslenmeye gerek yoktur.

2.10. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi ve RAI Sonrası Yönetim

2.10.1. TSH süpresyon tedavisinin rolü

Diferansiye tiroid kanser hücrelerin membranlarında TSH reseptör ekspresyonu mevcuttur ve bu durum TSH stimülasyonu ile bazı tiroid spesifik proteinlerin sentezini (Tg, sodyum-iyot taşıyıcısı) ve hücrelerin büyümesini arttırmaktadır (144). LT4'in suprafizyolojik dozları ile serum TSH düzeyinin süprese edilmesi tiroid kanserli hastalarda nüks riskini azaltmak için kullanılır (143,145). Major istenmeyen klinik olayların önlenmesinde TSH süpresyon tedavisinin etkili olduğu bir metaanaliz ile desteklenmiştir (RR: 0,73; CI: 0,60-0,88; P< 0,05) (145).

2.10.2. İlk TSH süpresyonunun uygun derecesi

Retrospektif ve prospektif çalışmalarda 0,1 mU/L altında TSH süpresyonunun yüksek riskli hastalarda faydalı olduğu gösterilmesine rağmen (146) düşük riskli hastalarda bu tür fayda gösterilememiştir. 2936 hastayı içeren bir prospektif kohort çalışmada (143) TSH, evre III ve IV hastalarda tespit edilemeyecek düzeylere, evre II

hastalarda tespit edilemeyecek seviyeler ile normalin altı seviyeleri arasında baskılandığında sağ kalımın anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte evre II hastalarında TSH'yı saptanamayacak seviyelere kadar baskılamamanın ek bir yararı gösterilememiştir. Ayrıca evre I hastalarda TSH süpresyonu faydalı değildi. Bir başka çalışmada, serum TSH seviyesi ile nüks ve kansere bağlı mortalite riski arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtilmiştir (147). TSH süpresyonunun yan etkileri ise; iskemik kalp hastalığı olan hastalarda anginanın şiddetlenmesini, yaşlı hastalarda artmış atrial fibrilasyon riski (148) ve postmenapozal kadınlarda artmış osteoporoz riskidir (149).

TSH süpresyonu için öneri

Serum TSH düzeyinin başlangıçta yüksek ve orta riskli olan hastalar için 0,1 mU/L'in altında, düşük riskli hastalarda ise normalin alt limitinde (0,1-0,5 mU/L) tutulması önerilmektedir. Bakiye doku ablasyonu uygulanmayan düşük risk hastalara da benzer önerilerde (örneğin serum TSH 0,1-0,5 mU/L) bulunulabilir (Öneri derecesi B).

İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Takip - TEMD Önerisi

- Düşük riskli olan ve bu yüzden cerrahi sonrası RAİ verilmeyen hastalarda ilk yıl TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L arasında tutulmalıdır.
- Cerrahi + RAİ tedavi alanlarda ilk yıl için TSH düzeyi < 0,1 mIU/L tutulmalıdır.
- Rezidüel hastalık ya da nüksü değerlendirmede, RAİ tedavisi sonrası 3.ayda TSH, Tg, anti-Tg ölçümleri, 3.-6. aylarda deneyimli ellerde yapılan servikal USG, 9-12. aylar arasında I-131 TVT yapılmalıdır.
- Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ilk TVT rekombinant TSH uyarısı ile veya endojen hipotiroidi oluşturularak yapılabilir.
- TVT sırasında uyarılmış Tg, antiTg ölçümleri yapılmalıdır. AntiTg antikorları negatif olan hastalarda uyarılmış Tg düzeyinin <1 ng/mL bulunması tam ablasyona işaret eder. Tg düzeylerinin >2 ng/mL bulunması daha ileri incelemeleri gerekli kılar.
- Uyarılmış Tg seviyesi 1-2 ng/mL arasında bulunan ve TVT de tutulum olmayan hastalar, uyarılmış Tg seviyesi >2 fakat <10 ng/mL bulunan ve TVT de tutulum olmayan hastalar başka odak yoksa ve boyun USG'sinde kuşkulu bulgu yok ise, Tg düzeyleri ile takip edilmelidir. Bu hastalarda TSH baskılıyken ya da uyarılmış Tg düzeylerinde bazale göre artış olması aktif hastalık işaretidir. Bu durumda daha ileri değerlendirmeler ve tedavi (cerrahi ya da cerrahi+radyoaktif iyot) gerekir.

- Yüksek dozda radyoaktif iyot sonrasında da tutulum olmayan, fakat rezidüel hastalık ya da nüks mevcut hastaların, bundan sonra radyoaktif iyot tedavisinden yararlanmayacağı bilinmelidir.
- Uyarılmış Tg düzeyi >10 ng/mL bulunan, TVT de tutulum olmayan, diğer görüntüleme yöntemleri (PET/BT) düzeyleri ile de odak tespit edilemeyen hastalarda tedavi dozunda (100 mCi) radyoaktif iyot uygulanması ve bu dozun ardından yapılacak TVT ile patolojik tutulumun araştırılması önerilir.
- Uyarılmış Tg düzeyi > 10 ng/mL bulunan ve TVT de tutulum olmayan hastalarda, PET-BT lezyon lokalizasyonunu değerlendirmede kullanılabilir.
- Düşük riskli ve remisyonda olan grupta TSH 0,5-1,0 mIU/L arasında tutulabilir.
- I-131 TVT, uyarılmış Tg ve boyun USG bulgularına göre remisyonda olduğu tespit edilen, fakat başlangıçtaki değerlendirmeye göre yüksek riskli olduğu bilinen hastalarda TSH 3-5 yıl süre ile $< 0,1$ tutulmalıdır. Ardından remisyonda kalan hastalarda 0,1-0,5 mIU/L arasında tutulmalıdır.
- Metastatik hastalığı olanlarda TSH $< 0,1$ mIU/L tutulmalıdır.
- Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında TVT, boyun USG ve uyarılmış Tg sonuçlarına göre remisyonda olduğu belirlenen hastalarda, rutin takip sırasında, TSH baskılı iken bakılan Tg düzeylerinde ya da takip boyun ultrasonografilerinde yeni bir bulgu belirmedikçe, I131 TVT tekrarı gerekli değildir.

2.11. Eksternal Işınlama veya Kemoterapinin Rolü

2.11.1. Eksternal ışınlama

Eksternal ışınlama lokal ileri evre, rezeke edilemeyen hastalık dışında tiroid kanseri tedavisinde nadiren kullanılmaktadır (150). Agresif tümör histolojisi olan hastalarda yeterli primer cerrahi ve/veya RAI tedaviyi takiben eksternal ışınlamanın nüks riskini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir (151,152).

Eksternal ışınlama için öneri

Primer tümör tedavisi için eksternal ışınlama; 45 yaş üstü, cerrahi sırasında ekstratiroidal yayılımı aşikar olarak görülen ve mikroskopik rezidüel hastalık riski yüksek olan hastalar ile makroskopik rezidüel tümörü olup daha sonraki cerrahi veya RAI tedavisinin etkisiz olabileceği hastalarda kullanılır. RAI tedavisi ve eksternal ışınlama ardışıklığı rezidüel hastalığın hacmine ve tümörün RAI cevabına bağlıdır (Öneri derecesi B).

2.11.2. Kemoterapi

Diferansiye tiroid kanserlerinde ek kemoterapi kullanımını destekleyen veri mevcut değildir. Tiroidden kaynaklanan bazı tümörlerde doksorubisin radyoterapi duyarlılığını arttırabilir (153).

Kemoterapi için öneri

Diferansiye tiroid kanseri tedavisinde rutin kemoterapinin rolü yoktur (Öneri derecesi F).

2.12. Uzun Süreli Takipte Hasta Yönetimi

Uzun süreli takibin temel amacı; hastalıksız olduğu düşünülen kişilerde rekürrens ihtimali için doğru gözetimdir. 2. Amaç ise; levotiroksin tedavisinde replasmanın gerisinde kalmama veya aşırı agresif tedaviden kaçınmaktır (154).

2.12.1. Remnant ablasyonla beraber veya olmaksızın cerrahiden sonra hastaların takibinde uygun metodlar

Persistent tümörün olmadığını gösteren kriterler:

- 1) Tümörün klinik bulgusunun olmaması,
- 2) Tümörün görüntüleme bulgusunun olmaması (İlk tedavi sonrası TVT’da tiroid yatağı dışında uptake’ın olmaması veya eğer tiroid yatağı dışında uptake varsa güncel tanısal taramalarda ve boyun USG’de tümörün görüntülenememesi),
- 3) Bozucu antikorların yokluğunda TSH süpresyonu ve stimülasyonu süresince serum Tg’in saptanmamasıdır.

2.12.2. Diferansiye tiroid kanser takibinde serum Tg ölçümünün rolü

Serum Tg ölçümü, rezidüel veya rekürrens hastalık takibi için önemlidir. Birçok laboratuvar günümüzde serum Tg’i ölçmek için İmmunometrik assayleri kullanmaktadır. Bu assaylerin CRM-457 uluslararası standartlarına karşı kalibre edilmesi önemlidir. Tg assaylerin standardizasyonundaki gelişmelere rağmen bazı assayler arasında 2 kat fark vardır (155). Bu yüzden bireysel ölçümlerin benzer assaylerde yapılması önerilmektedir.

İmmunometrik assayler Tg otoantikorlarından etkilenmeye yatkındır ve bunlar sıklıkla yalancı düşük serum Tg düzeyine yol açarlar. Radioimmunoassaylerin ise antikorlardan etkilenmesi daha az olabilir. Ancak yaygın olarak bulunmamaktadır ve

klınikteki rolleri belirsizdir. Antikor etkileşiminin yokluğunda serum Tg düzeyi tiroid kanserinin saptanmasında özellikle total tiroidektomi ve remnant ablasyondan sonra yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ayrıca tiroid hormon kesilmesi veya rhTSH stimölasyonundan sonra bakıldığında en yüksek sensitiviteye sahip olduğu görölmüştür (156). Rezidüel tümörü rölatif olarak küçük olan hastaların tespitinde ise başarısız olabilir (157,158). Yine stimüle Tg ölçümü antiTg antikorlarından veya tümör hücrelerinin immunreaktif Tg'i defektif üretmesi veya üretememesinden dolayı klinik olarak önemli tümörü olan hastaların tanınmasında başarısız olabilir (158).

Tg düzeyleri klinik olarak önemli rezidüel tümörün ön testi olarak yorumlanmalıdır. Bazal veya stimüle Tg'i düşük olmasına rağmen agresif veya kötü diferansiye tümör de var olabilir. Tersine düşük riskli olan hastalarda çok az yükselmiş stimüle Tg de görülebilir (159).

Total veya totale yakın tiroidektomi ve I-131 remnant ablasyon yapılmış düşük riskli hastaların başlangıç takibinde süprese Tg ve servikal USG, sonrasında eğer süprese Tg saptanamayacak düzeyde ise stimüle Tg düzeyi temel alınmalıdır (157). Ancak bazı hastaların başlangıç takibinde 0,1ng/ml fonksiyonel sensitiviteli Tg assay stimüle Tg ihtiyacını azaltabilir.

Tiroid hormonu ile TSH süpresyonu yapılırken serum Tg düzeyi <1ng/ml olan klinik olarak hastalısız kişilerin %20'si cerrahi ve RAİ ile başlangıç tedaviden 12 ay sonra >2ng/ml stimüle Tg düzeyine sahip olacaktır (157). Bu hasta popölasyonunun 1/3'ünde Tg düzeyinde artış ve persistant/ nüks hastalık tespit edilecektir. Diğer 2/3'lük kısım ise klinik olarak hastalısız ve stabil veya zaman içinde azalan serum Tg düzeyine sahip olacaktır (160).

rhTSH ile stimölasyon sonrasında 2ng/ml üstü Tg cutoff düzeyi persistant tümörü olan hastaların tespitinde yüksek sensitiviteye sahiptir (157,161,162). Ancak aynı serum örneğindeki serum Tg sonuçları assay metodları arasında farklı olabilir (155). Yine Tg cutoff değeri laboratuvarlar ve tıp merkezleri arasında önemli oranda farklı olabilir. Dahası minimal saptanan Tg düzeyinin klinik önemi bilinmiyor. Artan unstimüle veya stimüle serum Tg'i muhtemelen klinik olarak belirgin hale gelmiş hastalığı gösterir (160,163).

Tiroid kanserli hastaların %25'inde, genel popölasyonun %10'unda anti Tg antikorları vardır ve bu durum immunometrik assaylerde serum Tg düzeyinde yalancı düşüklüğe yol açar (164-166). Bu karışıklığın olduğu durumlarda düzeltici assaylerin

kullanımı tartışmalıdır (102,166). Benzer metodların kullanıldığı seri anti Tg Ab ölçümü rezidüel normal tiroid dokusu veya tümörün tam doğru olmayan bir işareti olarak hizmet verebilir (167).

Tg ölçümü için öneri

- 1) Serum Tg düzeyi CRM-457 standartlarına karşı kalibre edilmiş immünometrik assay ile her 6-12 ayda bir ölçülmelidir. İdeali, tiroid remnant ablasyonla beraber ve olmayan total veya totale yakın tiroidektomi yapılmış DTC'li hastaların takibinde serum Tg'nin aynı assay ve laboratuvar kullanılarak ölçülmesidir. Tg antikorları serum Tg'nin her ölçümünde ölçülmelidir (Öneri düzeyi A).
- 2) Periyodik serum Tg ölçümü ve boyun USG; totalden daha az tiroidektomi ve total tiroidektomi yapıp RAI ablasyon yapılmamış DTC'li hastaların takibinde kullanılmalıdır.
- 3) Normal rezidüel tiroid dokusunu persistant tiroid kanserinden optimal olarak ayıran TSH süpresyonu veya stimülasyonu sırasındaki Tg'nin spesifik cutoff düzeyleri tam olarak bilinmezken zaman içinde artan serum Tg düzeyleri büyüyen tiroid dokusu veya kanseri için şüphe uyandırır (Öneri düzeyi B).
- 4) Tedaviden sonra ilk yıl içinde remnant ablasyon yapılmış, servikal USG'si normal ve süprese Tg'i saptanamayan düzeyde olan düşük riskli kişilerde hastalığın olmadığını verifiye etmek için ablasyondan yaklaşık 12 ay sonra LT4 kesilerek veya rhTSH sonrası stimüle serum Tg'i ölçülmelidir (Öneri düzeyi A).
- 5) Sonraki stimüle testin zamanlaması ve gerekliliği hastaliksız olan kişiler için belirsizdir. Çünkü bu hasta grubunda tekrarlanan stimüle Tg testinin nadiren yararı vardır.
- 6) Remnant ablasyon yapılmış, servikal USG'si normal ve stimüle Tg'i saptanamayan düzeyde olan düşük riskli hastalar tiroid hormon replasmanı alırken primer olarak yıllık klinik muayene ve Tg ölçümleri ile takip edilebilir (Öneri düzeyi B).

2.13. Diferansiye Tiroid Kanser Takibinde RAİ TVT, USG vd Görüntüleme Tekniklerinin Rolü

2.13.1. Diyagnostik RAİ TVT (DxWBS)

Takiplerde DxWBS kullanımının etkisi ile ilgili iki ana konu vardır: Stunning ve Doğruluk. Normal tiroid dokusu yokken veya çok az olduğu zaman DxWBS takiplerde çok faydalıdır. DxWBS’da görülemeyen hastalık nadiren I-131’in büyük terapötik dozundan sonra yapılan taramada (RxWBS) görülür (157,168,169). DxWBS; klinik olarak rezidüel tümörü olmayan, süprese serum Tg’i saptanamayan ve servikal USG’si negatif olan düşük riskli hastalarda düşük sensitiviteye sahiptir ve genellikle gerekli değildir (157,170).

Diyagnostik TVT ile ilgili öneri

- 1) RAİ remnant ablasyonu takiben yapılan ilk RxWBS’den sonra, tiroid hormonu alırken saptanamayan serum Tg düzeyi olan, anti Tg antikorlu ve boyun USG’si negatif olan düşük riskli hastaların takiplerde rutin DxWBS yapılması gerekli değildir (Öneri düzeyi F).
- 2) DxWBS (ya tiroid hormonu kesilerek ya da rhTSH verildikten sonra yapılan) remnant ablasyondan 6-12 ay sonra yüksek veya orta riskli hastaların takibinde değerli olabilir fakat I-123 veya düşük doz I-131 ile yapılmalıdır (Öneri düzeyi C).

2.13.2. Servikal USG

Boyun USG diferansiye tiroid kanserli hastalarda servikal metastazların saptanmasında çok duyarlıdır (171). Güncel veriler iğne yıkama sıvısında Tg ölçümünün, ince iğne aspirasyon biyopsisi duyarlılığını arttırdığını gösteriyor (314) (172). Servikal metastazlar nadiren stimüle serum Tg düzeyleri saptanamayan düzeyde kalsa bile boyun USG ile saptanabilir (102).

Servikal USG ile ilgili öneri

- 1) Cerrahiye takiben servikal USG; tiroid yatağını, santral ve lateral servikal nodal kompartmanları değerlendirmek için 6-12 ayda ve sonrasında hastanın rekürrens riski ve Tg düzeyine göre periyodik olarak yapılmalıdır (Öneri düzeyi B).

- 2) Eğer pozitif sonuç hasta yönetimini değiştirecekse en küçük çapı 5-8mm'den daha büyük, ultrasonografik olarak şüpheli lenf nodlarında iğne yıkama sıvısından Tg ölçümü ve sitoloji için biyopsi yapılmalıdır (Öneri düzeyi A).
- 3) En geniş çapı 5-8mm'den daha küçük şüpheli lenf nodları biyopsi yapılmadan takip edilebilir. Eğer büyüme olursa veya lenf nodu vital yapıları tehdit ediyorsa müdahale düşünülmelidir (Öneri düzeyi C).

2.13.3. 18 FDG-PET

Uzun yıllar boyunca tiroid kanserinde FDG-PET; RAİ tarama negatif, Tg'i pozitif (>10 ng/ml) olan kişilerde hastalığı lokalize etmek için kullanıldı (173). FDG-PET görüntülemenin biyokimyasal iyileşme, sağ kalım veya progresyonsuz sağ kalım üzerine etkisi ise iyi tanımlanmadı.

Günümüzde FDG-PET taramanın ek klinik kullanımı şunları içerir:

- 1) RAİ'ü tutmayan yüksek riskli kötü diferansiye tiroid kanserli hastaların takibi ve başlangıç evrelemesinde,
- 2) Hastalık spesifik mortalite riski en yüksek olarak bilinen uzak metastazlı hastaların tespitinde,
- 3) Ek RAİ tedavisine cevap verme olasılığı düşük olan hastaların tespitinde,
- 4) Eksternal radyoterapi, cerrahi rezeksiyon, embolizasyon veya sistemik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde,
- 5) İnvaziv veya metastatik Hurthle hücreli kanserlerin başlangıç evrelemesi ve takibinde.

FDG-PET görüntüleme düşük riskli hastaların başlangıç evrelemesinde veya takibinde nadiren gerekir. İnflamatuvar lenf nodları, sütür granülomları ve artmış kas aktivitesi sıklıkla yalancı(+) FDG-PET bulgularına yol açar. Bu yüzden metastatik hastalığı temsil eden FDG(+) lezyondan emin olmadan önce sitolojik veya histolojik inceleme gerekir.

Özellikle düşük Tg düzeyine sahip hastalarda FDG-PET taramanın sensitivitesi TSH stimülasyonu ile artabilir.

2.14. Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Uzun Süreli Takibinde Tiroksin Süpresyonunun Rolü

Bir meta analizde tiroid hormon süpresyon tedavisi ile major istenmeyen klinik olayların azaldığı gösterilmiştir (145). Ancak özellikle yüksek riskli hastalarda hastalıksız kılan TSH süpresyonunun uygun derecesi hala bilinmiyor. Bir başka çalışmada TSH düzeyi $\leq 0,05$ mU/L olanlarda, TSH düzeyi ≥ 1 mU/L olanlara göre daha uzun süreli hastalıksız sağ kalım görüldü ve TSH süpresyonunun derecesi multivaryant analizde rekürrens bağımsız bir öngörücüsüydu (146). 2936 hastanın alındığı bir çalışmada ise; TSH süpresyon düzeyi NTCTCSG Evre III veya IV hastalarında $< 0,1$ mU/L ve NTCTCSG Evre II hastalarında 0,1-0,5 mU/L aralığında olduğunda genel sağ kalımda önemli bir iyileşme görüldü. Fakat Evre II hastalarında TSH düzeyinin saptanamayan düzeylere kadar baskılamanın artmış faydası görülmedi ve Evre I hastalarında TSH süpresyonunun yararı bulunmadı (143). Değişen serum TSH düzeyinin rekürrens ve tiroid kanserinden ölüm riski ile olan ilişkisini araştıran prospektif çalışma yoktur.

Uzun süreli takipte tiroksin süpresyonu için öneri

- 1) Persistent hastalıklı kişilerde, spesifik bir kontrendikasyon yok ise, serum TSH düzeyi süresiz olarak $< 0,1$ mU/L tutulmalıdır (Öneri düzeyi B).
- 2) Klinik ve biyokimyasal olarak hastalıksız fakat yüksek risk ile prezente olan hastalarda 5-10 yıl süreyle serum TSH düzeyi 0,1-0,5 mU/L arasında tutan süpresif tedavi düşünülmelidir (Öneri düzeyi C).
- 3) Hastalıksız özellikle rekürrens riski düşük olan kişilerde serum TSH düzeyi düşük normal (0,3-2 mU/L) olmalıdır (Öneri düzeyi B).
- 4) Klinik olarak hastalıksız, süprese serum Tg düzeyi saptanamayan düzeyde ve boyun USG'si normal olan remnant ablasyon yapılmamış hastalarda serum TSH'nın düşük normal düzeyine (0,3-2 mU/L) izin verilebilir (Öneri düzeyi C).

2.15. Metastatik Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

Metastatik hastalığın tedavisinde tercih edilen hiyerarji; Potansiyel olarak kürabl hastalarda lökorejyonel hastalığın cerrahi eksizyonu, RAI tutan hastalarda I-131 tedavisi, eksternal radyoterapi, stabil veya yavaş progresif asemptomatik hastaların gözlenerek takibi ve özellikle progresif makroskopik refrakter hastalık için deneysel çalışmalar

şeklinde. Deneysel çalışmalar özel durumlarda, eksternal radyoterapinin morbiditesi ve etkinliğinin göreceli eksikliğinden dolayı, eksternal radyoterapiden önce denenebilir. Hastaların küçük bir kısmı radyofrekans ablasyon, etanol ablasyonu veya kemoembolizasyondan fayda görebilir (174-176). Ek olarak cerrahi tedavi seçilmiş inkurabl hastalarda (örneğin; SSS ve santral boyun kompartmanında) komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. Tersine SSS'i dışı uzak metastazlı stabil asemptomatik hastaların çoğunda ve stabil asemptomatik lokal metastazlı seçilmiş hastalar için gözlem uygun olabilir.

