

Erişkin Hastalarda Diferansiye Tiroid Kanseri İçin 2025 Amerikan Tiroid Derneği Yönetim Kılavuzu

Matthew D. Ringel,1,* Julie Ann Sosa,2,* Zubair Baloch,3 Lindsay Bischoff,4 Gary Bloom,5 Gregory A. Brent,6 Pamela L. Brock,7 Roger Chou,8 Robert R. Flavell,9 Whitney Goldner,10 Elizabeth G. Grubbs,11 Megan Haymart,12 Steven M. Larson,13 Angela M. Leung,5,14 Joseph Osborne,15 John A. Ridge,16 Bruce Robinson,17 David L. Steward,18 Ralph P. Tufano,19 ve Lori J. Wirth20

Arka Plan: Diferansiye tiroid kanseri (DTK), tiroid bezinin en yaygın kanseridir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık tanı konulan kanserler arasında yer almaktadır. Amerikan Tiroid Derneği'nin (ATA) erişkin hastalarda DTK yönetimine yönelik uygulama kılavuzları (önceden tiroid nodülleri ile birlikte ele alınmıştır) ilk olarak 1996 yılında yayımlanmış, daha sonra alandaki gelişmeler doğrultusunda güncellenmiştir. Bu güncellemenin amacı; klinisyenlere, hastalara, araştırmacılara ve sağlık politikasıyla ilgilenen kişilere, tiroid kanseri tanısıyla başlayan hasta yolculuğunu vurgulayarak, erişkin DTK hastalarının yönetimine yardımcı olacak titiz, kapsamlı ve güncel kılavuzlar sunmaktır.

Yöntemler: Ele alınan sorular, kısmen kılavuzun önceki sürümlerine dayanmakta olup, daha geniş ve daha çeşitli paydaş gruplarının katkılarıyla oluşturulmuştur. Panel; tiroid kanseri bakımında yer alan çok sayıda uzmanlık alanından üyeleri, bir hasta savunucusunu ve görev gücü üyelerini eğiten ve destekleyen sistematik derlemeler/meta-analizler/kılavuzlar konusunda uzman bir kişiyi içermiştir. Panel, önerileri bilgilendirmek amacıyla sistematik literatür derlemeleri yürütmüş ve ek olarak iki ayrı sistematik derleme hazırlamıştır. Yayımlanmış İngilizce makaleler dahil edilmek üzere uygun kabul edilmiş, son tarama tarihi 1 Temmuz 2024 olarak belirlenmiştir. Kanıtların eleştirel değerlendirilmesi ve verilerin kalitesinin belirlenmesi için değiştirilmiş bir Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation sistemi kullanılmıştır. Kılavuz paneli, ATA'dan editoryal olarak bağımsızdır. Görev gücü üyelerinin çıkar çatışmaları önceden değerlendirilmiş, düzenli olarak güncellenmiş, görev gücü üyeleriyle paylaşılmış ve ATA liderliği ile Klinik Uygulama Kılavuzları ve Bildirimler Komitesi tarafından değerlendirilip yönetilmiştir.

Bulgular: Gözden geçirilmiş bu kılavuzlar, ilk kanser tanısıyla başlamakta ve evreleme ile risk değerlendirmesi, başlangıç tedavi kararları, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, izlem yaklaşımları, tanısal testler ve daha sonraki tedaviler için; yanıtla ilgili kanıtların gücü ile yan etkiler ve sonuçların dikkate alınmasına dayalı önerilerle devam etmektedir. Hasta tarafından bildirilen sonuçlar ve ek yüksek kaliteli araştırmaya gereksinim duyulan belirlenmiş alanlar özellikle vurgulanmıştır.

Sonuçlar: Kanıta dayalı olarak gözden geçirilmiş bu öneriler, DTK yönetiminde klinik karar verme sürecini bilgilendirmekte; değişen bilimsel verileri yansıtmakta ve hastaların DTK ile olan yolculukları boyunca kanıta dayalı klinik bakımın en uygun şekilde sunulmasını amaçlamaktadır. Ek araştırmaya gereksinim duyulan kritik alanlar vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: tiroidektomi, tiroid kanseri, radyoaktif iyot, tiroglobulin, hedefe yönelik tedavi, aktif izlem

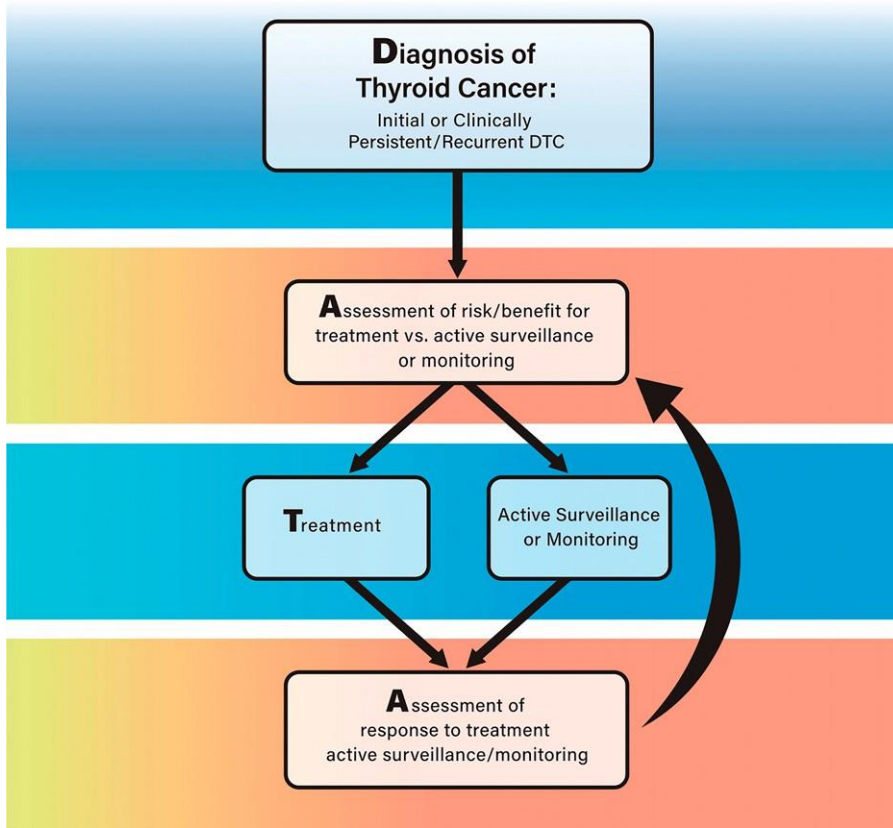
Giriş

Diferansiye tiroid kanseri (DTK), papiller, foliküler ve onkositik karsinomları kapsar ve tüm tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu (>%90) oluşturur.1 Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024 yılında 44.020 yeni tiroid kanseri olgusunun görüldüğü tahmin edilmektedir;2,3 bu sayı, son Amerikan Tiroid Derneği (ATA) kılavuzlarının yayımlandığı 2015 yılındaki 37.200 olgu ile karşılaştırılmaktadır. Yıllık insidans, 1975 yılında 100.000'de 4,9 iken 2015 yılında 100.000'de 14,3'e çıkarak üç katına yükselmiştir.4 1988–1989 yıllarında tanı konulan yeni tiroid kanserlerinin yaklaşık %25'i <1 cm iken, 2008–2009 yıllarında yeni tiroid kanseri tanılarının %39'u bu boyuttaydı.4 Daha erken saptama/tanı yönündeki bu kayma; boyun ultrasonografisinin ve diğer görüntüleme yöntemlerinin artan kullanımı ile ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyonunun (İİA) kullanılmaya başlanmasıyla ilişkilidir.5 Tiroid kanseri insidansı ve özellikle küçük tiroid kanserlerinin görülme sıklığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılından bu yana azalmıştır.2,6 İnsidans eğilimindeki bu değişiklik, bu tümörlerle ilişkili genel olarak son derece iyi prognoz ve gereksiz tedavinin olası riskleri göz önünde bulundurularak, anormal lenf nodu veya lokal invazyon yokluğunda <1 cm küçük nodüllere İİA yapılmasını önermeyen ATA ve diğer kuruluşların kılavuz önerilerinin benimsenmesini yansıtıyor olabilir. Erken evre tiroid kanserinin yönetimindeki değişikliklere ek olarak, önceki kılavuzlar başlangıç karar verme sürecini güçlendirmek ve girişimler sonrasında sonraki yönetim kararlarını kolaylaştırmak amacıyla bir yanıt çerçevesi oluşturmak için ölçütler tanımlamıştır. Bunlar önceki kılavuzlardan sonra doğrulanmış ve klinik uygulamada benimsenmelerine olanak sağlamıştır. Tiroid kanseri gelişimi ve ilerlemesinin moleküler nedenlerinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiş, bu da hasta alt grupları için yeni onaylanmış tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu ve diğer alanlarda yayımlanan veriler, klinik bakımı kolaylaştırmak amacıyla mevcut kılavuzların ardışık olarak güncellenmesini gerektirmektedir. Mevcut kılavuzlarda, tiroid kanseriyle ilişkili bireysel hasta ve klinisyen yolculuğuna dayanan bir klinik karar verme yaklaşımı sunulmaktadır; bunu DATA olarak adlandırıyoruz: Tanı, risk/yarar Değerlendirmesi, Tedavi kararları ve yanıt Değerlendirmesi (Şek. 1). Bu yaklaşım, tiroid kanserinin ilk tanısı, rezidüel hastalığın tanısı veya klinik nüks tanısı ile başlar ve belirli bir girişimin riskler ve yararlar ile bireysel hasta faktörlerine dayanarak uygun olup olmadığını belirlemeye yönelik değerlendirmeyi içerir. Birden fazla olası yönetim stratejisi mevcut olduğunda, bu çerçeve en iyi tedavi seçeneğinin belirlenmesini destekler. Daha sonra girişim sonrasında, daha fazla tedavi ya da izlemin uygun olup olmadığını belirlemek amacıyla 2025 ATA risk değerlendirme aracı kullanılarak yanıt değerlendirme yapılır. Klinisyen ve hasta, tanı anından hastalığın tüm seyri boyunca klinik kararların verilmesine yardımcı olmak için bu DATA çerçevesini kullanabilir.

ATA, 1996 yılında tiroid nodülleri ve DTK'si olan hastalara yönelik tedavi kılavuzlarını yayımlamıştır.7 Son 25–30 yıl içinde DTK'nin tanı ve tedavisini etkileyen bilgi birikiminde dikkat çekici ilerlemeler yaşanmış olsa da, birçok alanda klinik tartışmalar sürmektedir. Nihai amaç, her hasta için, kendi özgün durumuna klinik verilerin en uygun biçimde uygulanmasına dayalı bireyselleştirilmiş tedavi sağlamaktır. Örneğin, prognozu çok iyi olan erken evre DTK'li bireylerde veya yan etki riski daha yüksek olan bireylerde daha az agresif bir yaklaşım önerilebilirken, hastalık riski daha yüksek olan ya da başlangıç tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda daha agresif bir yaklaşım önerilecektir. Genel olarak, tiroid kanserinde yüksek kaliteli klinik çalışma sayısı azdır; bu durum klinik yönetimin çeşitli önemli alanlarında belirsizlik ve tartışmalara katkıda bulunmaktadır. Grup olarak, veriye dayalı klinik bakımı desteklemek için gelecekteki araştırmaların gerekli olduğu düşünülen belirli alanlar metin içinde belirtilmiştir.

