



Amerikan Tiroid Birliği'nin 2015 kılavuzu ile neler değişti?

What has changed with 2015 American Thyroid Association Management Guidelines

Taner Kivılcım¹, Atakan Sezer², Özer Makay³

ÖZ

ATA (American Thyroid Association)'nın yetişkinlerde tiroid nodülleri ve diferansiyel tiroid kanseri için güncellenmiş kılavuzu 2016 yılının başında Thyroid (DOI: 10.1089/thy.2015.0020) dergisinde yayınlanmıştır. Yeni kılavuzda bir öncekine göre 8 yeni soru, 21 yeni öneri ve 21 öneride anlamlı değişiklik bulunmaktadır. Kılavuzda sırasıyla; tarama programları, saptanmış nodüllere yönelik yaklaşımlar, ameliyat yaklaşımları, malignite hastalarındaki takipler ve diğer tedavi modaliteleri ile ilgili önerilerde bulunulmuştur. Bu derlemede, ATA 2015 kılavuzunda ATA 2009 kılavuzu ile karşılaştırıldığında değişen ve yeni eklenen bölümler incelenmiştir. Kılavuzda belirtilmiş olan yenilik ve değişiklikler irdelenmiş ve kılavuzun hazırlanmasında temel alınan derecelendirme sistemleri kullanılmıştır. Kılavuzda sunulan bu öneriler klinik bir hüküm olarak yorumlanmaktan ziyade hekimler için tamamlayıcı bilgi olarak görülmelidir. Kılavuzda ekonomik olanaklara odaklanılmadığı akılda tutulmalı, içinde bulunan şartlara göre hasta yapılacak her türlü işlem hakkında detaylı bilgilendirilerek en uygun yaklaşım uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiyel tiroid kanseri, kılavuz, tiroid nodülü

ABSTRACT

The updated "ATA (American Thyroid Association) Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer" has been published in Thyroid Journal (DOI: 10.1089/thy.2015.0020) in January 2016. According to the previous one, the new guideline includes 8 new questions, 21 new recommendations and there are significant changes in 21 recommendation. In the guideline, suggestions have been made regarding screening tests, approaches to the identified nodule, approaches to the surgical treatment, malignancy follow-up and other treatment modalities, respectively. In this review, changed sections and new sections within the recent guideline have been expressed.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, guideline, thyroid nodule

GİRİŞ

ATA (American Thyroid Association), 1996 yılında hazırlanan "Tiroid Nodülü ve Diferansiyel Tiroid Kanseri (DTK) olan Hastalar için Tedavi Rehberi" dışında ilk kılavuzunu 2006 yılında yayınlamış, 2009 yılında da bu kılavuzu güncellemiştir (1). Projenin başında 4 yılda bir yenilenmesi planlanan kılavuzun son güncellemesi ise 2016 yılının başında Thyroid (DOI: 10.1089/thy.2015.0020) dergisinde yayınlanmıştır (2).

ATA 2015 kılavuzunda hedef kitle; hekimler, hastalar, araştırmacılar ve sigorta şirketleri olarak belirtilmiş olup her kılavuzun değerlendirilmesinde önemli birer nokta olan "Klinik bir hüküm olarak yorumlanmaktan ziyade hekimler için tamamlayıcı bilgi olarak görülmesi gerektiği" ve "Ulusal kılavuzların yargı için bağlayıcı olmadığı" ibareleri kılavuzun amaç kısmında vurgulanmaktadır. Ayrıca, yine kılavuzun amaç kısmında belirtilen, sağlık çıktılarına ve tanı testlerine ait kanıt dayalı tıp verilerini incelemenin birincil hedef olduğunu ve ekonomik olanaklara odaklanılmadığının akılda tutulması gereğidir.

Kabaca bakıldığında, yeni kılavuzda bir öncekine göre 8 yeni soru, 21 yeni öneri ve 21 öneride anlamlı değişiklik bulunmaktadır (Tablo 1). Daha önce 437 olan kaynak sayısı yeni kılavuzla 1078'e ulaşmıştır.

Bu derlemede, ATA 2015 kılavuzunda ATA 2009 kılavuzu ile karşılaştırıldığında değişen ve yeni eklenen bölümler incelenmiştir.

Bu kılavuz hazırlanırken terapötik girişimler için kritik değerlendirme ve öneriler için American College of Physicians' (ACP) Derecelendirme Sistemi temel alınmakla birlikte ATA kılavuzuna özel yeni test değerlendirme sistemleri oluşturulmuş (Tablo 2 ve 3). Prognoz tahmininde kullanılan tanısal testler ve risk belirleme sistemleri de tanısal test derecelendirme sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu derlemede, kılavuzda belirtilmiş olan yenilik ve değişiklikler irdelenmiş ve kılavuzun hazırlanmasında temel alınan derecelendirme sistemleri kullanılmıştır.

Kılavuzun orijinalindeki yerlerini rahat bulabilmek açısından öneri numaraları kılavuzdakiyle aynı şekilde belirtilmiştir.

¹Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Özer Makay

e-posta: ozer.makay@ege.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 30.12.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 19.04.2016

©Telif Hakkı 2016
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2016
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

Tablo 1. ATA 2015 kılavuzunda 2009 kılavuzuna göre olan yenilikler ve değişiklikler		
Konum Anahtarı	Bölümler ve Altbölümler	Madde
[A2]	Ailesel folliküler hücreli differansiye tiroid kanserli kişilerde kanser taramasının rolü nedir?*	R1*
[A7]	18FDG-PET taramaları*	R5*
[A10]	Sonografik özelliklere dayanarak tiroid nodüllerine tanısal amaçlı İİAB için neriler**	R8**,F1**,F2**,T6**
[A11]	Tiroid nodülü olan hastalarda İİAB, sitoloji yorumlanması ve moleküler testlerin rolü nedir? **	R9**, F1**,T7**
[A15]	Tanımlanamayan sitoloji (AUS/FLUS, FN, SUSP)**	o
[A16]	İİAB örneklerinde moleküler testler için prensipler nelerdir?*	R13, R14
[A17]	AUS/FLUS Sitolojisi**	R15**
[A18]	Folliküler Neoplazi/Folliküler Neoplazi şüpheli Sitoloji **	R16**
[A19]	Malignite şüpheli Sitoloji (SUSP)**	R17**
[A20]	İİAB sitolojisi tanımlanamayan vakalarda (AUS/FLUS, FN, SUSP) malign ve benign hastalık tetkikinde FDG-PET incelemesinin faydası nedir?*	R18*
[A21]	Sitolojisi belirsiz tiroid nodüllerinde uygun operasyon hangisidir?*	R19-20**
[A24]	Benign İİAB sitolojili nodüllerin takibi için neriler**	R23A-C**
[A25]	İki defa benign İİAB sitoloji sonucu olan nodüllerde takip için neriler*	R23D*
[A26]	İİAB kriterlerini doldurmayan nodüllerin takibi*	R24*
[B5]	Boyun Görüntülemesi-BT/MR/PET**	R33**
[B7]	Folliküler hücreli maligniteler açısından tanısal biopsi için operatif yaklaşım**	R35**
[B10]	Ses ve paratiroid konularındaki uygun perioperatif yaklaşım nedir?*	o
[B11]	Preoperatif iletişim*	R39*
[B12]	Preoperatif ses değerlendirilmesi*	R40-41*, T9*
[B13]	İntraoperatif Ses ve Paratiroid Yönetimi *	R42-43*
[B14]	Postoperatif Ses Bakımı*	R44-45*
[B15]	Tiroidektomi rneklerinin histopatolojik değerlendirmesinin temel prensipleri nedir?*	R46*
[B19]	Persistan/reküren hastalık riskini belirlemek için nasıl bir sınıflandırma sistemi kullanılmalıdır?***	R48**, T11*, T12**
[B20]	PTK risk belirlenmesinde özgün kliniko-patolojik özelliklerin potansiyel etkisi*	o
[B21]	PTK hastalarında nüks riski belirlenmesinde BRAF V600E ve diğer mutasyonların potansiyel etkisi*	o
[B22]	Risk belirlenmesinde post-operatif serum Tg düzeylerinin potansiyel etkisi*	o
[B23]	2009 ATA İnisyal Risk Değerlendirme Sistemi için önerilen modifikasyonlar*	T12**
[B24]	Riskın devamı olarak nüks riski*	F4*
[B25]	Başlangıç aşamasındaki risk değerlendirmesi zamanla nasıl modifiye edilmektedir?*	R49
[B26]	Tedavi cevabı ve klinik anlamını sınıflamada önerilen terminoloji*	o
[B27]	Mkemmell yanıt: Başlangıç tedavisi sonrası klinik, biyokimyasal, yapısal hastalık kanıtı yok (remisyon, hastalık kanıtı yok)*	T13*
[B28]	Biyokimyasal tam olmayan yanıt: lokalize edilebilir hastalık yokluğunda anormal tiroglobulin değerleri*	T13*
[B29]	Yapısal tam olmayan yanıt: persistan ya da yeni tanımlanmış bölgesel ya da uzak metastaz*	T13*
[B30]	Belirsiz yanıt: Benign ya da malign olarak sınıflandırılmayan biyokimyasal ya da yapısal bulgular (Kabul edilir yanıt)*	T13*
[B31]	Risk sınıflamalarının hastalığın izlemi ve tedavi yönetim kararlarında bir yol gösterici olarak kullanılması*	o
[B37]	Terapötik RAI kararında moleküler belirteçlerin rolü nedir?*	R52*
[B40]	Ablasyon tedavisi ya da adjuvant tedavide hangi I ¹³¹ aktivite düzeyi kullanılmalıdır?*	R55-56**
[C4]	İlk tedaviden sonra hastaların takibi için uygun yöntemler nelerdir?	o
[C5]	DTK takibinde serum Tg lmnn rolü nedir?*	R62-63**
[C13]	BT ve MRI görüntüleme*	R69*
[C14]	Hastalığın uzun dönem takibinde ve terapötik yönetim kararlarında devam eden risk belirleme sisteminin (tedaviye yanıt) gösterilmesi*	o

Tablo 1. ATA 2015 kılavuzunda 2009 kılavuzuna göre olan yenilikler ve değişiklikler (devamı)

Konum Anahtarı	Bölümler ve Altbölümler	Madde
[C15]	DTK'nin uzun dönem takibinde tiroid hormon tedavisi esnasında TSH supresyonunun rolü nedir?***	R70**, T15*
[C20]	Ethanol Enjeksiyonu*	o
[C21]	Radyofrekans veya Lazer Ablasyon*	o
[C22]	Diğer tedavi seçenekleri*	o
[C25]	Bölgesel ya da metastatik hastalık için I ¹³¹ aktivitesi**	R73**
[C36]	Radyoiyot-refrakter DTK nasıl tanımlanır?*	R91* o
[C37]	Metastatik tiroid kanseri olan hangi hastalar ilave tedaviye gerek olmadan takip edilebilir?*	R92*
[C38]	İlerlemiş tiroid kanserinde yönlendirilmiş tedavinin rolü nedir?***	R93**
[C40]	Klinik denemeler kimlerde düşünülmelidir?*	R95*
[C41]	Metastatik DTK tedavisinde sistemik tedavinin (kinaz inhibitörleri, konvansiyonel kemoterapi, bisfosfonatlar) rolü nedir?***	o
[C42]	Kinaz İnhibitörleri*	R96*, T16*
[C43]	İlk basamak kinaz inhibitör tedavisi başarısız olan hastalar*	R97*
[C44]	Kinaz inhibitör tedavisi ile ortaya çıkan toksisitenin yönetimi*	R98*, T17*
[C45]	Diğer yeni ajanlar*	R99
[C46]	Sitotoksik Kemoterapi	R100
[C47]	Kemiğe yönelik Ajanlar**	R101**