2.15.1. Lökoregional metastazların cerrahi yönetimi

Uzak metastaz olmadığı zaman lökoregional rekürrens (örneğin; boyunda servikal lenf nodları ve/veya yumuşak doku tümörü) için cerrahi tercih edilir. Hastaların yaklaşık üçte bir ile yarısı kısa süreli takipte hastalıksız hale gelebilir (177). Solunum/ sindirim yolu tıkanıklığının önlenmesi veya semptomların azaltılması haricinde, tedavi edilemeyen uzak metastaz durumlarında lökoregional hastalığın tedavisinin yararı açık değildir. USG vd anatomik görüntüleme yöntemlerinde görünen inpalpabl metastatik lenf nodlarının rezeksiyonu düşünülmelidir. Ancak asemptomatik küçük (<5-8 mm) metastatik lenf nodlarının hastalık rekürrensini veya hastalık spesifik sağ kalımı iyileştirmeye yönelik çıkartılmalarının yararı kanıtlanmamıştır.

Lökoregional metastazların cerrahisi için öneri

- 1) Boyuna sınırlı persistant veya rekürrent hastalığı olan kişilerde, tutulmamış hayati yapıları koruyarak, terapötik kapsamlı kompartmental lateral ve/veya santral boyun diseksiyonu yapılmalıdır (Öneri düzeyi B).
- 2) Sınırlı kompartmental lateral ve/veya santral kompartmental boyun diseksiyonu kompartmanlar içinde önceden kapsamlı diseksiyon ve/veya eksternal radyoterapi yapılmış rekürrent hastalıklı kişilerde daha geniş kapsamlı diseksiyona alternatif olabilir (Öneri düzeyi C).

2.15.2. Aerodigestive invazyonun cerrahi yönetimi

Aerodigestive invazyonun cerrahisi için öneri

Üst aerodigestiv trakta invazyonu olan tümörler için teknik olarak mümkün ise cerrahinin RAİ ve/ veya eksternal radyoterapi ile kombine edilmesi öneriliyor (178) (Öneri düzeyi B).

2.15.3. Lökoregional veya uzak metastatik hastalar için RAI tedavisi

Cerrahi yöntem; USG, CT/ MRG gibi görüntülemelerde aşikar hastalık varlığında veya hastalık cerrahiye uygun bulunduğu tipik olarak kullanılmasına rağmen, DxWBS'da keşfedilen regional nodal metastazlar için RAI kullanılabilir. Eğer RAI tutan hastalık varlığı ve şüphesi varsa regional nodal hastalık veya aerodigestive invazyon için cerrahiye takiben yardımcı olarak RAI kullanılır.

2.15.4. Lökoregional veya metastatik hastalık için veriler I-131'in dozu ve yönetimi

Birçok hastada I-131 tedavisinin etkinliği aşikar olmasına rağmen optimal terapötik doz belirsiz ve tartışmalıdır (179). I-131 tedavisinde üç yaklaşım vardır: Ampirik fiks doz, kan /vücut dozimetrisinin üst sınırı tarafından belirlenen tedavi ve kantitatif tümör dozimetrisidir (180). Dozimetrik metodlar sıklıkla uzak metastaz ve renal yetmezlik gibi olağan dışı durumlar veya rhTSH ile tedavinin gerekli olduğu durumlar için saklanır (181). Optimal terapötik yaklaşımı gösteren prospektif randomize çalışma yoktur.

Maksimum tolere edilebilen radyasyon dozu (MTRD) sıklıkla kanda 200 rad (cGy) olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada (182); 100-300mCi I-131 ile ampirik tedavi edilen hastaların, dozimetrik olarak hesaplandığında, %1-22'sinin MTRD'yi aştığı görüldü. Bir diğer çalışmada (183); 200 mCi I-131 verilen 70 yaş altındaki hastaların %8-15'inde, 70 yaş üstündekilerin ise %22-38'inde MTRD'nin aşıldığı görüldü. 250 mCi ampirik olarak verildiğinde 70 yaşından genç hastaların %22'sinde, 70 yaşından büyük olanların %50'sinde MTRD aşıldı.

Lökoregional veya metastatik hastalık için veriler I-131'in dozu ve yönetimi için öneri

- 1) Lökoregional veya metastatik hastaların tedavisinde RAI verme metodunun birinin diğerine üstünlüğü ile ilgili öneri yoktur (Öneri düzeyi I).
- 2) 200 mCi'yi aşan (sıklıkla potansiyel olarak maksimum tolere edilebilen doku dozunu aşan) ampirik I-131 dozlarının 70 yaşından büyük hastalarda verilmesinden kaçınılmalıdır (Öneri düzeyi A).

Metastatik hastaların tedavisinde tirod hormon kesilmesi ile rhTSH aracılı tedaviyi karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Fakat nonrandomize çalışmalar vardır (184,185,186). Küçük bir karşılaştırma çalışmasında; metastatik odak için radyasyon dozu rhTSH ile, tiroid hormon kesilmesini takiben verilen doza göre daha düşük bulunmuştur (187).

- 3) Günümüzde I-131 ile tedavi edilen metastatik hastalıklı bütün kişilerde rhTSH aracılı tedaviyi önermek için veriler yetersizdir (Öneri düzeyi D).
- 4) rhTSH aracılı tedavi; seçilmiş hastalarda (iatrogenik hipotiroidinin potansiyel olarak riskli olduğu komorbiditesi olanlar, serum TSH'nın kendisinin yükselemediği pitüiter hastalığı olanlar veya tedavi gecikmesinin zararlı olduğu hastalar) endike olabilir. Böyle hastalara benzer veya daha yüksek doz verilmelidir (Öneri düzeyi C).

2.16. I-131'de Lityum Kullanımı

Lityum; iyot alımını bozmadan tiroidden iyod salımını inhibe eder. Böylece normal tiroid ve tümör hücrelerinde I-131 retansiyonu artar (188). Bir çalışmada Lityum metastatik tümörlerde tahmini I-131 radyasyon dozunu ortalama 2 kattan fazla arttırdı (189). Diğer taraftan çok yeni bir çalışmada; metastatik hastalıklı kişilerde Lityum tedavisi tümör depozitlerinde RAİ uptake'ini arttırmasına rağmen klinik sonuç üzerine herhangi bir etkisi olmadı (190).

Lityum kullanımı ile ilgili öneri

I-131 tedavisine ek olarak Lityum verilen hastaların daha iyi sonlandığını gösteren veri yoktur ve Lityum tedavisini önermek için veriler yetersizdir (Öneri düzeyi I).

2.17. Değişik Organlara Uzak Metastazların Tedavisi

2.17.1. Pulmoner metastazların tedavisi

Pulmoner metastazlı hastaların tedavi kararı için anahtar kriterler: 1) Metastatik lezyonun boyutu, 2) RAİ tutulumu ve eğer varsa önceki RAİ tedavisine yanıt, 3) Metastatik lezyonun stabilitesidir.

Pulmoner pnömonitis ve fibrozis yüksek doz RAİ tedavisinin nadir görülen komplikasyonlarıdır. Diffüz I-131 pulmoner uptake'li hastalarda kırmızı kemik iliğinde 200 cGy ve 48 saatte tüm vücut retansiyonu 80 mCi ile sınırlı dozimetri çalışmaları düşünülmelidir (196). Eğer pulmoner fibrozisten şüpheleniliyorsa periyodik akciğer fonksiyon testleri ve konsültasyonu yapılmalıdır. Pulmoner fibrozisin varlığı metastatik hastalığın RAİ ile daha fazla tedavisini sınırlandırabilir.

Pulmoner mikrometastazlar ile ilgili öneri

- 1) Pulmoner mikrometastazlar RAİ ile tedavi edilmeli, RAİ tuttuğu ve klinik cevap olduğu sürece her 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır. Çünkü en yüksek komplet remisyon oranı bu subgruplarda bildirilmiştir (192,194,197) (Öneri düzeyi A).
- 2) Pulmoner mikrometastazlar için verilecek RAİ dozu ampirik (100-200 mCi) veya 48 saatte tüm vücutta 80 mCi ve kırmızı kemik iliğinde 200 cGy ile sınırlı dozimetri aracılığıyla tahmin edilebilir (Öneri düzeyi B).

Makronodüler pulmoner metastazlar eğer iyot tuttuğu gösterilmişse RAİ ile tedavi edilebilir. RAİ'un hangi dozda ve hangi sıklıkla verileceği kararı; hastalığın tedaviye cevabı, tedaviler arasında hastalık progresyon hızı, diğer metastatik lezyonların varlığı veya yokluğu ve klinik çalışmaları içeren diğer tedavi seçeneklerinin varlığı temel alınarak bireyselleştirilmelidir (192,193,194).

Pulmoner makrometastazlar ile ilgili öneri

RAİ tutan makronodüler metastazlar RAİ ile tedavi edilmeli ve tedavi objektif fayda gösterildiği zaman (lezyon boyutunda azalma, Tg'de düşüş) tekrarlanmalıdır. Fakat komplet remisyon sık değildir ve sağ kalımın devamı zayıftır. Verilecek RAİ'un dozunun seçimi ampirik (100-200 mCi), lezyonel dozimetri veya 48 saatte tüm vücut retansiyonu 80mCi ve kırmızı kemik iliğinde 200 cGy ile sınırlı dozimetri aracılığıyla tahmin edilir (Öneri düzey B).

2.17.2. RAİ tutmayan pulmoner hastalık

RAİ tutmayan pulmoner hastalıklı kişilerde RAİ'un faydası yoktur. Diagnostik RAİ taramada gösterilemeyen mikronodüler pulmoner metastazlar tedavi sonrası taramada gösterilebilir ve RAİ tedavisinden fayda görebilirler. Oysa makronodüler metastazlarda bu olası değildir. Bir çalışmada tarama negatif 10 pulmoner makrometastazlı hastaya 200-300 mCi RAİ tedavisi verilmiş ve tedavinin 4. yılı içinde birkaç hastada ölüm bildirilmiştir (198). PET taramada FDG-18 tutan hastalığı olan kişilerin RAİ'a cevabı muhtemelen daha düşüktü ve FDG-18 negatif kişiler ile kıyaslandığında 3 yıllık takip süresinde ölüm daha sık görülmüştür (199). Bir başka çalışmada da FDG-PET görüntülemesi pozitif olan metastatik lezyonların RAİ tedavisinden fayda görmedikleri bildirilmiştir (200).

Metastatik hastalık için sistemik tedaviyi değerlendiren birçok çalışma, pulmoner metastazlı hastalar üzerine odaklanmıştır. Doksorubisin ve Sisplatin gibi geleneksel sitotoksik kemoterapötik ajanlar genellikle parsiyel cevap oranının %25'i geçmediği, komplet remisyonun nadir ve toksisitenin çok olması ile ilişkiliydi (202). Metastatik tiroid kanserinde FDA tarafından onaylı tek ilaç olan doksorubisin monoterapisi uygun dozda verildiğinde (60-75 mg/m², her 3 haftada) bazen etkilidir fakat kalıcı cevaplar nadirdir (203). Birçok çalışmada kombine kemoterapinin doksorubisin monoterapisine üstünlüğü yoktu ve toksisitenin arttığı görüldü (204). Bazı uzmanlar anaplastik tiroid kanserinin sınırlı verilerini temel alarak tek ajanlı doksorubisin veya paklitaksel veya bunların kombinasyonunun kullanılmasını öneriyor (205). Bu veriler genel kullanım için düşünülmenden önce kesinleştirilmelidir.

Son zamanlarda yayınlanan antiangiogenik tedavilerin faz II çalışmasında; bu tedavilerin progresif metastatik hastaların %31 kadarında parsiyel cevaba yol açabildiği, diğer %40-50'sini ise stabilize ettiği gösterilmiştir (206,207). Hastaların yaklaşık yarısında en az 24 haftanın sonunda klinik fayda gözlenmiştir. Oral olarak verilebilen antiangiogenik tirozin kinaz inhibitörleri (axitinib, motesanib ve sorafenib) çok sayıda yan etkiye sahiptir. Bunlardan; HT, diyare, deri döküntüsü, eritem, halsizlik ve kilo kaybı iyi bilinenleridir. Bu yan etkiler hafif ve destek tedavisine yanıt vermesine rağmen bu ajanlarla tedavi deneyimli uzmanlarca sınırlandırılmalıdır. Benzer sonuçlar faz II çalışmaları devam eden sunitinib ile de bildirilmiştir. Serum TSH düzeyleri bu ajanların kullanımı ile artabilir. Serum TSH düzeyi takip edilmeli ve gerekirse tiroksin dozu arttırılmalıdır.

Eğer hasta klinik çalışmalar için uygun ise geleneksel kemoterapinin atlanıp direkt klinik çalışmalara gönderilmesi düşünülmelidir. Ancak çoğu hasta zaman ve masraf gerektirdiğinden veya sıkı uygunluk kriterlerini karşılamadığından klinik çalışmalara katılmayı kabul etmez.

RAİ tutmayan pulmoner hastalık için öneri

- 1) RAİ tutmayan pulmoner metastazların rutin tedavisinde herhangi bir spesifik sistemik tedavi önermek için veriler yetersizdir. Birçok hastada metastatik hastalık yavaş ilerler. Bu hastalar radyografik veya semptomatik progresyonun minimal bulgularıyla ve TSH süpresyon tedavisi ile konservatif olarak sıklıkla takip edilebilir. Ancak seçilmiş hastalarda metastatektomi, endobronşiyal lazer

ablasyon, semptomatik intratorasik lezyonların palyasyonu için eksternal radyoterapi, semptomatik efüzyon için plevral veya perikardiyal drenaj gibi diğer tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bu hastaların klinik çalışmalara gönderilmesi düşünülmelidir (Öneri düzeyi C).

- 2) Progresif veya semptomatik metastatik hastalar klinik çalışmalara katılma için sevk edilmelidir. Klinik çalışmalara katılmayan hastaların tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavisi düşünülmelidir (Öneri düzeyi B).

2.17.3. Kemik metastazların tedavisi

Kemik metastazı olan hastalarda tedavi kriterleri:

- . Özellikle ağırlık taşıyan kemiklerde patolojik fraktür veya riski
- . Vertebra lezyonlarında nörolojik komplikasyon riski
- . Ağrının varlığı
- . RAİ tutması
- . RAİ tutan pelvik metastazdan potansiyel önemli ilik maruziyeti

Kemik metastazların tedavisi ile ilgili öneri

- 1) İzole semptomatik metastazların komplet cerrahi rezeksiyonu iyileşmiş sağ kalım ile ilişkilidir ve özellikle yavaş progresif hastalıklı, 45 yaş altındaki hastalarda önerilmelidir (191,193) (Öneri düzeyi B).
- 2) RAİ tedavisi nadiren küratif olmasına rağmen iyot tutan kemik metastazların RAİ tedavisi iyileşmiş sağ kalım ile ilişkilidir ve kullanılmalıdır (191,194). Verilecek RAİ'un dozu ampirik olarak (100-200mCi) veya dozimetri ile tespit edilerek verilir (115) (Öneri düzeyi B).
- 3) Akut şişliğin şiddetli ağrıya, fraktüre veya nörolojik komplikasyonlara yol açabildiği bölgelerde iskeletin metastatik lezyonları ortaya çıktığı zaman, eksternal radyoterapi ve beraberinde glukokortikoid kullanımı, TSH ile indüklenen ve/veya radyasyonla ilişkili tümör genişleme potansiyelini minimuma indirmek için, güçlü bir şekilde düşünülmelidir (208) (Öneri düzeyi C).
- 4) Rezeke edilemeyen ağrılı lezyonlar RAİ, eksternal radyoterapi, intraarteriyel embolizasyon (176,209), radyofrekans ablasyon (210), periyodik pamidronat veya zolendronat infüzyonları (muhtemel mandibular osteonekroz gelişme ihtimali gözlenerek) (195), vertebroplasti veya kifoplastiyi (211) içeren kombinasyonlar veya bireyselleştirilmiş birkaç seçenek ile tedavi edilebilir. Bu

modalitelerin çoğunun kanserde kemik ağrısını azalttığı gösterilmişken tiroid kanserli hastalarda mutlaka gerekli olmadığı yayınlandı (Öneri düzeyi C).

- 5) Yanındaki kritik yapıları tehdit etmeyen, asemptomatik, RAI'a cevapsız ve stabil lezyonların tedavisini önermek için bulgular yetersizdir (Öneri düzeyi I).

2.17.4. Beyin metastazlarının tedavisi

Beyin metastazları tipik olarak ileri evre hastalığı olan ve kötü prognozla ilişkili yaşlı hastalarda meydana gelir (185). Cerrahi rezeksiyon ve eksternal radyoterapi geleneksel tedavi dayanaklarıdır (185,212). RAI'un etkisini gösteren ise birkaç veri vardır.

Beyin metastazlarının tedavisi ile ilgili öneri

- 1) RAI tutma durumu ne olursa olsun SSS'i metastazlarının komplet cerrahi rezeksiyonu düşünülmelidir. Çünkü bu önemli oranda uzamış sağ kalım ile ilişkilidir (Öneri düzeyi B).
- 2) Cerrahi için uygun olmayan SSS'i lezyonlarında eksternal radyoterapi düşünülmelidir. En uygun yaklaşım, çevre beyin dokularının radyasyona maruziyetini sınırlamak için, radiocerrahi gibi hedefe yönelik yaklaşımlardır. Tüm beyin ve vertebra radyasyonu eğer multipl metastazlar varsa düşünülmelidir (Öneri düzeyi C).
- 3) Eğer SSS'i metastazları RAI'u tutuyorsa RAI tedavisi düşünülmelidir. Eğer RAI verilecekse, tümör boyutunda TSH aracılı büyüme etkisini ve RAI'un sonraki inflamatuvar etkisini en aza indirmek için, önce eksternal radyoterapi ve beraberinde glukokortikoid tedavi verilmesi güçlü bir şekilde önerilir (208) (Öneri düzeyi C).

2.18. RAI Tedavi Komplikasyonları ve Yönetimi

RAI oldukça güvenli bir tedavi olarak görülürken, kümülatif doza bağlı tükrük bezi hasarı, diş çürükleri (213), nazolakrimal kanal tıkanıklığı (215) ve sekonder malignite (75,214,216) gibi erken ve geç başlangıçlı düşük komplikasyon riskiyle ilişkilidir. Bu yüzden, özellikle tekrar kullanımlarda RAI tedavisinin yararından emin olmak önemlidir.

Tat değişikliği, tatta akut geçici kayıp ve sialadenitis gibi tükürük glandı hasarını önlemek için; amifostin, hidrasyon, ekşi şekerlemeler ve kolinerjik ajanlar önerilmiş fakat veriler bu ölçütleri önermek için yetersizdir (217).

Tükürük bezi hasarı ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile ilgili öneri

- 1) RAİ tedavisinden sonra tükürük glandı hasarını önleyen koruyucu ölçümlerin rutin kullanımını önermek için bulgular yetersizdir (Öneri düzeyi I).
- 2) Kserostomisi olan hastalarda diş çürüğü riski artıyor. Hastanın diş hekimiyle önleyici stratejiler tartışılmalıdır (Öneri düzeyi C).
- 3) Sıklıkla artmış göz yaşı (epiphora) olarak prezente olan ve enfeksiyon riskinin arttığı nazolakrimal çıkış obstrüksiyonu için cerrahi düzeltme düşünülmelidir (Öneri düzeyi B).

2.18.1. RAİ tedavisinden sonra sekonder malignite ve lösemi riski

Takip çalışmaları uzun süre sağ kalanlardaki çok düşük sekonder malignite riskini (meme, kolon, böbrek, tükürük bezi kanseri, miyelom ve lösemiye içeren kemik ve yumuşak doku maligniteleri) değişken olarak yayınlamıştır (75,214). İki geniş, çok merkezli çalışmanın bir metaanalizi; sekonder malignite riskinin önemli oranda arttığını gösterdi (%95Cİ: 1,04-1,36; $p<0,01$). RAİ ile tedavi edilip tiroid kanserinden yaşayanlarda lösemi riski önemli oranda arttı (218). Sekonder malignite riski dozla ilişkiliydi (75). 500-600 mCi'nin üzerindeki kümülatif I-131 dozları önemli risk artışı ile ilişkiliydi. Tiroid kanserli kadınlarda meme kanseri riskinin arttığı görülüyor (214,219). Bunun RAİ tedavisi, tarama veya diğer faktörlerden olup olmadığı ise belli değildi. Bir diğer çalışmada ise I-131 ile meme kanseri riskinin arttığı gösterilemedi (220). Laksatif kullanımı barsakların radyasyon maruziyetini azaltabilir, güçlü oral hidrasyon mesane ve gonadların maruziyetini azaltacaktır (221).

RAİ tedavisi ile sekonder malignite-lösemi riski için öneri

Çok yoğun kanser taramalarının yararını gösteren hiçbir bulgu olmadığı için tiroid kanserli hastaların yaşa uygun rutin sağlık bakım önerilerine göre taranmaları önerilmektedir. 500-600 mCi'yi aşan kümülatif I-131 dozunu alan hastalara gelecekte lösemi ve solid tümör riskinin biraz arttığı söylenmelidir (Öneri düzeyi C).

2.18.2. RAİ tedavisinin kemik iliğine diğer riskleri

RAİ dozu 200 cGy'in altında seçildiği zaman lökosit ve trombosit sayısında minimal geçici etkiler gösterilmiştir (196). Ancak multipl RAİ tedavisi verilen hastalarda lökosit ve/veya trombositlerde kalıcı hafif düşüş ise nadir değildir. Ayrıca radyasyon renal fonksiyonu içeren birkaç faktör aracılığıyla da kemik iliğini etkiler.

RAİ'un terapötik dozlarını alan hastaların bazal hemogram ve renal fonksiyonları değerlendirilmelidir (Öneri düzeyi C).