Son olarak, klinikte alınan kararlar hasta ve klinisyenler tarafından ortaklaşa verildiğinden, yani ortak karar verme süreci söz konusu olduğundan, hasta savunucularının bakış açısından sağkalm sonrası dönemle ilgili kaygılara yönelik özel bölümler sunuyor ve hasta tarafından bildirilen sonuçlara ilişkin araştırmalara gereksinim duyulan alanlara işaret ediyoruz. Hastaların birden fazla disiplinden klinisyenler tarafından yönetildiği durumlarda, iş birliğine dayalı klinik bakımı ve hasta ile hekimler arasındaki iletişimi en iyi düzeye çıkarmak için disiplinler arası bir yaklaşım önerilmektedir. Buna örnek olarak multidisipliner tümör konseyleri, aynı yerde hizmet veren klinikler ve klinisyenler arasında doğrudan iletişim verilebilir.

DATA Framework



Amaç Ve Hedef Kitle

Bu kılavuzların amacı, klinisyenleri, hastaları, araştırmacıları ve sağlık politikası yapıcılarını, DTK'li erişkin hastaların (18 yaş üzeri) tanı ve tedavisine ilişkin mevcut en iyi kanıtlar ve bu kanıtların sınırlılıkları hakkında bilgilendirmektir. Pediatrik tiroid kanserine yönelik ATA kılavuzları yayımlanmış ve/veya geliştirilme aşamasındadır.⁸ Önceki kılavuzlarla karşılaştırıldığında bu belge yalnızca DTK'li hastalara uygulanmaktadır; buna, noninvaziv foliküler tümör with papillary-like nuclear features (NIFTP) ve malign potansiyeli belirsiz foliküler tümörler (FUMP) tanısı alan bireyler de dahildir. Bunlar, tanısı ancak cerrahi eksizyon sonrasında konulabilen, son derece düşük riskli lezyonlardır.

Bu belge, hastaların tiroid kanseriyle olan bireysel yolculukları boyunca DATA çerçevesi kullanılarak klinik karar verme sürecini bilgilendirmeyi amaçlamaktadır; bu sırada hastalığa özgü mortalite ve morbidite açısından düşük riskli hastalarda aşırı tedaviden kaynaklanabilecek olası zararların en aza indirilmesi, daha yüksek riskli hastalarda ise, agresif DTK formları olanlar da dahil

olmak üzere, daha yoğun izlem ve tedavi uygulanması hedeflenmektedir. Bu kılavuzlar klinik yargının yerine geçecek şekilde yorumlanmamalı; karmaşık konularda hasta ve klinisyen arasında bilinçli, ortak değerlendirme sürecini tamamlayıcı biçimde kullanılmalıdır. Ayrıca, belirli önerilerin esas olarak atıf yapılan çalışmalardaki katılımcıları yansıtan hastalar için geçerli olduğu ve bu nedenle kendine özgü demografik, klinik ve patolojik özelliklere sahip bireylere uygulanabilir olup olmayabileceği de kabul edilmelidir. Ulusal klinik uygulama kılavuzları, tüm yargı alanlarında zorunlu olarak yasal bir bakım standardı oluşturmayabilir.⁹ Uygulama ortamlarındaki önemli farklılıklar bu kılavuz önerilerinin anlamlı şekilde hayata geçirilmesine engel oluşturuyorsa, ilgili hekimler veya gruplar (Amerika Birleşik Devletleri içinde ya da dışında), yerleşik yöntemleri kullanarak kılavuzların uyarlanmasını düşünebilir.^{10,11} (ADAPTE Collaboration, 2009, <http://www.g-i-n.net>). ADAPTE Collaboration, mevcut kılavuzların uyarlanması yoluyla klinik uygulama kılavuzlarının geliştirilmesini ve kullanımını teşvik etmeyi amaçlayan uluslararası bir araştırmacı, kılavuz geliştirici ve kılavuz uygulayıcı grubudur. Birincil odağımız sağlık sonuçları ve tanısal testlerle ilişkili kanıtların kalitesini incelemek olduğundan, belirli öneriler içinde ekonomik kaynaklara ve mali sonuçlara odaklanmamaya önceden karar verdik. Bununla birlikte, sağkalm sonrası döneme dikkat çekmek ve bir hasta savunucusunun katılımıyla, bu önemli konuya, yani finansal toksisiteye, araştırma ve ilgi gerektiren gelişmekte olan bir alan olarak yer veren bir bölüm ekledik.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya genelinde diğer grupların da DTK için klinik uygulama kılavuzları geliştirdiği bilinmektedir. Kılavuzlar arasında yaklaşım ve öneriler bakımından birçok benzerlik bulunmakla birlikte, aynı zamanda çok sayıda tartışmalı nokta, eleştirel değerlendirme yaklaşımlarında farklılıklar, coğrafi bölgelere ve klinisyen uzmanlık alanlarına göre değişen klinik uygulama örüntüleri ve farklı ülkelerde mevcut testler ile tedavi onaylarındaki tutarsızlıklar da vardır. Sonuç olarak, kurumsal kılavuzların tüm konularda tamamen aynı görüşte olmaması şaşırtıcı değildir. Bu farklılıklar, ek araştırmalarla kanıtla ilişkin belirsizliklerin açıklığa kavuşturulmasının önemini ortaya koymaktadır.

Yöntemler

İlk ATA Tiroid Nodülleri ve Diferansiye Tiroid Kanseri kılavuzları 19967 yılında yayımlanmış, daha sonra 2006,¹² 2009,¹³ ve 2015 yılında¹⁴ gözden geçirilmiştir. Tiroid nodülleri ve DTK yönetimine ilişkin bilgi birikiminin genişlemesi nedeniyle, konuların iki ayrı güncellenmiş kılavuz seti halinde ayrılmasına karar verilmiştir. Görev gücü başkanları, Yönetim Kurulu'nun onayıyla ATA Başkanı tarafından atanmıştır. Endokrinoloji, Cerrahi (endokrin cerrahisi ve kulak burun boğaz-baş boyun cerrahisi), Nükleer Tıp, Patoloji, Medikal Onkoloji, Kanseri Genetiği ve Tıbbi Bilişim/Klinik Epidemiyoloji alanlarını temsil eden, birbirini tamamlayıcı uzmanlığa sahip uzmanlardan oluşan bir komite görevlendirilmiştir. İlk kez bir hasta savunucusu da dahil edilmiştir. Geniş uzmanlık alanı ve coğrafi temsil ile yeni bakış açılarını güvence altına almayı amaçlayan ATA politikası doğrultusunda, görev gücünün en az üçte biri daha önceki ATA kılavuzlarının oluşturulmasına katkı vermemiş yeni üyelerden oluşturulmuştur.

Olası Çıkar Çatışmalarının Yönetimi

Görev gücü başkanları, ATA Kılavuzlar ve Bildirimler Komitesi (GSC) tarafından önerilmiş ve değerlendirilmiş, ardından ATA Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır. Olası çıkar çatışmaları da ATA GSC ve Yönetim Kurulu tarafından değerlendirilmiştir. Görev gücü başkanları uzmanlıklarına göre seçilmiş, önerilen 11 görev gücü üyesi ise komitede görev almaları için davet edilmeden önce

çıkarcı çatışması açısından değerlendirilmiştir. Olası finansal çıkar çatışmalarının tümü beyan edilmiştir (bkz. COI bölümü) ve uygun durumlarda, potansiyel ya da algılanan bir çıkar çatışmasının saptandığı önerilerin nihai onay sürecine ilgili kişiler dahil edilmemiştir. Çıkarcı çatışmaları görev gücü başkanları ve üyeleri tarafından her yıl yeniden değerlendirilmiştir. Burada ifade edilen görüşler yazarlara aittir ve görev gücü, ATA'dan tam editoryal bağımsızlığa sahip olmuştur. Metodoloji danışmanı (R.C.) dışında, ATA'dan ödeme alan olmamış; bireysel görev gücü üyelerinin hiçbiri bu kılavuzlara ilişkin çalışmaları için ATA'dan ya da endüstriden fon almamıştır.

Sistemik Derleme Yöntemleri

Bu kılavuzları bilgilendirmek amacıyla bir dizi sistemik derleme yürütülmüştür. Sistemik derlemelere yön veren temel sorular, kılavuz görev gücü tarafından PICO (Popülasyon, Girişimler, Karşılaştırmalar ve Sonuçlar) çerçevesi kullanılarak geliştirilmiştir. Popülasyon, yukarıda tanımlandığı üzere DTK'li bireylerden oluşmuştur. Sonuçlar grup içi tartışma ve uzlaşılı yoluyla önceliklendirilmiştir. Sağkalım veya mortalite sonuçları (tüm nedenlere bağılı ve/veya kansere özgü) en yüksek önceliğe sahip olmuş; bunu diğerc onkolojik sonuçlar (örneğin metastaz, progresyon, nüks) ve klinik sonuçlar (örneğin yaşam kalitesi [QoL], işlev, advers olaylar) izlemiştir. Ara sonuçlara, örneğin radyolojik veya laboratuvar sonuçlarına, daha düşük öncelik verilmiştir.

Aktif izlem ile hemen cerrahi uygulamasını ve parsiyel tiroidektomi sonrası ya da radyoaktif iyot (RAI) uygulanmadan total/total yakın tiroidektomi sonrası serum tiroglobulin (Tg) ölçümünün tanısıl doğruluğunu ele alan temel sorular için, kılavuz görev gücü Oregon Health & Science University bünyesindeki Pacific Northwest Evidence-based Practice Center'dan sistemik derlemeler istemiştir.^{15,16} Bu sistemik derlemeler için taramalar, ilgili önceden belirlenmiş dahil etme ölçütlerine (PICO'lar) dayalı arama terimleri kullanılarak bir bilgi uzmanı tarafından Ovid MEDLINE, Embase ve Cochrane Central veri tabanlarında gerçekleştirilmiştir. Ek çalışmalar için kaynakça listeleri de gözden geçirilerek taramalar desteklenmiştir. Dahil etme, İngilizce yayımlanmış çalışmalarla sınırlandırılmış; yalnızca kongre özeti olarak yayımlanan çalışmalar dışlanmıştır. İki araştırmacı, başlıkları, özetleri ve tam metin makaleleri dahil edilme uygunluğu açısından bağımsız olarak incelemiştir. Çalışma özellikleri, hasta ve tümör özellikleri ile sonuçlara ilişkin veriler bir araştırmacı tarafından çıkarılmış ve ikinci bir araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Her çalışmanın kalitesi, yani yanlılık riski, U.S. Preventive Services Task Force Procedure Manual'dan uyarlanan çalışma tasarımına özgü ölçütler kullanılarak değerlendirilmiştir. Kanıtın genel kalitesi ise, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group yöntemlerinden uyarlanan yaklaşımla; yanlılık riski, tutarlılık, doğrudanlık, kesinlik ve bildirim yanlılığı temelinde değerlendirilmiştir. Kanıt; bulgulara duyulan güveni gösterecek şekilde yüksek, orta, düşük veya çok düşük kesinlik düzeyi olarak derecelendirilmiştir; American College of Physicians Klinik Kılavuzlar Komitesi tarafından geliştirilen GRADE'e uyarlanmış yaklaşımla uyumlu olarak, güvenilir sonuçlara ulaşılmasına izin vermeyecek kadar sınırlı kanıt ise yetersiz olarak derecelendirilmiştir.¹⁷

Diğerc temel sorular için görev gücü üyeleri de bir bilgi uzmanının yardımıyla elektronik veri tabanlarında (PubMed veya OVID kullanılarak Medline) taramalar yapmış, önceden belirlenmiş uygunluk ölçütlerine göre makaleleri seçmiş ve kanıt kalitesini GRADE ve American College of Physicians'tan uyarlanan yöntemlerle değerlendirmiştir.