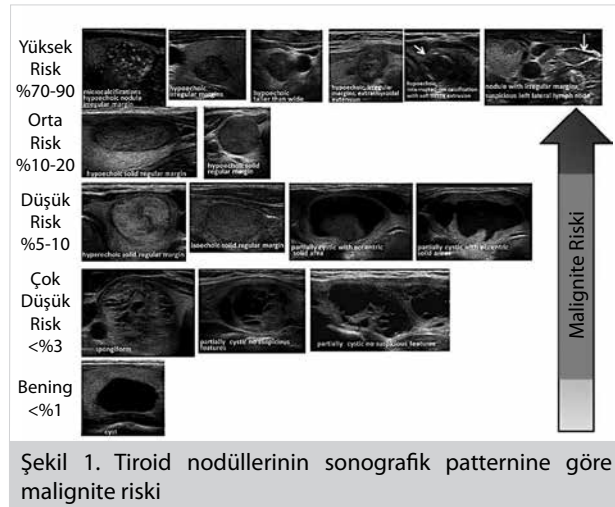
* Yeni bölümler/öneriler
** 2009 kılavuzu ile karşılaştırıldığında değişen bölümler/öneriler

Tablo 2. Tanısal testler için ATA değerlendirme sisteminin yorumlanması

Öneri	Tanısal bilgilerin doğruluğuna karşı testin riskleri ve yükü	Etkileri
Güçlü öneri	Test sonucu, testin risklerine göre açıkça baskındır.	<p>Hasta: Faydaları riskine/yüküne göre fazla olan doğru test olması durumunda tanı için tercih edilen test olmalıdır (uygun danışmanlıkla) ve tercih edilmediğinde hasta konuyu tartışmaya açabilir. Tersi şekilde, testin riskleri/yükü ağır basıyorsa testin istenmesini beklememelidir.</p> <p>Klinisyen: Faydaları riskine/yüküne göre fazla olan doğru test olması durumunda hastalara önerilen test olmalıdır (sağlanan danışmanlıkla). Danışmanlıkta hem beklenen fayda, riskler ve belirsizlikler (uygulanabilirliği gibi), hem de test sonucunun etkileri açıklanmalıdır. Tersi şekilde, testin riskleri/yükü ağır basıyorsa test önerilmez veya öneriliyorsa klinik gerekçeleri açıklanmalıdır.</p> <p>Sigorta: Faydaları riskine/yüküne göre fazla olan doğru test olması durumunda testin yapılmasının sağlanması kabul edilebilir. Tersi şekilde, testin riskleri/yükü ağır basıyorsa testin kullanımı için bazı kısıtlamaların dikkate alınması gerekir.</p>
Zayıf öneri	Test sonucu, testin riskleri ile yakın denge içindedir.	<p>Hasta: Test için ayrıntılı bilgi istenmesi önerilir, ancak bazen hastalar tarafından ciddi ayrıntılar istenmeyebilir –karar bireysel koşullara (örn: hastalığın riskleri, komorbidite veya diğer), uygulama ortamına, fizibilite şartlarına ve diğer mevcut seçeneklerin göz önünde bulundurulmasına bağlıdır .</p> <p>Klinisyen: Uygun olan farklı hastalara farklı seçenekler sunulmalıdır ve testin düşünülmesi halinde hem beklenen fayda, riskler ve belirsizlikler (uygulanabilirliği gibi), hem de test sonucunun etkileri hakkında hasta bilgilendirilmelidir. Testin tartışması hastanın değerleri, tercihleri, fizibilite ve diğer özel durumları içermelidir. Danışmanlık sırasında testin neden faydalı olacağı/olmayacağını anlatmak karar alma sürecinde çok değerli olabilir.</p> <p>Sigorta: Testin değerlendirilmesinde tartışma ve paydaşların katılımı gereklidir.</p>
Öneri yok	Test sonucu ile risk ilişkisi belirlenemez	Elde kanıt dayalı tıp verileri olmadığı için testle ilgili karar belirtilemez.

Tablo 3. Tanısal testler için kanıt gücüne dayalı öneriler

Öneri ve Kanıt Kalitesi	Destekleyen Kanıtın Metodolojik Kalitesi	Yorumlama
Güçlü öneri, Yüksek düzey kanıt	Bir veya daha fazla sayıda iyi planlanmış non-randomize klinik çalışmalar (gözlemsel-kesitsel veya kohort) veya sistemik derlemeler/meta-analizler (iç geçerlilik veya dış genellemede şüphe olmaksızın)	Hastalarda çekincesiz tercih edilebilecek testtir
Güçlü öneri, Orta düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede küçük şüphelere neden olan, bir veya daha fazla sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar (kesitsel veya kohort)	Hastalardada çekincesiz tercih edilebilecek testtir
Güçlü öneri, Düşük düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede ciddi şüphelere neden olan, önemli sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar	Çoğu hastada tercih edilebilir ancak daha kaliteli kanıtlarla kullanımı değişebilir
Zayıf öneri, Yüksek düzey kanıt	Bir veya daha fazla sayıda iyi planlanmış non-randomize klinik çalışmalar (gözlemsel-kesitsel veya kohort) veya sistemik derlemeler/meta-analizler (iç geçerlilik veya dış genellemede şüphe olmaksızın)	Hasta ve ortam koşullarına göre testin planlanması ciddi şekilde düşünülmelidir
Zayıf öneri, Orta düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede küçük şüphelere neden olan, bir veya daha fazla sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar (kesitsel veya kohort)	Hasta bireysel olarak değerlendirilmeli ve ortam koşullarına göre testin planlanması ciddi şekilde düşünülmelidir
Zayıf öneri, Düşük düzey kanıt	İç geçerlilik veya dış genellemede ciddi şüphelere neden olan, önemli sınırlamalar barındıran non-randomize klinik çalışmalar	Alternatif seçenekler aynı şekilde düşünülebilir
Yetersiz kanıt	Düşük kalitede, çelişkili, eksik (bitmemiş çalışmalar gibi) veya hedef klinik kitle için genellebilir olmayan, gerçek etkileri belirsiz olan çalışmalar	Öneri için yetersiz kanıt



Kılavuzdaki Değişiklikler ve Yenilikler

Kılavuzun başlangıcında düzenli bir algoritma izlenmiş olup öncelikle tarama programları hakkında; sonrasında saptanmış nodüllere yönelik önerilerde bulunulmuştur. Bunu ameliyat yaklaşımları, malignite hastalarındaki takipler ve diğer tedavi modaliteleri ile ilgili öneriler takip etmektedir.

Tarama Önerileri

Kılavuzdaki ilk yeni öneri olarak *ailesel folliküler hücreli diferansiyel tiroid kanserli (DTK) kişilerde kanser taramasının rolü* tartışılmıştır (Öneri 1).

ÖNERİ 1

Ailesel folliküler hücreli diferansiyel tiroid kanserli kişilerin taraması tiroid kanserinin erken tanınmasını sağlayabilir, ancak ultrason taramasının önerilmesi veya önerilmemesi hakkında görüş bildirilemez, çünkü morbidite ve mortaliteyi azaltacağı yönünde kanıt bulunmamaktadır (Öneri yok, yetersiz kanıt).

Charks, Capezzone ve ark. ile Richards'ın çalışmalarını dayanak göstererek ailevi DTK bulunan hastalardan rutin sağlık hizmeti-

nin bir parçası olarak çok dikkatli bir anamnez alınması ve detaylı boyun muayeneleri önerilmektedir.

İkinci yeni öneri *¹⁸FDG-PET taramaları* hakkındadır. Yeni tespit edilmiş tiroid nodülü veya tiroid hastalarının değerlendirilmesinde ¹⁸FDG-PET önerilmemektedir. Fakat hem malign hem de malign olmayan hastaların değerlendirilmesinde ¹⁸FDG-PET artan sıklıkta kullanılmaktadır. İnsidental olarak saptanan tiroitte FDG-PET tutulumunun fokal veya diffüz ayrımı önemlidir (Öneri 5).

ÖNERİ 5

A) Sonografik olarak doğrulanmış bir tiroid nodülünde fokal FDG-PET tutulumu artmış tiroid kanser riskinin göstergesidir ve >1 cm nodüllerde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) önerilir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

B) Kronik lenfositik tiroiditin klinik ve sonografik kanıtlarıyla beraber diffüz FDG-PET tutulumu olması halinde ileri görüntüleme ve İİAB'ye gerek yoktur (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

Tiroid Nodüllerine Yaklaşım

Tiroid nodüllerinde genel yaklaşımda ise temel algoritma aynı kalmış olup, insidental olarak nodül saptanan her hastada öncelikle TSH ölçümü, TSH'nin normalin altında olması halinde sintigrafi önerilmektedir. TSH normal veya normalden yüksek ise sintigrafi önerilmez. Bununla birlikte ilk değerlendirmede tiroglobulin ölçümü de önerilmemektedir. Kalsitonin konusunda ne lehte ne de aleyhte öneri vardır. Bilinen veya şüpheli tüm tiroid nodüllerinde tiroid ve servikal lenf nodlarına yönelik ultrasonografik değerlendirme yapılmalı, sonuca göre gerekli olgularda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) planlanmalıdır. Bu noktada kılavuzdaki *sonografik özelliklere dayanarak İİAB için öneriler* kısmında değişiklikler göze çarpmaktadır (Öneri 8).

ÖNERİ 8

Tiroid nodüllerine İİAB şu durumlarda önerilir (Şekil 1, Tablo 4):

A) *Güçlü şüphe uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı >1 cm nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)*

Tablo 4. Sonografik özellikler, tahmini malignite riski ve İİAB önerileri

Sonografik pattern	US özellikleri	Tahmini malignite riski	Biyopsi için önerilen çap
Yüksek risk	Solid hipoeoik nodül veya solid hipoeoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltrative, mikrobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoeoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevresel kalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1 cm
Orta risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoeoik solid nodüller	%10-20	>1 cm
Düşük risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	%5-10	>1,5 cm
Çok düşük risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller	<%3	>2 cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlem de makul bir seçenektir
Benign	Pür kistik nodüller (Solid komponent yok)	<%1	Biyopsi gereksiz*

*Kist aspirasyonu, semptomlara yönelik veya kozmetik amaçlı planlanabilir.

B) Orta düzeyde şüpheli uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı >1 cm nodüller (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt)

C) Düşük düzeyde şüpheli uyandıran sonografik görünüme sahip en geniş çapı >1.5 cm nodüller (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt)

Şu durumda İİAB önerilebilir (Şekil 1, Tablo 4):

D) Çok düşük düzeyde şüpheli uyandıran sonografik görünüme sahip (Örn: spongioform) >2 cm (Zayıf öneri, orta düzey kanıt)

Şu durumlarda tanısal amaçlı İİAB yapılması gerekli değildir (Şekil 1, Tablo 4):

E) Yukarıdaki kriterleri taşımayan nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

F) Saf kistik nodüller (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

Kılavuz için ele alınan birçok çalışmada birbiriyle uyumlu şekilde ultrasonografi (US) incelemesindeki birçok özelliğin, özellikle papiller tiroid kanseri (PTK) olmak üzere, tiroid kanseriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mikrokalsifikasyon varlığı, nodül hipoeoitenitesi, düzensiz infiltratif veya multilobüle sınırlar ve transvers kesitte uzunlamasına görünüm tiroid kanseri için riskli özellikler arasında yer almaktadır. Tiroid kanseri için özgüllüğü en yüksek olan US bulgusu (medyan > %90) mikrokalsifikasyon varlığı, düzensiz sınır ve transvers kesitte uzunlamasına görünüm olmakla birlikte her bir özellik için duyarlılık anlamlı düzeyde düşüktür. Benign nodüllerin %55 kadarı tiroid parankimiyle kıyaslandığında hipoeoik olarak bulunduğu için hipoeoitenite özgüllüğü daha düşük bir parametredir. Çok değişkenli analizler, mikrobüle sınırı olan veya mikrokalsifikasyon içeren nodüllerde malignite olasılığının bu özellikleri göstermeyen hipoeoik nodüllerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Nodül içeriğindeki mikrokalsifikasyonlarla kombine makrokalsifikasyonlar, yalnızca mikrokalsifikasyon gösteren nodüllerle aynı malignite riskini taşır. Ancak, tek başına intranodüler makrokalsifikasyon varlığı tiroid kanseriyle tutarlı bir şekilde ilişkilendirilememektedir. Öte yandan, bölünmüş periferik kalsifikasyonlarla birlikte kalsifikasyon çevresinde yumuşak doku halkası içeren nodüller büyük olasılıkla malignindir ve bölünmüş/bozulmuş kalsifikasyon alanları tümör invazyonunun göstergesi olabilir.