2.18.3. RAİ'un Gonad fonksiyonları ve emziren kadınlardaki etkisi

RAİ tedavisi alacak kadınlar gebelik testi yaptırmalıdır. Gonadal doku kan, idrar ve feçesteki RAİ'dan radyasyona maruz kalır. Premenapozal kadınların %20-27'sinde RAİ tedavisinden sonra, 4-10 ay süren, geçici amenore/oligomenore meydana gelir. Çalışmaya katılan hasta sayısı küçük olmasına rağmen uzun vadede infertilite, düşük ve fetal malformasyon oranında RAİ tedavisinden sonra artış görülmemiştir (222,223). Bir büyük retrospektif çalışmada (224) diğer benzer çalışmalarla kesinleştirilmemiş olmasına rağmen (225) abortus oranındaki artıştan dolayı tedaviden sonra 1 yıl süreyle gebeliğin ertelenmesi önerilmektedir. RAİ tedavisinden sonra oluşan ovaryan hasar genel popülasyondan yaklaşık 1 yıl önce meydana gelen menopozla sonuçlanabilir fakat bu sonuç verilen kümülatif doz veya tedavinin alındığı yaşla ilişkili değildir (226).

Erkeklerde RAİ tedavisi geçici sperm sayısında azalma ve serum FSH düzeyinde artma ile ilişkili olabilir. Kalıcı erkek infertilitesi RAİ'un tek ablatif dozu ile mümkün değildir. Fakat teorik olarak multipl tedaviler ile kümülatif hasar olabilir. ≥ 400 mCi RAİ dozu alacak olan erkeklerde sperm bankası önerilebilir (227). Gonadal radyasyon maruziyeti iyi hidrasyon, sık miksiyon ve kabızlıktan kaçınmak ile azalır (228).

RAİ tedavinin gonad fonksiyonları ile ilgili öneri

- 1) RAİ tedavisi alacak olan kadınlar 6-12 ay süreyle gebelikten kaçınmalıdır (Öneri düzeyi C).
- 2) RAİ emziren kadınlara verilmemelidir. Klinik duruma göre emziren kadınlarda RAİ tedavisi emzirme kesildikten en az 6-8 hafta sonrasına kadar ertelenebilir (Öneri düzeyi B).
- 3) Günümüzde emziren kadınlarda meme maruziyetini azaltmada dopaminerjik ajanlar faydalı olabilir. Ancak postpartum laktasyonu suprese eden ciddi yan etki riski göz önüne alınmalıdır (Öneri düzeyi C).

2.19. Tg Pozitif, RAİ Tarama Negatif Hasta Yönetimi

Eğer unstimüle Tg saptanır hale gelir veya zaman içinde artarsa veya stimüle Tg 2 ng/mL'den daha fazla artarsa metastatik hastalığı araştırmak için tipik olarak boyun USG ve ince kesit (5-7 mm) helikal toraks CT ile boyun ve göğüsün görüntülenmesi yapılmalıdır. İntravenöz kontrast madde servikal ve mediastinal hastalığın tanınmasında yardımcı olabilmesine rağmen eğer takip eden birkaç ay içinde RAİ tedavisi planlanıyorsa iyotlu kontrasttan kaçınılmalıdır. Önceki hikayesinde anterior kompartmanlarda metastatik servikal lenf nodları olan hastalar için USG ile görüntülenemeyen retrofarengeal lenf nodlarını değerlendirmek için boyun BT veya MRG ile kesitsel görüntüleme düşünülmelidir. Potansiyel olarak cerrahi ile kürabl olan hastalar için eğer görüntüleme negatif ve stimüle Tg >10 ng/ml ise, tüm vücut FDG-PET görüntüleme yapılabilir. Eğer FDG-PET tarama negatif ise o zaman cerrahi inkürabl hastalığın tedavisi veya lokalizasyona yardım etmek için ampirik (100-200 mCi) RAİ tedavisi düşünülmelidir. Bu yaklaşım hastaların yaklaşık %50'sinde persistant hastalığın lokalizasyonunu tanımlayabilir (168,229). Bazı araştırmalar negatif DxWBS'li hastalarda ampirik RAİ tedavisinden sonra serum Tg'inde düşme olduğunu gösteriyor (230,231). Fakat ampirik tedavi ile sağ kalımda iyileşme yoktur (198,231). Diğer taraftan Tg düzeyleri takibin ilk yılı süresince spesifik tedavi olmaksızın da düşebilir (231).

İyod negatif tümörü olan hastalarda entegre FDG-PET/CT, FDG-PET'in tanısal doğruluğunu arttırabilir. 40 hastanın alındığı bir çalışmada entegre FDG-PET/CT'de tanısal doğruluk %93 iken, yalnızca PET'de %78 idi ($p<0,5$) (232). FDG-PET taramanın ampirik RAİ tedavisinden önce yapılmasını öneren bazı yayınlar vardır (233). FDG-PET(+) tümörler genellikle RAİ'ü tutmazlar ve RAİ tedavisinin bu tür hastalarda kötü sonlanmaları değiştirmesi pek olası değildir (201).

Ampirik doz RAİ ile hastanın tedavi edilmesini gösteren eşik Tg üst değerini saptamak zordur. Çünkü mevcut Tg assaylerde geniş varyasyonlar ve TSH stimülasyon veya süpresyonunun derecesi ve metoduna dayanan Tg düzeylerinde farklılıklar vardır. Güncel çalışmalar LT4 kesildikten sonra Tg düzeyinin 10 ng/ml veya daha yüksek seviyeye sahip hastaların rhTSH stimülasyonundan sonra 5ng/ml düzeyine karşılık geleceğini öne sürmüştür (198,229,231,234).

Tg pozitif, RAI tarama negatif hastanın yönetimi için öneri

- 1) Ampirik RAI tedavisi (100-200mCi) yüksek (LT4 çekilmesi sonrası ≥ 10 ng/ml veya rhTSH stimülasyonundan sonra ≥ 5 ng/ml) veya artan serum Tg düzeyi olan, önemli potansiyel tümör kaynağı görüntülenemeyen hastalarda düşünülmelidir. Eğer tedavi sonrası tarama negatif ise daha fazla RAI tedavi verilmemelidir (Öneri düzeyi C).
- 2) Eğer ampirik doz RAI'dan sonra persistant nonrezektabl hastalık lokalize ise ve objektif önemli tümör küçülme bulguları varsa o zaman tümör eredike edilinceye kadar veya tümör artık tedaviye yanıt vermeyinceye kadar RAI tedavisi tekrarlanmalıdır. Tekrarlanan terapötik RAI dozunun riski belirsiz uzun dönem yararlarına karşı dengelenmelidir (Öneri düzeyi C).
- 3) Yapısal hastalık bulgularının yokluğunda stimüle Tg tiroid hormon kesilmesi ile <10 ng/ml veya rhTSH ile <5 ng/ml ise yalnızca LT4 süpresyon tedavisi ile takip edilebilir. Ek tedaviler zaman içinde serum Tg düzeyi artan veya yapısal hastalık progresyonunun diğer bulguları olan hastalar için saklanır (Öneri düzeyi B).

2.20. Negatif RxWBS Olan Hastalarda Yönetim

Negatif RxWBS olan hastalar için öneri

- 1) Eğer ampirik doz (100-200mCi) RAI; persistant hastalığı lokalize etmekte başarısızsa FDG-PET/CT tarama, özellikle unstimüle serum Tg düzeyleri $>10-20$ ng/ml veya agresif histolojili hastalarda tedavi veya yakın takip gerektiren metastatik lezyonları lokalize etmek için düşünülmelidir (235) (Öneri düzeyi C).

Endojen TSH'nın stimülasyonu ve CT'nin birleştirilmesi (236) FDG-PET taramanın sensitivite ve spesifitesini minimal arttırabilir.

- 2) Tg pozitif, RxWBS negatif, cerrahi olarak inküabl ve FDG-PET/CT taramada yapısal bulgu veya görüntülenmiş hastalığı olan kişiler tiroid hormon süpresyon tedavisi, eksternal radyoterapi, kemoterapi, RF ablasyon, kemoembolizasyon ile veya eğer stabilize ise ek tedaviler vermeksizin takip edilebilir. Klinik çalışmalar da bunlarda düşünülmelidir (Öneri düzeyi C).
- 3) Tg(+), RxWBS(-) yapısal hastalık bulgusu olmayan kişiler seri yapısal görüntüleme çalışmaları ve Tg ölçümleri ile daha sık olarak takip edilebilir. Eğer

Tg düzeyinde artış varsa bu ikisi daha sık yapılır. FDG-PET/CT görüntülemenin ne zaman ve sıklıkta yapılacağı daha az kesindir (Öneri düzeyi C).

2.20.1. Metastatik hastalığın tedavisinde eksternal radyoterapi

Eksternal radyoterapi; rezeke edilemeyen aşikar rezidüel veya rekürrent servikal hastalık, ağrılı kemik metastazları, fraktür, nörolojik veya kompresif semptomlara yol açması muhtemel cerrahiye uygun olmayan kritik lokalizasyonlardaki metastatik lezyonlarda (Örn; vertebra metastazı, SSS'i metastazı, servikal, mediastinal veya subkarinal LN'ları, pelvik metastazlar) kullanılmalıdır (151) (Öneri düzeyi B).

2.21. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıklar (CVD) genel popülasyonda yaygın olup, 60 yaş üstü bireylerin büyük bir çoğunluğunu etkilemektedir. 2012 yılında dünya genelinde CVD'ların 17,3 milyon ölüm ile sonuçlandığı tahmin edildi (243). CVD'lar 4 ana gruba ayrılır:

- 1) Koroner kalp hastalığı: Klinikte miyokard enfarktüsü, angina pectoris, kalp yetmezliği ve koroner ölüm olarak,
- 2) Serebrovasküler hastalıklar: İnme ve geçici iskemik atak olarak,
- 3) Periferik arter hastalığı: İntermittan klodikasyo olarak kendini gösterirler,
- 4) Aortik ateroskleroz ve torasik veya abdominal aort anevrizması.

Koroner kalp hastalıkları kardiyovasküler hastalıkların 1/2 - 1/3'ünü oluşturmaktadır. Yaşam boyu KKH riski; başlangıçta KKH'ı olmayan, 40-94 yaş arası, 7733 kişinin katıldığı Framingham Heart Study'de gösterilmiştir. Risk erkeklerde 40 yaşında %49, kadınlarda %32 idi (244). Benzer bulgular 250 bin kadın ve erkeği içeren 18 kohortun bir metaanalizinde de gösterildi (245).

KKH Eşdeğerleri: Bilinen KKH olmayan bazı kişiler sonradan gelişebilecek kardiyovasküler olay riskine sahiptirler. Bu hastaların önceden KKH bilinen kişiler gibi agresif olarak tedavi edilmesi gerekir. Bunlar:

- 1) Nonkoroner aterosklerotik hastalıklar: Karotid arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya abdominal aort anevrizmasını içerir. Bu hastaların her birinde 10 yıllık KKH riski %20'nin üzerindedir. Böyle hastalarda eş zamanlı risk faktörleri agresif olarak tedavi edilmelidir.

- 2) Diabetes mellitus: İnsülin rezistansı, hiperinsülinemi, ve artmış kan glukozu aterosklerotik kalp hastalığı ile ilişkilidir (247,248,249). INTERHEART çalışmasında diyabet ilk Mİ riskinin %10'unu oluşturdu (246). 2002 National Cholesterol Education Programı diyabeti KKH eş değeri yaparak en yüksek risk kategorisine yükseltti (250).

Artmış kan glukozu ve HbA1c diyabet olsun veya olmasın kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

- 3) Kronik böbrek hastalığı: Son dönem böbrek hastalığında KKH riskini arttırdığı eskiden beri bilinmektedir. Artık hafif-orta renal disfonksiyonun da KKH riskinde önemli artışa neden olduğu yeni gösterilmiştir (251). 2002 yılında National Kidney Foundation ve 2004 yılında American College of Cardiology/American Heart Association kronik böbrek hastalığını KKH eşdeğeri olarak bildirilmiştir (252,253). Normal albümin ekskresyonu <30 mg/gün (20 mcg/dak)'dür. 30-300 mg/gün (20-200 mcg/dak) arasındaki kalıcı albümin ekskresyonu orta derecede albümin ekskresyonu (=mikroalbuminüri), >300 mg/gün ise şiddetli albumin ekskresyonu (=makroalbuminüri) olarak tanımlanır (254). Farklı hasta popülasyonlarının post hoc analizlerinde orta derecedeki mikroalbuminürinin DM ve/veya HT'u olan ve olmayan hastalarda kardiyovasküler hastalık ve erken kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (255,256,257). HOPE çalışmasında orta dereceli mikroalbuminüri diyabeti olan ve olmayan kişilerde primer son noktanın (Mİ, inme, kardiyovasküler ölüm) artmış göreceli riski ile ilişkili bulunmuştur (255). Orta dereceli mikroalbuminüri ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkide ise mekanizma tam bilinmemektedir.

CVD için birçok risk faktörü, spesifik koruyucu önlemler ile modifiye edilebilir. 52 ülkede yapılan İNTERHEART çalışmasında 9 modifiye edilebilir faktör belirlenmiştir Bunlar: Sigara, dislipidemi, HT, DM, abdominal obezite, günlük sebze ve meyve tüketimi, düzenli alkol tüketimi ve düzenli fiziksel aktivite idi (246).

Tablo 2.4. Kardiyovasküler risk faktörleri.

Major faktörler	Hedef organ hasarı
1. HT	1. Kalp hastalığı
2. Sigara	Sol ventrikül hipertrofisi
3. Obezite (BMI ≥ 30 kg/m ²)	Angina veya Mİ
4. Fiziksel inaktivite	Koroner revask.
5. Dislipidemi	Kalp yetersizliği
6. DM	2. inme veya TİA
7. Mikroalbuminüri veya tahmini GFR <60 ml/dak	3. KBY
8. E > 55 yaş, K > 65 yaş	4. PAH
9. Erken koroner hastalık aile öyküsü: E <55 yaş, K <65 yaş	5. Retinopati

The JNC 7 report. JAMA 2003; 289:2560

2.21.1. Aile öyküsü

KKH için bağımsız bir risk faktörüdür (258). Erken aterosklerozun aile öyküsü için tanımlama çeşitli çalışmalarda değişik şekillerde yapılmıştır. Genelde Mİ ve KKH'dan ölümün 1. derece akrabalarında (anne, baba, kardeş) erkeklerde 50, kadınlarda 60 yaşından önce görülmesi olarak tanımlanır. CVD'nin aile öyküsü için daha geniş bir tanımlama, aterosklerozun diğer belirteçleri olan inme veya TİA, Mİ olmadan revaskülarizasyon gerektiren KKH, periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasını da içerir. Dainamarka aile ilişkileri veritabanı 1. derece akrabalarında 2 veya daha fazla erken kardiyovasküler ölüm öyküsü olan kişilerde 50 yaşından önce CVD gelişme riskinin 3 kat daha fazla olduğunu belirtti (259). Benzer bulgular İsveçte yapılan bir çalışmada 2 veya 3 kardeşinde KKH olan kişilerde KKH'dan ölüm veya hospitalizasyon riskinin 6-7 kat arttığını gösterilmiştir (260).

2.21.2. Hipertansiyon

KKH'dan ölüm ve inmeyi içeren istenmeyen kardiyovasküler olaylar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. INTERHEART çalışmasında ilk Mİ riskinin %18'ini oluşturur (246). Tansiyon hedefleri;

60 yaşın altındaki kişilerde <140/90 mmHg,

60 yaş üstü, DM ve KBY'si olmayan kişilerde <150/90 mmHg, (261-264)

DM veya KBY'si olan yaşlılarda ise <140/90 mmHg olmalıdır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya proteinürik böbrek hastalığı olan kişilerde daha düşük kan basıncı değerleri hedeflenir. Komplikasyonu (proteinürik böbrek hastalığı veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gibi) olmayan diyabetik kişilerdeki hedef tartışmalıdır. Bazı otörler <149/90 mmHg'ı önerirken, bazıları ise daha agresif bir tedaviyi önermektedir.

2.21.3. Yaş ve cinsiyet

Kardiyovasküler risk faktörleri her iki cinsiyette her yaşta CVD'lığa farklı şekillerde etki eder.

Diyabet ve düşük HDL-kolesterol / Total kolesterol oranı kadınları daha fazla etkiler (265).

Günde en az 20 adet sigara içenler içmeyenlerle kıyaslandığında kadınlarda Mİ 6 kat, erkeklerde 3 kat daha sık görülmektedir (266).

Sistolik kan basıncı ve izole sistolik HT her iki cinsiyette ve her yaşta major KKH risk faktörüdür (267). Framingham çalışmasında sistolik, diyastolik ve nabız basıncının öneminin yaş ile değiştiği gösterilmiştir (268).

Bazı risk faktörleri örneğin dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve artmış fibrinojen ileri yaşlarda azalmış etkiye sahiptir. Fakat göreceli düşük risk yaşlı hastalarda yüksek absöüt risk tarafınca dengelenmektedir (269). Sonuçta bütün major risk faktörleri yaşlı bireylerde önemli kalmaya devam etmektedir.

Obezite ve kilo alımı bütün aterojenik risk faktörlerini kötüleştirir. Ayrıca tüm yaşlarda kardiyovasküler olayları uygun hale getiriyor (270,271).

Yaş tek başına da kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Bu bir kohort çalışmada gösterilmiştir (272).

Erkek cinsiyet tek başına KKH riskini artırıyor olabilir ancak mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Birkaç popölasyon çalışmasında erkek cinsiyet, KKH ve KKH ile ilişkili mortalite için bir risk faktörü olarak tanımlandı (273,274). ONTARGET ve TRANSCEND çalışmalarında tüm major kardiyovasküler olaylar için kadınlar erkeklere göre %20 daha düşük riske sahip bulunmuştur. Erkeklerde KKH riski, Y kromozomundaki varyasyonlar ile ilişkili olabilir (275).

2.21.4. Alkol

Epidemiyolojik veriler ılımlı alkol tüketiminin koroner kalp hastalığı üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir.

2.21.5. Obezite

Obezite; HT, insülin direnci, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış adiponektin düzeyi, düşük HDL kolesterolü içeren ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite için bir dizi risk faktörü ile ilişkilidir (276,277). Framingham Offspring çalışmasında obezite KKH ve serebrovasküler hastalığın oluşmasını önemli ve bağımsız bir şekilde öngörmüştür (278).

2.21.6. Sigara

Sigara KKH için önemli ve geriye döndürülebilir bir risk faktörüdür. Günde en az 20 adet sigara içen kadınlarda Mİ riski 6 kat, erkeklerde ise 3 kat artmaktadır. Erkek ve kadınlarda tütün tüketimi ile Mİ riski orantılıdır ayrıca inhalasyon yolu ile maruz kalanlarda risk, kalmayanlara göre daha fazladır (266). INTERHEART çalışmasında sigara içiminin ilk Mİ riskine katkısı %36 idi (246). Sigara içenlerde tekrarlayan Mİ riski için yapılan bir çalışmada sigaranın bırakılması ile bir yıl içinde risk %50 azalmış, 2 yıl içinde içmeyenlerde normalize olmuştur (279).

2.21.7. Egzersiz

Orta dereceli bir egzersiz bile tüm sebeplerden mortalite ve koroner kalp hastalığına karşı koruyucu etkiye sahiptir (246,271,280,281). Egzersiz HDL-kolesterolde artma, insülin direncinde azalma, kan basıncında düşme ve kilo kaybı gibi yararlı etkilere sahiptir. Orta derecede sportif aktiviteye sahip erkeklerde daha az aktiviteli olanlara göre ölüm riski %23 daha düşük bulunmuştur (105,280). Egzersizin INTERHEART çalışmasında ilk Mİ riskine katkısı %12 olmuştur (246).

2.21.8. Diyet

Yüksek glisemik indeks veya yüke sahip diyetin KKH'na katkısı olabilir. 2012 yılında 8 prospektif kohort çalışmanın bir metaanalizinde bunun kadınlarda KKH insidansını arttırdığı bulundu, fakat erkeklerde böyle bir ilişki görülmedi (282). KKH riskini azaltan glisemik indeks veya yüke dayanan spesifik diyetleri önermek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sebze ve meyve tüketiminin KKH ve inme riski ile ters ilişkili olduğunu gösteren veriler vardır (246,283-285). 7 prospektif kohortun bir metaanalizinde; kadın ve erkeklerde her ek günlük porsiyon inme riskini %11 azalttı, ancak sebzenin böyle bir etkisi görülmedi (285). INTERHEART çalışmasında meyve ve sebze tüketimini olmamasının ilk Mİ riskine katkısı %14 idi (246).

Kırmızı et ve yağlı süt ürünleri tüketiminin artmış KKH'ı riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. 84138 kadın hemşirenin olduğu Nurses Health Study çalışmasında günde ≥ 2 porsiyon kırmızı et tüketenlerde 0,5 porsiyon/günde olanlara göre KKH gelişme riski %29 daha yüksek bulunmuştu (286). Bu çalışmada ve 37698 erkeğin olduğu Health Professionals Follow-up Study çalışmasında total mortalitenin artmış kırmızı et tüketimi ile lineer bir ilişkisi vardı. Her günlük ek porsiyon kırmızı et tüketimi total mortaliteyi %15-20 arttırdı (287).

Yüksek fiber tüketimi KKH ve inme riskinde azalma ile ilişkilidir. Kadın ve erkek üzerinde yapılan 2 çalışmada günlük total fiber alımında 10gr'lık artış Mİ riskinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (283,284).

2.21.9. Lipidler ve lipoproteinler

Dislipidemi prevalansı erken KKH olanlarda artmıştır. Bu grupta oran %75-80 iken, aynı yaş grubunda KKH olmayan kişilerde %40-48 dir (288). INTERHEART çalışmasında dislipideminin (artmış apoB/apoA1 oranı olarak tanımlanmış) ilk Mİ riskine katkısı %49 idi (246).

Lipoprotein metabolizma bozuklukları sıklıkla aileseldir. En yaygın ailesel bozukluklar Lp(a) artışı, hipoalfalipoproteinemi ile hipertrigliseridemi ve kombine hiperlipidemilerdir.

Serum kolesterolünün patojenik önemi geniş randomize çalışmalarda gösterildi. Serum total ve LDL kolesterolde azalma (genelde statinler ile) primer ve sekonder koruma için yapıldığı zaman mortalite ve koroner olayları azaltmıştır (289,290). Bilinen KKH (Mİ, angina, koroner revaskülarizasyon), Serebrovasküler hastalık (inme, TİA), periferik arter hastalığı, multipl risk faktörleri (10 yıllık CVD riski $> \%20$), kronik böbrek hastalığı (tahmini GFR < 45 ml/dak/1,73m²) olan kişilerde sekonder koruma statin tedavisi ile yapılmalıdır.