Kılavuz Geliştirme Yöntemleri

Her öneri, sistematik derlemelerin bulgularına dayanarak üyelerden oluşan bir alt grup tarafından geliştirilmiştir. Taslak öneriler, tam komite tarafından gözden geçirilmiş ve nihai oylama öncesinde tüm komitenin katkıları doğrultusunda revize edilmiştir. Önerilerin onayı, eş başkanların yönettiği toplantılarda grup tartışması ve gayriresmi uzlaşısı süreci ile sağlanmıştır¹⁷⁻¹⁹; nihai önerilerin kabulü için çıkar çatışması bulunmayan tüm görev gücü üyelerinin çoğunluk onayı gerekmiştir. Görev gücü üyeleri, dahil edilen makalelerin kalitesini değerlendirmek için U.S. Preventive Services Task Force ve Cochrane Collaboration tarafından geliştirilen yöntemlerden uyarlanan ölçütler kullanmıştır.^{20,21} Her öneri güçlü veya koşullu olarak derecelendirilmiştir (Tablo 1).²² Güçlü öneriler, tüm ya da neredeyse tüm bireyler veya durumlar için uygulanabilir olup, yararın en az orta düzeyde kesinlikle zarardan açık biçimde ağır bastığı durumlarda belirtilir. Güçlü önerileri destekleyen diğer faktörler; sonuçlara ilişkin değerler/tercihlere duyarsızlık, yüksek uygulanabilirlik ve kabul edilebilirlik, düşük ya da verimli maliyet veya kaynak kullanımı ve eşitlik üzerinde beklenen olumlu etkilerdir. Kesinliğin düşük olduğu durumlarda, güçlü öneriler ancak kanıttaki belirsizliğe rağmen yarara ilişkin güçlü bir gerekçe ve güçlü destekleyici unsurlar bulunduğu verilebilir; örneğin düşük maliyet, yüksek uygulanabilirlik, yüksek kabul edilebilirlik ve/veya eşitlik üzerinde olası olumlu etkiler. Koşullu öneriler, çoğu birey veya durum için uygulanabilir olmakla birlikte, bazı koşullarda ya da belirli durumlarda başka eylem yolları da uygun olabilir. Koşullu öneriler; yarar-zarar dengesinin birbirine yakın olduğu, yararlar ve/veya zararlar konusunda kesinliğin daha düşük olduğu, kararların tercihlere duyarlı olduğu veya uygulanabilirlik, kabul edilebilirlik, kaynak kullanımı ya da eşitlik etkisi konusunda önemli kaygıların bulunduğu durumlarda belirtilir. Kanıt kalitesi düşük ya da yetersiz olduğunda, bazı seçilmiş durumlarda derecelendirilmiş öneriye alternatif olarak İyi Uygulama Bildirimi (GPS) kullanılmıştır.²³ GPS, GRADE ile derecelendirilmiş değildir; ancak güçlü öneriye benzer şekilde, tüm ya da neredeyse tüm bireyler veya durumlar için uygulanabilir; bir GPS'ye uyulmaması, olağan klinik uygulamanın dışında kabul edilir. Bir ifadenin GPS olabilmesi için önerilen girişimin yararları açık olmalı ve yararları doğrudan gösteren kanıt bulunmasa da gerçek yarar kesinliği yüksek olmalıdır. Birçok durumda, yararları gösteren doğrudan kanıtların toplanması mümkün olmayabilir. Bunun yerine çıkarımsal yararlar, açık biçimde tanımlanması gereken ikna edici bir dolaylı kanıt zincirine dayanır. Genel olarak, bir ifadenin GPS olarak kabul edilmesi için kılavuz grubunun uzlaşısı gereklidir. Bu kılavuzlarda yer alan tüm GPS'ler için oy birliği aranmıştır.

Onaylanan öneriler tamamlandıktan sonra, her grup tarafından 1 Temmuz 2024'e kadar elektronik olarak ya da basılı biçimde yayımlanmış ve erişilebilir olan makaleleri kapsayan son bir literatür taraması yapılmıştır. 2025 yılında yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) endokrin organ tümörleri sınıflandırmasının güncellenmiş sürümünü dahil etmek amacıyla tek bir istisna yapılmıştır.²⁴ Makale taslağı hazırlandıktan sonra, panel üyelerinin hiçbiri artık revizyon önerisi sunmayana kadar tüm öneriler bütün panel üyeleri tarafından yeniden gözden geçirilmiştir. Böylece, tüm öneriler için önerilerin ve makale metninin kabul edilebilirliği konusunda uzlaşmaya varılmıştır. Bu yaklaşım, kılavuz uzlaşısı bildirilerine ilişkin en iyi uygulamalarla uyumludur. Tüm öneriler için hasta temsilcisi görüşü istenmiştir.

Tablo 1. GRADE Öneri Izgarası

Önerinin Gücü	Kanıtın Kesinlik Düzeyi
Güçlü	Yüksek, Orta, Düşük ^a , Çok düşük ^a
Koşullu	Yüksek, Orta, Düşük, Çok düşük
Öneri yok	Yararları ve/veya zararları belirlemek için yetersiz kanıt

^a Güçlü öneriler, yalnızca sınırlı durumlarda kanıt kesinliği düşük veya çok düşük olduğunda belirtilir.

Hasta temsilcisi, komitenin tam üyesiydi ve tüm uzlaşma tartışmalarına dahil edildi.

Kılavuz makalesi, ATA Klinik Uygulama Kılavuzları ve Bildirimler Komitesi ile ATA Yönetim Kurulu tarafından gözden geçirilip onaylandıktan sonra, 2024 sonbaharında inceleme ve yorum yapılması amacıyla tüm ATA üyelerinin erişimine açılmıştır. Geri bildirimler ve öneriler görev gücü tarafından tartışılmış, dergiye gönderilmeden önce makalede gerekli revizyonlar yapılmıştır. Yönetim kılavuzu önerilerinin organizasyonu içindekiler tablosunda gösterilmiştir.

Klinik Yönetim İlkeleri:

Sözlük Ve Tanımlar

Kılavuz boyunca farklı bölümlerde ve önerilerde çeşitli terimler kullanılmaktadır. Komite tarafından kullanılan önemli tanımlar aşağıda verilmiştir:

Genel Tanımlar

Aktif izlem. Bilinen veya şüphelenilen primer, intratiroidal, düşük riskli DTK'nin, başlangıçta cerrahi girişime alternatif olarak seri görüntüleme ile sürekli gözlem altında tutulması veya aktif olarak izlenmesidir. Bu, bekleyerek yönetim yaklaşımının bir türüdür ve yalnızca düşük riskli DTK'lerin bir alt grubu için uygundur (bkz. Öneri 11). Bu tanım, persistan veya nüks eden tiroid kanseri için geçerli değildir; bu durumda monitoring terimi kullanılmaktadır (aşağıya bakınız). Aktif izlem uygulanan hastaların bir kısmına, hastalık progresyonu endişesi varsa veya hasta tercihi doğrultusunda tiroid cerrahisi önerilebilir.

Hastalık izlemi. Tiroid kanserinin tanısı ve başlangıç tedavisinden (cerrahi – RAI) sonra, hastalığın biyokimyasal (serum Tg düzeyinin yüksek olması) ve/veya yapısal persistansı ya da nüksü için izlem yapılmasıdır (görüntüleme ve/veya biyopsi ile doğrulanmış). Hastalarda hastalık progresyonunu değerlendirmek ve uygun görülen girişimlerin türü ile zamanlamasını belirlemek amacıyla kullanılır.

Tedaviye yanıt. Yanıt değerlendirmesi, başlangıç hastalığı veya klinik olarak persistan/nüks eden hastalık için yapılan girişimden sonra gerçekleştirilir.14,16,25 (bkz. Öneri 29 ve Tablo 9).

Mükemmel yanıt. Persistan tiroid kanserine ilişkin biyokimyasal veya yapısal kanıt bulunmamasıdır, yani remisyon.

Belirsiz yanıt. Görüntülemede nonspesifik bulguların bulunması; serum Tg düzeylerinin hafif yüksek olması; veya total tiroidektomi yapılmış, RAI uygulanmış ya da uygulanmamış kişilerde anti-Tg antikor (TgAb) düzeylerinin pozitif ancak stabil ya da düşüş eğiliminde olmasıdır. Bu kategorideki hastaların çoğunda, özellikle klinik nüks riski düşükse ve bulgular nonspesifikse,

tedaviye iyi bir klinik yanıt olduğu görülür. Ancak histopatolojik ve evreleme özelliklerine göre klinik nüks riski orta veya yüksek olan bu kategorideki kişilerde nüks oranları daha yüksek olabilir.

Biyokimyasal olarak inkomplet yanıt. Total tiroidektomi uygulanmış, RAI verilmiş ya da verilmemiş kişilerde, yapısal nükse ilişkin radyolojik kanıt olmaksızın serum Tg konsantrasyonlarının yüksek olması veya TgAb düzeylerinin yükselmesidir.

Yapısal olarak inkomplet yanıt. Genellikle yüksek Tg ve/veya TgAb düzeyleri ile birlikte görülen, hastalık nüksüne ait yapısal kanıttır (görüntüleme veya biyopsi ile).

Persistan veya nüks eden hastalık. Bkz. Öneri 29 ve Tablo 9.26

Klinik olarak persistan hastalık. Başlangıç tedavisinden sonra (veya persistan hastalığa yönelik girişim sonrasında) 90 gün içinde biyokimyasal veya yapısal hastalık kanıtı bulunmasıdır.

Klinik olarak nüks eden hastalık. Tedavi sonrasında daha önce mükemmel yanıt verdiği kabul edilen hastalarda daha sonra saptanan biyokimyasal veya yapısal hastalıktır. Klinik olarak nüks eden hastalık, büyük olasılıkla saptanabilirlik alt sınırının altında kalan rezidüel hastalığın ilerlemesini temsil eder.

Nüks riski. Nüks terimini, çoğu nüksün rezidüel hastalığın klinik olarak saptanabilir düzeylere ulaşacak şekilde büyümesini yansıttığını kabul ederek, klinik nüks anlamında kullanıyoruz (Şek. 2). Biyokimyasal veya yapısal nüks riskinin genel değerlendirmesi; rezeke edilen tümörün histopatolojik özellikleri, American Joint Committee on Cancer (AJCC) evrelemesi, görüntüleme, tümörün moleküler analizi ve sonraki değerlendirmede tedaviye yanıt gibi faktörlerin bir araya getirilmesiyle belirlenir.²⁷ Bu kılavuzun amacı doğrultusunda kategoriler; düşük (<%10), düşük-orta (%10–15), orta-yüksek (‡%16–30) ve yüksek (>%30) nüks riski olarak tanımlanmıştır.