Ultrasonografik olarak folliküler tiroid kanserleri (FTK), PTK'dan farklı olarak intranodüler damarlanma artışı (bunun PTK'da ba-

ğimsız prediktif değer taşımadığı gösterilmiştir), daha izo/hiperekoik olma, non-kalsifiye, yuvarlak (transvers boyutu anteroposterior boyuttan daha büyük) olma ve daha düzenli sınırlara sahip olma eğilimindedir.

İto ve ark.'nın gerçekleştirdikleri çalışmaya istinaden 'yüksek düzeyde şüpheli' içeren ancak sonografik olarak <1 cm şüpheli bir tiroid nodülünde tiroid dışı yayılım ve lenf nodu tutulumu yoksa hemen İİAB yapmak yerine, nodül ve lenf nodlarının yakın sonografik takibi tercih edilebileceği bildirilmiş. Hasta yaşı ve tercihi de bu kararı şekillendirebilir.

Tiroid nodülü tespit edildiğinde, ön servikal lenf nodlarının (servikal ve bilateral) sonografik incelemesi yapılmalıdır. Eğer US'da şüpheli bir lenf nodu saptanırsa bu lenf noduna İİAB yapılmalı ve gerekli ise wash-out tekniği ile tiroglobulin ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca böyle bir durumda sonografik özellikleri primer tümöre işaret edebileceği düşünülen <1 cm nodüllere de US altında İİAB yapılmalıdır.

Elastografi için kılavuzda, non-invaziv yollarla kanser riskinin değerlendirilmesinde umut verici bir yöntem olarak belirtilmekle birlikte, performansın kişiye ve hastaya göre değişken olması nedeniyle henüz rutin kullanımda yerinin olmadığı belirtilmektedir.

İİAB Sitopatolojisi İçin Öneriler

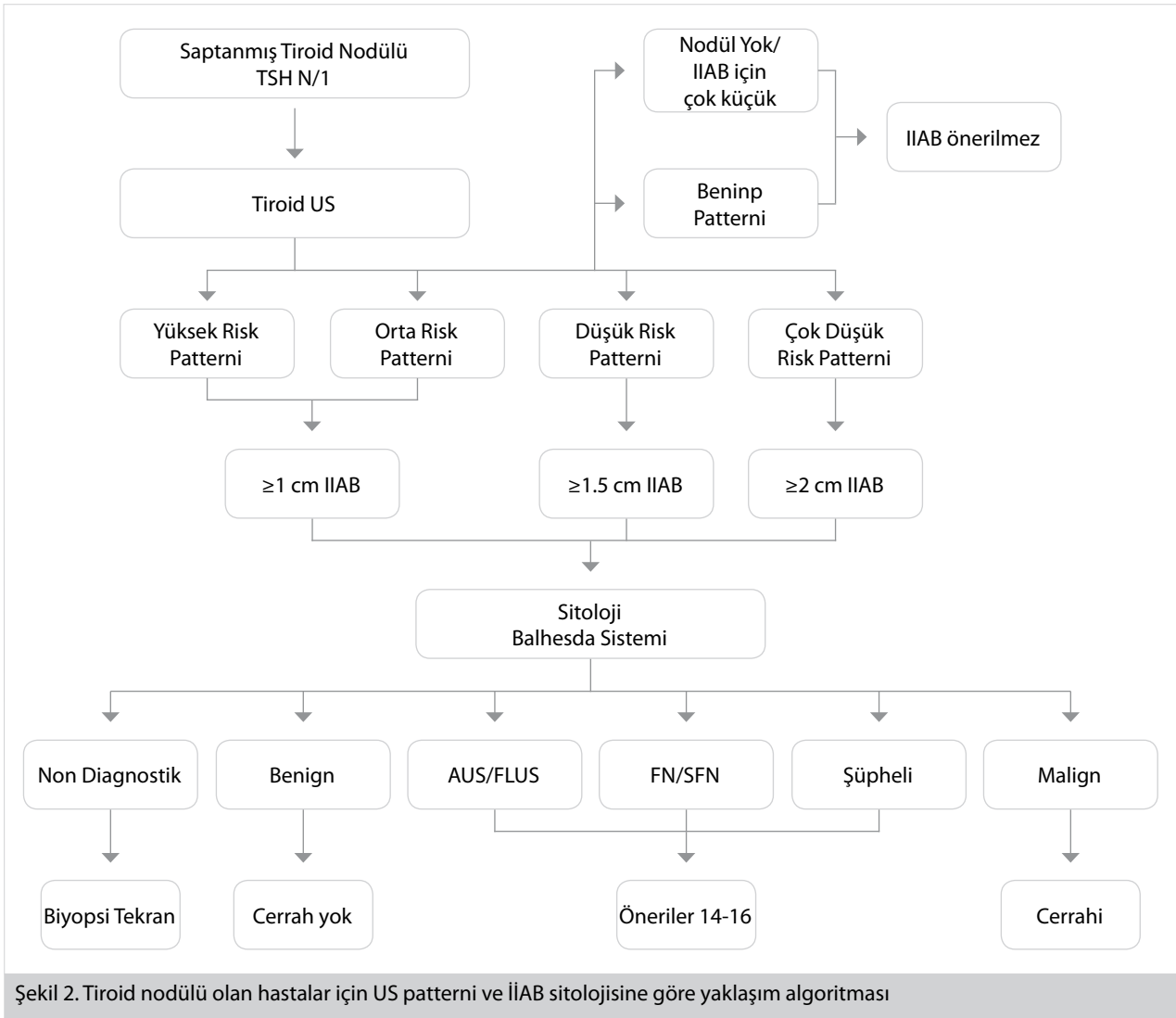
Ultrasonografik değerlendirmeden sonra tanıda diğer önemli bir basamak olan İİAB'de sitopatolojinin raporlanmasında Bethesda Tanı Sınıflaması'na göre yapılması gerektiği güçlü öneri (orta düzey kanıt) olarak sunulmaktadır (Öneri 9). Bethesda Sistemine göre 6 tanısal kategori bulunmakta ve literatür taramaları ve uzman görüşleri göz önüne alınarak her kategori için ön görülen bir kanser riski bulunmaktadır (Şekil 2, Tablo 5). Bu kategoriler:

i) Tanısal olmayan, yetersiz;

ii) Benign;

iii) Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon (AUS/FLUS);

iv) Folliküler neoplazi/folliküler neoplazi şüphesi(FN) (bu katego-



Tablo 5. Tiroid sitopatolojisi raporunda Bethesda sınıflaması: Tanısal kategoriler ve malignite riski

Tanısal Kategori	Bethesda sınıflamasına göre öngörülen malignite riski (%)*	Cerrahi olarak çıkartılan nodüllerin gerçek riski (%; Ortalama)**
Tanısal olmayan / Yetersiz	1-4	20 (9-32)
Benign	0-3	2.5 (1-10)
AUS/FLUS	5-15	14 (6-48)
Foliküler Neoplazi	15-30	25 (14-34)
Malignite Şüphesi	60-75	70 (53-97)
Malign	97-99	99 (94-100)

*Bethesda Sistemi, Ali&Cibas, 2010
** Sekiz çalışmanın meta-analizi, Bongiovanni ve ark.

ri aynı zamanda *Hurtle hücreli neoplazi/Hurtle hücreli neoplazi* şüphesini de içermektedir;
v) *Malignite şüphesi (SUSP)*; ve
vi) *Malign* şeklinde sıralanabilir.

Yapılan çalışmalarda, en yüksek diskordans oranına *AUS/FLUS* ve *malignite şüpheli* olarak değerlendirilen örneklerde rastlan-

mış. Kılavuzda bu örneklerle ilgili olarak moleküler testler için şu iki yeni öneride bulunulmuştur:

ÖNERİ 13

Eğer moleküler testlerin yapılması düşünülüyorsa, hastalar bu testlerin potansiyel yararları ve kısıtlamaları konusunda bilgilendirilmelidir ve bu testlerin uzun dönem klinik anlamlarındaki ve tedavideki yerleriyle ilgili belirsizlikten bahsedilmelidir (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

Hali hazırda tüm belirsiz sitolojili vakalarda kanser tanısı koyduracak veya maligniteyi dışlayacak tek bir optimal moleküler test bulunmamaktadır ve klinik yararı değerlendirecek uzun süreli sonuç verilerine ihtiyaç vardır.

ÖNERİ 14

Eğer klinik amaçla kullanılması planlanıyorsa moleküler testler *CLIA/CAP sertifikalı bir moleküler laboratuvar*da yapılmalıdır (güçlü öneri, düşük düzeyde kanıt).

Bethesda Sistemine göre AUS/FLUS kategorisi, benign değişikliklerden beklenenden daha fazla yapısal ve/veya nükleer atipi içeren hücreler içeren ancak yüksek riskli tanısal kategorilere de sokulmak için yeterli olmayan İİAB örneklerini tanımlar. Bu kategorinin sınırlı oranda kullanılmasının önerilmesine ve beklenen oranın %7 olmasına rağmen, tüm tiroid İİAB örneklerin-

de bu tanının %1-27 arasında rapor edildiği bildirilmektedir. Bu kategori için kılavuzda öneri şu şekildedir:

ÖNERİ 15

(A) AUS/FLUS sitolojili nodüllerde, endişe uyandıran klinik ve sonografik özellikler değerlendirildikten sonra doğrudan cerrahi veya takip kararı vermek yerine ileri incelemeler (örneğin İİAB'nin tekrarlanması veya moleküler testler) tercih edilebilir. Klinik karar verme sürecinde hastanın bilgilendirildikten sonraki tercihi ve fizibilite göz önünde bulundurulmalıdır (Zayıf öneri, orta düzeyde kanıt).

(B) Eğer İİAB tekrarı veya moleküler testler yapılmazsa veya sonuç vermezse, AUS/FLUS sitolojili bir tiroid nodülünde klinik risk faktörleri, sonografik patern ve hasta tercihleri de göz önünde tutularak takip veya tanısız cerrahi eksizyon tercih edilebilir (Güçlü öneri, zayıf düzeyde kanıt).

Çoğu vakada İİAB'nin tekrarlanması çok daha kesin bir sitolojik sonuç vermektedir, ancak nodüllerin %10-30'u tekrar AUS/FLUS tanısı almaktadır. Kılavuzda, ayrıca kor-ig-ne biyopsinin İİAB tekrarından daha yararlı olduğunu iddia edenler olmakla beraber bunun morbiditesinin daha yüksek olduğu vurgulanmakta. Dolayısıyla bu uygulamanın rutine girmesi daha detaylı araştırmalar gerektirmektedir.

Sitoloji raporuna göre *Foliküler Neoplazi/Foliküler Neoplazi Şüpheli Sitoloji*, (i) Hücrelerin yoğunlaşması/bir araya gelmesi ve/veya mikrofolikül formasyonu ile karakterize değişmiş bir yapısal patern gösteren ve papiller karsinomun nükleer özelliklerini taşımayan foliküler hücrelerden oluşması ya da (ii) neredeyse yalnızca onkositik (Hurthle) hücrelerden oluşması şeklinde tanımlanır. Kılavuzda bu kategori için yorum öneri 16'da sunulmaktadır.

ÖNERİ 16

(A) FN/SFN olan nodüllerin yönetiminde, tanısız cerrahi eksizyon yapılması uzun zamandır standart yaklaşımdır. Ancak, klinik ve sonografik özellikler göz önünde bulundurulduktan sonra, doğrudan cerrahi ile devam etmek yerine, moleküler testler malignite riski değerlendirmesinde ek veri olarak kullanılabilir. Klinik karar sürecinde hastanın aydınlatılmış tercihi ve fizibilite de göz önünde bulundurulmalıdır (Zayıf öneri, orta düzeyde kanıt).