The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 75 yaşından küçük CVD'ı olan kişilerin çok yoğun statin tedavisi ile tedavi edilmesini, 75 yaşından büyüklerde ise statin tedavisinin risk ve yararına göre verilmesini önermektedir. 40-75 yaş arası bilinen CVD'ı olmayan ve LDL-K'ü 70-189 mg/dl arasında olanlarda risk hesaplanması yapılması öneriliyor (291). Buna göre diyabeti olmayan kişilerde 10 yıllık kardiyovasküler risk $\geq 7,5$ ise orta-yüksek doz statin tedavisi, riski $5-7,5$ olanlarda ise orta doz statin tedavisi öneriliyor. Ayrıca LDL-K'ü > 190 mg/dl olan kişilere de yüksek doz statin tedavisini ve LDL-K'ü daha fazla düşürmek için nonstatin tedavilerin kullanılması öneriliyor. Diyabeti olan kişiler en az orta, 10 yıllık kardiyovasküler riski $\geq 7,5$ olanlar ise yüksek doz statin ile tedavi edilmelidir.

The International Atherosclerosis Society tedavide LDL-K veya non HDL-K'ün temel alınmasını öneriyor. Sekonder korumada öneri LDL-K'ün 70 mg/dl (nonHDL-K için 100 mg/dl) altında tutulmasıdır. Eğer tolere edebiliyorsa tedavi statinle ile olmalıdır. The Canadian Cardiovascular Society ise LDL-K hedefini 77 mg/dl alıyor ve çok yüksek riskli hastalarda 70 mg/dl hedefini öneriyor.

Diferansiye tirod kanserli hastalarda TSH süpresyon tedavisinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (147). Ancak; iskemik kalp hastalığı olan hastalarda anginanın şiddetlenmesi, yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon (148) ve postmenapozal kadınlarda osteoporoz (149) TSH süpresyon tedavisinin istenmeyen yan etkileri olarak bildirilmiştir.

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda kardiyovasküler risk durumunu değerlendiren kısıtlı sayıda çalışma vardır. Esther N ve arkadaşları tarafınca yapılan bir çalışmada diferansiye tiroid kanserli hastalarda kardiyovasküler mortalitenin arttığı, düşük TSH düzeyinin artmış kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu artmış mortalitenin patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber TSH süpresyon tedavisi sırasında oluşabilen istenmeyen yan etkilerin bu artışa katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca diferansiye tiroid kanserli hastaların kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve tedavisinden fayda görebilecekleri belirtilmiştir (242).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada 1984-2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında en az 1 yıl süre ile takip edilmiş 172 diferansiye tiroid karsinomlu hasta araştırmaya dahil edildi. 3 hasta tanı anında metastatik idi.

Remnant RAİ ablasyonu sonrası remisyon;

- Antitiroglobulin antikoru negatif olanlarda, uyarılmış Tg düzeyi <1 ng/ml (eş zamanlı TSH >30 uIU/ml)
- Antitiroglobulin antikoru pozitif olanlarda, negatif TVT ve normal boyun USG
- Stimüle Tg düzeyi 1-2 ng/ml arasında olanlarda, TVT, boyun USG vd görüntüleme yöntemlerinde odak saptanmaması ve süprese Tg düzeyinde artış olmaması
- Stimüle Tg düzeyi >2 ng/ml ancak <10 ng/ml olanlarda, TVT, boyun USG vd görüntüleme yöntemlerinde odak saptanmaması ve süprese Tg düzeyinde artış olmaması
- Subtotal tiroidektomi yapılanlarda negatif TVT, normal boyun USG ve süprese Tg düzeyinde artış olmaması olarak.

Rekürrens ise;

- İlk RAİ tedavisinden sonra takiplerde ince iğne aspirasyon biyopsisi, cerrahi eksizyon ve görüntüleme yöntemleri ile bölgesel veya uzak organ tutulumu olanlar rekürrens olarak kabul edildi.

Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyet, takip süresi, patolojik özellikleri (tümörün tipi, subtipi, maksimum tümör boyutu, vasküler invazyon, tanı anında ve takiplerde lenf nodu metastazı, ekstratiroidal invazyon, tanı anında ve takiplerde uzak metastaz varlığı, multisentrik olması), cerrahi şekli, cerrahi komplikasyonları (en az 1 yıldır var olan hipoparatiroidi ve/veya vokal kord paralizi), verilen RAİ dozu ve sayısı, tedaviden 7 gün sonra ve 9-12 ay sonra yapılan I-131 TVT (tüm vücut taraması), takip süresince yapılan boyun USG'leri, stimüle tiroglobulin ve antitiroglobulin değerleri, radyoaktif iyot tedavisinden sonra TSH'nın süprese olduğu dönemdeki tiroglobulin ve antitiroglobulin değerleri, AKŞ, Cr, T. kolesterol, LDL-K, HDL-K, Trigliserid, ALT,

Albumin, Ca, P, TSH, fT4 düzeyleri, kardiyovasküler hastalıkları ve risk faktörleri (DM, HT, KKH, dislipidemi, SVO, periferik arter hastalığı, ailede erken yaşta CVD (1. derece akrabalarda erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş), sigara, alkol kullanımı, atriyal fibrilasyon varlığı hastane kayıtları ve hasta dosyalarından kaydedildi.

AJCC'nin önerdiği TNM evreleme sistemi kullanılarak hastalar sınıflandırılmıştır.

Nüks riskini değerlendirmek için Amerikan Tiroid Cemiyetinin (ATA) önerdiği 3 seviyeli sınıflandırma kullanıldı. Buna göre;

Düşük riskli hastalar

- 1) Lokal veya uzak metastaz olmaması,
- 2) Tüm makroskopik tümörün rezeke edilmiş olması,
- 3) Lökorejyonel dokularda tümör invazyonu olmaması,
- 4) Tümörde agresif histolojinin (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) olmaması,
- 5) Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAİ taramasında tiroid yatağı dışında tutulumun olmaması,

Orta riskli hastalar

- 1) İlk cerrahide peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyon olması,
- 2) Servikal lenf nodlarında metastaz veya remnant tiroid ablasyonu sonrası I-131 taramasında tiroid yatağı dışında tutulumun olması,
- 3) Agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon olması,

Yüksek riskli hastalar

- 1) Makroskopik tümör invazyonu olması,
- 2) Tam olmayan tümör rezeksiyonu,
- 3) Uzak metastaz veya ihtimalinin olması, şeklinde tanımlandı.

Cerrahi yöntemlere göre hastalar; - Total tiroidektomi ± boyun diseksiyonu
- Tamamlayıcı ± boyun diseksiyonu
- Subtotal tiroidektomi olarak gruplandırıldı.

Cerrahi yöntemlerin komplikasyonlar üzerine etkisi değerlendirilirken 2'li gruplar oluşturuldu: Boyun diseksiyonu yapılan ve yapılmayanlar ile boyun diseksiyonu yapılanlar çıkarıldıktan sonra kalan hastalarda total ve tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlar.

Tiroglobulin ve Antitiroglobulin değerleri: Süprese Tg ve antiTg değerleri olarak hastaların en son kontrolleri sırasındaki değerler alındı. Stimüle tiroglobülin ve antitiroglobulin değerleri olarak ilk cerrahiden 9-12 ay sonra yapılan taramada veya bu taraması bilinmeyenlerde daha sonra yapılmış taramada, TSH >30 uIU/ml olduğu dönemdeki değerler alındı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U” ve “Kruskall Wallis” testleri kullanıldı. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi. Kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesinde “Logistic regresyon analizi” kullanılmıştır.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 12.02.2014 tarih ve 103 protokol numarası onayı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada klinik verileri değerlendirilen ve çalışmamıza uygun kriterleri karşılayan diferansiye tiroid kanserli toplam olgu sayımız 172 idi. Olguların 3 tanesi tanı anında metastatik idi. 169 hastanın başlangıç evresi, demografik ve histopatolojik özellikleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Olguların 141’i (%83,4) papiller tiroid kanser, 28’i (%16,6) foliküler tiroid kanser idi. Tanı anındaki yaş ortalaması $42,8 \pm 12,1$ olup en genç hasta 15, en yaşlı hasta 67 yaşında idi. 89 (%52,7) hasta 45 yaş altında, 80 (%47,3) hasta 45 yaş ve üstündeydi. Hastaların 155’i (%91,7) kadın, 14’ü (%8,3) ise erkek olup, K/E oranı: 11,3 idi.

Hastalar en kısa 12, en uzun 375 ay takip edilmiş olup ortalama takip süresi 97,1 ay idi.

Tablo 4.1. Hastaların başlangıç evresi, demografik ve histopatolojik özellikleri.

Kriter	Hasta sayısı (Hasta yüzdesi)
Yaş ortalaması	51 (22-77) $\pm 11,9$
Tanı yaşı ortalaması	42,8 (15-67) $\pm 12,1$
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	89 (%52,7) / 80 (47,3)
Kadın / Erkek	155 (%91,7) / 14 (%8,3)
Maksimum tümör çapı (cm)	1,38 $\pm 1,22$ (0,1-8)
Soliter / multifokal / bilinmeyen	111 (%65,7) / 47 (%27,8) / 11(%6,5)
Histolojik tip	
PTC/FTC	141 (%83,4) / 28 (%16,6)
Vasküler invazyon var / yok / bilinmeyen	9 (%5,3) / 149 (%88,2) / 11(%6,5)
Ekstratiroidal invazyon var / yok / bilinmeyen	22 (%13) / 136 (%80,5) / 11(%6,5)
Başlangıçta patolojik LAP var / yok / bilinmeyen	10 (%5,9) / 149 (%88,2) / 10 (%5,9)
Başlangıçta uzak metastaz var / yok	3 (%1,7) / 169 (%98,3)
Cerrahi tipi	
Total ($\pm$ BD)	125 (%74)
Subtotal	8 (%4,7)
Tamamlayıcı ($\pm$ BD)	36 (%21,3)
Boyun disseksiyonu	20 (%11,8)
RAİ alan / almayan / bilinmeyen	153 (%90,5) / 15 (%8,9) / 1 (%0,6)
RAİ (mCi)	147,4 (30-975) $\pm 120,4$
TNM Evresi I/II/III/ Bilinmeyen	138 (%81,7) / 9(%5,3) / 18(%10,6) / 4 %2,4)
Düşük risk / Orta risk / Bilinmeyen	120 (%72) / 37 (%21) / 12 (%)
Hastalık süresi (ay)	97,1 (12-375) $\pm 80,4$
Toplam	169 (%100)

Hastaların histolojik subtipleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Histolojik subtipi.

	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Papiller tiroid kanser		
Mikro PTC	71	50,7
Klasik PTC	37	26,4
Foliküler PTC	23	16,4
Onkositik PTC	2	1,4
Tall cell PTC	1	0,7
Onkositik+klasik PTC	1	0,7
Sklerozan+ klasik PTC	1	0,7
Bilinmeyen	4	2,8
Total	140	100
Mikro PTC+ Minimal İnvaziv FTC	1	
Foliküler tiroid kanser		
İyi diferansiye FTC	7	25
Minimal invaziv FTC	5	17,9
Hurthle hücreli	6	21,4
Okkült FTC	1	3,6
Bilinmeyen	9	32,1
Total	28	100

13 kişinin patolojik subtipi bilinmiyordu. Papiller tiroid kanserli hastaların %50,7’si (n:71) mikropapiller kanser, %26,4’ü (n:37) klasik tip ve %16,4’ü (n:23) foliküler varyant idi. 1 vakada papiller+ foliküler tiroid kanser birlikteliği vardı. Foliküler tiroid kanserli hastaların ise; %25’i (n:7) iyi diferansiye, %21,4’ü (n:6) Hurthle hücreli, %17,9’u (n:5) minimal invaziv tip idi.

Papiller mikrokarsinomların demografik ve histopatolojik özellikleri Tablo 4.3’de, remisyon ve rekürrens gruplarının karşılaştırılması Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Mikrokarsinomun demografik ve histopatolojik özellikleri.

Kriter	Hasta sayısı (Hasta yüzdesi)
Yaş ortalaması	49,2 (24-76)±10,8
Tanı yaşı ort.	42,8 (15-63)±11,4
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	38 (%54) / 33 (%46)
Kadın / Erkek	68 (%96) / 3 (%4)
Max tm çapı (cm)	0,61(0,11-1)±0,27
Soliter/Multifokal	51 (%72) / 20 (%28)
Vasküler invaz. Var / Yok	1 (%1) / 70 (%99)
Ekstratir. invaz. Var / Yok	6 (%8,5) / 65 (%91,5)
Tanıda LN met. Var / Yok	4 (%6) / 67 (%94)
Tanıda uzak met. Var / Yok	0 (%0) / 71 (%100)
RAİ alan / almayan	57 (%80) / 14 (%20)
RAİ dozu	130,5 (50-495)±81,5
TNM Evre I / II / III	67 (%94) / 0 (%0) / 4 (%6)
Düşük risk / Orta risk	62 (%87) / 9 (%13)
Hastalık süresi (ay)	74,1 (12-278)±58,2
Total	71

Mikropapiller kanserlerde multifokalite oranı %28 idi. 1 kişide vasküler invazyon, 6 kişide ekstratiroidal invazyon, 4 kişide tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttu. Hastaların %80’i RAİ almıştı. ATA risk skoruna göre hastaların %87’si düşük riskli, %9’u orta riskli idi. TNM sınıflamasına göre %94’ü Evre-I, %6’sı Evre-III idi.

Tablo 4.4. Mikrokarsinomlarda remisyon ve rekürrens gruplarının karşılaştırılması.

	Remisyon	Rekürrens
Yaş ortalaması	49,3(24-76)±10,8	46,8(39-63)±10,9
Tanı yaşı ort.	43,3(15-63)±11,5	34,3(29-43)±6,2
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	34(%51)/33(%49)	4(%100)/0(%0)
Kadın / Erkek	65(%97)/2(%3)	3(%75)/1(%25)
Max tm çapı (cm)	0,59(0,11-1)±0,27	0,9(0,6-1)±0,2
Soliter / Multifokal	48(%72)/19(%28)	3(%75)/1(%25)
Vasküler invaz. Var / Yok	0(%0)/67(%100)	1(%25)/3(%75)
Ekstratir. invaz. Var / Yok	4(%6)/63(%94)	2(%50)/2(%50)
Tanıda LN met. Var / Yok	2(%3)/65(%97)	2(%50)/2(%50)
Tanıda uzak met. Var / Yok	0(%0)/67(%100)	0(%0)/4(%100)
RAİ alan / almayan	53(%79)/14(%21)	4(%100)/0(%0)
RAİ dozu	112,5(50-300)±41,8	356,3(200-495)±124,2
TNM Evre I / II / III	63(%94)/0(%0)/4(%6)	4(%100)/0(%0)/0(%0)
Düşük risk / Orta risk	61(%91)/6(%9)	1(%25)/3(%75)
Hastalık süresi (ay)	69,7(12-278)±54,7	149(63-237)±71,6
Total	67	4

71 hastanın 4'ünde (%5,6) rekürrens gelişti. Tüm hastalarda nüks bölgesel lenf nodlarına oldu. Nüks primer tedaviden en erken 1 yıl, en geç 4 yıl sonra görüldü.

Remisyon grubunun tanı yaşı ortalaması 43,3(15-63)±11,5 iken, rekürrens grubunun 34,3 (29-43)±6,2 idi.

45 yaş altındaki 38 kişiden 4'ünde (%10,5) nüks görülürken, 45 yaş üstündeki 33 kişide nüks görülmedi.

68 kadın hastanın 3'ünde (%4,4) nüks görülürken, 3 erkek hastanın 1'inde (%33,3) nüks görüldü.

Soliter tümöre sahip 51 kişinin 3'ünde (%5,9) nüks görülürken, 20 multifokal tümörü olanların 1'inde (%5) nüks görüldü.

Vasküler invazyonu olan 1 kişide takiplerde nüks gelişirken, invazyonu olmayan 70 kişinin 3'ünde (%4,3) nüks gelişti.

Ekstratiroidal invazyonu olan 6 kişinin 2'sinde (%33,3) nüks gelişirken, invazyonu olmayan 65 kişinin 2'sinde (%3,1) nüks gelişti.

Tanı anında lenf nodu metastazı olan olan 4 kişinin 2'sinde (%50) nüks görülürken, metastazı olmayan 67 kişinin 2'sinde (%3) nüks görüldü.

Hastaların 67'si evre-I'de olup, bunların 4'ünde (%6) nüks gelişti. 4 hasta evre-III'de olup bunlarda nüks görülmedi.

62 hasta düşük risk grubunda olup, 1'inde (%1,6) nüks görülürken, 9 hasta orta risk grubunda idi ve 3'ünde (%33,3) nüks görüldü.

Tablo 4.5 ve Tablo 4.6'da histolojik tiplere göre hastaların karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Histolojik tiplere göre hastaların karşılaştırılması.

	Papiller	Foliküler	p
Yaş ortalaması	49,5(22-77)±11,9	56,7(33-74)±12,4	0,1
Tanı yaşı ort.	42,9(15-67)±12,6	45,7(26-63)±12,9	0,02
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	74(%52,5)/67(%47,5)	15(%53,6)/13(%46,4)	0,9
Kadın / Erkek	131(%93)/10(%7)	24(%85,7)/4(%14,3)	0,25
Max tm çapı (cm)	1,39(0,1-8)±1,24	2,33(0,6-4,5)±1,19	0,03
Soliter/Multifokal	93(%68)/44(%32)	18(%85,7)/3(%14,3)	0,09
Vasküler invaz. Var / Yok	5(%3,6)/132(%96,4)	4(%19)/17(%81)	0,01
ET. invaz. Var / Yok	22(%16)/115(%84)	0(%0)/21(%100)	0,046
Tanıda LN met. Var / Yok	10(%7,3)/127(%92,7)	0(%0)/22(%100)	0,36
RAİ alan / almayan	127(%90,1)/14(%9,9)	27(%96,4)/1(%3,6)	0,47
RAİ dozu	100(50-975)*	125,8(30-350)±64,8	0,6
TNM Evre I/II/III	118(%85)/6(%4)/ 15(%11)	20(%77)/3(%11,5)/3(%11,5)	1
Düşük risk / Orta risk	109(%78)/30(%22)	14(%67)/7(%33)	0,3
Hastalık süresi (ay)	77,4(12-267)±55,1	132,5(12-283)±87,3	0,06
Total	141	28	

* : median (min-max)

Tanı anında yaş ortalaması FTC'de 45,7±12, PTC'de ise 42,9±12,6 9 olup FTC'de daha yüksek saptandı (p: 0,02).

Ortalama tümör çapı PTC'de 1,39±1,24 cm, FTC'de 2,33±1,19 cm olup FTC'de anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (p: 0,03).

Vasküler invazyon PTC'li hastaların %3,6'sında (n:5), FTC'li hastaların %19'unda (n: 4) görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,01).

Ekstratiroidal invazyon PTC'li hastaların %16'sında (n:22) görülürken FTC'inde görülmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,046).

Tablo 4.6'da foliküler ve Hurthle hücreli kanserli hastaların karşılaştırılması verilmiştir. İki grup arasında demografik ve histopatolojik özellikler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.6. Histolojik tiplere göre hastaların karşılaştırılması.

	Foliküler	Hurthle hücreli	p
Yaş ortalaması	57,3(33-66)±11,4	55,6(33-74)±15,8	0,12
Tanı yaşı ort.	44,7(26-63)±13,5	47,8(29-60)±12,6	0,3
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	13(%59,1)/9(%40,9)	2(%33,3)/4(%66,7)	0,4
Kadın / Erkek	19(%86,4)/3(%13,6)	5(%83,3)/1(%16,7)	1
Max tm çapı (cm)	2,32(0,6-4,5)±1,3	2,34(1,5-3,5)±1,1	0,5
Soliter/Multifokal	13(%86,7)/2(%13,3)	5(%83,3)/1(%16,7)	1
Vasküler invaz. Var / Yok	2(%13,3)/13(%86,7)	2(%33,3)/4(%66,7)	0,5
ET. İnvaz. Var / Yok	0(%0)/15(%100)	0(%0)/6(%100)	
Tanıda LN met. Var / Yok	0(%0)/16(%100)	0(%0)/6(%100)	
RAİ alan / almayan	21(%95,5)/1(%4,5)	6(%100)/0(%0)	1
RAİ dozu	106,5(30-185)±36,9	180(100-350)±97,5	0,04
TNM Evre I/II/III	16(%80)/1(%5)/ 3(%15)	4(%66,7)/2(%33,3)/0	1
Düşük/orta risk	14(%93)/1(%7)	0(%0)/6(%100)	0,04
Hastalık süresi (ay)	149,5(12-283)±93,9	95(50-206)±63,2	0,9
Total	22	6	

Tablo 4.7. Risk grubuna göre hastaların karşılaştırılması

	Düşük	Orta	p
Yaş ortalaması	50,3(22-77)±11,6	52,5(22-76)±13,3	0,2
Tanı yaşı ort.	43,2(15-67)±12,1	44,8(18-63)±12,4	0,5
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	61(%50,8)/59(%49,2)	18(%48,6)/19(%51,4)	0,8
Kadın / Erkek	112(%93,3)/8(%6,7)	31(%83,8)/6(%16,2)	0,09
Max tm çapı (cm)	1,22(0,1-6)±1,06	1,94(0,3-8)±1,56	0,001
Soliter / Multifokal	92(%76,7)/28(%23,3)	18(%48,6)/19(%51,4)	0,001
Takipte LN'u met. Var / Yok	2(%1,7)/118(%98,3)	5(%13,9)/31(%86,1)	0,008
Takipte uzak met. Var / Yok	0(%0)/120(%100)	1(%2,7)/36(%97,3)	0,2
RAİ alan / almayan	105(%87,5)/15(%12,5)	37(%100)/0(%0)	0,02
RAİ dozu	115,4(30-450)±49,3	150(75-975)*	<0,001
TNM Evre I/II/III	109(%92)/6(%5)/4(%3)	19(%53)/3(%8)/14(%39)	<0,001
Hastalık süresi (ay)	84,4(12-291)±64,8	88,8(12-270)±71,7	0,9
Total	120	37	

* : median (min-max)

Toplam 169 hastanın 120'si düşük risk, 37'si orta risk grubunda olup 12'sinde risk değerlendirilmesi yapılamadı.

Maksimum tümör çapı orta risk grubunda 1,94±1,56 cm, düşük risk grubunda 1,22±1,06 cm olup, orta risk grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (p: 0,001).

Düşük risk grubunda multifokalite oranı %23,3, orta risk grubunda %51,4 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,001).

Düşük riskli hastaların 2'sinde (%1,7) takiplerde lenf nodu metastazı gelişirken, orta riskli olanların 5'inde (%13,9) gelişti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,008).