Tedaviye İlişkin Tanımlar

Cerrahinin kapsamına ilişkin tanımlar

(ATA internet sitesi tanımları)

Total tiroidektomi: Tüm tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması.

Neredeyse total tiroidektomi: Tiroid kanserinde hedeflenen rezeksiyon kapsamı total tiroidektomidir; ancak belirli bir nedenle küçük bir kalıntı bırakılabilir. Bunun nedeni genellikle sinir korunmasının güvence altına alınmasıdır.

Lobektomi veya hemitiroidektomi, istmusektomi ile veya olmadan: Tiroidin bir lobunun (yarısının), istmus ile birlikte ya da istmus olmaksızın cerrahi olarak çıkarılması.

Subtotal tiroidektomi: Yeterli tiroid hormonu üretimini sürdürme amacıyla, 3–5 g tiroid dokusu bırakılarak tiroid bezinin neredeyse tamamının cerrahi olarak çıkarılmasıdır.²⁸ Tiroid kanseri tanısı ameliyat öncesinde biliniyorsa bu ameliyat önerilmez.

Tamamlama tiroidektomisi: Total veya neredeyse total tiroidektomiden daha sınırlı işlemler sonrasında kalan tiroid dokusunun cerrahi olarak çıkarılmasıdır.

Lenfadenektominin kapsamına ilişkin tanımlar

Santral boyun diseksiyonu. Santral boyun lenf nodları Seviye VI ve VII'yi içerir (Şek. 3).^{29–33} Santral boyun diseksiyonu; pretrakeal ve prelaringeal lenf nodlarının, en az bir paratrakeal nodal havza ile birlikte kapsamlı şekilde çıkarılmasıdır. Tek taraflı ya da iki taraflı olabilir; diseksiyonun

tarafı ve kapsamı, cerrahi amaçla birlikte (terapötik ya da profilaktik) ameliyat sırasında belgelenmelidir.

Terapötik. Metastatik nodal hastalığın ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında muayene ve/veya görüntüleme ile klinik olarak belirgin olmasını ifade eder, cN1a.

Estimated Risk of Structural Recurrence			
PTC AND SUBTYPES*	FTC/IEFVPTC*	OTC*	
RISK OF RECURRENCE	RISK OF RECURRENCE	RISK OF RECURRENCE	
HIGH >30% T3a + microscopic ETE, T3b, or T4; or ANY T with any of the following: - Poorly differentiated or high grade - Gross incomplete resection (R2) - cN1 ≥ 3 cm - Extranodal extension (ENE) - Distant metastasis (M1)	HIGH >30% T3a + microscopic ETE, T3b, or T4; or ANY T with any of the following: - Poorly differentiated or high grade - Widely invasive - Encapsulated angiolymphatic; extensive vascular invasion ≥ 4 vessels - cN1 ≥ 3 cm** - Extranodal extension (ENE) - Distant metastasis (M1)	HIGH >30% T3a + microscopic ETE, T3b, or T4; or ANY T with any of the following: - Poorly differentiated or high grade - Widely invasive - Encapsulated angiolymphatic; extensive vascular invasion ≥ 4 vessels - cN1 ≥ 3 cm** - Extranodal extension (ENE) - Distant metastasis (M1)	
INTERMEDIATE-HIGH ≥16-30% T1, T2, or T3a with any of the following: - Bilateral multifocality >1 cm - Clinically evident lateral LN mets (cN1b) <3 cm - 2+ Low-intermediate risk factors - Aggressive histology - Vascular invasion	INTERMEDIATE-HIGH ≥16-30% T1, T2, or T3a with any of the following: - Clinically evident lateral LN mets (cN1b) <3 cm** - 2+ Low-intermediate risk factors	INTERMEDIATE-HIGH ≥16-30% T1, T2, or T3a with any of the following: - Clinically evident lateral LN mets (cN1b) <3 cm** - 2+ Low-intermediate risk factors	
LOW-INTERMEDIATE 10-15% T3a or; T1 or T2 with any of the following: - Unilateral multifocality - Microscopic ETE - cN1a or pN1a >2mm* or >5LNs - Negative margins or microscopic + posterior margin (R1)	LOW-INTERMEDIATE 10-15% T3a or; T1 or T2 with any of the following: - Microscopic ETE - Limited vascular invasion <4 vessels* - cN1a or pN1a >2mm* or >5LNs** - Negative margins or microscopic + posterior margin (R1)	LOW-INTERMEDIATE 10-15% T3a or; T1 or T2 with any of the following: - Microscopic ETE - Limited vascular invasion <4 vessels* - cN1a or pN1a >2mm* or >5LNs** - Negative margins or microscopic + posterior margin (R1)	
LOW <10% T1 and T2 (≤4cm): - Unifocal - pN0a, or cN0 and pN1a (≤5 LNs, all ≤2 mm) - Negative margins or only microscopic + anterior margin (R1)	LOW <10% T1 and T2 (≤4cm): - Minimally invasive: capsular invasion only* - pN0a, or cN0 and pN1a (≤5 LNs, all ≤2 mm)** - Negative margins or only microscopic + anterior margin (R1)	LOW <10% T1 and T2 (≤4cm): - Minimally invasive: capsular invasion only* - pN0a, or cN0 and pN1a (≤5 LNs, all ≤2 mm)** - Negative margins or only microscopic + anterior margin (R1)	

LEGEND: PTC: Papillary Thyroid Carcinoma FTC/IEFVPTC: Follicular Thyroid Carcinoma/Invasive Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma OTC: Oncocytic Thyroid Carcinoma *; WHO 2022 definition
*: No clear cutoffs for LNs between low-intermediate and high-intermediate risk groups. In general, smaller size and fewer lymph node metastases are associated with lower risk of recurrence.
**: LN mets are uncommon in OTC and FTC/IEFVPTC

Şekil 2. PTC, FTC ve OTC için ATA 2025 Nüks Riski. *Lenf nodu metastazları OTC ve FTC/IEFVPTC’de sık değildir. FTC, foliküler tiroid karsinomu; IEFVPTC, papiller tiroid karsinomunun invaziv enkapsüle foliküler varyantı; OTC, onkositik tiroid karsinomu; PTC, papiller tiroid karsinomu.*

Profilaktik. Ameliyat öncesinde veya ameliyat sırasında muayene ya da görüntüleme ile metastatik nod saptanmamasını ifade eder, cN0.

Lateral boyun diseksiyonu. Tümöre aynı tarafta yer alan Seviye IIA, III, IV ve VB lateral servikal boyun lenf nodlarının tam kompartman diseksiyonudur ve metastatik tutulumun klinik kanıtı varlığında uygulanır. Seviye I, IIB ve VA diseksiyonu rutin olarak yapılmaz; ancak bu kompartmanlarda metastatik hastalığı düşündüren bulgulara göre değerlendirilebilir (Şek. 3).

Cerrahi rezeksiyonun tamlığı. Cerrahinin amacı, mümkün olan en fazla tiroid kanserini güvenli şekilde çıkarmaktır. Rezeksiyonun tamlığını tanımlamak için AJCC, bu kılavuzlarda iletişimi kolaylaştırmak amacıyla kullanılan tanımlar oluşturmuştur. R0 rezeksiyon, cerrahi sınırın rezidüel tümör açısından mikroskopik olarak negatif olduğu anlamına gelir. R1 rezeksiyon, makroskopik rezidüel tümör bulunmadığı ancak mikroskopik olarak pozitif cerrahi sınırların tümör varlığını göstermeye devam ettiği anlamına gelir. R2 rezeksiyon ise ameliyat sonrasında gross, yani makroskopik hastalığın kaldığı anlamına gelir.

131I, RAI uygulaması

Kalan doku ablasyonu. Total veya totale yakın tiroidektomi sonrasında kalan benign tiroid dokusunu yok etmek amacıyla RAI uygulanmasıdır.²⁶

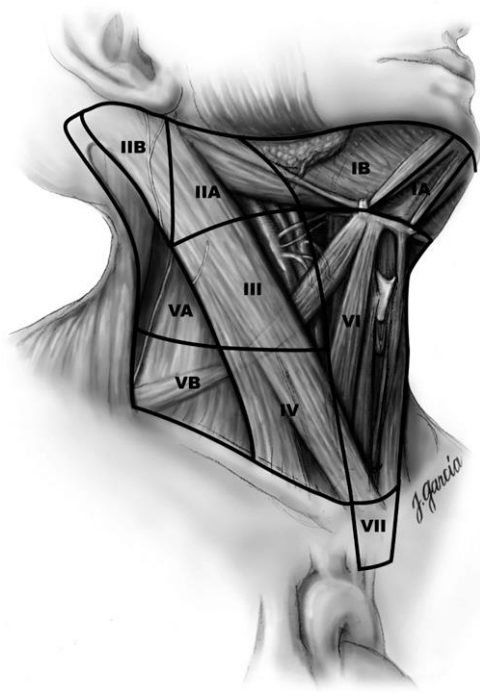
Adjuvan tedavi. Total veya totale yakın tiroidektomi sonrasında, şüpheli ancak tanımlanmamış kalan tiroid kanserini yok etmek amacıyla RAI uygulanmasıdır.

Terapötik tedavi. Total veya totale yakın tiroidektomi sonrasında bilinen rezidüel veya nüks eden tiroid kanserini tedavi etmek amacıyla, başlangıçta ya da sonrasında tiroid kanserinin ilerlemesi durumunda RAI uygulanmasıdır.

Tirotropin baskılama tedavisi. Nüks riski ve/veya tedaviye yanıt temelinde, serum tirotropin (TSH) düzeylerini normal aralığın altına baskılamak amacıyla tiroid hormonu kullanılmasıdır.

Başlangıç DTK Yönetimi

DTK kılavuzları, tiroid nodülü kılavuzlarında gözden geçirildiği üzere ameliyat öncesi İİA incelemesinde tiroid kanserine ilişkin kesin veya kesine yakın tanıyla, yani Bethesda VI sitolojisi ve/veya malignite açısından yüksek kesinlik taşıyan moleküler sonuçlarla ya da ilk cerrahi sonrasında cerrahi histopatoloji analizine dayanarak başlar. Ayrıca malign potansiyelleri nedeniyle NIFTP ve FUMP da tartışmaya dahil edilmiştir. Histolojik ölçütler, tiroid kanseri alt tipleri ve evreleme konusunda yakın zamanda güncellemeler yapılmıştır. Bunlar bir sonraki bölümde özetlenmiştir.



Şekil 3. İlgili anatomik belirteçlerle birlikte nodal düzeyler (R. Udelsman, MD'nin izniyle kullanılmıştır).