(B) Eğer moleküler testler yapılmaz ya da sonuç vermezse, FN/SFN tiroid nodülünün çıkarılması ve kesin tanısı için cerrahi eksizyon düşünülebilir (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

Kılavuzda Bethesda Sınıflamasına göre diğer kafa karışıklığı yaratan bir durum olan *Malignite Şüpheli Sitoloji (SUSP)* tam bir sonuca varmak için yeterli olmayan ancak malignite açısından (özellikle PTK) kuvvetli şüphe uyandıran aspiratlar için tanımlanmıştır ve ilgili olarak öneri şu şekildedir:

ÖNERİ 17

(A) Eğer sitoloji sonucu primer karsinom açısından şüpheli olarak rapor edilirse (SUSP) klinik risk faktörleri, sonografik özellikler, hasta seçimi ve mutasyonal testlerin sonuçları göz önünde tutularak cerrahi yaklaşım malign sitolojideki gibi olmalıdır (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

(B) Eğer cerrahi yaklaşımı değiştirmesi bekleniyorsa, SUSP sitolojili nodüllerde klinik ve sonografik özellikler değerlendirildikten sonra BRAF için mutasyon testleri veya mutasyonel marker paneli

taramaları (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ , vb.) yapılması düşünülebilir (Zayıf öneri, orta düzey kanıt).

Son olarak, İİAB sitolojisi tanımlanamayan vakalarda (AUS/FLUS, FN/SFN, SUSP) malign ve benign hastalık tetkikinde ilave bir tanısız fayda tariflenemediği için FDG-PET incelemesi rutin olarak önerilmemektedir (Zayıf öneri, orta düzey kanıt).

Sitolojisi Belirsiz Tiroid Nodüllerinde Operasyon Önerileri

Kılavuzda, AUS/FLUS veya FN/SFN saptanan soliter nodülü olan ve cerrahi girişim planlanan olgular için başlangıçta lobektomi önerilmektedir. Ancak bu yaklaşım, klinik veya sonografik özelliklere, hasta tercihi ve/veya moleküler testlere göre modifiye edilebilir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 19).

Aşağıdaki hastalarda ise artmış malignite riski nedeniyle total tiroidektomi tercih edilebilir:

sitolojik olarak malignite şüphesi nodüller,
karsinom açısından özgün olduğu bilinen mutasyonu pozitifliği,
sonografik açıdan şüpheli nodüller,
>4 cm nodüller,
ailevi tiroid kanseri hikayesi,
adyasyon maruziyeti.

Ayrıca eğer lobektomi sonrası nodül malign olarak tanımlandığında tamamlayıcı tiroidektomi önerilecekse başlangıçta total tiroidektomi planlanabilir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 20A). Sitolojik olarak AUS/FLUS veya FN veya SUSP olarak sınıflandırılan ve BRAFV600E, RET/PTC, PAX8/PPAR γ mutasyonlarının pozitif olduğu bilinen nodüllerde malignite riskinin %95'in üstünde olduğunu hatırlanmalı ve bu nodüllere sitolojik tiroid kanseri ile benzer değerlendirme yapılmalıdır.

Belirsiz nodülü olup bilateral nodüler hastalığı olan hastalarda ise eğer önemli bir tıbbi komorbidite varsa, ilerleyen zamanda kontrateral lobtan yeniden bir operasyon geçirmesi yerine, total veya totale yakın tiroidektomi önerilebilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 20B).

İİAB Sitoloji Sonucu Benign Olan Nodüllerde Takip Önerileri

Benign sitolojik tanıli tiroid nodüllerinin takibi US paternlerine göre yapılan risk sınıflamasına göre değerlendirilmelidir. Buna göre Öneri 23 şöyle şekillenmektedir:

A) Yüksek şüpheli US paterni: 12 ay içerisinde US tekrarı ve US altında İİAB (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

B) Düşük-orta düzeyde şüpheli US paterni: 12-24 ayda US tekrarı. Eğer büyümenin sonografik kanıtları mevcutsa (iki boyutta %20 artış -en az 2 mmlik artış ile- veya hacimde %50'den fazla değişiklik) veya yeni şüpheli nodül görünümü olursa İİAB tekrar edilmeli veya art arda US ile takip edilerek eğer büyüme devam ederse İİAB yapılmalıdır (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

Önceki kılavuzlarda, seri US takiplerine büyümeye devam eden nodüllerde İİAB tekrarı önerilmiştir. Ancak, nodül büyümesinin tanımı görecelidir. Gözlemciler arası yorum farklarından dolayı, Brauer, nodül büyüklüğündeki tekrarlanabilir ve anlamlı en düşük değişikliğin hacimde en az %50 artış olduğunu bildirmiştir. Bu değişiklik nodülün üç boyutunun ikisinde %20'lik artışa denk gelmektedir.

C) Çok düşük şüpheli US paterni (spongioform nodüller dahil): US takibinin yararı ve İİAB tekrarı için nodül büyümesinin bir göstergesi olarak kullanılmasının yararı bilinmemektedir. Eğer US tekrar edilirse en azından 24 aydan fazla ara olmalıdır (Öneri yok, yetersiz kanıt).

İki defa US eşliğinde İİAB sitoloji sonucunun benign gelmesi halinde bu nodül için devam eden malignite riski için US izlemi endikasyonu yoktur (Öneri 23D) (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

İİAB Kriterlerini Doldurmayan Nodüllerin Takibi İçin Öneriler
US'da Öneri 8'de belirtilen kriterleri doldurmadığı için İİAB planlanmayan hastaların takibi yine sonografik özelliklere göre belirlenmelidir (Öneri 24):

A) Yüksek şüpheli US paterni: 6-12 ay içinde US tekrarı (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

B) Düşük-orta şüpheli US paterni: 12-24 ay içinde US tekrarı (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

C) >1 cm olan çok düşük düzeyde şüpheli US paterni olan nodül ve pür kistler: malignite riski için US takibinin yararı ve zaman aralığı bilinmemektedir. Eğer US tekrarlanacaksa en az 24 ay sonra yapılmalıdır (Öneri yok, yetersiz kanıt).

D) <1 cm olan çok düşük düzeyde şüpheli US paterni olan nodül ve pür kistler: Rutin US takibi gerekmez (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

E) Yüksek şüpheli olmayan <5 mm nodüllerde rutin sonografik incelemeye gerek yoktur ve US tekrar edilecekse 24 ay ve sonrasında yapılmalıdır (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

US Dışındaki Boyun Görüntüleme Yöntemleri İçin Öneriler

Tiroid malignitesi saptanmış ve klinik açıdan ilerlemiş hastalık şüphesi bulunan hastalarda (ör: invaziv primer tümör, klinik olarak belirgin çoklu kitlesel lenf nodu tutulumu) US'ye ek olarak iv kontrastlı görüntüleme yöntemlerinin (Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans) preoperatif kullanımı güçlü öneri (düşük düzey kanıt) olarak sunulmaktadır. Ancak preoperatif rutin FDG-PET taraması önerilmez (güçlü öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 33A ve B). Ayrıca ilk operasyonun başında, sindirim sistemi traktus invazyonundan şüphelenilen vakalarda intraluminal yayılım araştırılması amacıyla trakea ve/veya özofagus endoskopisi (US ile veya değil) yararlı olabilir.

Kontrastlı grafilerde kafa karıştırıcı bir nokta olan iyodür, genellikle 4-8 haftada temizlenir, dolayısıyla kontrast maddeden kaynaklanan iyot yükünün takip eden görüntülemelerde veya cerrahi sonrası radyoaktif iyot tedavisinde bir sorun/gecikme oluşturacağı görüşü yersizdir. Ayrıca bu anatomik görüntülemenin getirdiği fayda, çoğunlukla birkaç haftalık gecikmenin vereceği zarara üstün gelmektedir. Eğer şüphe varsa, Padovani ve ark.'nın önerdiği gibi üriner iyodür/kreatinin oranı ölçülebilir.

Foliküler Hücre Kökenli Malignitelere Operasyon Önerileri

Önceki kılavuzlarda - bölgesel veya uzak metastaz kanıtı olsun ya da olmasın >1 cm neredeyse tüm differansiye tiroid kanserlerinde total tiroidektomi primer cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmekteydi (1). Bu görüş bilateral cerrahi yaklaşımın sağ kalımı artıracığı, nüksü azaltacağı, RAI tedavisinin ablasyon amacıyla rutin kullanımına izin vereceği ve takiplerde rekürren/rezidü hastalığın tespitini kolaylaştıracağı ile ilgili retrospektif verilere dayanmaktaydı. Ancak, son zamandaki veriler, düz-

gün seçilen hasta gruplarında, unilateral veya bilateral cerrahi sonrası klinik sonuçların birbirine oldukça yakın bulunduğunu göstermiştir. Bu sebeple yeni kılavuzda Öneri 35'te tümör yayılımına göre şu önerilerde bulunmaktadır:

A) >4 cm tiroid kanseri olan, veya büyük ekstratiroidal yayılımı olan (klinik T4), veya nodlara klinik olarak belirgin metastazı mevcut olan (klinik N1), veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda başlangıçtaki cerrahi girişim, bir kontrendikasyon yoksa, total veya totale yakın tiroidektomi ile birlikte primer tümörün gross çıkarılmasını kapsamalıdır. (Güçlü öneri, orta düzey kanıt)

B) Tiroid kanseri boyutu >1 cm, <4 cm olan; ekstratiroidal yayılımı olmayan hastalarda, lenf nodu metastazının klinik kanıtı olmadığında (cN0), ilk cerrahi yaklaşım bilateral (total veya totale yakın tiroidektomi) olabileceği gibi unilateral bir prosedür (lobektomi) de uygulanabilir. Lobektomi tek başına düşük riskli papiller ve folliküler kanserlerin başlangıç tedavisi için yeterli olabilir ancak tedavi ekibi RAI tedavisi uygulayabilmek, hastalığın karakterine göre takibi kolaylaştırmak için veya hastanın tercihlerinin dikkate alarak total tiroidektomi yapmayı tercih edebilir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

C) <1 cm tiroid kanseri olan, ekstratiroidal yayılımı olmayan ve klinik N0 hastalarda cerrahi yapılacaksa başlangıçtaki cerrahi yaklaşım, eğer ki kontralateral lobun çıkarılması için açık bir endikasyon yoksa lobektomi olmalıdır. Küçük, unifokal, intratiroidal karsinomlarda daha önce baş boyun radyasyon öyküsü, familial tiroid karsinomu, veya klinik olarak tespit edilebilir servikal nod metastazı yoksa tek başına lobektomi yeterli bir tedavidir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

Rekürren Sinir ve Paratiroid Bezleri ile İlgili Perioperatif Yaklaşım Önerileri

Kılavuzda; operasyon öncesinde, cerrahın operasyonun riskleri ile ilgili özellikle sinir ve paratiroid hasarlarını da kapsayacak şekilde hasta ile iletişim kurması, aydınlatılmış onam alması, preoperatif değerlendirmede edindiği bilgileri diğer hekimler ve anestezi personeli ile paylaşması gerektiği yeni bir öneri olarak vurgulanmaktadır (Güçlü öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 39). Operasyon öncesi onam sürecinde geçici veya kalıcı potansiyel sinir hasarı ve klinik karşılığı (ses değişikliği, yutmada zorluk, aspirasyon ve trakeostomi riski), hipoparatiroidi, kanama, yara izi, hastalık rekürrensi, post-operatif ilave tedavi gerekliliği, tiroid hormon ihtiyacı, tiroid fonksiyon test takibi mutlaka konuşulmalı, ve bu konuşma operasyonu yapacak cerrahın bireysel komplikasyon oranlarını da içermelidir.

Tiroid cerrahisi yapılacak olan tüm hastalarda, operasyon öncesi fizik muayenenin bir parçası olarak ses değerlendirmesi mutlaka yapılması ve hastanın sesindeki değişimlerle ilgili şikayetleriyle birlikte hekimin kendi değerlendirmesinin de not edilmesi güçlü öneri (orta düzey kanıt) olarak belirtilmektedir (Öneri 40). Preoperatif ses değerlendirilmesinde hastanın ses anormalliği/değişiklikleri ile ilgili sorulara verdiği subjektif cevaplara ek olarak hekimin objektif değerlendirmesi için Tablo 6'daki kriterler göz önünde bulundurulabilir. Ayrıca Öneri 41'de şu özellikleri taşıyan tüm hastalarda operasyon öncesi laringeal muayene yapılması tavsiye edilir:

A) Preoperatif ses değişiklikleri (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).
B) Servikal veya üst torakal bölgeye cerrahi uygulanmış has-

Tablo 6. Laringeal sinir disfonksiyonu ile ilgili olabilecek preoperatif faktörler

Hikaye: Ses anomali, disfaji, hava yolu semptomları, hemoptizi, ağrı, hızlı progresyon

Fizik muayene: Larinks veya trakeayı tutmuş geniş, sert kitle

Görüntüleme: Tiroid lobunun arkasında uzanan kitle ve/veya trakeoözofageal infiltrasyon, veya RLN ya da vagus siniri boyunca büyük lenfadenopati

talar (rekürren laringeal sinir ve vagus sinirleri açısından risk oluşturduğundan) (güçlü öneri, orta düzey kanıt).