Düşük risk grubunda olan hastaların %87,5'i, orta risk grubunda olan hastaların %100'ü RAİ tedavisi aldı (p: 0,02).

Orta risk grubunda verilen RAİ dozu, düşük risk grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p: <0,001).

Düşük risk grubundaki hastaların %92'si TNM sınıflamasına göre Evre-I, %5'i Evre-II, %3'ü Evre-III'de iken orta risk grubundaki hastaların %53'ü Evre-I, %8'i Evre-II, %39'u Evre-III'de idi (p:<0,001).

Tablo 4.8'de rekürrens gelişen hastaların özellikleri, Tablo 4.9'da subtip analizi ve Tablo 4.10'da remisyon ve rekürrens gruplarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Rekürrens meydana gelen hastaların çalışma özellikleri.

Kriter	Hasta sayısı (Hasta yüzdesi)
Yaş ortalaması	45,8(22-74)±14,5
Tanı yaşı	35,4(18-57)±11,2
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	10(%76,9)/3(%23,1)
Kadın / Erkek	10 (%76,9)/3 (%23,1)
Maksimum tümör çapı (cm)	2,17(0,6-8)±2,03
Soliter/ multifokal / bilinmeyen	8 (%61,5)/4 (%30,8)/1 (%7,7)
PTC/FTC	12 (%92,3)/1(%7,7)
Vasküler invazyon var / yok	2 (%15,4)/11 (%84,6)
Ekstratiroidal invazyon var / yok	8 (%61,5)/5 (%38,5)
Başlangıçta patolojik LAP var / yok	6 (%46,2)/7 (%53,8)
Cerrahi Tipi	
Total (±BD)	9 (%69,2)
Tamamlayıcı (±BD)	4 (%30,8)
Boyun diseksiyonu	9 (%69,2)
RAİ alan / almayan	13(%100)/0(%0)
RAİ dozu (mCi)	447,8(200-975)±205,9
TNM Evresi I/II/III	10(%76,9)/1(%7,7)/2(%15,4)
Düşük risk / Orta risk	3(%25)/9(%75)
Hastalık süresi (ay)	124,4(30-237)±68,1
Toplam	13

Tanı anında metastatik olan hastalar (n:3) dışlandıktan sonra kalan 169 hastanın 13'ünde (%7,7) nüks gelişti. Hastaların 12'si PTC (%92,3'ü) ve 1'i FTC (%7,7'si) idi.

13 hastanın 12'sinde bölgesel, 1'inde ise uzak metastaz gelişti. Hastalardaki LN'u metastazı en erken 6 ay en geç 48 ayda görüldü. 1 hastada tanıdan 9 yıl sonra rekürrent sinir infiltrasyonu saptandı. Uzak metastaz ise tanıdan 14 yıl sonra akciğere gerçekleşti. Akciğer metastazı gelişen hasta PTC (foliküler varyant) grubunda idi.

Tanı anındaki yaş ortalaması ise 35,4(18-57)±11,2 idi. 45 yaş altında 10 kişi (%76,9), 45 yaş ve üstünde 3 kişi (%23,1) vardı. Olguların büyük çoğunluğu kadın olup Kadın / Erkek oranı 10/3 idi.

Tablo 4.9. Rekürrens gelişen hastalarda subtip analizi.

Subtip	Hasta sayısı (n)	Hasta yüzdesi (%)
Papiller tiroid kanser		
Klasik	6	%50
Mikro	4	%33,4
Foliküler	1	%8,3
Bilinmeyen	1	%8,3
Total	12	%100
Foliküler tiroid kanser		
Hurthle hücreli	1	%100
Total	1	%100

Rekürrens gelişen PTC'li hastaların %50'si (n: 6) klasik varyant, %33,4'ü (n: 4) mikropapiller kanser ve %8,3'ü (n:1) foliküler varyant idi. FTC'de ise rekürrens gelişen 1 vaka olup, hurthle hücreli kanser subtipinde idi.

Tablo 4.10. Remisyon ve rekürrens grubundaki hastaların karşılaştırılması.

	Remisyon grubu	Rekürrens grubu	p
Yaş ortalaması	51,5(22-77)±11,6	45,8(22-74)±14,5	0,1
Tanı yaşı ort.	43,5(15-67)±12,1	45,8(22-74)±14,5	0,02
< 45 yaş / ≥ 45 yaş	79(%50,6)/77(%49,4)	10(%76,9)/3(%23,1)	0,06
Kadın / Erkek	145(%92,9)/11(%7,1)	10(%76,9)/3(%23,1)	0,07
Max tm çapı (cm)	1,31(0,1-6)±1,12	2,17(0,6-8)±2,03	0,03
Soliter/Multifokal	103(%70,5)/43(%29,5)	8(%66,7)/4(%33,3)	0,75
PTC/FTC	129(%82,7)/27(%17,3)	12(%92,3)/1(%7,7)	0,001
Vasküler invaz. Var / Yok	7(%4,8)/138(%95,2)	2(%15,4)/11(%84,6)	0,16
Ekstratiroidal invaz. Var / Yok	14(%9,7)/131(%90,3)	8(%61,5)/5(%38,5)	<0,001
Başlangıçta pat. LAP Var / Yok	4(%2,7)/142(%97,3)	6(%46,2)/7(%53,8)	<0,001
Cerrahi Tipi			
Total (±BD)	116(%74,4)	9(%69,2)	0,74
Subtotal	8(%5,1)	0(%0)	1
Tamamlayıcı (±BD)	32(%20,5)	4(%30,8)	0,47
Boyun disseksiyonu	11(%7,1)	9(%69,2)	<0,001
RAİ alan / almayan	141(%90,4)/15(%9,6)	13(%100)/0(%0)	0,6
RAİ dozu	100(30-300)*	400(200-975)*	<0,001
TNM Evre I/II/III	128(%84)/8(%5)/16(%11)	10(%77)/1(%8)/2(%15)	1
Düşük / Orta risk	117(%80,7)/28(%19,3)	3(%25)/9(%75)	<0,001
Hastalık süresi (ay)	94,8(12-375)±81,2	124,4(30-237)±68	0,06
Toplam	156	13	

* : median (min-max)

Tanı anındaki yaş ortalaması remisyon grubunda 43,5±12,1, rekürrens grubunda 45,8±14,5 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,02).

Toplam 169 hastanın 89'u (%53) 45 yaşından küçük ve 10'unda (%11,2) nüks meydana geldi. 80'i (%47) 45 yaş üstünde olup 3'ünde (%3,7) nüks meydana geldi. Yaş ile nüks arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p: 0,06).

Hastaların 155 (%91,7)'i kadın ve bunların 10'unda (%6,5) nüks meydana geldi. 14'ü (%8,3) erkek olup 3'ünde (%21,4) nüks meydana geldi. Cinsiyet ile nüks arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p:0,07).

Ortalama tümör çapı rekürrens grubunda 2,17±2,03 cm, remisyon grubunda 1,31±1,12 cm olup, rekürrens grubunda tümör çapı anlamı bir şekilde daha yüksek bulundu (p:0,03).

Olguların 111'i soliterdi ve bunların 8'inde (%7,2) nüks meydana geldi. 47'si multifokaldi ve 4'ünde (%8,5) nüks meydana geldi. Multifokalitenin nüks riskinde artışa anlamlı etkisi yoktu (p:0,75).

141 papiller tiroid kanserli hastanın 12'sinde (%8,5) nüks (11 kişide bölgesel nüks = %7,8, 1 kişide uzak metastaz = %0,7) meydana geldi. 28 foliküler tiroid kanserli hastanın 1'inde (%3,6) nüks meydana geldi. Histolojik tip ile nüks artışı arasında anlamlı fark saptandı (p:0,001).

Hastaların 9'unda vasküler invazyon vardı ve bunların 2'sinde (%22,2) nüks meydana geldi. 149 hastada vasküler invazyon yoktu ve bunların 11'inde (%7,3) nüks meydana geldi. Vasküler invazyonun nüks riskinde artışı anlamlı etkisi yoktu (p: 0,16).

Hastaların 22'sinde ekstratiroidal invazyon vardı ve bunların 8'inde (%36,4) nüks meydana geldi. 136 hastada ekstratiroidal invazyon olmayıp 5'inde (%3,7) nüks meydana geldi. Nüks riskinde artış ile ekstratiroidal invazyon arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p:<0,001).

10 hastada tanı anında lenf nodu metastazı olup 6'sında (%60) nüks meydana geldi. 149 hastada tanı anında lenf nodu metastazı olmayıp 7'sinde (%4,7) nüks meydana geldi. Nüks riskinde artış ile tanı anında lenf nodu metastazı olması arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p: <0,001).

Total tiroidektomi yapılan 125 hastanın 9'unda (%7,2), tamamlayıcı tiroidektomi yapılan 36 hastanın 4'ünde (%11) rekürrens gelişti. Rekürrens grubunda subtotal tiroidektomi yapılan hasta yoktu. Cerrahi şeklinin nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Boyun disseksiyonu yapılan 20 hastanın 9'unda (%45), boyun disseksiyonu yapılmayan 149 hastanın ise 4'ünde (%2,7) nüks saptandı. Boyun disseksiyonun yapılanlarda nüks oranı daha yüksekti (p: <0,001).

RAİ alma oranları remisyon grubunda %90,4, rekürrens grubunda %100 idi. İstatistiksel fark saptanmadı (p: 0,6). Ortalama RAİ dozu, rekürrens grubunda 400 mCi olup, remisyon grubuna göre (100 mCi) daha yüksekti (p: <0,001).

TNM sınıflamasına göre Evre I/II/III oranları remisyon grubunda %84,2 / %5,3 / %10,5 iken, rekürrens grubunda ise %76,9 / %7,7 / %15,4 idi. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p:1). 120 düşük riskli hastanın 3'ünde (%2,5) nüks görülürken, 37 orta riskli hastanın 9'unda (%24,3) nüks görüldü. Orta risk grubunda nüks anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (p: <0,001).

Takip süresi remisyon grubunda $94,8 \pm 81,2$ ay iken rekürrens gelişen grupta $124,4 \pm 68$ ay idi. İstatistiksel fark saptanmadı ($p:0,06$).

Tanı anında metastaz ile gelen hastaların özellikleri Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Tanı anında metastatik olan hastaların özellikleri.

Kriter	Hasta sayısı (Hasta yüzdesi)
Yaş ortalaması	62(45-71) $\pm$ 14,7
Tanı yaşı ortalaması	50,3(15-69) $\pm$ 30,6
< 45 yaş/ $\geq$ 45 yaş	1(%33,3)/2(%66,7)
Kadın / Erkek	3(%100)/0(%0)
Maksimum tümör çapı (cm)	0,5(0-1) $\pm$ 0,7
Soliter / multifokal / bilinmeyen	1/0/1
PTC/FTC	1(%33,3)/2(%66,7)
Vasküler invazyon var/yok /bilinmeyen	0/1/2
Ekstratiroidal invazyon var/yok/ bilinmeyen	0/1/2
Başlangıçta patolojik LAP var/yok/bilinmeyen	0/1/2
Cerrahi tipi	
Total	2(%66,7)
Tamamlayıcı	1(%33,3)
Boyun disseksiyonu	1(%33,3)
RAİ alan / almayan	3(%100)/0(%0)
RAİ (mCi)	643,3(200-1330) $\pm$ 603
TNM Evresi IVc	3(%100)
Yüksek risk	3(%100)
Hastalık süresi (ay)	177(29-363) $\pm$ 170,2
Toplam	3 (%100)

172 hastanın 3’ünde tanı anında metastaz mevcuttu. 2 kişi akciğer metastazı, 1 kişi ise temporal bölgede kitle ile başvurdu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması ise $50,3 \pm 30,6$ idi. Tanı anında akciğer metastazlı hastalar 15 ve 69 yaşında, temporal bölgede metastaz ile gelen hasta ise 67 yaşında idi. 1 hasta tanı anında 45 yaş altında 2 hasta ise 45 yaş ve üstünde idi.

Metastaz ile gelen hastaların tamamı kadın idi.

Akciğer metastazı olan hastanın 1'inde tümör çapı 1cm, diğerinin ise bilinmiyordu. Temporal bölgede metastaz ile gelen hastanın başvurdan 5 yıl önce geçirilmiş tiroid cerrahisi öyküsü mevcut olup patolojisi bilinmiyordu. Bu hastanın yapılan tamamlayıcı tiroidektomisinde patolojide tümöre rastlanılmadı. 1 kişide tümör soliter olup, diğer kişide bilinmiyordu.

3 hastanın 1'i PTC, 2'si FTC grubunda idi. PTC'inde tanı anında uzak metastaz ile gelme oranı %0,7, FTC'de ise %6,7 idi (p:0,07). Kemiğe metastaz yapan hasta PTC'li olup foliküler+kolumnar varyantı, akciğere metastaz yapan FTC'li hastaların 1'inde subtip bilinmiyor, diğeri ise iyi diferansiye FTC idi.

2 hastaya total tiroidektomi, 1 hastaya tamamlayıcı tiroidektomi ve 1 hastaya da boyun disseksiyonu yapıldı.

Ortalama RAI dozu 643,3(200-1330)±603mCi idi.

Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4.12, 4.13 ve Tablo 4.14'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Laboratuvar değerleri.

	Ortalama (Min-Max) ± SD, Bakılan hasta sayısı
AKŞ (mg/dl)	98,5 (70-212) ±20,67, (170/172)
Cr (mg/dl)	0,68 (0,4-1,6) ±0,17, (171/172)
ALT (U/L)	19,11 (6-62) ±8,99, (171/172)
T.Kolesterol (mg/dl)	199,7 (79-366)±44,1, (146/172)
LDL-K (mg/dl)	123,5 (36-289)±38,39, (152/172)
HDL-K (mg/dl)	51,05 (15-95) ±14,11, (146/172)
Trigliserid (mg/dl)	136,7 (33-492) ±78,99, (153/172)
Albumin (gr/dl)	4,56 (3,7-5,3) ±0,28, (171/172)
Ca (mg/dl)	9,58 (7,9-11,2) ±0,53, (170/172)
P (mg/dl)	3,69 (2,2-5,1) ±0,54, (170/172)
TSH (Uıu/ml)	0,63 (0,01-12,5) ±1,5,(172/172)
FT4 (ng/dl)	1,59 (0,78-3,1) ±0,32, (172/172)
TSH süprese HTG (ng/ml)	0,57 (0,04-49,2) ±3,88, (171/172)
TSH süprese AHTG (IU/ml)	34,22 (10-1555) ±129,2, (172/172)
TSH stimüle (>30 Uıu/ml) HTG	2,62 (0,04-91) ±11,7, (117/172)
TSH stimüle (>30 Uıu/ml) AHTG	78,4 (0-4000) ±394,8, (113/172)

Tablo 4.13. Laboratuvar değerleri, ortalama (Min-Max) $\pm$ SD.

	Remisyon grubu	Rekürrens grubu	p
AKŞ (mg/dl)	98,9(70-212) $\pm$ 21,2	93,6(80-140) $\pm$ 15,1	0,24
Cr (mg/dl)	0,68(0,4-1,6) $\pm$ 0,17	0,71(0,5-1,1) $\pm$ 0,17	0,54
ALT (U/L)	19,3(9-62) $\pm$ 9,01	15,3(6-27) $\pm$ 5,15	0,17
T.Kol (mg/dl)	201(79-366) $\pm$ 44,8	177(153-258) $\pm$ 34,5	0,02
LDL-K (mg/dl)	125(36-289) $\pm$ 38,2	103(72-202) $\pm$ 41,8	0,02
HDL-K (mg/dl)	51,1(15-95) $\pm$ 13,8	51,5(30-70) $\pm$ 15,8	0,85
Trigliserid (mg/dl)	122(33-416)*	83,5(59-314)*	0,68
Albumin (gr/dl)	4,5(3,7-5,2) $\pm$ 0,28	4,5(4-5,3) $\pm$ 0,33	0,3
Ca (mg/dl)	9,6(7,9-11,2) $\pm$ 0,51	9,3(8,7-10,1) $\pm$ 0,45	0,06
P (mg/dl)	3,7(2,5-4,8) $\pm$ 0,52	3,9(3-5,1) $\pm$ 0,54	0,2
TSH (Uiu/ml)	0,63(0,01-12,5) $\pm$ 1,55	0,69(0,01-3,6) $\pm$ 1,1	0,56
FT4 (ng/dl)	1,59(0,78-3,1) $\pm$ 0,31	1,67(1,2-2) $\pm$ 0,29	0,19
Süprese HTG (ng/ml)	0,21(0,04-8,7) $\pm$ 0,69	4,93(0,1-49,2) $\pm$ 13,6	0,005
Süprese AHTG (IU/ml)	17,4(10-718)*	18,5(10-1555)*	0,4
Stimüle HTG	0,5(0,04-7,7) $\pm$ 3,15	22,2(0,1-91) $\pm$ 33,05	0,001
Stimüle AHTG	16,7(0-1265)*	18,4(0,9-4000)*	0,56

* :median(min-max)

T. kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri rekürrens grubunda remisyon grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı (p:0,02).

Süprese HTG ve Stimüle HTG rekürrens grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek idi.

Tablo 4.14. Tanı anında metastatik olan hastaların labotaruvar değerleri

	Ortalama (Min-Max) $\pm$ SD
AKŞ (mg/dl)	94 (88-101) $\pm$ 6,56
Cr (mg/dl)	0,73 (0,6-0,8) $\pm$ 0,11
ALT (U/L)	25,7 (12-45) $\pm$ 17,2
T. kolesterol (mg/dl)	193,3 (178-206) $\pm$ 14,2
LDL-K (mg/dl)	99 (83-114) $\pm$ 15,5
HDL-K (mg/dl)	48,7 (24-79) $\pm$ 27,9
Trigliserid (mg/dl)	227,3(86-492) $\pm$ 229,4
Albumin (gr/dl)	4,5 (4,2-4,7) $\pm$ 0,26
Ca (mg/dl)	10 (9,4-11,2) $\pm$ 1,04
P (mg/dl)	3,7 (2,2-4,7) $\pm$ 1,34
TSH (Uiu/ml)	0,35 (0,01-1) $\pm$ 0,56
FT4 (ng/dl)	1,54 (1-1,9) $\pm$ 0,5
TSH süprese HTG (ng/ml)	0,23 (0,2-0,28) $\pm$ 0,04
TSH süprese AHTG (IU/ml)	17,2 (11-22,6) $\pm$ 5,84
TSH stimüle (>30 Uiu/ml) HTG	2,45 (0,1-5,5) $\pm$ 2,77
TSH stimüle (>30 Uiu/ml) AHTG	10 (10-10) $\pm$ 0

Hastalardaki cerrahi komplikasyon oranları Tablo 4.15, 4.16 ve Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Cerrahi tipi ve komplikasyon oranı.

Komplikasyon		Yok	Var	p
Boyun disseksiyonu	Yok	136(%90,1)	15(%9,9)	0,003
	Var	13(%61,9)	8(%38,1)	
Total tiroidektomi		106(%92,2)	9(%7,8)	0,07
Tamamlayıcı		22(%78,6)	6(%21,4)	

Cerrahi komplikasyon boyun disseksiyonu yapılan hastaların %38,1’inde görülürken, boyun disseksiyonu yapılmayanların %9,9’unda görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,003).

Boyun disseksiyonu yapılan hastalar dışlandıktan sonra, total tiroidektomi (%7,8) ve tamamlayıcı tiroidektomi (%21,4) arasında cerrahi komplikasyon görülme açısından istatistiksel fark saptanmadı (p: 0,07).

Tablo 4.16. Cerrahi tipi ve hipoparatiroidi.

Hipoparatiroidi		Yok	Var	p
Boyun disseksiyonu	Yok	137(%90,7)	14(%9,3)	0,002
	Var	13(%61,9)	8(%38,1)	
Total tiroidektomi		107(%93)	8 (%7)	0,0001
Tamamlayıcı		22(%78,6)	6(%21,4)	

Hipoparatiroidi boyun disseksiyonu yapılanlarda %38,1, boyun disseksiyonu yapılmayanlarda %9,3 oranında görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,002).

Hipoparatiroidi total tiroidektomide %7 oranında, tamamlayıcı tiroidektomide ise %21,4 oranında görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,0001).

Tablo 4.17. Cerrahi tip ve vokal kord paralizisi

Vokal kord paralizisi		Yok	Var	p
Boyun disseksiyonu	Yok	149(%98,7)	2(%1,3)	0,07
	Var	19(%90,5)	2(%9,5)	
Total tiroidektomi		113(%98,3)	2(%1,7)	1
Tamamlayıcı tiroidektomi		28(%100)	0(%0)	

Vokal kord paralizisi boyun disseksiyonu yapılanlarda %9,5, boyun disseksiyonu yapılmayanlarda %1,3 oranında görüldü. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p: 0,07).

Vokal kord paralizisi total tiroidektomi yapılanlarda %1,7 oranında görülürken, tamamlayıcı tiroidektomi yapılanlarda görülmedi. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p: 1).

Hastaların CVD ve risk faktörleri Tablo 4.18, 4.19 ve Tablo 4.20’de gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Hastaların CVD ve risk faktörleri.

	Hasta sayısı (Hasta yüzdesi)
DM var/yok	37(%21,5) / 135(%78,5)
HT var/yok	52(%30,2) / 120(%69,8)
KKH var/yok	8(%4,7) / 164(%95,3)
SVO var/yok	2(%1,2) / 170(%98,8)
Periferik arter hastalığı var/yok	0(%0) / 172(%100)
Dislipidemi var/yok	45(%26,2) / 127(%73,8)
Sigara var/yok	21(%12,2) / 151(%87,8)
Alkol var/yok	4(%2,3) / 168(%97,7)
Ailede erken CVD var/yok	26(%15,1) / 146(%84,9)
AF var/yok	3(%1,7) / 169(%98,3)

Hastaların %21,5’inde DM, %30,2’sinde HT, %4,7’sinde KKH, %1,2’sinde SVO, %26,2’sinde dislipidemi, %15,1’inde ailede erken yaşta CVD öyküsü mevcuttu. Hastaların %12,2’sinde sigara, %2,3’ü alkol kullanıyordu. Atrial fibrilasyon 3 kişide (%1,7) görüldü. Bu 3 hastanın 1’inde paroksizmal, 2’sinde persistant AF mevcut idi.

Tablo 4.19. Remisyon ve rekürrens gruplarında CVD ve risk faktörleri.