Tiroid kanseri patolojisi

Bu belge boyunca, anaplastik olmayan foliküler hücre kökenli tiroid karsinomu tiplerinin ve NIFTP'nin tanımlanmasında WHO Tiroid Tümörleri Sınıflandırmasının 5. baskısı kullanılmıştır (Tablo 2 ve 3).²⁴ Tiroid kanseri olgularının yaklaşık %90'ı iyi diferansiyedir ve baskın

histomorfolojiye göre sınıflandırılır; ancak artık moleküler profillerine göre de kategorize edilebilmektedir. DTK'nin dört ana tipi; foliküler tiroid karsinomu (FTC), papiller tiroid karsinomunun invaziv enkapsüle foliküler varyantı (IEFVPTC), papiller tiroid karsinomu (PTC) ve onkositik tiroid karsinomudur (OTC).^{24,34–36}

PTC, DTK'nin en sık görülen tipidir. PTC genellikle yavaş seyirlidir ve mükemmel uzun dönem sağkalımla ilişkilidir: 5 yılda %96, 10 yılda %93 ve 20 yılda >%90. Genel olarak, PTC için mortalite oranları %1–6,5 olup toplam nüks oranı %15–35'tir; tümör nüksü tipik olarak tümör yatağında, servikal lenf nodlarında veya nadiren uzak bölgelerde ortaya çıkar.^{14,37} PTC'ler karakteristik nükleer özelliklere sahiptir ve infiltratif ya da enkapsüle tümörler şeklinde görülebilir. Moleküler çalışmalar, PTC'lerin çoğunun (%90) Mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolak olayının aktivasyonu ile geliştiğini göstermiştir.^{38,39} Bu aktivasyon, BRAF veya RAS onkogenlerindeki birbirini dışlayan mutasyonlar yoluyla ortaya çıkar. PTC'nin bir alt grubu ise rearranged during transfection (RET) veya daha seyrek olarak diğer reseptör tirozin kinazları içeren gen füzyonları ile kazanılır. Onkojenik BRAFV600E mutasyonları PTC'de en sık görülen değişikliklerdir; daha küçük bir grupta BRAFK601E veya BRAF füzyonları gibi V600E dışı mutasyonlar görülebilir. IEFVPTC, enkapsüle ve invaziv, foliküler örüntülü bir tümördür. Vasküler invazyon, uzak metastaz eğilimi ve moleküler profili nedeniyle FTC'ye benzer şekilde davranabilir.^{26–32}

Histolojik olarak FTC'ler, PTC'nin nükleer özelliklerini taşımayan, enkapsüle foliküler örüntülü tümörlerdir; vasküler invazyonun varlığı ile karakterizedir (sınırlı veya yaygın), ya da kapsüler invazyon gösterirler (tümör kapsülü içindeki damarları tutan vasküler invazyon) ve geniş invaziv tipte olabilirler (tümör kapsülünün ötesinde tiroid parankimine yaygın invazyon).²⁴ Bu tümörler çoğunlukla RAS onkogenlerinde (NRAS>HRAS>KRAS) aktive edici mutasyonlar, PAX8::PPARc füzyonları, EIF1AX mutasyonları, PIK3CA mutasyonları veya PTEN ekspresyon kaybı ile yönlendirilir. FTC'de BRAFV600E ve RET füzyonları tipik olarak görülmez. PAX8::PPARc füzyon onkoproteininin ekspresyonu FTC'lerin %25'inde görülür; burada tiroid transkripsiyon faktörü PAX8, adiposit biyolojisinde rol alan bir reseptör olan PPARc'nin ekspresyonunu yönlendirir.^{38,40} MikroRNA öncüllerinin işlenmesinde görev alan bir ribonükleazı kodlayan DICER1 mutasyonları, RAS-benzeri tiroid neoplazilerinde görülür ve FTC'de yaygındır. DICER1 mutasyonları, PTC'nin bazı alt gruplarında, diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomunda (DHGTC), kötü diferansiye tiroid karsinomunda (PDTC) ve anaplastik tiroid karsinomunda (ATC) da görülebilir.

OTC'nin benzersiz genomik özelliklerinin daha iyi tanınmasıyla birlikte, bu tümörlerin klasik FTC formlarından farklı klinik davranış gösterdiği anlaşılmıştır. Önceden Hürthle hücreli karsinom olarak bilinen bu tümörler, güncel WHO sınıflandırmasında artık FTC'nin bir alt tipi değil, DTK'nin üçüncü bir formu olarak kabul edilmektedir; tüm DTK'lerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar.^{24,41,42} Onkosit, bol granüler eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak çekirdekli, homojen kromatin paternine sahip ve belirgin nükleollü, büyümüş poligonal bir hücredir. WHO tanımına göre onkositik neoplazmlar genellikle enkapsüledir ve %75 veya daha fazla onkositik hücreden oluşur.^{24,36,43} Onkositik özellikler bazı PTC veya FTC hücrelerinde daha düşük oranlarda da saptanabilir. Bu tümörlerin çoğu daha büyük boyuttadır; ancak daha küçük tümörler de görülebilir. FTC'de olduğu gibi, invaziv özelliklerin varlığı, yani enkapsüle onkositik neoplazmda tümör kapsülü ve/veya vasküler invazyon bulunması, OTC tanısı koydurucudur ve OTC'ler minimal invaziv, enkapsüle anjioinvaziv ve geniş invaziv olarak sınıflandırılabilir.

Genomik açıdan OTC'ler tipik olarak near-haploid genom, sıklıkla mitokondriyal solunum zincirinin Kompleks 1'ini kodlayan genleri içeren mitokondriyal DNA mutasyonları ve telomer uzunluğunda rol alan DAXX ve ATRX mutasyonları ile karakterizedir. OTC'lerde ayrıca mammalian target of rapamycin (mTOR) ve MAPK sinyal yollarını aktive eden mutasyonlar da bulunabilir.

Tablo 2. NIFTP'nin Patolojik Tanı Ölçütleri

A. Enkapsülasyon veya belirgin sınırlanma

B. Foliküler büyüme paterni, şunları içerir:

Papilla yokluğub

Psammoma cisimciklerinin yokluğu (dejenerasyona uğramış papillaları düşündüren)

<%30 solid, trabeküler veya insüler büyüme paterni

C. Papiller tiroid karsinomunun nükleer özellikleri

D. İnvaziv özellik bulunmaması (kapsüler veya vasküler invazyon olmaması)

E. Tümör nekrozu olmaması

F. Yüksek mitotik aktivite olmaması; 10 büyük büyütme alanında <3 mitoz olarak tanımlanır

a Tümörler çevredeki tiroid parankiminden iyi sınırlıdır ve ince ya da kısmi kapsüllü olabilir.

b Bu özellikler, tüm tümör kapsülünün ve tümörün histopatolojik incelemesini gerektirir.

NIFTP, papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tümörler.

Foliküler Hücre Kökenli Neoplazmlar | Alt Tipler

Düşük riskli neoplazmlar

1. NIFTPa,b
2. Malign potansiyeli belirsiz foliküler tümör
3. Hiyalinizan trabeküler tümör

Malign neoplazmlar

1. **Foliküler tiroid karsinomu**
 - a. Minimal invaziv
 - b. Enkapsüle anjioinvaziv
 - c. Geniş invaziv
2. **Papiller karsinomun invaziv enkapsüle foliküler varyantı**
3. **Papiller tiroid karsinomu-alt tipleri**
 - a. Klasik
 - b. Enkapsüle klasik
 - c. İnfiltratif foliküler
 - d. Uzun hücreli
 - e. Kolumnar hücreli
 - f. Hobnail
 - g. Diffüz sklerozan
 - h. Solid / trabeküler
 - i. Warthin benzeri
 - j. Onkositik
 - k. Diğerleric

4. Onkositik karsinom

- a. Minimal invaziv
- b. Enkapsüle anjioinvaziv
- c. Geniş invaziv

Malign neoplazmlar — yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-anoplastik karsinom

1. Kötü diferansiye karsinom (Turin ölçütleri):

- a. Solid/trabeküler mimari
- b. Papiller tiroid karsinomunun nükleer özelliklerinin olmaması
- c. Tümör nekrozu
- d. Mitotik indeks $\geq 3/10$ büyük büyütme alanı (HPF)
- e. Ve/veya kıvrımlı tümör çekirdekleri

2. Diferansiye yüksek dereceli tiroid karsinomu

- a. Diferansiye sitolojik ve mimari özellikler
- b. Aşağıdaki iki histomorfolojik özelliğin en az biri
- c. Mitotik sayı $\geq 5/2$ mm² ve/veya tümör nekrozu

Diğer nadir neoplazmlar

1. Tükürük bezi tipinde karsinomlar

- a. Tiroidin mukoepidermoid karsinomu
- b. Tükürük bezi tipinde sekretuar karsinom

2. Histogenezi belirsiz tiroid tümörleri

- a. Eozinofili ile seyreden sklerozan mukoepidermoid karsinom
- b. Kribriform morüler tiroid karsinomu

3. Tiroid içindeki timik tümörler

a Daha önce papiller tiroid karsinomunun noninvaziv ve enkapsüle foliküler varyantı olarak sınıflandırılmıştır.

b Bkz. Tablo 2.

c Fibromatozis/fasiit benzeri stromalı PTC, berrak hücreli alt tip, içsi hücreli alt tip gibi nadir alt tipleri içerir. PTC, papiller tiroid karsinomu; WHO, Dünya Sağlık Örgütü.

Ve PTC ile FTC'de olduğu gibi, daha agresif OTC'lerde de TERT promotörü veya TP53 mutasyonları bulunabilir.^{44,45} Klinik olarak bazı çalışmalar, OTC'lerin uzak metastaz eğilimini korurken lenf nodu metastazına daha fazla eğilim gösterdiğini ortaya koymuştur; ayrıca FTC'den farklı olarak OTC'ler, tiroglobulin salgısı ve TSH reseptör ekspresyonu gibi diğer diferansiye özellikleri korumalarına rağmen çoğu zaman radyoiyot tutmaz.^{46–55}

WHO Tiroid Tümörleri Sınıflandırmasının 5. baskısı ayrıca, PDTC ve DHGTC'yi içeren, yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-anoplastik karsinomlardan oluşan yeni bir kategori tanımlamaktadır.²⁴ Moleküler analizde kötü diferansiye tiroid kanseri ve DHGTC, BRAF (BRAV600E) ve RAS genlerinde sürücü mutasyonlar taşır; bazı olgularda gen füzyonları da görülebilir ve bunlar sıklıkla RET ve NTRK3 ile ilişkilidir. Ek olarak TERT promotörü, PIK3CA ve TP53 mutasyonları da sık saptanır.^{36,43,56–59}

DHGTC, bazı yazarlar tarafından, DTK olarak tanınan ancak belirli histolojik ve sitopatolojik özellikler nedeniyle lezyonun yüksek dereceli olarak sınıflandırılmasını gerektiren bir tiroid malignitesi olarak tanımlanmıştır.^{37,60–67} DHGTC'ler invaziv, yüksek dereceli karsinomlardır ve

şu iki histolojik özellikten birini gösterir: 2 mm² başına \pm 5 mitoz ve tümör nekrozu.^{36,43,56,58,68–70} Buna karşılık PDTC olarak sınıflandırılan tiroid karsinomları, foliküler hücre kökenli tümörlerdir; DTK'nin küçük bir bileşenini taşırlar (papiller, foliküler, onkositik), solid ve/veya insüler büyüme paterni gösterirler, nekroz veya 2 mm² başına \pm 3 mitoz içerirler ve ATC'nin tipik histolojik özellikleri ile agresifliğini taşımazlar. Her iki durumda da klinik davranışın, DTK ile ATC arasında orta düzeyde olduğu kabul edilir.^{24,36,65,71–75}