C) Posterior ekstratiroidal yayılımı olan veya yaygın santral lenf nodu metastazı olan tiroid kanseri hastaları (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

Rekürren Sinir ve Paratiroid Bezleri ile İlgili İntraoperatif Yaklaşım Önerileri

İntraoperatif olarak tüm vakalarda rekürren sinirin açığa çıkarılması, ayrıca üst pol disseksiyonu sırasında süperior laringeal sinirin eksternal dalının korunması için gerekli önlemlerin alınması güçlü öneri (orta düzey kanıt) olarak tavsiye edilir. Bununla birlikte intraoperatif sinir stimülasyonu (monitörize edilerek veya edilmeden) zayıf öneri (düşük düzey kanıt) şeklinde kılavuzdaki yerini almıştır (Öneri 42 A ve B).

Tiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezleri ve damarları korunması gerektiği tabii olarak güçlü öneri (yüksek düzey kanıt) olarak yerini almıştır (Öneri 43). Eğer paratiroid bez(ler)i lokalize edilemezse, cerrah tiroid kapsülü üstünde diseke ederek a. thyroidea inferior'u tiroide çok yakın bir yerden bağlamalıdır. Eğer paratiroid bezleri yanlışlıkla veya kaçınılmaz şekilde çıkarılırsa (ör: intratiroidal yerleşimli ise veya santral lenf nodu disseksiyonu esnasında çıkarılması gerekiyorsa) veya devaskülarize edilirse, paratiroid bezlerinde kanserli doku olmadığı kontrol edilerek strap veya sternoklaidomastoid kas içine transplante edilmelidir.

Postoperatif Ses Bakımı ile İlgili Öneriler

Hastanın sesi cerrahi sonrası değerlendirilmeli ve hastanın subjektif yorumu ile hekimin objektif değerlendirmesi not edilmelidir. Operasyon sırasındaki önemli bulgular ile postoperatif takibi detayları cerrah tarafından hastaya ve postoperatif dönemde hastanın bakımı için önemi olan diğer hekimlere anlatılmalıdır (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 45).

Tiroidektomi Örneklerinin Histopatolojik Değerlendirmesinin Temel Prensipleri

Kılavuzda rezeksiyon materyallerinin patolojik incelemesi ile ilgili yeni olarak öneri 46 sunulmuştur.

ÖNERİ 46

A) AJCC/UICC tiroid kanser evrelemesindeki temel tümör özelliklerine ek olarak (rezeksiyon sınırlarının durumunu da içeren), patoloji raporlarında vasküler invazyonun varlığı, invaze olmuş damar sayısı, incelenen ve tümör içeren lenf nodlarının sayısı, lenf nodundaki en büyük metastatik odağın boyutu, metastatik tümörün ekstranodal yayılımının varlığı veya yokluğu gibi risk değerlendirmesinde yararlı olacak ekstra bilgiler dahil edilmelidir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

B) Histopatolojik değerlendirmede tiroid kanser varyantlarının olumsuz (örn: PTK'nin tall cell, kolumnar hücreli, hobnail cell var-

yanlırları, yaygın invaziv FTK, az diferansiye karsinom) ve olumlu (örn: invazyon içermeyen enkapsüle folliküler variant, minimal invaziv FTK) özellikleri tanımlanmalı ve rapor edilmelidir (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

C) Ailevi sendromlarla ilişkili histopatolojik varyantlar (papiller karsinomun kribriiform-morular varyantı, familial adenomatöz polipozis ile, PTEN-hamartamatöz tümör sendromu folliküler karsinom ile ilişkilendirilir) histopatolojik inceleme sırasında değerlendirilerek rapor edilmelidir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

Tiroidektomi ve lobektomi örneklerinde her bir nodül için ayrı bir tanı belirtilmekle birlikte, patoloji raporu AJCC/UICC TNM evrelenmesi için gerekli karakteristik özellikleri (tümör büyüklüğü, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazının varlığı) içermelidir. Ekstratiroidal yayılım tümörün tiroid kapsülünden geçerek çevre dokulara yayılımını tanımlar. Alt kategorileri şunlardır: *minimal*: tiroid çevresindeki yumuşak doku ve sternotiroid kas invazyonu (T3 tümörler), *yaygın*: subkutan yumuşak doku, larinks, trakea, özofagus, rekürren laryngeal sinir invazyonu (T4a tümörler).

Patoloji raporuna lenf nodundaki en geniş metastatik odağın boyutu, ekstranodal tümör yayılımının varlığı veya yokluğu ve incelenmiş ve tümör içeren lenf nodu sayısı dahil edilmelidir.

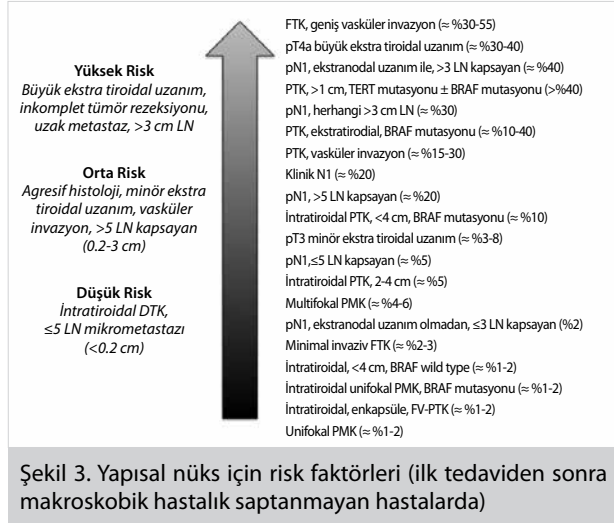
Ek olarak, vasküler invazyonun varlığı olumsuz bir prognostik faktördür, değerlendirilmeli ve raporlanmalıdır. Özellikle folliküler karsinomda çoklu kan damarı tutulumu (4 veya üzeri) kötü prognozla ilişkilidir. Dolayısıyla, invaze olmuş kan damarı sayısı patoloji raporunda belirtilmelidir.

Papiller karsinomun ondan fazla mikroskopik varyantı bildirilmiştir. Bazıları daha agresif, bazıları ise daha yavaş seyirle karakterizedir ve risk sınıflamasına katkıda bulunur. Daha olumsuz sonuçlarla karakterize varyantlar *tall cell*, *kolumnar hücreli* ve *hobnail cell* varyantlarıdır. Papiller karsinomun enkapsüle folliküler varyantı ise, özellikle kapsüler ve vasküler invazyon yoksa, düşük nüks riski ile ilişkilidir. Benzer şekilde, vasküler invazyon olmadan yalnızca kapsüler invazyon ile ortaya çıkan folliküler tiroid kanserlerinde klinik sonuçlar çok iyidir.

Persistan/Rekürren Hastalık Riskini Belirlemek İçin Öneriler

ATA 2009 kılavuzunda sunulan risk sınıflama sistemi, hastalığın nüks/persistans riskini tahmin etmekteki yararı nedeniyle tiroidektomi ile tedavi edilmiş DTK hastalarına güçlü öneri (orta düzey kanıt) olarak tavsiye edilmektedir. 2015 kılavuzunda bu sistem modifiye edilmiş ve ilave prognostik veriler (lenf nodu tutulumunun yaygınlığı, mutasyon durumu, ve/veya FTK'de vasküler invazyon derecesi) eklenmiştir (Şekil 3) (Tablo 7). Ancak bu faktörlerin 2009 ATA İnisyal Risk Sınıflama Sistemine eklenmesinin faydaları tam olarak ortaya konmuş değildir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt). Ayrıca *BRAF*, veya *TERT* gibi diğer optansiyel mutasyonlar, mutasyonunun bilinmesinin kliniko-patolojik evreleme sistemine çok küçük bir prognostik katkı sağladığından, DTK'nin ilk post operatif risk sınıflamasında rutin olarak önerilmemektedir (Zayıf öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 48A-C). Kılavuzdaki modifikasyonlar bağımsız risk faktörlerinin etkisini belirten mevcut literatür verilerine dayanarak belirlenmiş olsa da risk değerlendirmesindeki etkilerinin önemi tespit etmek için ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

Ayrıca, takipler esnasında başlangıçtaki risk değerlendirmesi sürekli modifiye edilmelidir, çünkü nüks riski ve hastalığa öz-



Şekil 3. Yapısal nüks için risk faktörleri (ilk tedaviden sonra makroskopik hastalık saptanmayan hastalarda)

gün mortalite, hastalığın klinik gidişatına ve tedaviye yanıtı bağli olarak zamanla değişebilir (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 49). Evreleme sistemleri, hastaların nüks riski ve hastalığa özgün mortalitesini belirlemede önemli bilgiler verse de, yalnızca o dönemde mevcut veriler ışığında statik bir bilgi sunar. Örneğin, ATA düşük risk grubundaki bir hastada takipler esnasında rekürren hastalık açısından oldukça şüpheli bir servikal lenfadenopati ve bunla ilişkili yükselen Tg değerleri tespit edildiğinde yüksek nüks riskinin göstergesi olan klinik veriler mevcut olmasına rağmen hasta hala ATA düşük risk grubunda değerlendirilmektedir. Aksine, yüksek risk grubundaki bir hasta ise uygun takipler sonrası 30 yıl sonunda bile hastalık belirtisi göstermemiş olmasına ve başlangıçtaki değerlendirmeye göre nüks riski oldukça azalmış olmasına rağmen yüksek risk grubunda değerlendirilecektir. Dolayısıyla, başlangıçtaki değerlendirme sistemleri terapötik ve tanısız takip stratejilerini belirlemede yol gösterici olsa da devam eden hasta yönetim sürecinde hastanın gerçek zamanlı olarak tedaviye yanıtını kapsayan dinamik bir risk belirleme sistemi gereklidir. Bu konudaki yaklaşımlardan biri, başlangıçtaki evreleme sisteminin belirlediği riskleri kullanarak başlangıçtaki yaklaşım önerilerini belirlemek ve takip esnasında bu tedaviye cevabı değerlendirerek yeni verileri mevcut değerlendirmelerle birleştirerek sürekliliği sağlamak şeklinde olmuştur. Uzun dönem sonuç tahminlerinin, zamanla edinilen yeni verileri içine adapte eden sistemlerde daha güvenilir olduğu görülmektedir.

Tedavi Cevabı ve Klinik Anlamını Sınıflamada Önerilen Terminoloji

Aşağıda belirtilen 4 adet tedaviye yanıt kategorisinin tanımı ve doğrulaması Tuttle ve ark. tarafından yapılmış ve Vaisman ve ark. tarafından modifiye edilmiştir. Önceleri, en iyi klinik karşılığın ilk 2 yıllık takip döneminde olduğu düşünülse de, günümüzde takibin herhangi bir döneminde kullanılmaktadır.