	Remisyon grubu	Rekürrens grubu	p
DM var/yok	36(%23,1)/120(%76,9)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,3
HT var/yok	52(%33)/104(%67)	0(%0)/13(%100)	0,01
KKH var/yok	7(%4,5)/149(%95,5)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,48
SVO var/yok	1(%0,6)/155(%99,4)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,14
PAH var/yok	0(%0)/156(%100)	0(%0)/13(%100)	
Dislipidemi var/yok	44(%28)/112(%72)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,18
Sigara var/yok	21(%13,5)/135(%86,5)	0(%0)/13(%100)	0,37
Alkol var/yok	3(%1,9)/153(%98,1)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,27
Ailede erken CVD var/yok	25(%16)/131(%84)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,69
AF- var/yok	2(%1,3)/154(%98,7)	1(%7,7)/12(%92,3)	0,21

HT remisyon grubunda %33 oranında görülürken, rekürrens olan grupta görülmedi (p:0,01). Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinde ise 2 grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

DM'i olan 37 hastanın 1'inde (%2,7) nüks görülürken, DM'i olmayan 132 hastanın 12'sinde (%9) nüks görüldü. Ancak istatistiksel fark saptanmadı (p:0,3).

Tablo 4.20. Tanı anında metastatik olan hastaların CVD ve risk faktörleri.

	Hasta sayısı (Hasta yüzdesi)
DM var/yok	0(%0)/3(%100)
HT var/yok	1(%33,3)/2(%66,7)
KKH var/yok	0(%0)/3(%100)
SVO var/yok	0(%0)/3(%100)
Periferik arter hastalığı var/yok	0(%0)/3(%100)
Dislipidemi var/yok	0(%0)/3(%100)
Sigara var/yok	0(%0)/3(%100)
Alkol var/yok	0(%0)/3(%100)
Ailede erken CVD var/yok	0(%0)/3(%100)
AF-A.Flatter var/yok	0(%0)/3(%100)

HT tanı anında metastatik olan hastaların %33,3'ünde görülürken, diğer CVD ve risk faktörlerine ise rastlanılmadı.

Tablo 4.21. Atrial fibrilasyonu olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	AF (var)	AF (yok)
K/E	3(%100)/0(%0)	155(%92)/14(%8)
Yaş ortalaması	68,3(64-74)±5,1	50,9(22-77)±11,9
DM var/yok	1(%33)/2(%67)	36(%21)/133(%79)
HT var/yok	1(%33)/2(%67)	51(30)/118(%70)
KKH var/yok	1(%33)/2(%67)	7(%4)/162(%96)
SVO var/yok	0(%0)/3(%100)	2(%1)/167(%99)
PAH var/yok	0(%0)/3(%100)	0(%0)/169(%100)
Ailede erken CVD var/yok	0(%0)/3(%100)	26(%15)/143(%85)
Dislipidemi var/yok	0(%0)/3(%100)	45(%27)/124(%73)
Sigara var/yok	0(%0)/3 (%100)	21(%12)/148(%88)
Alkol var/yok	0(%0)/3(%100)	4(%2)/165(%98)
Hastalık süresi	209(46-375)±164,5	96,5(12-363)±79,9
TSH	0,34(0,03-0,8)±0,40	0,63(0,01-12,5)±1,52
FT4	1,56(1,25-1,79)±0,28	1,59(0,78-3,1)±0,31
Toplam	3	169

Tablo 4.22. Kardiyovasküler olay üzerine etkili olan faktörlerin karşılaştırılması.

		B	S.E.	Wald	df	P değeri	Odds oranı	95%C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	DM(1)	-1,042	,966	1,165	1	,280	,353	,053	2,340
	HT(1)	1,266	,942	1,806	1	,179	3,547	,560	22,468
	Dislipidemi(1)	2,393	1,000	5,722	1	,017	10,945	1,541	77,755
	Sigara(1)	-,575	1,191	,233	1	,629	,563	,054	5,811
	Alkol(1)	-	19840,7	,000	1	,999	,000	,000	.
	Ailede erken CVD(1)	16,959	84	,040	1	,841	1,228	,165	9,116
	TSH(uIUml)	,205	1,023	,177	1	,674	,927	,652	1,319
	FT4(ngdl)	-,076	,180	4,351	1	,037	,030	,001	,809
	AFÖyküsü(1)	-3,514	1,685	5,745	1	,017	41,625	1,974	877,958
	Constant	3,729	1,556	5,745	1	,017	41,625	1,974	877,958
		,929	2,624	,125	1	,723	2,532		

AF'si olan 3 hastanın tamamı kadın idi. Ortalama yaşları 68,3(64-74)±5,1 idi. 1 hastada DM, 1 hastada HT ve 1 hastada KKH'ı mevcuttu.

AF'si olan 3 hastanın 1'inde (%33,3), AF'si olmayan 166 hastanın 9'unda (%5,4) kardiyovasküler olay gelişti. AF'si olanlarda kardiyovasküler olay anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı (p: 0,02).

Dislipidemisi olan 45 hastanın 7'sinde (%15,6), dislipidemisi olmayan 124 hastanın 3'ünde (%2,4) kardiyovasküler olay gelişti. Dislipidemisi olan hastalarda kardiyovasküler olay anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı (p: 0,02).

Kardiyovasküler olayı olan hastalarda ortalama FT4 düzeyi ($1,35 \pm 0,21$), olmayanlara göre ($1,62 \pm 0,32$) daha düşük saptandı (p: 0,04).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki 169 hastanın 155'i (%91,7) kadın, 14'ü (%8,3) ise erkekti. K/E oranı 11,3 idi. Literatürlerde diferansiye tiroid kanserlerinde kadın/erkek oranı 2-4/1 oranında değişmektedir. Bu oran papiller ve foliküler kanserler için de benzerdir (292,293). Bizim çalışmamızda kadın üstünlüğü olmakla birlikte K/E oranı literatürde bildirilenden daha yüksekti. Erkek hastaların %21,4'ünde ve kadın hastaların ise %6,5'inde nüks saptandı. Erkeklerde nüks daha sık olmasına rağmen cinsiyetin nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Tzavara ve arkadaşlarının 832 hastada yaptığı çalışmada hastaların %75'i kadındı ve foliküler tiroid kanserli hastalarda erkek cinsiyet önemli prognostik faktör olarak görülmedi (294). Ito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise lenf nodüllerinde rekürrens erkeklerde daha sık görülmüştür (295).

Çalışmamızda hastalarımızın tanı anındaki yaşları 15-67 arasında olup ortalama 42,8 idi. FTC'li hastalarda yaş ortalaması PTC'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek tespit edildi. Carsten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 42 idi (296). PTC'nin pik insidansın 30-50 yaş, FTC'inin ise 40-60 yaş arasında olduğu bildirilmektedir (297). Yaş ortalamamız literatürde bildirenlerle uyumlu idi. Çalışmamızda tanı anındaki yaş ortalaması rekürrens grubunda remisyon grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. Lin ve arkadaşları da hem papiller tiroid karsinomunda, hem de folliküler tiroid karsinomunda akciğer metastazı olan hastaların yaş ortalamalarını metastazı olmayanlara oranla daha yüksek bulmuşlardır (298).

Çalışmamızda hastalarımızın %53'ü 45 yaşından küçük olup bunların %11,2'sinde nüks görüldü. %47'si 45 yaş üstünde olup bunların ise %3,7'sinde nüks meydana geldi. 45 yaş sınırı ile nüks riskinde artış arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Yapılan çalışmalarda mortalite ve prognoz üzerine etkili olan değişik yaş sınırları belirtilmektedir. 9904 papiller tiroid kanserli hastayı içeren İzleme (Surveillance) Epidemiyoloji (Epidemiology) ve Son Sonuçlar (End Results) (SEER) çalışmasının multivaryant analizlerinde >45 yaş, uzak metastaz ve büyük tümör boyutu kötü prognozu belirledi (299). Ito ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 55 yaş ve üstünde kanserden ölümlerin daha sık olduğunu gösterdi (295).

Çalışmamızda foliküler tiroid kanserinde ve nüks grubunda ortalama tümör çapı anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi. FTC'inde tümör çapının PTC'inden 6-18 mm daha büyük olduğu bildirilmektedir (1,300,301).

Kramer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FTC’de tümör çapı 3,5 cm, PTC’de 1,8 cm idi ve tümör çapı anlamlı olarak FTC’de daha yüksekti (302). Machens ve arkadaşları 2cm’den büyük tümörlerde metastaz riskinin arttığını belirtmiştir (303). Verburg ve arkadaşları ise eşik değer olarak 1 cm’yi almışlardır (304). Lin ve arkadaşları hem papiller tiroid karsinomunda, hem de folliküler tiroid karsinomunda, akciğer metastazı olan hastaların tümör boyutu ortalamalarını, metastazı olmayanlara oranla daha yüksek bulmuşlardır (298).

Çalışmamızda DTC’li hastalardaki multifokalite oranı %27,8 idi. Cushing ve arkadaşları 333 hastada multifokalite oranını %36 (305), Mazurat ve arkadaşları ise 2115 hastada %32,7 olarak bildirdi (306). Bizim çalışmamızda multifokalite oranının daha düşük saptanması muhtemelen hasta sayımızın bu çalışmalara göre az olması ve çalışmamızdaki bazı hastalarda (%6,5) multifokalite durumunun bilinmemesi ile açıklanabilir.

Histolojik tipler arasında multifokalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. PTC’de %32, FTC’de %14,3 idi. Bizim çalışmamızdaki multifokalite oranları literatürdeki oranlara yakın idi. FTC ile yapılan çalışmalarda multifokalite oranları %8-23 arasında bildirilmektedir (1,307,308). Tzavara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTC’de multifokalite %29, FTC’de ise %12 oranında görüldü (294). Machens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise multifokalite oranı PTC’de anlamlı bir şekilde daha yüksekti (303).

Çalışmamızda multifokalitenin nüks riskinde artışa anlamlı etkisi yoktu. Bu, multifokalitenin papiller tiroid kanserli hastalarda prognoza etkisinin olmadığı literatürler ile uyumlu idi (77,99,294,309,310). Lin JD ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada 1682 PTC’li hastada multifokalite oranı %20 olup, rekürrens oranı multifokal olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştu (34).

Çalışmamızda PTC’inde mikrokarsinom oranı %50,7 (n:71) idi. Daha önce yapılan çalışmalarda, yöntemlerdeki farklılığa bağlı olarak, mikrokarsinom oranını %0,45-35,6 arasında bildirilmektedir (311-313). Bizim oranımız literatürde bildirilenlerden daha yüksek idi. Bu durum muhtemelen 80’li yıllardan günümüze kadar USG’nin daha etkin bir şekilde kullanılıp USG görüntüsü şüpheli görülen küçük nodüllerden yapılan biyopsi sayısının artmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki 71 mikrokarsinomlu hastanın 4’ünde (%5,6) nüks gelişti. Tüm hastalarda nüks bölgesel lenf nodlarına oldu. Mikrokarsinomlarda bölgesel nüksün

%15'lere kadar olabileceği bildirilmiştir (63). Ross DS ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nüks oranı, bizim orana yakın bir şekilde, %6,2 olarak bildirildi (111). Multifokalite oranı %28 idi. Hay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %20 (63), Chow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %15,5 idi (314). Çalışmamızda mikrokarsinomlarda remisyon - rekürrens grupları arasında hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak; erkeklerde, vasküler invazyonu, ekstratiroidal invazyonu ve lenf nodu metastazı olanlarda rekürrens daha sık gibi görünmektedir. 2 grup arasındaki multifokalite oranı benzer idi. Yapılan çalışmalarda lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu, multifokalite ve cerrahinin genişliği önemli prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (63,315-317).

Çalışmamızda PTC'li hastalardaki nüks oranı FTC'lilere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. 11 PTC'li kişide bölgesel nüks (%7,8), 1 kişide uzak metastaz (%0,7) saptandı. Bulgularımız PTC'inin en sık lenf nodlarına daha az sıklıkla da akciğere metastaz yaptığı bilgisi ile uyumlu idi. Ito Y ve arkadaşlarının 5768 PTC'li hastada yaptıkları çalışmada rekürrens oranları lenf nodunda %7, akciğerde %2, ve kemikte %0,6 idi (295).

Çalışmamızda histolojik olarak vasküler invazyon oranı %5,3 idi. FTC'ler tipik olarak hematojen yolla yayılırlar. Bununla uyumlu olarak FTC'lilerde vasküler invazyon oranı (%19) PTC'lilere göre (%3,6) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek idi. Remisyon ve rekürrens grupları arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Hay ve arkadaşlarının 1779 PTC'li hastada yaptığı çalışmada angioinvazyon iyi diferansiye tiroid kanserinden ölüm ile ilişkili bulunmadı (29). Furlan JC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vasküler invazyon oranı FTC'de %34, PTC'de ise %5,8 olup daha yüksek idi. Hem PTC'de hem de FTC'de anjioinvazyonu olan ve olmayanlar arasında kısa süreli klinik sonuçlar olarak lokal rekürrens, uzak metastaz ve kalıcı Tg yüksekliği açısından istatistiksel fark saptanmadı. Sonuç olarak anjioinvazyonun PTC'de kısa süreli sonuçlar üzerine, FTC'de kısa süreli sonuçlar veya uzun süreli prognoz üzerine olumsuz etkisinin olmadığı bildirildi (318).

Çalışmamızda hastalarımızın %12,8'inde ekstratiroidal invazyon saptandı. PTC'li hastalarda %16 oranında ekstratiroidal invazyon görülürken FTC'li hastalarda ise görülmedi (p:0,046). Ekstratiroidal invazyonu olan hastalarda nüks oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. Ekstratiroidal invazyon PTC'inde %5-45 arasında bildirilmektedir (319). Carsten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

ekstratiroidal invazyon oranı %8,4 (296), Mazurat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %17,9 idi (306). Ekstratiroidal invazyon kötü prognozu öngören bir faktör olarak kabul edilmektedir. PTC'li hastalarda belirgin ekstratiroidal invazyonun mortalite ve rekürrens oranını arttırdığı (319,320) ancak minimal ekstratiroidal invazyonun bu oranları etkilemediği (321,322) bildirilmiştir. Bizim oranlarımız ve bulgularımız literatürler ile uyumlu idi. Ancak invazyon derecesi net olarak bildirilmemiştir.

Çalışmamızda tanı anında lenf nodu metastazı oranı %5,8 idi. Tzavara ve arkadaşları %17 (294), Mazurat ve arkadaşları %17,9 (306), Cushing ve arkadaşları ise %8 (305) olarak bildirdi. Bizim oranımız bu yayınlara göre daha düşük idi. Bu durum hasta sayımızın düşük olması ve %10 hastada tanı anında lenf nodu metastazı durumunun bilinmemesine bağlı olabilir. Çalışmamızda tanı anında lenf nodu metastazı olanlarda nüks istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek idi. Ayrıca histolojik tipler arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte lenf nodu metastazı olan tüm hastalar PTC grubunda idi. Daha önce yapılan çalışmalarda da papiller tiroid kanserli hastalarda lenf nodu metastazının nüks (99,310,323,324) ve mortalite (1) riskini arttırdığı gösterilmiştir. Machens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf nodu metastazı oranı PTC'inde FTC'ine göre anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (303).

Çalışmamızda 169 hastanın 6 tanesi (%3,5) Hurthle hücreli kanser idi. Tanı anındaki yaş ortalaması Hurthle hücreli kanserde FTC'ine göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca nüks, FTC'li tek hastada görülmüş olup Hurthle hücreli kanser subtipinde idi. Hurthle hücreli kanserler genellikle foliküler tiroid kanserin bir varyantı olarak kabul edilse de bazı yazarlar bunun FTC'den farklı olduğunu ifade etmektedir (308,325,326). Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluştururlar (327) ve yaş olarak FTC'lerden daha büyük olma eğilimindedirler (328). Ayrıca FTC'lere göre daha kötü prognoza sahiptirler. Yapılan bir çalışmada 10 yıllık hastalıksız süre FTC'inde %75 iken, Huthle hücreli kanserde %40,5 olarak bulunmuştur (59). Foliküler tiroid kanseri ile yapılan karşılaştırmada, muhtemelen hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlı olarak, histopatolojik ve demografik veriler arasında anlamlı farka rastlanılmadı.

Çalışmamızda tanı anında uzak metastaz 3 hastada (%1,7) görüldü. Bizim oranımız literatürde bildirilen oranlar (%1-9) ile uyumlu idi (1,329-331). Tanı anında uzak metastaz FTC'inde daha yüksek oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Machens ve arkadaşlarının 2005 yılında 500 hasta üzerinde yaptıkları

çalışmada uzak metastaz oranı FTC’de %17,6, PTC’de %6,3 olup FTC’de anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (303). Tanı anında metastazı olan hastalarımızın yaş ortalaması 50,3 idi. Shara ve arkadaşları (329) ile Haq ve arkadaşlarının (331) yaptığı çalışmalarda ortalama yaş 51 olup bizim yaş ortalamamız ile uyumlu idi. Ayrıca diğer yayınlar ile uyumlu olarak hastalarımızda en sık uzak metastaz akciğer ve kemikte görüldü (332,333). Kemik metastazlı hasta 29 ay, akciğer metastazlı hastalar ise en fazla 393 ay takip edilmiş olup tüm hastalarımız kadın idi. PTC’li olan hasta foliküler + kolumnar subtipde, FTC’li bir hastamız iyi diferansiye subtipde idi. Sampson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 49 uzak metastazlı hastanın %69’u kadın, %45’inde yalnızca akciğerde ve %39’unda yalnızca kemikte metastaz mevcuttu. 25 PTC’li hastanın 20’si klasik veya miks tipte, 24 FTC’li hastanın 16’sı ise iyi diferansiye subtipde idi. Ayrıca bu çalışmada 3 yıllık sağ kalım oranı akciğer metastazı olanlarda kemik metastazı olanlara göre daha yüksekti (332).

Çalışmamızda 169 olgu TNM evreleme sistemi ve ATA risk skoruna göre sınıflandırıldı. TNM evrelemesine göre histolojik tipler arasında ve remisyon-rekürrens grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. ATA risk skoruna göre ise orta risk grubunda nüks, düşük risk grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek idi. ATA guideline’ını mortalitenin değerlendirilmesinde TNM evrelemesini, nüks değerlendirilmesinde ise düşük-orta-yüksek risk sınıflamasını önermektedir (353). Bulgularımız bunun ile uyumlu idi.

ATA guideline’ını uzak metastazı olan tüm hastalarda tümör boyutundan bağımsız olarak, aşikâr ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda veya diğer risk faktörleri olmasa bile 4 cm’den büyük tümörlerde RAİ ablasyonu önermektedir. 1-4 cm arası tiroide sınırlı tümörü olan hastalar da ise orta-yüksek risk grubundaysa RAİ ablasyonunu önermektedir. TEMD klavuzu ise yüksek risk grubundaki hastalara RAİ tedavisini önermektedir. Yine ATA guideline’ını ve TEMD diğer risk faktörleri olmayan soliter ve multifokal mikrokarsinomlarda RAİ tedavisini önermemektedir. Bizim çalışmamızda 169 hastanın %72’si düşük risk grubunda olmasına rağmen %90,5’i RAİ tedavisi aldı. Yine mikrokarsinomların %87’si düşük risk grubunda olup %80’i RAİ tedavisi aldı. Bu çalışma RAİ tedavisinin hastaların risk düzeyine göre daha seçici olarak verilmesi konusunda uyarıcı olmuştur.

Bizim çalışmamızda cerrahi komplikasyon oranı %13,3 idi. Cerrahi komplikasyonlar boyun disseksiyonu yapılan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı bir

şekilde daha yüksek idi. Total tiroidektomi (%7,8) ve tamamlayıcı tiroidektomi (%21,4) yapılanlar arasında ise istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hipoparatiroidi %12,8, vokal kord paralizisi ise %2,3 oranında görüldü. Literatürlerde kalıcı HPT insidansı %0-17,3 arasında, inferiyor larengeal sinir hasarı ise %0,5-6,1 arasında bildirilmektedir (334-341). Bizim oranlarımız literatürlerde bildirenler ile uyumlu idi. Evans ve arkadaşları ise klinik değerlendirme ve direkt larengoskopiye dayanarak yaptıkları çalışmada larengeal sinir hasarı oranını %14 olarak bildirdi (342).

Hipoparatiroidi boyun disseksiyonu yapılanlarda (%38,1) yapılmayanlara göre (%9,3) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık görüldü. Giordano ve arkadaşlarının yaptığı derlemede HPT sıklığı sadece total tiroidektomi yapılanlarda (grup A) %6,3, total tiroidektomi+ipsilateral santral lenf nodu disseksiyon yapılanlarda (grup B) %7, total tiroidektomi+bilateral santral lenf nodu disseksiyon yapılanlarda (grup C) %16,2 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (343). Toniato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tiroidektomi+santral lenf nodu disseksiyonu yapılanlarda HPT oranı %6,8, sadece tiroidektomi yapılanlarda %5 olup istatistiksel fark saptanmamıştır ($p:0,6$) (344). Bizim oranımızın bu yayınlara göre daha yüksek olması cerrahi merkezlerinin ve ekibinin homojen olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda boyun disseksiyonu yapılanlar (%9,5) ve yapılmayanlar (%1,3) arasında vokal kord paralizi açısından istatistiksel fark saptanmadı. Giordano ve arkadaşlarının yaptığı derlemede grup A, B, C’de geçici rekürrent sinir paralizi oranları sırasıyla %3,6-%3,9-%5,5 olarak ($p:0,4$), kalıcı paralizi oranları sırasıyla %1-%0,5-%2,3 olarak ($p:0,09$) bildirildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (343). Toniato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tiroidektomi+nod disseksiyonu yapılanlarda vokal kord paralizisi oranı %2,86 iken sadece tiroidektomide %0,36 idi ve istatistiksel fark saptandı ($p: 0,02$) (344). Bizim oranımızın bu yayınlara göre daha yüksek olması cerrahi merkezlerinin ve ekibinin homojen olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hipoparatiroidi, tamamlayıcı tiroidektomide (%21,4) yapılanlarda total tiroidektomi yapılanlarda (%7) göre anlamlı bir şekilde daha sık görüldü. Toniato ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise primer tiroidektomide hipoparatiroidi %6,2 iken reoprasyonda %6,9 idi ve istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p: 0,9$) (344). Yine Erdem E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipoparatiroidi total tiroidektomide %4,3, tamamlayıcı tiroidektomide %4,2 oranında görüldü ve istatistiksel fark saptanmadı (95).