Papiller Benzeri Nükleer Özellikler Gösteren Noninvaziv Foliküler Tiroid Neoplazmı

NIFTP, ilk kez 2016 yılında tanımlanan, noninvaziv foliküler hücre kökenli bir tiroid neoplazmı tipinin patolojik tanımıdır.⁷⁶ Bu konu, 2015 ATA tiroid nodülü ve DTK kılavuzlarından sonra gündeme gelmiştir; ancak ATA'nın 2017 yılında yayımladığı sonraki görev gücü bildirisi, bu antite için NIFTP terminolojisinin benimsenmesini desteklemiştir.⁷⁷ 2017 yılında NIFTP, Dünya Sağlık Örgütü Endokrin Organ Tümörleri Sınıflandırmasının revize edilmiş sürümünde, malign potansiyeli çok düşük bir neoplazma karşılık gelen ayrı bir kategori olarak sınıflandırılmıştır.²⁴

NIFTP'ler, foliküler hücre kökenli tiroid neoplazmalarının yaklaşık %2,1–9,6'sını oluşturur; görülme sıklığı Asya'da, Kuzey Amerika ve Avrupa'ya göre nispeten daha düşüktür.^{78–82} NIFTP'ler, doğrulanmış histolojik dahil etme ve dışlama özellikleri ile karakterizedir (Tablo 3). İlk NIFTP doğrulama çalışması, \leq 1 cm ölçüsündeki tümörleri ve onkositik özellik gösterenleri dışlamıştır.⁷⁶ Ancak sonraki yayınlar, \leq 1 cm ölçüsündeki tümörlerin, yani mikro-NIFTP'lerin, ya da onkositik özellik gösteren tümörlerin, yani onkositik-NIFTP'lerin, orijinal NIFTP ile benzer klinik davranış gösterdiğini ortaya koyduğundan,^{62,76,83–85} bu özellikler de tümörün güncel patolojik tanımına dahil edilmiştir. NIFTP'nin ilk tanımında $<$ %1 papilla varlığı kabul edilmekteydi,⁷⁶ ancak sonraki deneyimler^{83,86,87} bu özelliğin lenf nodu metastazları ile ilişkili olabileceğini göstermiştir; bu nedenle tanı ölçütleri, papillaların tamamen yokluğunu gerektirecek şekilde revize edilmiştir.⁸³ İnvaziv özelliklerin ve papilla varlığının dışlanabilmesi için tüm tümör kapsülü arayüzünün ve tümörün dikkatli biçimde incelenmesi önerilmektedir.⁷⁶ NIFTP'ler sıklıkla aynı taraftaki veya karşı taraftaki loblarda bir ya da daha fazla NIFTP veya diğer tiroid maligniteleri ile birlikte bulunur.

NIFTP'lerin moleküler profilini inceleyen çalışmalar, bunların klonal neoplazmlar olduğunu göstermiştir.^{88–91} Moleküler değişiklikler olguların yaklaşık %78'inde mevcuttur; NIFTP tümörlerinin yaklaşık %30–54'ünde bir RAS mutasyonu vardır ve bunlar arasında en sık NRAS, ardından HRAS ve daha nadiren KRAS mutasyonları görülür.^{89,92} Ancak NIFTP'lerde görülen NRAS mutasyonları FTC ve IEFVPTC'de de saptanabildiğinden özgül değildir. NIFTP olgularının küçük bir alt grubunda PAX8::PPARc füzyonları, THADA füzyonları ve BRAFK601E mutasyonları bildirilmiştir.^{89,93} Bazı çalışmalar NIFTP olgularında miRNA ekspresyonunu da araştırmış ve iki miRNA'nın, yani miR-10a05p ve miR-320e'nin, NIFTP ile PTC'nin infiltratif foliküler varyantını etkili biçimde ayırt edebildiğini göstermiştir.⁹⁴ Bu bulguların doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

NIFTP'ler foliküler büyüme paterni ve PTC'nin nükleer özellikleri ile karakterize olsa da (Şek. 4), malign potansiyelleri son derece düşüktür.^{76,95,96} Birden fazla merkezden gelen serilerde, en büyük örneklem n = 363 olmak üzere, geriye dönük analizlerle bazı DTK'lerin NIFTP olarak yeniden sınıflandırıldığı birçok çalışmada, ortalama veya medyan 11,8 yıla kadar izlem süresinde çoğunlukla sıfır persistan hastalık/nüks riski bildirilmiştir.⁹⁷ Lenf nodu metastazları toplam kohortun $<$ %5'inde ve yalnızca birkaç seride görülmüştür.^{80,87,98,99} Yalnızca 102 olguluk bir geriye dönük analizde bir olguda uzak metastaz, yani akciğere metastaz, bildirilmiştir; ancak bu

çalışma eksik izlem (%80) ve daha agresif tedavi uygulanan yüksek orandaki hasta, yani total tiroidektomi ve radyoiyot ablasyonu, nedeniyle sınırlıdır.80 Günümüzde NIFTP tümörlü hastalarda çeşitli kısa ve uzun dönem izlem stratejilerinin klinik yarar ve zararlarını karşılaştıran veri bulunmamaktadır.

NIFTP Tiroid Kanseri Olarak Kabul Edilir Mi?

• ÖNERİ 1

NIFTP ve malign potansiyeli belirsiz diğer tümörler, yani Malign Potansiyeli Belirsiz Foliküler Tümör ve Hiyalinizan Trabeküler Tümör, patolojik olarak tanı alır ve malign potansiyelleri çok düşüktür; bu risk, en düşük riskli DTK'den daha da düşüktür. Tamamlama tiroidektomisi/lenfadenektomi ve/veya RAI ile ek tedavi rutin olarak önerilmez. Bu tümörlerin ameliyat sonrası izlemi için en uygun yaklaşım belirsizdir. (İyi Uygulama Bildirimi)

Tiroid Kanseri Epidemiyolojisi

Otuz yıl boyunca arttıktan sonra, tiroid kanseri insidansı 2015 yılında 100.000'de 14,9 ile zirveye ulaşmıştır. Daha sonra 2015 ile 2017 yılları arasında, 30 yıl içinde ilk kez bir düşüş gözlenmiştir.100 İnsidanstaki ilk artışın, PTC sıklığında gerçek bir artışla birlikte, tiroid nodüllerinde tanısal görüntüleme ve İİA kullanımının yaygınlaşmasına ve bunun sonucunda olası aşırı tanıya bağlı olduğu düşünülmüştür.101–104 Aşırı tanı, yerinde bırakıldığında belirtiyeye veya ölüme yol açmayacak kanserlerin tanı alması olarak tanımlanır.105 İnsidanstaki düşüş, aşırı tanının olası zararlarına ilişkin farkındalığın artmasına bağlı olabilir.106 Gözlenen azalma, 2009 ve 2015 ATA kılavuzlarında yer alan ve tiroid nodüllerinde biyopsi için daha büyük nodül boyutu eşiği ile daha yüksek ultrason şüphesi gerektiren ve küçük, belirsiz nodüllerde moleküler belirteçlerin kullanımını öneren klinik yönetim tavsiyeleriyle zamansal olarak ilişkilidir.13,14 Benzer öneriler, American College of Radiology tarafından tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi ile yayımlanmıştır.107 2017 yılında U.S. Preventative Services Task Force, asemptomatik erişkinlerde tiroid kanseri taramasına karşı öneride bulunmuştur. Bu durum da tiroid kanseri insidansındaki azalmaya katkıda bulunmuş olabilir.108,109 NIFTP'nin 2016 yılında yeniden sınıflandırılmasının da gözlenen düşüşe katkı sağladığı bildirilmiştir.104 Dikkat çekici olarak, 1974 ile 2013 yılları arasında gözlenen tiroid kanseri insidans artışı hastalığın tüm evrelerinde görülmüş ve aynı dönemde ileri hastalıkta mortalite oranı yıllık %1,1 artmıştır.109,110

Tiroid kanseri için kabul edilen risk faktörleri arasında çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon öyküsü, kemik iliği nakli için tüm vücut ışınlanması111 ve çocukluk veya ergenlik döneminde serpinti kaynaklı iyonizan radyasyona maruziyet yer alır.112 Düşük-orta doz aralığında (<0,5 Gy) erişkin mesleki radyasyon maruziyeti, tiroid kanseri riskinde anlamlı artışla ilişkili bulunmamıştır.113,114

Ek olası risk faktörleri de tanımlanmıştır ve tiroid malignitesi ile nedensel ilişkilerinin belirlenmesi için daha fazla çalışma gereklidir. Öneri 28'de belirttiği üzere, obezitenin PTC ve FTC ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. Alev geciktiriciler, tiroid hormon homeostazını değiştirir ve çevresel maruziyet ile tiroid kanseri riski arasındaki ilişki gündeme gelmiştir. Yaygın alev geciktiriciler arasında, olası toksisite nedeniyle 2000'li yılların başında kademeli olarak kullanımdan kaldırılmaya başlanan polibromlu difenil eterler115 ve daha yeni alternatifler olan bromlu alev geciktiriciler ile organofosfat alev geciktiriciler yer alır.116,117 Aschebrook-Kilfoy ve arkadaşları, serum alev geciktirici düzeylerini değerlendiren iç içe geçmiş olgu-kontrol çalışmasında Penta-BDE maruziyeti ile PTC arasında ilişki saptamamıştır.118 Başka bir olgu-kontrol çalışmasında ise ev

tozundaki Deca-BDE, BDE-209 ve organofosfat alev geciktirici tris(2-kloroetil) fosfat düzeyleri ile ölçülen daha yüksek maruziyetin, PTC varlığı olasılığında artışla ilişkili olduğu bulunmuştur.119 Alev geciktirici kullanımının gelecekte artması beklendiğinden,120 olası nedensel ilişkinin araştırılmaya devam edilmesi önemlidir.

DTK ailesel olarak görülebilir; bu durum ailesel non-medüller tiroid kanseri (FNMTC) olarak adlandırılır. FNMTC ayrıca, bir tümörler bütünüdür parçası olduğunda sendromik, örneğin PTEN hamartom tümör sendromu (Cowden hastalığı), ailesel adenomatöz polipozis, Carney kompleksi, Werner sendromu/progeria; ya da DTK'nin tek veya baskın kalıtsal malignite olduğu durumda non-sendromik olarak sınıflandırılır. DTK'nin hem sendromik hem de non-sendromik formlarına yönelik özgül yaklaşımlar ve öneriler aşağıda tartışılmaktadır.