Mükemmel yanıt: Klinik, biyokimyasal ya da yapısal hastalık kanıtı mevcut değil

Biyokimyasal tam olmayan yanıt: Lokalize edilebilir hastalık mevcut değilken anormal Tg ya da artan anti-Tg antikor düzeyleri

Tablo 7. Önerilen modifikasyonlarla beraber ATA 2009 risk sınıflama sistemi

ATA	Düşük Risk
	Şunlarla beraber olan PTK: <ul style="list-style-type: none">Lokal veya uzak metastaz yokMakroskopik tümörün tamamı çıkartılmışÇevre doku ve yapılarına tümör invazyon yokAgresif tümör histolojisi yok (uzun hücreli, hobnoil varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)I¹³¹ verilmiş ise tedavi sonrası taramada tiroid yatağı dışında tutulum yokVasküler invazyon yok*Klinik olarak N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı <0,2 cm)*
	İntratiroidal, enkapsüle folliküler varyant papiller tiroid kanseri*
	İntratiroidal, iyi differansiyeli folliküler tiroid kanseri, kapsüler invazyonlu ve vasküler invazyon olmaksızın veya minimal vasküler invazyon ile (<4 odak)*
	İntratiroidal papiller mikrokarsinom, tek veya multifokal, V600E BRAF mutasyonu (biliniyorsa)*
ATA	Orta Risk
	Peritiroidal yumuşak dokulara mikroskopik tümör invazyonu Vasküler invazyon olan PTK
	I ¹³¹ tedavisi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında tiroid yatağı dışında boyunda tutulum
	Agresif tümör histolojisi (uzun hücreli, hobnoil varyant, kolumnar hücreli karsinom gibi)
	Klinik olarak N1 veya en büyük çapı <3cm olan >5 patolojik N1*
	İntiroidal papiller tiroid kanseri, primer tümör 1-4cm, V600E BRAF mutasyonu (biliniyorsa)*
	Multifokal papiller mikrokarsinom, tiroid dışına yayılım ve V600E BRAF mutasyonu (biliniyorsa)*
ATA	Yüksek Risk
	Peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik tümör invazyonu (geniş ekstratiroidal yayılım)
	Inkomplet tümör rezeksiyonu
	Uzak metastaz
	Uzak metastaz düşündürülen, postoperatif serum TG yüksekliği
	Herhangi birinde en büyük çapı >3 cm olan patolojik N1 metastatik lenf nodu*
	Yaygın vasküler invazyon gösteren folliküler tiroid kanseri (>4 odak)*

* ATA 2009'da yer alamayan ve önerilen modifikasyonlar

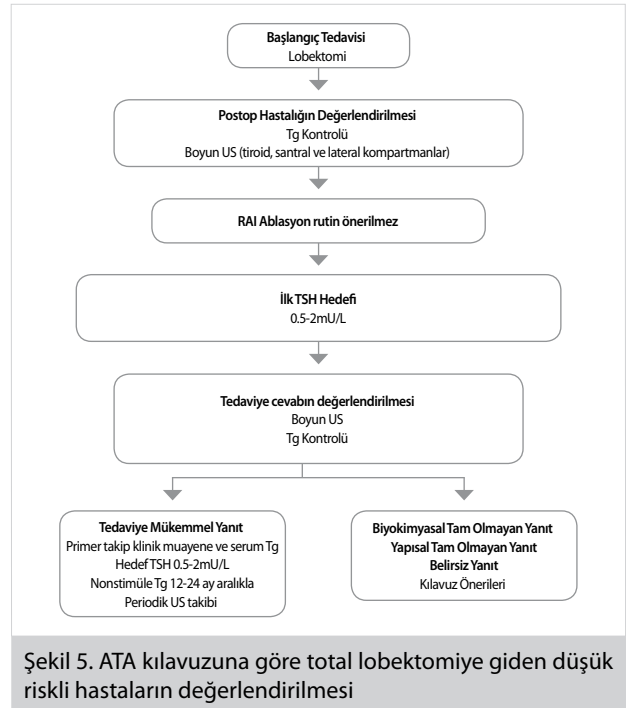
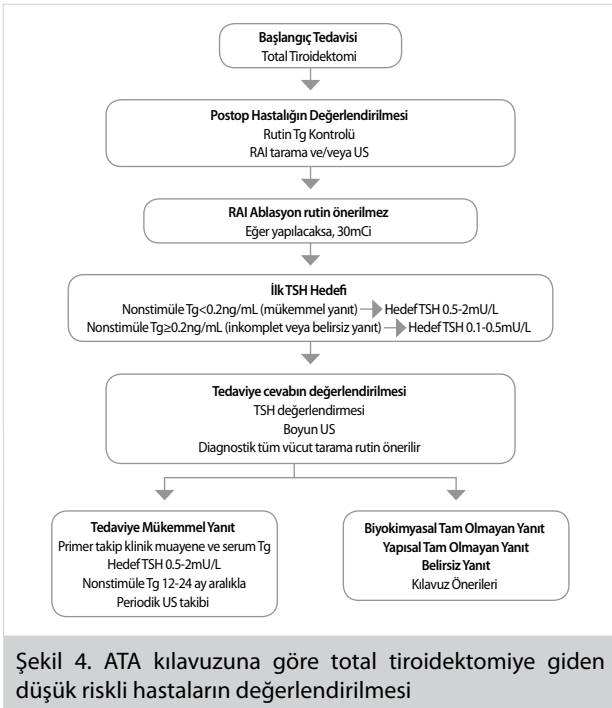
Yapısal tam olmayan yanıt: Persistan ya da yeni tanımlanmış bölgesel ya da uzak metastaz

Belirsiz yanıt: Benign ya da malign olarak sınıflanamayan özgün olmayan biyokimyasal ya da yapısal bulgular. Bu, kesin yapısal hastalık kanıtı olmayan stabil ya da azalan

Tablo 8. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisi almış DTK hastalarında yeniden değerlendirme ve klinik yaklaşıma etkileri

Kategori	Tanım	Klinik seyir	Yaklaşıma etkileri
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve Suprese Tg<0.2ng/mL veya TSH stimüle Tg<0.1ng/mL	%1-4 nüks <%1 hastalığa özgün mortalite	Takip yoğunluğu/sıklığı ve TSH supresyonu süresi kısada azalacaktır.
Biyokimyasal tam olmayan yanıt	Negatif görüntüleme ve Suprese Tg > 1 ng/mL* veya Stimüle Tg > 10 ng/mL* veya Yükselen Tg Ab seviyeleri	Takipte %30 kendiliğinden NED**e dönüşür. %20 ek tedavi ile NED**e dönüşür. %20 yapısal nüks görülür. <%1 hastalığa özgün mortalite	Eğer azalan veya stabil Tg değerleri ile seyrediyorsa TSH supresyonu ile beraber gözlem uygun seçenekler. Yükselen Tg veya Anti TgAb seviyeleri ek değerlendirme ve ek tedavi gerektirir.
Yapısal tam olmayan yanıt	Yapısal veya fonksiyonel hastalık bulgusu (Tg ve Anti TgAb'den bağımsız)	Ek tedaviye rağmen %50-85 persistan hastalık Hastalık hastalığa özgün bölgesel metastazda %11'e, uzak metastazda %50'ye ulaşır.	Ek tedaviler gerekir veya boyut, lokasyon, büyüme hızı, RAI tutulumu, 18FDG tutulumu, yapısal lezyonun spesifik patolojisi gibi çoklu klinik patolojik faktörlere bağlı olarak gözlem yapılabilir.
Belirsiz yanıt	Görüntülemelerde özgün olmayan bulgular RAI taramada tiroid yatağında hafif tutulum Non-stimüle Tg<1ng/mL Stimüle Tg<10ng/mL Veya Yapısal veya fonksiyonel hastalığın yokluğunda stabil veya azalan Anti TgAb'lar	Takipte %15-20 yapısal hastalık <%1 hastalığa özgün mortalite	Uygun seri görüntülemeler ve serum Tg seviyeleri ile takip edilebilir. Zamanla şüpheli hale gelen klinik bulgular ek görüntüleme veya biyopsi ile değerlendirilmelidir.

* Tg Antikorları (TgAb) Yokluğunda
** NED: Takip sonucunda hastalık bulgusu saptanmayan hastalar



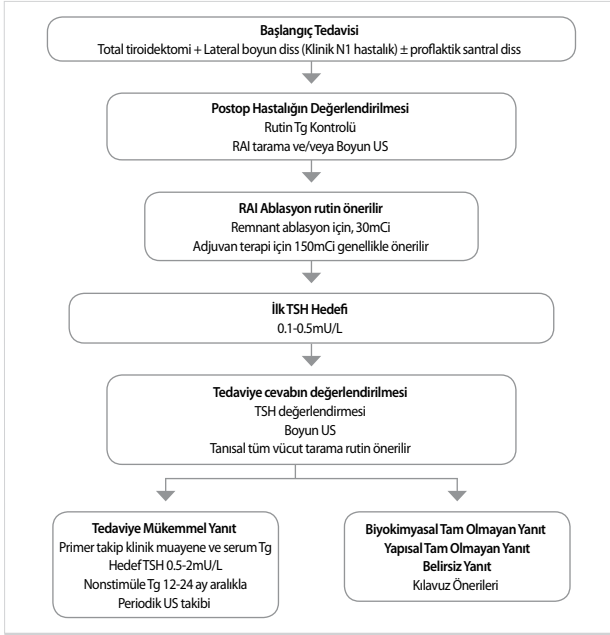
anti-Tg antikor düzeylerine sahip hastaları da kapsamaktadır.

DTK hastalarında tedavi yanıtını araştıran çalışmaların çoğu, primer tedavileri total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisini kapsayan hastalar arasında yapılmıştır. Tuttle ve ark. tarafından yapılmış ve başka çalışmaları da desteklediği, total tiroidektomi ve RAI ablasyonu yapılmış hastalarda tedaviye yanıt sonrası re-klasifikasyon sisteminin klinik anlamını kapsayan araştırmaların bir özeti Tablo 8'te verilmiştir.

Hastada tedaviye mükemmel yanıt elde edildiğinde, başlangıçtaki nüks risk tahmini modifiye edilmelidir ve hasta ye-

niden çok düşük nüks risk grubunda sınıflandırılmalıdır. Bu yeniden-sınıflandırma primer tedavi sonrası birkaç hafta (ya da ay) kadar erken zamanda olabileceği gibi, başlangıçta ATA düşük ya da orta risk grubunda sınıflanmış hastalar ile tedaviye mükemmel yanıt veren az sayıda ATA yüksek risk grubundaki hasta için geçerlidir. Hastanın uygun tedaviye çok iyi yanıt veren düşük nüks risk grubunda yeniden-sınıflandırılması tanısal izlem prosedürleri ve tedavi sürecinde gerekli değişikliklerin yapılmasını da beraberinde getirmektedir (Şekil 4-7).

Risk sınıflamalarının hastalığın izlemi ve tedavi yönetim kararlarında bir yol gösterici olarak kullanılması



Şekil 6. ATA kılavuzuna göre total tiroidektomiye giden orta riskli hastaların değerlendirilmesi

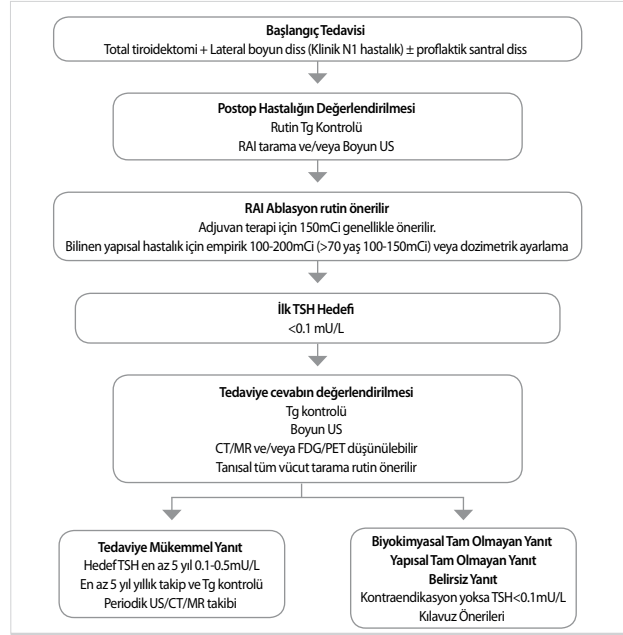
Risk sınıflaması kişiselleşmiş tiroid kanser yönetiminde bir köşe taşıdır. İlk risk belirlemeleri başlangıç tanı ve tedavisindeki karar yönetiminde oldukça yol göstericidir. Bu kılavuzda da tanımlandığı gibi, başlangıçtaki kararlar tedavinin potansiyel fayda ve zararları ile nüks ve hastalığa özgün mortalite arasında bir denge kurularak alınır. Ancak, klinik pratikte, çok sayıda başka risk belirleyici de izlem ve tedavi kararlarını etkiler. Bunlar arasında: başlangıç tedavisinin başarısız olması, RAI tedavisine uygun olmayan hastalık, Tg düzeylerinde ölçülebilir artış olmadan nüks riski oluşması, adjuvan RAI tedavi gereklilik riski, ilave cerrahi gereksinimi, ilave lenf nodu cerrahi gereksinimi, ekternal ışınlanma riski ve sistemik tedavi riski sayılabilir. Bireysel tedavi yönetimi potansiyel izlem sürecinin yarar ve riskleri ile tedavi kararlarının her hastanın özgün kliniko-patolojik özellikleri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Ancak, başlangıçtaki risk belirteçleri şu konulardaki önerilerde yol gösterici olabilir: tiroid cerrahisinin sınırı, servikal lenf nodu disseksiyon ihtiyacı ve sınırı, radyoaktif iyot ihtiyacı, TSH supresyon ihtiyaç ve düzeyi, eksternal ışınlanma ihtiyacı, sistemik tedavi ihtiyacı ve tipleri, başlangıç evreleme ihtiyacı ve tipleri, ilk yıllarda tedaviyi değerlendirmek için yapılacak takiplerin yoğunluğu ve türü. Bu yaklaşım aynı zamanda girişimin ne kadar agresif olması gerektiği ve her hastanın tümörüyle ilgili özgün riskleri ve takiplerini yönlendirir.