Total (%1,7) ve tamamlayıcı (%0) tiroidektomi yapılanlar arasında vokal kord paralizisi açısından anlamlı fark saptamadık. Benzer şekilde Toniato ve arkadaşları inferiyor larengeal sinir paralizisi oranını primer tiroidektomide %1,9, reoperasyona %3,4 bildirdi ve anlamlı fark saptamadı (344). Erdem E ve arkadaşları rekürrent larengeal sinir paralizisini total tiroidektomide %3,3, tamamlayıcı tiroidektomi de ise %3,5 olarak bildirdi ve istatistiksel fark saptamadı (95).

Çalışmamızda cerrahi yöntemlerin nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Muhtemelen şüpheli lenf nodülleri olduğu için boyun disseksiyonu yapılan grupta nüks oranı beklenildiği gibi daha fazla idi. Hay ID ve arkadaşlarının 1998'de Mayo Klinikte AMES kriterlerine göre düşük riskli hastalar unilateral lobektomi ve bilateral lobektomi açısından karşılaştırılmış, uzak metastaz ve mortalite açısından fark saptanmazken, 20 yıllık rekürrens ve nodal metastaz oranları unilateral lobektomi sonrası %14 ve %19, bilateral lobektomi sonrası %2 ve %9 olarak bulmuştur (p: 0,0001). Sonuç olarak düşük riskli hastalarda bilateral lobektominin daha uygun bir tedavi olduğu bildirildi (345). Diğer bir çalışmada bilateral lobektomi hem düşük hem de yüksek riskli hastalarda rekürrensi azaltırken, mortalite sadece yüksek riskli hastada azalmıştır (346).

Çalışmamızda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyi rekürrens grubunda remisyon grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hem hipolipidemi hem de hiperkolesteroleminin malignite üzerine etkisi ile ilgili veriler çelişkilidir. Patel ve arkadaşları baş- boyun kanserleri ve oral prekanseröz lezyonları olan hastalarda total kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde önemli düşüklük saptadı (347). Ray ve Husain ise meme kanserli hastalarda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyini kontrol grubuna göre önemli düzeyde artmış olarak buldu (348).

Çalışmamızda DM %21,5 (n:37), HT %30,2 (n:52), dislipidemi %26,2 (n:45) oranında görüldü. DM'in nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. Dislipidemisi olan hastalarda kardiyovasküler olay anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. TSH'nın kardiyovasküler olay üzerine anlamlı etkisi saptanmadı ve FT4 düzeyi kardiyovasküler olayı olan hastalarda, muhtemelen sıkı TSH süpresyonundan kaçınıldığı için, daha düşük idi. TURDEP-II çalışmasında Türk popülasyonunda DM sıklığı %16,5, HT %31,4 olarak tespit edildi (349). Bizim çalışmamızdaki DM oranı genel Türk toplumuna göre daha yüksek, HT oranı ise benzerdi. Esther N ve arkadaşlarının 524 diferansiye tiroid kanserli hastada yaptıkları çalışmada DM %4,2, HT %17,7 ve hiperlipidemi %5 oranında

görüldü. Bu çalışmada diferansiye tiroid kanserli hastalarda kardiyovasküler mortalitenin arttığı, düşük TSH düzeyinin artmış kardiyovasküler mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisinden hastaların fayda görebilecekleri belirtildi (242). Chen ST ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1687 DTC'li hasta alındı. Bu çalışmadaki DM oranı %7,2 idi. Aynı çalışmada diyabeti olan kişilerde hastalık progresyonu, hastalık spesifik mortalite ve rekürrens daha sık olarak görüldü (350). Çalışmamızdaki DM oranının bu çalışmalara göre daha yüksek olması bizim bu konuda çok daha dikkatli olmamız gerektiği konusunda uyarıcı olmuştur.

Çalışmamızda AF oranı %1,7 (n:3) olarak bulundu. AF'si olan hastalarda kardiyovasküler olay daha sık görüldü. Hastalarımız 64 -74 yaş arasında olup ortalama yaş $68,3 \pm 5,1$ idi. 3 hastanın tamamı kadın idi. AF'si olmayan hastaların yaş ortalaması ise $50,9 \pm 11,9$ olarak tespit edildi. Genel popülasyonda AF oranının yaşla beraber arttığı ve 60 yaşın üstünde %4 oranında görüldüğü bildirilmektedir (351). AF'li hastaların yaş ortalaması yaklaşık 75 olup, 75 yaş üzeri AF'li hastaların %60'ı kadındır (352). Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda AF'si olan tüm hastalarımız 60 yaşın üzerindeydi. Abonorova A ve arkadaşlarının 2012 yılında 136 tiroid kanserinde yaptıkları çalışmada AF; EKG, çarpıntı, AF öyküsü, AF'nin semptom ve bulguları gibi bir dizi maddeleri içeren anket ile beraber değerlendirildi. AF oranı %10,3 olarak bulundu. AF'si olanlarda yaş (61,6) olmayanlara (51,4) göre olup anlamlı olarak daha yüksekti. Bu çalışmada sonuç olarak TSH süpresyon tedavisinin özellikle yaşlı bireylerde AF riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (238). Bizim çalışmamızın kısıtlayıcı yönü AF'li hasta sayımızın düşük olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamış olması ve AF'nin sadece hasta dosya kayıtlarına ve eğer varsa EKG'lerine bakılarak yapılmış olmasıdır. Daha ayrıntılı tespit yöntemlerinin kullanılması durumunda bizim oranımız muhtemelen daha yüksek tespit edilecektir.

Sonuç olarak; çalışmamızda histolojik tip, tanı anındaki yaş, tümör çapı, tanı anında ekstratiroidal invazyon ve lenf nodu metastazı varlığının nüks riskini arttırdığı saptanmıştır. Ancak bu ve diğer risk faktörleri göz önüne alınarak daha büyük hasta gruplarında çalışmaların yapılması uygun olacaktır. Diferansiye tiroid kanserli hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından yakın takip edilmesi, TSH süpresyon tedavisinin hastaların risk düzeyi ve yaşlarına göre daha dikkatli yapılması ve RAİ tedavisinin hastaların risk düzeylerine göre daha seçici olarak verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda diferansiye tiroid kanseri tanısı alan ve 1 yıldan daha uzun süre ile takip edilen 172 olgunun retrospektif olarak incelenmesi ile hazırlanmıştır. 3 hasta tanı anında metastatik idi. Çalışmanın özeti olarak:

- Çalışmada olguların 141'i (%83,4) Papiller tiroid kanser, 28'i (%16,6) foliküler tiroid kanser idi. Histolojik tip ile nüks artışı arasında anlamlı fark saptandı.
- Çalışmada hastaların 155'i (%91,7) kadın, 14'ü (%8,3) ise erkek olup K/E oranı: 11,3 idi. Erkeklerde nüks daha sık olmasına rağmen cinsiyetin nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı.
- Çalışmada hastalarımızın tanı anındaki yaşları 15-67 arasında olup ortalama 42,8 idi. FTC'li hastalarda yaş ortalaması PTC'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek tespit edildi. Tanı anındaki yaşın nüks üzerine anlamlı etkisi saptandı.
- Çalışmada hastalarımızın %53'ü 45 yaşından küçük olup bunların %11,2'sinde nüks görüldü. %47'si 45 yaş üstünde olup bunların ise %3,7'sinde nüks meydana geldi. 45 yaş sınırı ile nüks riskinde artış arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.
- Çalışmada foliküler tiroid kanserinde ($2,33\pm 1,19$ cm) ve nüks grubunda ($2,17\pm 2,03$ cm) ortalama tümör çapı anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi.
- Çalışmada vasküler invazyon oranı %5,3 idi. FTC'lilerde vasküler invazyon oranı (%19) PTC'lilere göre (%3,6) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek idi. Vasküler invazyonun nüks üzerine anlamlı etkisi yoktu.
- Çalışmada ekstratiroidal invazyon oranı %13 idi. PTC'li hastalarda ekstratiroidal invazyon daha sık görüldü. Nüks riskinde artış ile ekstratiroidal invazyon arasında anlamlı ilişki tespit edildi.
- Çalışmada tanı anında lenf nodu metastazı oranı %5,9 idi. Nüks riskinde artış ile tanı anında lenf nodu metastazı olması arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

- Çalışmada multifokalite oranı %27,8 idi. Histolojik tipler arasında multifokalite oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. Multifokalitenin nüks riskinde artışa anlamlı etkisi yoktu.
- Çalışmada PTC'inde mikrokarsinom oranı %50,7 idi. Mikrokanserlerde multifokalite oranı %28 idi.
- Çalışmada foliküler tiroid kanser ve Hurthle hücreli kanser arasında histopatolojik ve demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Çalışmada tanı anında uzak metastaz 3 hastada (%1,7) görüldü. Tanı anında uzak metastaz FTC'inde daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Çalışmada cerrahi komplikasyon oranı %13,3 idi. Cerrahi komplikasyonlar boyun diseksiyonu yapılan kişilerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek idi. Total tiroidektomi (%7,8) ve tamamlayıcı tiroidektomi (%21,4) yapılanlar arasında ise istatistiksel olarak fark saptanmadı.
- Çalışmada hipoparatiroidi boyun diseksiyonu yapılanlarda (%38,1) yapılmayanlara göre (%9,3) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık görüldü.
- Çalışmada boyun diseksiyonu yapılanlar (%9,5) ve yapılmayanlar (%1,3) arasında vokal kord paralizi açısından istatistiksel fark saptanmadı.
- Çalışmada hipoparatiroidi, tamamlayıcı tiroidektomi (%21,4) yapılanlarda total tiroidektomi yapılanlara (%7) göre anlamlı bir şekilde daha sık görüldü.
- Çalışmada total (%1,7) ve tamamlayıcı(%0) tiroidektomi yapılanlar arasında vokal kord paralizi açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Çalışmada total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyi rekürrens grubunda remisyon grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.
- Total tiroidektomi yapılan 125 hastanın 9'unda (%7,2), Tamamlayıcı tiroidektomi yapılan 36 hastanın 4'ünde (%11) rekürrens gelişti. Cerrahi şeklinin nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Boyun diseksiyonu yapılan 20 hastanın 9'unda (%45), boyun diseksiyonu yapılmayan 149 hastanın ise 4'ünde (%2,7) nüks saptandı. Boyun diseksiyonun nüks üzerine anlamlı etkisi saptandı.

- TNM evrelemesine göre histolojik tipler arasında ve remisyon-rekürrens grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. ATA risk skoruna göre ise orta risk grubunda nüks, düşük risk grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek idi.
- Çalışmada DM %21,5, HT %30,2, KKH %4,7, SVO %1,2, dislipidemi %26,2, ailede erken yaşta CVD öyküsü %15,1 oranında görüldü. Hastaların %12,2'si sigara, %2,3'ü alkol kullanıyordu. Atrial fibrilasyon 3 kişide (%1,7) görüldü. Bu 3 hastanın 1'inde paroksizmal, 2'sinde persistant AF mevcut idi. DM'in nüks üzerine etkisi anlamlı bulunmadı. AF'si ve dislipidemisi olanlarda kardiyovasküler olaylar daha sık görüldü.

7. ÖZET

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARIN KLİNİK VE KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid folikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85'i papiller, %10'u foliküler ve %3'ünü Hürthle hücreli veya oksifilik tümörler oluşturur.

Çalışmamızda diferansiye tiroid kanseri tanısı alan hastaların retrospektif olarak incelenmesi ve kardiyovasküler risklerinin belirlenmesi, ulusal ve uluslararası tedavi kılavuzlarına uyumun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada 1984-2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında en az 1 yıl süre ile takip edilmiş 172 diferansiye tiroid karsinomlu hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyet, takip süresi, patolojik özellikleri (tümörün tipi, subtipi, maksimum tümör boyutu, vasküler invazyon, tanı anında ve takiplerde lenf nodu metastazı, ekstratiroidal invazyon, tanı anında ve takiplerde uzak metastaz varlığı, multisentrik olması), cerrahi şekli, cerrahi komplikasyonları (en az 1 yıldır var olan hipoparatiroidi ve/veya vokal kord paralizi), verilen RAI dozu, tedaviden 7 gün sonra ve 9-12 ay sonra yapılan I-131 TVT (tüm vücut taraması), takip süresince yapılan boyun USG'leri, stimüle tiroglobülin ve antitiroglobulin değerleri, radyoaktif iyot tedavisinden sonra TSH'nın süprese olduğu dönemdeki tiroglobülin ve antitiroglobülin değerleri, AKŞ, Cr, T, kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, ALT, albumin, Ca, P, TSH, fT4 düzeyleri, kardiyovasküler hastalıkları ve risk faktörleri (DM, HT, KKH, dislipidemi, SVO, periferik arter hastalığı, ailede erken yaşta CVD (1. derece akrabalarda erkeklerde <55 yaş, kadınlarda <65 yaş), sigara, alkol kullanımı, atriyal fibrilasyon varlığı hastane kayıtları ve hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalar AJCC/UICC TNM evrelemesi ve ATA risk skoruna göre gruplandırıldı.

Olguların 141'i (%83,4) papiller tiroid kanser (PTC), 28'i (%16,6) foliküler tiroid kanser (FTC) idi. Hastaların 155'i kadın, 14'ü ise erkek olup, K/E oranı: 11,3 idi. TNM

evrelemesine göre yapılan değerlendirmede olgularımızın %81,7'si Evre I, %5,3'ü Evre II, %10,6'sı Evre III hastalığa sahip olup, %2,4'ünün evresi bilinmiyordu. ATA (American Thyroid Association) risk skorlamasına göre ise hastaların %72'si düşük, %21'i orta risk grubunda olup, %7'sinin risk durumu bilinmiyordu. Düşük risk grubunda olan hastaların %87,5'i, orta risk grubunda olan hastaların %100'ü RAI tedavisi aldı (p: 0,02).

Tanı anında yaş ortalaması FTC'de PTC'ye göre daha yüksek saptandı (p:0,02). Ortalama tümör çapı PTC'de $1,39 \pm 1,24$ cm, FTC'de $2,33 \pm 1,19$ cm olup FTC'de anlamlı bir şekilde daha yüksek idi (p:0,03). Vasküler invazyon FTC'inde (p: 0,01), ekstratiroidal invazyon ise PTC'inde (p:0,046) daha sık görüldü. 3 hasta tanı anında metastatik idi. Kalan 169 hastanın 13'ünde (%7,7) nüks gelişti. Bu hastaların 12'si PTC (%92,3), 1'i FTC (%7,7) idi. Tanı anındaki yaş ortalaması rekürrens grubunda, remisyon grubuna göre daha yüksek idi (p:0,02). Ortalama tümör çapı rekürrens grubunda $2,17 \pm 2,03$ cm, remisyon grubunda $1,31 \pm 1,12$ cm olup, rekürrens grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (p:0,03). 141 papiller tiroid kanserli hastanın 12'sinde (%8,5), 28 foliküler tiroid kanserli hastanın 1'inde (%3,6) nüks meydana geldi (p:0,001). Tanı anında ekstratiroidal invazyonu ve lenf nodu metastazı olanlarda nüks daha sık görüldü (p:0,000). Multifokalitenin, cinsiyetin, vasküler invazyonun ve cerrahi şeklinin nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmadı.

Cerrahi komplikasyonlara boyun disseksiyonu yapılan hastalarda daha sık rastlanıldı (p:0,003). Total tiroidektomi ve tamamlayıcı tiroidektomi arasında ise cerrahi komplikasyon görülme açısından anlamlı fark saptanmadı. Hipoparatiroidi boyun disseksiyonu yapılanlarda (p:0,002) ve tamamlayıcı tiroidektomide yapılanlarda daha sık iken (p:0,0001), vokal kord paralizisi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların %21,5'unda DM, %30,2'sinde HT, %4,7'sinde KKH, %1,2'sinde SVO, %26,2'sinde dislipidemi, %15,1'inde ailede erken yaşta CVD öyküsü mevcuttu. Atrial fibrilasyon 3 kişide (%1,7) görüldü. AF'si olan tüm hastalar kadın ve 60 yaş üzerinde idi. AF'si olanlarda kardiyovasküler olaylar, olmayanlara göre daha sık görüldü (p:0,02). T. Kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri rekürrens grubunda remisyon grubuna göre daha yüksek idi (p:0,02). Dislipidemisi olan hastalarda kardiyovasküler olaylara daha sık rastlanıldı (p:0,02).

Sonuç olarak; çalışmamızda histolojik tip, tanı anındaki yaş, tümör çapı, tanı anında ekstratiroidal invazyon ve lenf nodu metastazı varlığının nüks riskini arttırdığı

saptanmıştır. Ancak bu ve diğerk risk faktörleri göz önüne alınarak daha büyük hasta gruplarında çalışmaların yapılması uygun olacaktır. Diferansiye tiroid kanserli hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından yakın takip edilmesi, TSH süpresyon tedavisinin hastaların risk düzeyi ve yaşlarına göre daha dikkatli yapılması ve RAI tedavisinin hastaların risk düzeylerine göre daha seçici olarak verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, nüks, kardiyovasküler risk faktörleri.

8. ABSTRACT

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Differentiated thyroid cancers account for the majority of thyroid cancers deriving from thyroid follicular epithelial cells. Common types of differentiated thyroid cancers comprise papillary cancers (85% of cases), follicular cancers (10%) and Hurthle (oxyphilic) cell carcinomas (3%).

Our study aimed to conduct a retrospective analysis of patients diagnosed with differentiated thyroid cancer, as well as cardiovascular risk identification and evaluation of compliance with national and international treatment guidelines.

This retrospective study included a sample of 172 patients with differentiated thyroid cancer, who were followed up for at least one year at Akdeniz University Medical Faculty Hospital, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases between 1984 and 2013. The following parameters found in the hospital records and patient files were included in the analyses: patient's age at diagnosis, gender, follow-up period, pathological characteristics (tumor type, subtype, maximum tumor size, vascular invasion, lymph node metastases at diagnosis and during follow-up, extrathyroidal invasion, distant metastases at diagnosis and during follow-up, multicentricity), surgical method, surgical complications (hypoparathyroidism and/or vocal cord paralysis for at least 1 year), RAI therapy dose, iodine-131 whole body scan performed at 7 days and 9-12 months after the treatment, neck ultrasonography during follow-up, stimulated thyroglobulin and anti-thyroglobulin values, suppressed TSH thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels after RAI therapy, Fasting Blood Sugar, Creatinine, T. cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, ALT, albumin, calcium, phosphorus, TSH, fT4 levels, cardiovascular diseases and risk factors [diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, dyslipidemia, cerebrovascular event and peripheral artery disease, family history of early CVD (for first degree relatives, <55 years in men and <65 years in women), smoking, alcohol use], atrial fibrillation. Patients were categorized based on their AJCC/UICC TNM staging and risk scores for ATA risk stratification.

Of the patients included in the study, 141 patients (83.4%) had papillary thyroid cancer (PTC), while 28 patients (16.6%) had follicular thyroid cancer (FTC). 155 of the

patients were female and 14 were male, with a female: male ratio of 11.3. The evaluation of patients based on TNM staging showed that 81.7% of the patients had Stage I disease, 5.3% Stage II, 10.6% Stage III, and 2.4% unknown stage. Based on ATA (American Thyroid Association) risk stratification, 72% of the patients were categorized as low-risk group, 21% intermediate-risk group, while 7% had unknown risk status. 87.5% of the patients in the low-risk group and 100% of the patients in the intermediate-risk group had received RAI therapy (p:0,02).

The mean age at diagnosis with FTC was higher than PTC (p:0,02). Average tumor diameter was 1.39 ± 1.24 cm in PTC and 2.33 ± 1.19 cm in FTC, which was significantly higher in FTC (p:0,03). Vascular invasion was more prevalent in FTC (p:0,01), while extrathyroidal invasion was more prevalent in PTC (p:0,046). Only 3 patients had metastatic disease at diagnosis. Of the remaining 169 patients, 13 (7.7%) had recurrence. 12 (92.3%) of these patients had PTC, and only 1 of them had FTC (7.7%). The mean age at diagnosis was higher in the recurrence group than in the remission group (p:0,02). The mean tumor diameter was significantly greater in the recurrence group (p:0,03), with 2.17 ± 2.03 cm in the recurrence group and 1.31 ± 1.12 cm in the remission group. Of the 141 patients with papillary thyroid cancer, 12 (8.5%) developed recurrence, while only 1 of the 28 patients with follicular thyroid cancer (3.6%) had recurrences (p:0,001). Recurrence rate was higher in patients with extrathyroidal invasion and lymph node metastasis at diagnosis (p:0,000). Multifocality, sex, vascular invasion, and surgery method were found to have no significant effect on recurrence.

Surgical complications were more prevalent in patients undergoing neck dissection surgery (p=0.003). No significant difference was found between the complication rates of total thyroidectomy and completion thyroidectomy. Hypoparathyroidism was more prevalent in the patients receiving neck dissection (p:0,002) and those receiving completion thyroidectomy (p:0,0001), whereas no significant difference between the groups in terms of vocal cord paralysis.

Of the patients 21.5% had DM, 30.2% HT, 4.7% CHD, 1.2% CVO, 26.2% dyslipidemia, and 15.1% family history of early CVD. Only 3 (1.7%) patients had developed atrial fibrillation. All patients with AF were women over the age of 60. Cardiovascular events were more prevalent in patients with AF, as compared to those with no AF history (p:0,02). T. Cholesterol and LDL-cholesterol levels were significantly

lower in the recurrence group than in the remission group ($p:0,02$). Incidence of cardiovascular events was higher in patients with dyslipidemia ($p:0,02$).

In conclusion, our study found that factors such as histological type, age at diagnosis, tumor size, extrathyroidal invasion and lymph node metastasis at diagnosis increased the risk of recurrence. However, further studies with larger sample sizes are needed to elucidate the role of these factors and other possible risks. Finally, we suggest that patients with differentiated thyroid cancer should be closely monitored for cardiovascular risk factors, and TSH suppression therapy should be administered after careful evaluation based on the patient's risk category and age, while adopting a more selective approach to the use of RAI therapy based on the patient's risk category.

Key words: Differentiated thyroid cancer, recurrence, cardiovascular risk factors.