Hücre proliferasyonunun bir belirteci olarak Ki-67/MIB-1'in birçok malignitede klinik davranışın değerlendirilmesinde kullanılabilirdiği gösterilmiştir. Ki67, G0 evresi dışındaki tüm hücre proliferasyon evrelerinde eksprese edilir ve doku örneklerinde immünohistokimyasal olarak kolayca değerlendirilebilir. Yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi, tiroid karsinomlarında kötü prognoz ile ilişkilidir; ancak bunun iyi diferansiyel tiroid karsinomlarının patolojik değerlendirmesinde temel bir basamak haline gelebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.121–123

Foliküler Hücre Kökenli Tiroid Kanserine Genetik Yatkınlık Ve Genetik Danışmanlık

Germline genetik testin temel ilkeleri. Genetik test süreci; test öncesi danışmanlığı, en uygun test seçeneklerinin belirlenmesini ve test sonrası sonuç bildirimini içerir. İdeal olarak bu süreç, kanser genetiği ve tiroid kanseri konusunda uzmanlık ve deneyime sahip sertifikalı bir genetik danışman ve/veya başka bir sağlık profesyoneli, örneğin endokrinolog, onkolog veya genetik uzmanı, tarafından yürütülmelidir. Uygun uzmanlığa doğrudan yönlendirme erişimi olmayan klinisyenler, mevcut teletıp genetik danışmanlık seçeneklerinin farkında olmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hem yüz yüze hem de teletıp kaynaklarına National Society of Genetic Counselors'ın Find a Genetic Counselor aracı üzerinden ulaşılabilir.

Test öncesi danışmanlığın bileşenleri şunları içermelidir: i hastanın ailesine ait dikkatle hazırlanmış üç ila dört kuşaklık bir soy ağacı, ii hastanın kalıtsal kanser yatkınlığı gen varyantı taşıma riskinin ve aile öyküsü ışığında çeşitli kanser türlerini geliştirme mutlak risklerinin değerlendirilmesi, iii hastanın psikososyal değerlendirmesi ve danışmanlığı, iv şüphelenilen kalıtsal kanser sendromu konusunda hastanın eğitilmesi, örneğin kalıtım ve penetrans, v genetik test yaptırmanın kişisel, ailesel ve sigorta açısından sonuçları ve vi genetik test için örnek alınmadan önce aydınlatılmış onamın alınması.

Kalıtsal yatkınlık durumlarının fenotiplerinin örtüşmesi nedeniyle, genetik testlerde sıklıkla çok genli panel testleri kullanılmaktadır. Test sonuçları geldiğinde, test sonrası genetik danışmanlık görüşmesi yalnızca sonuçların sözlü ve yazılı olarak bildirilmesini değil, aynı zamanda sonuçların kanser riski açısından anlamı ve hastaya ait tahmini kanser riskine dayalı tıbbi yönetim seçenekleri hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilmesini de içermelidir. Ayrıca, test sonuçlarının aile üyeleri açısından sonuçlarına ilişkin sözlü ve yazılı görüşmeler, psikososyal destek kaynaklarının belirlenmesi, tıbbi yönetime ilişkin gelecekteki karar verme süreçleri için kaynakların sunulması ve sonuçların tedaviyi yürüten hekimlere iletilmesi de bu sürecin parçası olmalıdır; özellikle danışmanlık, tedaviyi yürüten hekim yerine bir genetik danışman tarafından veriliyorsa bu durum önem taşır.

DTK'li Hangi Hastalara Germline Genetik Test Önerilmelidir?

• ÖNERİ 2

Aşağıdaki durumlarda germline genetik test önerilebilir (Tablo 4):

A. DTK ile birlikte tiroid dışı malignite/tümör/özelliklerin kombinasyonuna bağlı olarak Cowden/PTEN hamartom tümör sendromu şüphesi varsa.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Çocukluk çağıında FNMTTC tanısı alan hastalarda, klinik ve aile öyküsü DICER1 tümör yatkınlığı özellikleri açısından değerlendirilmelidir. DTK'li pediatrik hastaların bulunduğu ailelerde germline DICER1 testi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt)

C. Kribriform morüler tiroid karsinomu patolojik tanısı varsa (APC geni).

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

D. Bir hastada ve/veya aile üyelerinde bulunan diğer tümör ve/veya kanser kombinasyonları, Carney kompleksi veya Werner sendromu gibi nadir durumlar da dahil olmak üzere, kalıtsal bir yatkınlık durumunu düşündürebilir. Bu hastalarda genetik danışmanlık ve test önerilebilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

National Comprehensive Cancer Network, Cowden sendromu/PTEN hamartom tümör sendromu için test kılavuzlarını düzenli olarak güncellemektedir. Bu ölçütler, majör ve minör ölçütlerin bir kombinasyonunu gerektirir; FTC ve muhtemelen OTC majör ölçüt olarak, PTC, FVPTC dahil, ve yapısal tiroid lezyonları ise minör ölçüt olarak kabul edilir.¹²⁷ Sonuç olarak, çok sayıda klinik tablo PTEN test ölçütlerini karşılayabilir. PTEN'deki patojenik varyantlardan kaynaklanan durumlar bütünü, PTEN hamartom tümör sendromu olarak adlandırılır. Cowden sendromu bu spektrumun bir parçasıdır ve tiroid, meme, endometrium ve daha az ölçüde kolon ile böbrek kanserleri açısından artmış risk ile karakterizedir. Benign tiroid ve meme tümörleri, trikilemmomlar, papillomatöz papüller, lipomlar, gastrointestinal hamartomlar veya ganglionöromalar gibi diğer tümörler ile makrosefali, zihinsel yetersizlikler veya otizm spektrum bozuklukları sık görülen bulgulardır.¹²⁸ PTEN ile ilişkili bozukluklarda FTC zenginleşmesi görülür, ancak yine de en sık histoloji PTC'dir. PTC, IEFVPTC dahil, bildirilen PTEN ile ilişkili tiroid kanserlerinin %56–60'ını oluştururken, FTC %25–45'ini oluşturur.^{129,130}

DICER1 tümör yatkınlığı; plevropulmoner blastom, pulmoner kistler, tiroid neoplazisi, over tümörleri ve kistik nefrom açısından artmış risk ile karakterizedir. Germline patojenik DICER1 varyantları, PDTC'li 6 pediatrik hastanın 1'inde,¹³¹ FTC'li 15 pediatrik hastanın 4'ünde¹³² ve PTC'li 20 pediatrik hastanın hiçbirinde¹³³ saptanmıştır. Bununla birlikte, başka raporlar germline DICER1 varyantları ile pediatrik PTC arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.^{134,135} International DICER1 Symposium tarafından sunulan öneriler, iki veya daha fazla birinci derece akrabada multinodüler guatr veya tiroid kanseri varlığına dayanarak germline DICER1 testinin düşünülmesini önermektedir.¹²⁴ Ancak bu tablonun erişkinlerde sık görülmesi ve germline patojenik DICER1 varyantlarının nispeten nadir olması nedeniyle, bu senaryoda testin verimi düşük olabilir. En iyi tarama stratejisinin belirlenmesi için daha fazla araştırma gereklidir.

Kribriform-morüler tiroid karsinomu, APC genindeki germline patojenik varyant nedeniyle gelişen ailesel adenomatöz polipozisli hastalarda sık saptanan nadir bir malignitedir.^{136–138} Belirgin

kribriform mimari ve iğsi hücrelerden oluşan girdaplar ya da morüller oluşturması ile karakterizedir. Anormal beta-katenin immünreaktivitesinin varlığı, bu kanser tipi için güçlü kanıt sağlar.139–141 Kanser hücreleri tipik olarak NKX2-1, yani TTF1, ile boyanır; ancak Tg açısından negatiftir; bu da bu kanserde görülen tümör morüllerinin timik/ultimobrankial kese kökenli olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir.142 Kribriform-morüler tiroid karsinomu olan hastaların yaklaşık %40’ında ailesel adenomatöz polipozis bulunur. Mikroskopik tümör özellikleri ailesel ve sporadik hastalığı ayırt ettirmese de, tümör multifokalitesi ailesel hastalıkta daha yaygındır.139,143 Kribriform-morüler tiroid karsinomu olan birçok hastada ailesel adenomatöz polipozis bulunduğu ve tiroid kanseri, hastaların %40’ına kadarında klinik olarak saptanabilir kolonik anormalliklerden önce ortaya çıkabildiğinden,143 bu tanı kalıtsal yatkınlık olasılığını akla getirmeli ve genetik test/danışmanlık açısından değerlendirmeyi tetiklemelidir. DTK ile ilişkili yerleşik sendromlar Tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4. DTK ile İlişkili Sendromlar

Sendrom	Tiroid Kanseri Tipi	Risk / Sıklık	İlişkili Bulgular / Özellikler	Kaynak
Ailesel adenomatöz polipozis (APC)	CMTC, PTC	%12’ye kadar	Kolon polipozisi, CHRPE, desmoidler	NCCN— Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal
DICER1 tümör yatkınlığı (DICER1)	PTC, FTC,a PDTC	OR, 9,2 [GA 2,1–34,7]	Plevropulmoner blastom, kistik nefroma, over seks kord stromal tümörleri	Schultz ve ark.124
Carney kompleksi (PRKAR1A)	FTC,a PTC	Bilinmiyor	Deride pigmentasyon anormallikleri, miksomlar, schwannomlar ve endokrin tümörler	Correa ve ark.125
Werner sendromu (WRN)	FTC,a PTC	Bilinmiyor	Erken yaşlanma, katarakt, DM, diğer kanserler	Takemoto ve ark.126

OTC daha önce FTC’nin bir alt tipi içinde yer almaktaydı ve büyük olasılıkla bu kalıtsal yatkınlıklarla da ilişkilidir.

Kısaltmalar:

CHRPE, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi; CI, güven aralığı; CMTC, kribriform-morüler tiroid karsinomu; DM, diabetes mellitus; DTC, diferansiye tiroid kanseri; FTC, foliküler tiroid karsinomu; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; OR, odds ratio; OTC, onkositik tiroid karsinomu; PDTC, kötü diferansiye tiroid karsinomu; PHTS, PTEN hamartom tümör sendromu.

Yakın zamanda, shelterin kompleksinin bileşenlerini kodlayan genlerdeki varyantlar nedeniyle uzun telomerlere sahip bireylerin, PTC’yi de içerebilen ve klinik olarak tanımlanabilir çoklu kanser yatkınlığı taşıdığı bildirilmiştir.144 Bu sendromun bileşen kanserleri arasında melanom, lösemi ve sarkom yer alır ve sendrom uzun telomer sendromu olarak adlandırılmıştır.144–147 İlginç olarak, kısa telomerlerin de tiroid kanserine yatkınlık oluşturabileceği bildirilmiş ve U şeklinde bir ilişki tanımlanmıştır.149 Bu alandaki genetik tarama önerilerine yön verebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Non-sendromik FNMTC'li hastalara genetik test yapılmalı mı?

ÖNERİ 3

Non-sendromik FNMTC'de klinik germline genetik testin yararını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Non-sendromik FNMTC'de, ailedeki tiroid dışı maligniteler genetik test kararını yönlendirebilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

DTK'li, çoğunlukla PTC'li, çok kuşaklı ailelerde çeşitli çalışmalar yapılmıştır; bazı ailelerde bağlantı analizleri ve dizilemenin birlikte kullanılmasıyla aday genler tanımlanmıştır.150–152 Bugüne kadar bu aday genlerdeki varyantlar, tek tek aileler açısından önemli olmakla birlikte, tekrarlayıcı değildir ve o ailelere özgü, yani private, görünmektedir. Bu nedenle mevcut veriler, bunların klinik panel testlerine dahil edilmesini desteklememektedir. Çoğu ailede kalıtım otozomal dominant olduğundan, penetransın yüksek görüldüğü, tiroid kanserinin genç yaşta başladığı veya hastalığın agresif seyrettiği seçilmiş non-sendromik FNMTC olgularında tiroid kanseri taramasının bir rolü olabilir (aşağıya bakınız).