Özet olarak, risk analizlerine dayanan yönetim yaklaşımı başlangıçtaki risk belirteçlerinin takip ve tedavi kararlarını yönetecek şekilde kullanılmasını sağlar. Başlangıçtaki kararlar daha sonra, hastanın tedaviye yanıtı da göz önünde bulundurularak modifiye edilir. Bu sistem, her bir hasta için zamanla değişen risk tahminlerini kullanarak tedavi ve takip süreçlerinin yoğunluğunu ve kapsamını belirler.

Ablasyon Tedavisi veya Adjuvan Tedavide I¹³¹ Aktivite Düzeyi İçin Öneriler

Başarılı bir ablasyon; TgAb'larının yokluğunda saptanamayan stimüle serum Tg, TgAB'larının varlığında ise takip eden tanınal



Şekil 7. ATA kılavuzuna göre total tiroidektomiye giden yüksek riskli hastaların değerlendirilmesi

RAI taramalarında görünebilir RAI tutulumunun olmaması şeklinde tanımlanabilir.

2009'da ATA kılavuzu, eğer rezidüel hastalık şüphesi/kanıtı varsa veya DTK'nin agresif bir histolojik varyantı mevcutsa adjuvan RAI tedavisi için 100 ve 200mCi arasında standart bir aktivite dozu önermiştir. O zamandan beri, en az 4 adet retrospektif çalışmada, uzak metastazı olmayan ATA orta ve yüksek risk hasta gruplarında çeşitli adjuvan RAI aktivitelerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Buna göre yeni kılavuzda şu öneriler mevcuttur:

ÖNERİ 55

A) Eğer radyoaktif iyot ablasyon tedavisi ATA düşük risk grubu hastalara ya da orta risk grubunda olup düşük risk grubuna ait özellikler taşıyan hastalarda (bilinen rezidüel hastalık olmayan ya da başkaca olumsuz etki görülmeden düşük hacimli santral boyun lenf nodu metastazı) total tiroidektomi sonrası uygulanırsa, 30mCi gibi düşük bir aktivite dozu genellikle yüksek dozlara tercih edilir (Güçlü öneri, yüksek düzey kanıt).

B) Daha yüksek aktivite düzeyleri, total tiroidektomiden daha az bir cerrahi uygulanmış (totale yakın tiroidektomi gibi) veya rezidü şüphesi olan hastalarda düşünülebilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

ÖNERİ 56

ATA orta ve yüksek risk hastalarında, şüpheli veya dökümente edilmiş rezidüel hastalığın adjuvan tedavisinde RAI kullanıldığında, 150mCi'ye kadar aktivite düzeyi genellikle önerilmektedir (bilinen uzak metastaz yokluğunda). Daha yüksek aktivite düzeyinin bu çerçevede rutin kullanımının T3 ve N1 hastalık için yapısal hastalık nüksünü azaltmadığı düşünülmektedir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

İlk Tedaviden Sonra Hastaların Takibi İçin Öneriler

Kılavuzun bu bölümünde, Tg takibi ile ilgili önerilerde değişiklik (Öneri 62 ve 63) ve BT/MR görüntülemeleri ile ilgili yeni olarak Öneri 69 yer almaktadır.

ÖNERİ 62

A) Serum Tg, CRM457'ye karşı kalibre edilmiş ayarda ölçülmelidir. Her serum Tg ölçümünde Tg antikorları kantitatif olarak değerlendirilmelidir. İdeal olarak, her hasta için serum Tg ve TgAb'ları sürekli olarak aynı laboratuvarında ve aynı ayarda ölçülmelidir (Güçlü öneri, yüksek düzey kanıt).

B) Başlangıç takiplerinde, tiroksini takiben serum Tg her 6-12 ayda bir ölçülmelidir. ATA yüksek risk grubundaki hastalarda daha sık ölçümler uygun olabilir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

C) ATA düşük ve orta risk grubunda olup tedaviye çok iyi yanıt vermiş hastalarda, takip eden Tg ölçümlerinin faydası tam olarak ortaya konmamıştır. Serum Tg ölçümleri arasındaki zaman aralığı en azından 12-24 aya uzatılabilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

D) Serum TSH, tiroid hormon tedavisi alan tüm hastalarda en azından her 12 ayda bir ölçülmelidir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

E) ATA yüksek risk grubundaki hastalar (tedaviye yanıtlarından bağımsız olarak) ve tedaviye biyokimyasal tam olmayan, yapısal tam olmayan, ya da belirsiz yanıt veren tüm hastalarda uzun yıllar en az 6-12 ayda bir Tg ölçümü yapılmalıdır (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

ÖNERİ 63

A) Ablasyon tedavisi veya adjuvan terapi yapılan ve servikal US negatif olan ATA düşük ve orta risk grubu hastalarda, tiroksin tedavisi altındayken serum Tg 6-18 ayda bir ($<0,2$ ng/mL) ya da TSH stimülasyonu sonrası hastalığın yokluğunu kanıtlamak için ölçülmelidir (tedaviye mükemmel yanıt) (Güçlü öneri, orta düzey yanıt).

B) Tedaviye mükemmel yanıt veren düşük ve orta ATA risk grubu hastalarında tekrar TSH stimüle Tg ölçümü önerilmez (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

C) Seri TSH stimüle Tg ölçümleri; tedaviye belirsiz, biyokimyasal tam olmayan ya da yapısal tam olmayan yanıt veren hastalarda, ek tedavileri ya da tiroid hormon tedavisi altındayken Tg değerlerinde spontan düşüşü takiben tedaviye yanıtı yeniden değerlendirmek için düşünülebilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

ÖNERİ 69

A) Boyun ve toraksın iv kontrastlı kesitsel görüntülemeleri (BT, MR) şu durumlarda düşünülmelidir:

- 1) masif, yaygın rekürren nodal tutulumu olan ve US ile hastalığın tam olarak gösterilemediği durumlar,
- 2) detaylı değerlendirme gerektiren muhtemel hava yolu veya özofageal trakt invazyonu olan invaziv rekürren hastalık şüphesi
- 3) US'nin boyun nod tutulumunu değerlendirmekte yetersiz kaldığı düşünüldüğünde (yüksek Tg, negatif boyun US gibi) (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

B) Toraksın iv kontrastsız BT görüntülemesi (pulmoner parankim görüntülemesi) ya da iv kontrastlı (mediasteni de içeren görüntülemesi) negatif radyoyot görüntülemesi mevcut olan ya da olmayan serum Tg değeri yükselmiş (genellikle >10 ng/mL) veya yükselen TgAb'ları olan tüm yüksek risk DTK hastalarında yapılmalıdır (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

C) Beyin MRI, kemik incelemeleri ve/veya batin BT/MRI, bu organlara ait semptomları olan, yükselmiş serum Tg değerleri (genelde >10 ng/mL) olan, boyun ve toraks görüntülemeleri negatif olan, TSH stimüle RAI tedavisi (çekilme veya rhTSH) için hazırlanan ve tümör büyümesine bağlı komplikasyon riski olan yüksek riskli DTK hastalarında düşünülmelidir (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

Tanısal amaçla BT mi yoksa MR'in mi, ya da ilk basamak olarak FDG-PET'in mi kullanılması gerektiği hala tartışmalıdır: geçmişte kontrastlı BT'nin lenf nodu metastazı taramalarında daha sensitif olduğu düşünülmekteydi, ancak yeni PET/BT cihazları oldukça güvenilirdir ve kontrast verilmeden bile çoğu lezyon FDG-PET taramasında görülebilir. Kontrastsız FDG-PET/BT'de lenf nodu metastazı ya da lokal nüks ve damar ya da aerodijestif trakt ayrımı net yapılamaz. Gereğinde özellikle preoperatif çalışma amaçlı diğer görüntüleme teknikleri (kontrastlı BT ve MR) yapılmalıdır. Sonuç olarak, yaygın hastalığı olan hastaların çoğunda FDG-PET/BT ve kontrastlı BT yapılmalıdır ve bazı hastalarda MR yapılması da düşünülebilir.

DTK'nin Uzun Dönem Takibinde Tiroid Hormon Tedavisi Esnasında TSH Süpresyonu ile İlgili Öneriler

ATA risk sınıflamasına göre ilk tedaviden sonraki takipte öneriler şu şekildedir:

ÖNERİ 70

A) Yapısal ya da biyokimyasal tam olmayan yanıtı olan hastalarda, özgün kontrendikasyonlar yoksa serum TSH 0,1 mU/L altında tutulmalıdır (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

B) ATA risk sınıflamasına göre tedaviye biyokimyasal tam olmayan yanıt alınan hastalarda, Tg seviyeleri ve eğilimine göre serum TSH 0,1-0,5 mU/L arasında tutulabilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

C) Yüksek riskli olup tedaviye çok iyi ya da belirsiz yanıt veren hastalarda tiroid hormon tedavisi 5 yıla kadar serum TSH değerini 0,1-0,5 mU/L üstünde tutacak şekilde ayarlanmalıdır. 5 yıl sonrasında TSH süpresyon düzeyi kontrollü takiplere devam edilerek azaltılabilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

D) Tedaviye çok iyi ya da belirsiz yanıt veren hastalarda, özellikle düşük nüks riski söz konusu ise, serum TSH düşük referans aralığında tutulabilir (0,5-2 mU/L) (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

E) Ablasyon tedavisi veya adjuvan terapi yapılmamış, boyun US'si normal olan düşük ya da tespit edilemeyen serum Tg düzeyi olan, Tg ya da Tg antikorları artmayan tedaviye çok iyi ya da belirsiz yanıt veren hastalarda, TSH düzeyinin düşük referans aralığına kadar yükselmesine izin verilebilir (0,5-2 mU/L) (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt).

Yakın zamanlı bir gözlemsel çalışmada tüm nedenlerle ilişkili ve kardiyovasküler mortalitede kontrol grubuna kıyasla DTK hastalarında artış görülmüştür. Ayrıca, DTK hastalarında sağ kalımın TSH $<0,02$ mU/L olduğunda daha düşük olduğunu gösterilmiştir. Bu, özellikle tedaviye mükemmel yanıt veren hastalar için geçerlidir ve bu kişilerde overtreatmenttan kaçınılmalıdır. Yakın zamanlı bir derlemede tiroksin süpresyon riski ile tümör nüks/progresyon riski arasında bir denge kurulması için uygun yaklaşımlar incelenmiştir. Bu derlemede hastalar TSH süpresyon tedavisi komplikasyonlarına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 9'da Biondi ve Cooper'in derlemelerinden yola çıkılarak levotiroksin tedavi riskleri ile tiroid kanser tedavi yanıtı arasında karşılaştırma yapılarak öneriler TSH aralıkları sıralanmıştır. TSH süpresyonunda kalp ve kemik üzerine yüksek yan etki riski olan hastalarda, süpresyondan elde edilecek kazanç potansiyel risklerle dengelenmelidir. Kemik kaybı riski ile karşı karşıya olan peri- ve postmenopozal kadınlarda tedavinin D vitamini, kalsiyum ve diğer kemik güçlendirici ajanlarla birleştirilmesi düşünülmelidir. β -adrenerjik blokerler daha yaşlı hastalarda sol ventrikül kitlesinde artış ve taşikardiye önlemek amacıyla kullanılabilir.