9. KAYNAKLAR

1. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418–28.
2. Hundahl SA, Fleming ID. 1998 A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 83: 2638–48.
3. Volante M, Landolfi S. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer* 2004; 100: 950–7.
4. van Heerden JA, Hay ID. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992; 112: 1130–6.
5. American Cancer Society: Thyroid Cancer. <http://www.cancer.org/Cancer/ThyroidCancer/DetailedGuide/thyroid-cancer-key-statistics> (Accessed on May 21, 2013).
6. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ (Accessed on November 29, 2007).
7. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Thyroid. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html> (Accessed on May 24, 2011).
8. Mack WJ, Preston-Martin S. Epidemiology of thyroid cancer. In: *Thyroid Cancer*, Fagin JA (Ed), Kluwer Academic Publishers, Boston 1998; 1.
9. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18): 2164.
10. Enewold L, Zhu K. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005 *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(3): 784.
11. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol* 2004; 183: 249.
12. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 292.
13. Fagin JA, Mitsiades N. Molecular pathology of thyroid cancer: diagnostic and clinical implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 955.
14. Jhiang SM, Sagartz JE, Tong Q. Targeted expression of the ret/PTC1 oncogene induces papillary thyroid carcinomas. *Endocrinology* 1996; 137: 375.
15. Knauf JA, Ma X, Smith EP. Targeted expression of BRAFV600E in thyroid cells of transgenic mice results in papillary thyroid cancers that undergo dedifferentiation. *Cancer Res* 2005; 65: 4238.
16. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007; 28: 742.
17. Schneider AB, Sarne DH. Long-term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1(2): 82.

18. Pal T, Vogl FD, Chappuis PO. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11): 5307.
19. Boice JD Jr, Lubin JH. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8(3): 309.
20. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid* 2007; 17(5): 447.
21. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG, Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol* 2000; 151(8): 765.
22. Rago T, Vitti P, Chiovato L. Role of conventional ultrasonography and colour flow-doppler sonography in predicting malignancy in “cold” thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 41-6.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Kılavuzu.
24. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 1993; 13: 699-709.
25. Kendall LW, Condon RE. Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet* 1969; 1: 1071-3.
26. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 313.
27. Zaydfudim V, Feurer ID. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 1070.
28. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713.
29. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050.
30. [http://www.uptodate.com/contents/overview of papillary thyroid cancer](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-papillary-thyroid-cancer).
31. Casara D, Rubello D, Saladini G. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34: 1626.
32. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3637.
33. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498.
34. Lin JD, Chao TC, Hsueh C, Kuo SF. High recurrent rate of multicentric papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2609.

35. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5723.
36. Kim TH, Park YJ, Lim JA. The association of the BRAF(V600E) mutation with prognostic factors and poor clinical outcome in papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2012; 118: 1764.
37. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013; 309: 1493.
38. Cappola AR, Mandel SJ. Molecular testing in thyroid cancer: BRAF mutation status and mortality. *JAMA* 2013; 309: 1529.
39. Elisei R, Viola D, Torregrossa L. The BRAF (V600E) mutation is an independent, poor prognostic factor for the outcome of patients with low-risk intrathyroid papillary thyroid carcinoma: single-institution results from a large cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4390.
40. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 656.
41. Yu XM, Lo CY, Lam AK. Serum vascular endothelial growth factor C correlates with lymph node metastases and high-risk tumor profiles in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2008; 247: 483.
42. McCarthy RP, Wang M, Jones TD. Molecular evidence for the same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2414.
43. Shattuck TM, Westra WH. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2406.
44. Giannini R, Ugolini C, Lupi C. The heterogeneous distribution of BRAF mutation supports the independent clonal origin of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3511.
45. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study. *Cancer* 1994; 73: 424.
46. Zidan J, Karen D, Stein M. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer* 2003; 97: 1181.
47. Ghossein R, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma tall cell variant. *Thyroid* 2008; 18: 1179.
48. Collini P, Sampietro G. Minimally invasive (encapsulated) follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not of insular carcinoma. *Virchows Arch* 2003; 442: 71.
49. Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11: 637.

50. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009; 19: 1159.
51. Ries LAG, Eisner MP. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2004. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/ (Accessed on October 22, 2005).
52. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: *Atlas of tumor pathology*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1992; Vol Fascicle 5.
53. Grebe SK, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 761.
54. Bowden WD, Jones RE. Thyrotoxicosis associated with distant metastatic follicular carcinoma of the thyroid. *South Med J* 1986; 79: 483.
55. Miyauchi A, Takamura Y, Ito Y. 3,5,3'-Triiodothyronine thyrotoxicosis due to increased conversion of administered levothyroxine in patients with massive metastatic follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2239.
56. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS. Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 2007; 8: 192.
57. Mazzaferri EL. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: *Endocrine Tumors*, Mazzaferri EL, Samaan NA (Eds), Blackwell Scientific, Cambridge, MA 1993; 278.
58. Lin JD, Hsueh C, Chao TC. Early recurrence of papillary and follicular thyroid carcinoma predicts a worse outcome. *Thyroid* 2009; 19: 1053.
59. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E. Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 2008; 195: 457.
60. Lai HW, Lee CH, Chen JY. Insular thyroid carcinoma: collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 715.
61. Nam-Goong IS, Kim HY. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 21–8.
62. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996; 5: 43–63.
63. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992; 112: 1139–46; discussion 1146–7.
64. Qubain SW, Nakano S. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 249–56.
65. Solorzano CC, Carneiro DM. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004; 70: 576–80; discussion 580–2.
66. Stulak JM, Grant CS, Farley DR. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006; 141: 489–94.

67. Leboulleux S, Girard E, Rose M. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3590–4.
68. Kuna SK, Bracic I, Tesic V. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1531–7.
69. Boi F, Baghino G, Atzeni F. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1364–9.
70. Stephenson BM, Wheeler MH. The role of total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 53–9.
71. Jeong HS, Baek CH, Son YI. 2006 Integrated 18F-FDG PET=CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 402–7.
72. Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 908–13.
73. Duren M, Yavuz N, Bukey Y. Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodine deficient region. *World J Surg* 2000; 24: 1290–4.
74. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 375–81.
75. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 1638–44.
76. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70: 511–8.
77. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714–20.
78. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998; 133: 419–25.
79. Podnos YD, Smith D, Wagman LD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71: 731–4.
80. Zaydfudim V, Feurer ID. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 1070–7; discussion 1077–8.
81. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5723–9.
82. Henry JF, Gramatica L, Denizot A. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 167–9.

83. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31: 895–904.
84. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996; 20: 854–9.
85. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006; 140: 1000–7.
86. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; 245: 604–10.
87. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 654–8.
88. Lee YS, Kim SW, Kim SW. Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 1954–9.
89. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26: 22–8.
90. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004; 28: 498–501.
91. Gemenjager E, Perren A, Seifert B. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 182–90.
92. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114: 403–6.
93. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and highrisk patients. *Thyroid* 2001; 11: 877–81.
94. Pasioka JL, Thompson NW, McLeod MK. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992; 16: 711–6; discussion 716–7.
95. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 747–9.
96. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002; 12: 989–96.
97. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3553–62.
98. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511–6.
99. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414–24.

100. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 3rd 1998; 83: 1012–21.
101. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5362–8.
102. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 707–11.
103. Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1902–8.
104. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS. Serum thyroglobulin levels at the time of ¹³¹I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1440–5.
105. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 419–35.
106. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 457–80.
107. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW. Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 571–7.
108. Mazzaferri EL. Thyroid remnant ¹³¹I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265–71.
109. Jung TS, Kim TY, Kim KW. Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2007; 54: 265–74.
110. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2009; 144: 980–7.
111. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Brierley JD. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1043–8.
112. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977; 50: 799–807.
113. Hershman JM, Edwards CL. Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: implications for ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 814–8.
114. Schneider AB, Line B, Goldman JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determinations, ¹³¹I scans, and ¹³¹I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1199–206.

115. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 937–41.
116. Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3285–9.
117. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 839–44.
118. Kuijt WJ, Huang SA. Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6123–5.
119. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 58–64.
120. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002; 43: 1482–8.
121. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926–32.
122. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700MBq (100 mCi) ¹³¹I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3542–6.
123. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2008; 49: 764–70.
124. Carril JM, Quirce R, Serrano J, Banzo I. Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 686–92.
125. Leger AF, Pellan M, Dagousset F. A case of stunning of lung and bone metastases of papillary thyroid cancer after a therapeutic dose (3.7 GBq) of ¹³¹I and review of the literature: implications for sequential treatments. *Br J Radiol* 2005; 78: 428–32.
126. Park HM, Park YH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 1997; 7: 277–80.
127. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic ¹³¹I and ¹²³I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 783–8.
128. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in ¹³¹I-scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3507–11.

129. Anderson GS, Fish S, Nakhoda K. Comparison of I-123 and I-131 for wholebody imaging after stimulation by recombinant human thyrotropin: a preliminary report. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 93–6.
130. Gerard SK, Cavalieri RR. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 1–8.
131. Silberstein EB. Comparison of outcomes after (123) I versus (131) I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007; 48: 1043–6.
132. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL. Efficacy of low and high 131I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 1077–81.
133. Bal C, Padhy AK, Jana S. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2574–80.
134. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 28–38.
135. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE* 2008; 3: e1885.
136. Barbaro D, Boni G, Meucci G. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4110–5.
137. Franzius C, Dietlein M, Biermann M, Fruhwald M. Procedure guideline for radioiodine therapy and 131iodine whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 224–31.
138. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 773–803.
139. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 428–35.
140. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrin Metab* 1994; 78: 629–34.
141. Souza Rosario PW, Barroso AL. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004; 29: 795–8.
142. Wong KK, Zarzhevsky N, Cahill JM. Incremental value of diagnostic 131I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1785–94.
143. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16: 1229–42.

144. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1167–9.
145. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34: 554–64.
146. Pujol P, Daures JP, Nsakala N. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4318–23.
147. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2610–5.
148. Sawin CT, Geller A, Wolf PA. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 33: 1249–52.
149. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 512–6.
150. Wilson PC, Millar BM. The management of advanced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16: 561–8.
151. Brierley J, Tsang R, Panzarella T. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 418–27.
152. Sanders EM Jr, LiVolsi VA. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31: 934–45.
153. Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60: 2372–5.
154. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1: 32–40.
155. Spencer CA, Bergoglio LM. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5566–75.
156. Eustatia-Rutten CF, Smit JW. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 61–74.
157. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE. Authors' response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4508–9.
158. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and highdose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 376–9.
159. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A. Factors influencing the Basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6010–6.
160. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1107–11.

161. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3877–85.
162. Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12: 583–90.
163. Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in noniodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 117–24.
164. Spencer CA, LoPresti JS. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999; 9: 435–41. Review.
165. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–99.
166. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (thyroglobulin) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3702–4.
167. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121–7.
168. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E. ¹³¹I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997; 7: 273–6.
169. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ. Effects of therapeutic doses of ¹³¹I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative ¹³¹I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 421–7.
170. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L. Serum thyroglobulin and ¹³¹I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 19–24.
171. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3668–73.
172. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhe'u O. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 101–7.
173. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 2002; 37: 169–74.
174. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C. Radiofrequency ablation of regional recurrence from welldifferentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001; 130: 971–7.
175. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 699–704.
176. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3184–9.

177. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotrophin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5047–57.
178. Ge JH, Zhao RL, Hu JL. Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma with aerodigestive invasion. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004; 39: 237–40.
179. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 121–34.
180. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46: 28–37.
181. Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ. A pragmatic protocol for I-131 rhTSHstimulated ablation therapy in patients with renal failure. *Clin Nucl Med* 2006; 31: 454–7.
182. Kulkarni K, Nostrand DV, Atkins F. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1019–23.
183. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006; 47: 1587–91.
184. Ringel MD, Ladenson PW. Diagnostic accuracy of 131I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1724–5.
185. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3637–42.
186. Lau WF, Zacharin MR, Waters K. Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. *Intern Med J* 2006; 36: 564–70.
187. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 519–23.
188. Pons F, Carrio I, Estorch M. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12: 644–7.
189. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrin Metab* 1999; 84: 912–6.
190. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M. Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 617–24.
191. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1568–73.
192. Ronga G, Fiesi M, Montesano T. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 12–9.

193. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma—surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 377–82.
194. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 598–605.
195. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 1586–90.
196. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *AJR* 1962; 87: 171.
197. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 3: 825–30.
198. Fatourehchi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA. Lack of impact of radioiodine therapy in thyroglobulin-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1521–6.
199. Wang W, Larson SM, Fazzari M. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1107–13.
200. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K. Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001; 11: 1169–75.
201. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK. Realtime prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498–505.
202. Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1: 103–15.
203. Pacini F, Vitti P, Martino E, Giani C. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Experimental Clinical Research* 1984; 10: 911–6.
204. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 34–41.
205. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000; 10: 587–94.
206. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708–13.
207. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1675–84.

208. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 49–64.
209. Van Tol KM, Hew JM, Jager PL. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 653–9.
210. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol* 2004; 59: 803–11.
211. Masala S, Fiori R, Massari F, Simonetti G. Vertebroplasty and kyphoplasty: new equipment for malignant vertebral fractures treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 75–9.
212. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003; 98: 356–62.
213. Walter MA, Turtzchi CP, Schindler C. The dental safety profile of highdose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 2007; 48: 1620–5.
214. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 504–15.
215. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5817–20.
216. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2007; 17: 1277–88.
217. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13: 265–71.
218. Sawka AM, Thabane L, Parlea L. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and metaanalysis. *Thyroid* 2009; 19: 451–7.
219. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 225–31.
220. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 685–91.
221. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1941–59.
222. Vini, L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med* 2002; 78: 92.
223. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 479–90.

224. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37: 606–12.
225. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M. Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer, radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008; 49: 845–52.
226. Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D. I-131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3512.
227. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B. Testicular dose and fertility in men following I(¹³¹) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 755–8.
228. Mazzaferri E. Gonadal damage from ¹³¹I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 313–4.
229. van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 589–96.
230. Pineda JD, Lee T, Ain K. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1488–92.
231. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (¹³¹)I whole body scan: comparison of patients treated with high (¹³¹)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4092–7.
232. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H. Integrated PET=CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006; 47: 616–24.
233. Kloos RT. Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1519–25.
234. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H. Treatment of iodine-negative thyroglobulinpositive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1500–4.
235. Helal BO, Merlet P, Toubert ME. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (¹³¹)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42: 1464–9.
236. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C. The role of positron emission tomography=computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 237–43.
237. Pujol P, Daures JP, Nsakala N. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4318–23.
238. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med* 2012; 35: 152–6.

239. Abdulrahman RM, Delgado V, Hoftijzer HC. Both exogenous subclinical hyperthyroidism and short-term overt hypothyroidism affect myocardial strain in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011; 21: 471-6.
240. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6041-7.
241. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16: 381-6.
242. Esther N, Hesselink K, Marielle S, Hesselink K. Long-Term Cardiovascular Mortality in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma: An Observational Study. *Clin Oncol* 2013; 31(32): 4046-53.
243. Laslett LJ, Alagora P Jr. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J AM Coll Cardiol* 2012; 60: S1.
244. Lloyd-Jones DM, Larson MG. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89.
245. Berry JD, Dyer A. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321.
246. Yusuf S, Hawken S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004; 364: 937.
247. Almdal T, Scharling H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422.
248. Zavaroni I, Bonora E. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320: 720.
249. Singer DE, Nathan DM. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41: 201.
250. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143.
251. Gansevoort RT, Correa-Rotter R. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanism, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339.
252. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1.
253. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. www.acc.org/qualityandscience/clinical/statements.htm (Accessed on August 24, 2006).

254. KDIGO. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:19. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (Accessed on March 04, 2013).
255. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421.
256. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777.
257. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia. *Diabetologia* 1993; 36: 1021.
258. Otaki Y, Gransar H, Berman DS. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013; 111: 1081.
259. Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N. Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 814.
260. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Multiplex sibling history of coronary heart disease is a strong risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33: 2849.
261. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281.
262. James PA, Oparil S, Carter BL. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507.
263. Weber MA, Schiffrin EL, White WB. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the international society of hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3.
264. Hackam DG, Quinn RR, Ravani P. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2013; 29: 528.
265. Fox CS, Coady S, Sorlie PD. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004; 292: 2495.
266. Prescott E, Hippe M, Schnohr P. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043.
267. James PA, Oparil S, Carter BL. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507.
268. Franklin SS, Larson MG, Khan SA. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245.
269. Wilson PW, Kannel WB. Hypercholesterolemia and Coronary Risk in the Elderly: The Framingham Study. *Am J Geriatr Cardiol* 1993; 2: 56.

270. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261.
271. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health* 1987; 8: 253.
272. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1736.
273. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743.
274. Kappert K, Böhm M, Schmieder R. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation* 2012; 126: 934.
275. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* 2012; 379: 915.
276. Eckel RH, York DA, Rössner S. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary. *Circulation* 2004; 110: 2968.
277. Wolk R, Berger P, Lennon RJ. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 292.
278. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008; 118: 124.
279. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415.
280. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538.
281. Lee DC, Sui X, Artero EG. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011; 124: 2483.
282. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1608.
283. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996; 275: 447.
284. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999; 281: 1998.
285. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005; 65: 1193.
286. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2010; 122: 876.

287. Pan A, Sun Q, Bernstein AM. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; 172: 555.
288. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025.
289. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615.
290. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001.
291. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013.
292. Parkin DM, Whelam SI. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication 143. Vol. 7 Lyon, France, International Agency for Research on Cancer 1997.
293. Mazafferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.
294. Tzavara I, Vlassopoulou B, Alevizaki C. Differentiated thyroid cancer: a retrospective analysis of 832 cases from greece *Clin Endocrinology* 1999; 50(5): 643-54.
295. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg* 2012; 36(6): 1274-8.
296. Palme CE, MBBS, Management and outcome of recurrent well differentiated thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 819-24.
297. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute. Bethesda MD 2004.
298. Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23 year retrospective study. *Endocr J* 2004; 51: 219-25.
299. Podnos YD, Smith D, Wagman LD. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 2005; 71: 731-4.
300. Hundahl SA, Cady B. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. US and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89: 202-17.
301. Chow SM, Law SC. Differentiated thyroid carcinoma: comparison between papillary and follicular carcinoma in a single institute. *Head and Neck* 2002; 24: 670-7.
302. Krämer JA, Schmid KW, Dralle H, Dietlein M. Primary tumour size is a prognostic parameter in patients suffering from differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal growth: results of the MSDS trial.

303. Machens A, Holzhausen HJ & Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. A comparative analysis. *Cancer* 2005; 103: 2269–73.
304. Verburg A, Mäder U, Luster M & Reiners C. Primary tumor diameter as a risk factor for advanced disease features of differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 2009; 71; 291–7.
305. Cushing SL, Palme CE, Audet N. Prognostic factors in well differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114(12): 2110-5.
306. Mazurat A, Torroni A. The age factor in survival of a population cohort of well-differentiated thyroid cancer, *Endocrine Connections* 2013; 2: 154-60.
307. Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66: 11-22.
308. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 2946-53.
309. McConahey WM, Hay ID. Papillary thyroid cancer treated at mayo clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, patologic findings, therapy and outcome. 1986; 61: 978-96.
310. Simpson WJ, McKinney SE. Papillary and follicular thyroid cancer; prognostic factors in 1578 patients. *The Am J of Med* 1987; 83: 479-88.
311. LiVolsi VA. Papillary lesions of the thyroid. *Surgical Pathology of the Thyroid* 1990; 136-72.
312. Yamamoto Y, Maeda T. Occult papillary carcinoma of thyroid: a study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990; 65: 1173-9.
313. Martinez Tello FJ. Occult carcinoma of thyroid: a systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 1993; 71: 4022-9.
314. Chow SM, Law SCK, Chan JKC. Papillary microcarcinoma of the thyroid—prognostic significance of lymph node metastases and multifocality. *Cancer* 2003; 98: 31–40.
315. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A ‘normal’ finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531–8.
316. Baudin E, Travagli JP, Ropers J. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave-Roussy institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553–9.
317. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E. Outcome after treatment of papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 159–64.
318. Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB. Clinicopathologic significance of histologic vascular invasion in papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Am Coll Surg* 2004; 198(3): 341-8.
319. Ortiz S, Rodrigues JM, Soria S, Perez-Flores D, Pinero A, Moreno J, et al. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 261–5.
320. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995; 170: 467–70.

321. Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer *Surgery* 2011; 150: 1242–9.
322. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miyama A, Kobayashi K, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 2006; 30: 780–6.
323. Tubiana M, Schlumberger M. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794-804.
324. Salvesen H, Njolstad PR. Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the, pTNM staging system. *European Jour of Surgery* 1992; 158: 583-9.
325. Shaha A, Loree T, Shah J. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118: 1131–8.
326. Evans H, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinoma of the thyroid: A comparative study. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1512–20.
327. Yutan E, Clark O. Hurthle cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 331–5.
328. Grebe S, Hay I. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 761–801.
329. Shara AR, Shah JP. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997; 174: 474-6.
330. Pomorski L, Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. *Neoplasma* 1999; 46: 309-12.
331. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 87-93.
332. Sampson E, Brierley JD, Le LW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 2007; 110(7): 1451-6.
333. Benbassat CA, Mechlis- Frish S, Hirsch D. Clinicopathological Characteristics and Long-term Outcome in Patients with Distant Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *World J Surg* 2006; 30(6): 1088-95.
334. Erbil Y, Barbaros U, Issever H. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 2007; 32: 32–7.
335. Rosato L, Avenia N, Bernante P. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study. *World J Surg* 2004; 28: 271–6.
336. Roher HD, Goretzki PE, Hellmann P. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy. *Chirurg* 1999; 70: 999–1010.
337. Henry JF, Gramatica L, Denizot A. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbacks Arch Surg* 1998; 383: 167–9.
338. Menegaux F, Dahman M, Leenhardt L. Morbidity of lymph node excision associated with total thyroidectomy for well differentiated thyroid carcinoma. *Int J Surg Investig* 2001; 2: 107–14.

339. Chiang F, Wang L, Huang Y. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 2005; 137: 342–7.
340. Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch Surg* 2000; 135: 204–7.
341. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998; 176: 71–5.
342. Evans WE, Mendelowitz DS, Liapis CD. Motor speech deficit following carotid endoarterectomy. *Ann Surg* 1982; 196: 461–4.
343. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature.
344. Toniato A, Boschini IM. Complications in thyroid surgery for carcinoma: one institution's surgical experience. *World J Surg* 2008; 32(4): 572-5.
345. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Herden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124: 958-66.
346. Hay ID, McConahey WM. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002; 113: 241-60.
347. Patel PS, Shah MH, Jha FP. Alterations in plasma lipid profile patterns in head and neck cancer and oral precancerous conditions. *Indian J Cancer* 2004; 41: 25–31.
348. Ray G, Husain SA. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. *Clin Biochem* 2001; 34: 71–6.
349. Satman I, Omer B. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28(2): 169-80.
350. Chen ST, Hsueh C, Chiou WK, Lin JD. Disease-specific mortality and secondary primary cancer in well-differentiated thyroid cancer with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2013; 8(1): e55179.
351. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano J. Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. e PREV-ICTUS study, *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(6): 616-24.
352. Go A, Hylek E, Phillips K. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
353. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2009; Volume 19, Number 11.