Tablo 9. Uzun dönem tiroid hormon tedavisinde TSH hedefleri

TSH supresyonuna bağlı artan riskler	Mükemmel yanıt	Belirsiz yanıt	Biyokimyasal tam olmayan yanıt	Yapısal tam olmayan yanıt
Bilinen risk yok				
Menapoz				
Taşikardi				
Osteopeni				
>60 yaş				
Osteoporoz				
Atrial Fibrilasyon				

Supresyon yok. TSH Hedefi 0.5-2mU/L

Hafif supresyon. TSH Hedefi 0.1-0.5mU/L

İlmi veya tam supresyon. TSH Hedefi <0.1mU/L

Boyunda Yapısal Nüks Saptanan DTK İçin Diğer Tedavi Seçenekleri ile İlgili Yorumlar

Perkutanöz ethanol enjeksiyonu (PEI), rekürren DTK'ı olan ve metastatik LN saptanan hastalarda cerrahi dışı tedavi seçeneği olarak ilgi görmektedir. Bu konuda yapılan çoğu çalışmanın kısıtlamaları arasında az sayıda hasta bulunması, kısa dönem takip süresi ve hastaların çoğunda LN boyutunun küçük olması (<5-8 mm) bulunmaktadır. PEI seçeneği iyi cerrahi aday olmayan hastalarda tercih edilmesi genel konsensustur. Çoğu hasta birden fazla seansa ihtiyaç duymaktadır ve >2 cm LN'larının PEI ile tedavi edilmesi zordur. Fokal PEI tedavisi cerrahi literatürde inkomplet bir tedavi olarak çok sevilmeyen "berry picking" olarak adlandırılan cerrahi olmayan bir tedavi şeklini oluşturur. Klinik olarak belirgin ve progresif LN metastazı olan DTK hastalarında boyun kompartman diseksiyonu hala ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir. LN metastazı olan hastalarda optimal tedavi stratejisi belirlenirken önceki tedavi modaliteleri de göz önünde tutulmalıdır.

Rekürren tiroid kanser tedavisinde diğer bir yeni tedavi modalitesi lokal anestezi ile radyofrekans ablasyondur. Alkolle ablasyonda olduğu gibi çoklu tedavi seansları gerekebilir. Komplikasyonlar arasında: rahatsızlık hissi, ağrı, ciltte yanık ve ses değişiklikleri bulunur. Yüksek risk grubu hastalarda veya standart tercih olan metastatik hastalığın cerrahi rezeksiyonunu kabul etmeyen hastalarda en yararlı seçenektir.

Sterotaktik radyasyon, izole metastatik hastalık odağının tedavisinde başarıyla kullanılmakla birlikte, hastalık cerrahi olarak rezeke edilemez durumda değilse bölgesel nüks için nadiren tercih edilir. Dahası, RAI duyarlı olmayan yapısal olarak tanımlanabilir hastalık için ampirik RAI tedavisinin anlamlı bir tümör öldürücü etkisi olma ihtimali düşüktür, ve genellikle önerilmez. Benzer şekilde, bölgesel hastalık için sistematik tedaviler (sitotoksik kemoterapi ya da kinaz inhibitörleri) yalnızca tüm cerrahi ve radyasyon seçeneklerinden sonra düşünülür.

Radyoiyot Refrakter DTK Öneriler

Radyoiyot refrakter DTK, uygun TSH stimülasyonu ve iyot hazırlığı yapılmış hastalarda 4 temel şekilde tanımlanır: 1) malign/metastatik doku hiç radyoiyot tutmaz (ilk tanısal tüm vücut sintigrafisinde tiroid yatağı dışında uptake olmaması) 2) önceden RAI duyarlı hastalık kanıtı mevcutken tümör dokusunun radyoiyot tutma yeteneğini kaybetmesi (kalıcı iyodin kontaminasyonu yokluğunda) 3) bazı lezyonlar radyoiyot tutarken

diğerlerinin tutmaması 4) metastatik hastalığın anlamlı radyoiyot tutulumuna rağmen progresse olması.

Bir DTK hastası radyoiyot refrakter olarak tanımlandığında, radyoiyot tedavisine devam edilmesi endikasyonu yoktur (Güçlü öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 91).

Asemptomatik, stabil ya da minimal progresif, radyoiyot refrakter metastatik DTK olan hastalarda hızlı ilerleyen, klinik olarak anlamlı komplikasyonlar gelişmesi çok muhtemel değildir, yönlendirilmiş terapi endikasyonu yoktur. Bu hastalar, her 3-12 ayda bir seri radyografik görüntülemelerle ve TSH baskılayıcı tiroid hormon tedavisi ile izlenebilir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 92A). Ayrıca bu hastalarda rutin BRAF veya diğer mutasyon testlerinin yapılması önerilmez (Zayıf öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 92B).

Metastatik Tiroid Kanserinde Metastazlara Yönelik Lokal Tedaviler İçin Öneriler

Tiroid karsinomunun beyin, akciğer, karaciğer ve kemik lezyonlarının tedavisinde cerrahi dışında birçok lokal tedavi modalitesi kullanılabilir. Uzak metastazlar semptomatik olduğunda ya da lokal metastaz riski yüksek olduğunda, bu lokal tedavi modaliteleri sistemik tedavi başlanmasından önce düşünülmelidir. Sistemik tedavi esnasında kontrol altında olan hastalıkta tek bir lezyon progresyonunda da yararlı olabilirler. Bu hastalarda, lokal komplikasyonların önlenmesinde fayda sağlanabilir, ağrı tedavisinde yararlı olabilir, sistemik tedavinin başlangıcını geciktirebilirler, ve sağkalımı bile artırabilir. Bu teknikler cerrahiye daha az agresif bir alternatif olabilir, yetersiz respiratuar rezerv ile ilişkili akciğer metastazlarında, klinik durumu kötü hastalarda ya da çoklu cerrahi rezeksiyon geçirmiş hastalarda, önceki cerrahi bölgesinde lokal nükste ya da ek cerrahi reddedildiğinde endike olabilir. Kılavuzda bu tedavi modaliteleri için Öneri 93 sunulmuştur.

ÖNERİ 93

A) Hem termal ablasyon (tadyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon) hem de stereotaktik radyasyonun uzak metastazları tedavi etmekte etkinlikleri yüksek olup, yan etkileri görece olarak düşüktür ve cerrahiye uygun alternatifler olarak değerlendirilebilirler (Zayıf öneri, orta düzey kanıt).

B) Termal ablasyon ya da stereotaktik radyasyon uygulaması semptomatik uzak metastaz varlığında ya da lokal komplikasyon riski yüksek olduğunda sistemik tedavi öncesinde düşünülmelidir (Güçlü öneri, orta düzey kanıt).

Metastatik Tiroid Kanserinde Kinaz İnhibitörleri

Sitotoksik kemoterapi DTK hastalarında geçmişte olumsuz sonuçlar doğurmuştur ancak kinaz inhibitörleri (çoğunun hedefleri VEGF reseptörü ile aynıdır, ör: sorafenib, pazopanib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, cabozantinib and vandetanib) metastatik, RAI refrakter DTK hastaları için ümit verici tedaviler olarak görünmektedir. Bununla beraber kinaz inhibitörlerinin diyare, bitkinlik, indüklenmiş hipertansiyon, hepatotoksisite, cilt değişiklikleri, bulantı, tat duyusunda değişiklikleri gibi pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Bu potansiyel yan etkilerin yaşam kalitesini olumsuz etkileme olasılığı yüksektir ve 2/3 hastada doz azaltılması, %20'ye yakın bir grupta da tedavinin sonlandırılması gerekebilir. Kılavuzda kinaz inhibitörleri için yeni olarak şu tavsiyeler bulunmaktadır:

ÖNERİ 96

A) Kinaz inhibitör tedavisi metastatik, hızlı progrese olan, semptomatik ve/veya yakın zamanda tehdit edici hale gelmesi beklenen, RAI refrakter DTK hastalarında başka yaklaşımlarla kontrol edilemeyen durumlarda düşünülmelidir.

Bu ajanların sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin hala tanımlanması gerektiğinden, diferansiye tiroid karsinomu için FDA tarafından onaylı olan ya da diğer uygun kinaz inhibitörlerinin (terapötik klinik çalışmalarda kullanılan) kullanılması düşünülebilir (Zayıf öneri, orta düzey kanıt).

B) Kinaz inhibitörü tedavisi için aday olan hastalara, bu tedavinin riskleri ve yararları üzerine detaylı bir danışmanlık verilmeli ve alternatif tedavi yöntemleri aktarılmalıdır. Uygun aydınlatılmış onam alınmalı ve herhangi bir tedavi başlanmadan önce medikal kayıtlara geçirilmelidir (hastanın klinik çalışmaların bir parçası olup olmadığından bağımsız olarak) (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt).

İlk basamak kinaz inhibitör tedavisinde başarısız olan hastalarda ikinci basamak kinaz inhibitörü tedavisi düşünülebilir. İdeal olarak bu tedavi klinik çalışmalar kapsamında yapılmalıdır (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 97).

Kinaz inhibitor tedavisi alan hastalarda aktif izlem ve uygun zamanda acil toksisiteye yönelik girişim yönetimin en önemli kısımlarındandır (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 98). Toksik etkilerin bir kısmı semptomatik olabilir (halsizlik, diyare, GIS şikayetleri, kütanöz etkiler) ve hasta ile iletişim kurularak belirlenebilir. Oysa, her zaman hastada bir şikayet yaratması beklenemeyen potansiyel daha riskli yan etkiler mevcuttur (hepatotoksisite, uzamış QT). Bu durumlar yakın izlem gerektirir. Ayrıca, serum TSH seviyeleri kinaz inhibitor tedavisi sırasında sıklıkla artar. Tedavi başlangıcı ve bitişi arasında sıklıkla TSH kontrolü yapılarak gerekli durumlarda tiroid hormon tedavisi ile modifikasyon yapılmalıdır.

Kinaz inhibitörleri dışındaki yeni ajanlar için klinik çalışmalar dışında uygulama önerilmemektedir (Güçlü öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 99).

Metastatik, hızlı progresif, semptomatik ve/veya yaşamı tehdit edici, kinaz inhibitörü dahil başka methodlarla kontrol edilemeyen RAI refrakter DTK hastalarında ise sitotoksik kemoterapi düşünülebilir. Bu tedavi ile ilgili az miktarda veri mevcut olup, terapötik klinik çalışmalar kapsamında kullanımı tercih edilmektedir (Zayıf öneri, düşük düzey kanıt) (Öneri 100).

RAI refrakter DTK hastalarında kemik metastazı, özellikle ilk kemik lezyonunun tespiti sonrasında iskelet ilişkili çok sayıda sorun bildirildiğinden dolayı, önemli bir klinik problemdir. Az sayıda tehdit oluşturan ve/veya semptomatik kemik lezyonu olan hastalar radyasyon tedavisi ve/veya cerrahi ve/veya termoblastyon gibi fokal yaklaşımlarla en iyi şekilde tedavi edilir. Ancak diffüz ve/veya semptomatik kemik metastazı olan RAI refrakter DTK hastasında bisfosfonat ya da denosumab tedavisi tek başına veya diğer sistemik tedavilerle birlikte düşünülmelidir. Her dozdan önce uygun renal fonksiyon, kalsiyum ve D vit seviyeleri dokümente edilmelidir ve ilk kullanımdan önce dental değerlendirme yapılmalıdır (Güçlü öneri, orta düzey kanıt) (Öneri 101).

SONUÇ

ATA Kılavuzu'nun 2015 güncellemesi birçok öneride yeniliklerle gelmiş olup, birçok konuda daha detaylı bilgilendirmelerle birlikte daha ucu açık öneriler sunmuştur. Kılavuzun en başında da belirtildiği gibi, bu öneriler klinik bir hüküm olarak yorumlanmaktan ziyade hekimler için tamamlayıcı bilgi olarak görülmelidir. Kılavuzda ekonomik olanaklara odaklanılmadığı akılda tutulmalı, içinde bulunulan şartlara göre hasta yapılacak her türlü işlem hakkında detaylı bilgilendirilerek en uygun yaklaşım uygulanmalıdır.

*Kılavuzun yayınevi olan Mary Ann Liebert, Inc. publishers'tan metin, şekil ve tabloların Türkçe'ye çevirisi ve alıntılar için telif hakları ile ilişkili izinler alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-1214. [CrossRef]
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133. [CrossRef]