FNMTC'li bazı ailelerde tiroid dışı malignitelerde artış görülebilir; bu durum germline genetik test için bir gösterge olabilir. Bu nedenle sporadik DTK'li bazı hastalarda da diğer tümör tiplerine yatkınlık oluşturan bir kanser predispozisyon geninde belgelenmiş patojenik varyant bulunabilir. Bu hastalardaki DTK'nin bu kanser yatkınlığı ile ilişkili olup olmadığı her zaman kesin değildir. Örneğin CHEK2'deki patojenik varyantlar, klinik çok genli panel testlerinde nispeten sık saptanan bir bulgudur ve çeşitli kanserler için artmış risk ile ilişkilidir.153 En belirgin olarak CHEK2 patojenik varyantları meme kanseri riskinde orta düzeyde artışla ilişkilidir. DTK ile ilişkiler öne sürülmüş olsa da,154 risk artışının büyüklüğü sınırlıdır; yaygın CHEK2 varyantları ile ilişkili PTC riski yaklaşık iki kat artmıştır.155

FNMTC'li hastaların aile üyeleri tiroid kanseri açısından taranmalı mı?

• ÖNERİ 4

FNMTC aile öyküsü olan bireylerde, düzenli sağlık izleminin bir parçası olarak dikkatli bir öykü alınmalı ve hedefe yönelik boyun muayenesi yapılmalıdır. Birinci derece aile üyelerinde, üç veya daha fazla birbiriyle ilişkili bireyde, birinci ya da ikinci derece akrabalarda, NMTC tanısı bulunması nedeniyle klinik FNMTC tanı ölçütlerini karşılayan bireylerin ailelerinde ultrasonla tarama düşünülebilir. Yalnızca iki etkilenmiş bireyin bulunduğu, ancak başka endişe verici özellikler gösteren, örneğin tanı yaşlarının belirgin olarak genç olması, ya da aile yapısının sınırlı olduğu ailelerde de ultrasonla tarama düşünülebilir. Böyle bir taramaya hangi yaşta başlanması gerektiği daha fazla çalışma gerektirmektedir ve aşırı tedavi riski dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır. (Koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt)

FNMTC'li hastaların aile üyeleri, NMTC'nin %5–10'unun ailesel ortaya çıktığını gösteren epidemiyolojik kanıtlara dayanarak hastalık açısından riskli kabul edilebilir. Bununla birlikte bu ailelerin çoğunda yalnızca iki üye etkilenmiştir. İki aile üyesinin etkilenmiş olmasının, ailesel hastalığı tanımlamak için yeterli olup olmadığı, yoksa bunun tesadüfi ya da taramaya bağlı bir birliktelik mi olduğu tartışmalıdır. Tahminler, yalnızca iki birinci derece aile üyesi etkilendiğinde hastalığın sporadik olma olasılığının %62 olduğunu, etkilenen aile üyesi sayısı üç veya daha fazla olduğunda ise bu olasılığın $\leq 6\%$ 'ya düştüğünü göstermektedir.156 Bununla birlikte tartışmalı olmakla beraber, iki birinci derece aile üyesi etkilenen ailelerin tanı yaşına göre tabakalandırılmasının, yani her ikisi de ≤ 45 yaşa karşılık birinin ya da her ikisinin >45 yaş olması,

eşleştirilmiş sporadik NMTC ile karşılaştırıldığında daha sık multifokal/bilateral kanser, daha fazla ekstratiroidal yayılım ve daha kötü sonuçlar gösteren alt grupları öngördüğü; tanı yaşı daha ileri olan bir ya da daha fazla üyeye sahip ailelerle karşılaştırıldığında ise anlamlı fark göstermediği bildirilmiştir.¹⁵⁷

İleriye dönük girişimsel bir tarama programı, 25 aileden 109 bireyi kapsayan bir kohortta yıllık taramanın etkisini araştırmıştır; bunların 12'sinde iki etkilenmiş üye, 13'ünde ise ≥ 3 etkilenmiş üye vardı. Tarama 7 yaş kadar erken dönemde başlamış ve boyun ultrasonu ile $>0,5$ cm tiroid nodülü olanlara İİA uygulanmasını içermiştir. Bu yaklaşım, iki etkilenmiş üyesi olan ailelerde risk altındaki bireylerin %4,6'sında, yani 43 kişinin 2'sinde, tiroid kanseri saptanmasına yol açarken; ≥ 3 etkilenmiş üyesi olan ailelerde risk altındaki bireylerin %22,7'sinde, yani 66 kişinin 15'inde, tiroid kanseri saptanmıştır ($p = 0,01$). Saptanan en genç tiroid nodülü yaşı 7, en genç tiroid kanseri tanı yaşı ise 18 olarak bildirilmiştir.¹⁵⁸ Bu verilere dayanarak Capezzone ve arkadaşları, ≥ 3 etkilenmiş aile üyesi bulunan ailelerde, 20 yaşından itibaren ya da ailedeki en erken tanı yaşından 10 yıl önce başlayacak şekilde yıllık ultrasonla taramanın düşünülmesini önermiştir.¹⁵⁹ Aile taraması için maliyetleri ve aşırı tedavinin olası risklerini de ele alan en uygun yaklaşımın belirlenmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

USPSTF, asemptomatik erişkinlerde tiroid kanseri taramasını önermemektedir.¹⁰⁸ Ancak bu öneri toplum temelli taramaya yöneliktir. FNMTTC bağlamındaki tarama programları dikkatli biçimde başlatılmalıdır; çünkü FNMTTC'de taramanın sonuçlar üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır ve ultrason sıklığı tutarlı şekilde uygulanmamaktadır. Birçok çalışma FNMTTC'nin daha erken başlangıç yaşı ve daha agresif davranışla ilişkili olduğunu öne sürmüş olsa da,^{143,160–163} diğer çalışmalar bu ilişkiyi göstermemiştir.^{164,165}

Tümör örneklerinde saptanan değişiklikler, yani somatik test sonuçları, bulunan DTK hastalarında germline genetik test ne zaman önerilmelidir?

• ÖNERİ 5

Klinik amaçla tümör örneklerinde genomik test yapıldığında hem somatik hem de germline genetik değişiklikler saptanabilir. Klinik açıdan anlamlı olabilecek, kanser yatkınlığı oluşturan bir germline varyant saptanırsa, klinik korelasyon açısından hasta ve aile öyküsü değerlendirilmelidir ve olası germline test için genetik danışmanlığa yönlendirme düşünülmelidir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

Tiroid kanseri örneklerinde dizileme, başlangıç tanısı sırasında tiroid nodülü değerlendirmesinin bir parçası olarak ya da hastalığın daha sonraki dönemlerinde tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla yapılabilir. Her iki durumda da tümör örneğinin dizi analizinde tanımlanan patojenik varyantlar ya sonradan kazanılmış somatik olaylardır ya da germline kökenli olabilir. Bu testler somatik varyant saptamaya göre optimize edilmiştir. Tümör ile normal dokunun eşleştirilmiş analizi varyantın kökenini ayırt etmeye yardımcı olsa da, böyle bir analiz germline varyantları saptamak için güvenilir bir yöntem değildir ve çalışmalar, standart tümör dizileme testlerinde patojenik germline varyantların %8,1'ine kadarının gözden kaçtığını göstermiştir.¹⁶⁶ Bu nedenle tümör analizi, germline testin yerini tutmaz ve bir ailenin daha ileri değerlendirilmesinden önce genetik danışmanlık bağlamında doğrulayıcı germline test yapılmalıdır. Tümör dizilemesi için hastadan onam alınırken, germline varyant saptama olasılığı ideal olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Somatik doku analizine dayanarak germline patojenik varyantları tanımlamak için en uygun yaklaşıma ilişkin kılavuzlar, tiroid kanseri bağlamının dışında geliştirilmiştir. Örneğin NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic Guideline, herhangi bir tümör tipinin tümör profillemesinde saptanan olası patojenik veya bilinen patojenik PTEN varyantının, germline dizilemenin getirisini belirlemek için bireyin kişisel ve aile öyküsünün dikkatle değerlendirilmesini gerektirdiğini belirtmektedir.¹²⁷ Kişisel veya aile öyküsü PHTS ile uyumluysa, genetik danışmanlık/test önerilmelidir. Ayrıca European Society for Medical Oncology Precision Medicine Workgroup, herhangi bir tümör tipinde somatik mutasyon saptandığında, özellikle en uygulanabilir kabul edilen yedi gen olan BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2 ve RET için, 40 gene kadar odaklanmış germline test yapılmasını önermektedir. Bu öneri, eşleştirilmiş dizileme verisine sahip 49.264 kanser örneği kohortunda, varyant alel fraksiyonu >%30 olan varyantlar için tümörden germline'a dönüşüm oranının >%5–10 olmasına dayanmaktadır. Bu kohortun yaklaşık %2'sini tiroid kanserleri oluşturmuştur.¹⁶⁷

DTK'nin Başlangıç Yönetimi

DTK'li hastalarda başlangıç tedavisinin hedeflerini belirlemede, hastalar ile onları tedavi eden klinisyenler arasında ortak karar verme süreci temel önem taşır. Uygun olduğunda aşağıdakiler önerilirken hastanın tercihi dikkate alınmalıdır:

1. Tiroid cerrahisi için seçilen hastalarda başlangıç hedefi, primer tümörün, tiroid dışına yayılmış hastalığın ve klinik açıdan anlamlı lenf nodu metastazlarının çıkarılmasıdır. Cerrahi rezeksiyonun tamlığı, sonuçların önemli bir belirleyicisidir; çünkü lenf nodları boyun bölgesindeki persistan/nüks hastalığın en sık yerini oluşturur (%74). Bunu tiroid kalıntısı (%20) ve trakea ile komşu kaslar (%6) izler.¹⁶⁸
2. Mevcut multimodal tedavi seçeneklerinden hangisinin uygun olduğunun değerlendirilmesi gerekir; amaç, bir yandan persistan/nüks hastalık ve metastatik yayılım riskini azaltmak, diğer yandan tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmektir. Başlangıç cerrahisine ek olarak, seçilmiş hastalarda ameliyat sonrası RAI uygulanması, serum TSH baskılanması ve diğer yönetim stratejileri uygun olabilir. Bununla birlikte, tedavinin ya da tedavilerin yararları ile riskleri dengelenmelidir; çünkü bunlar bazen hastalığın kendisinin oluşturduğu yükten daha ağır basabilir.
3. Prognozu tahmin etmek için evreleme ve risk sınıflaması yapılmalıdır. Kanser evreleme hastalığa özgü mortalite riskini tahmin etmek için yararlıdır; başlangıç risk sınıflaması ise kısa ve uzun dönem persistan/nüks hastalık risklerini öngörmek için kullanılabilir.

Cerrahi deneyim, tiroidektomi komplikasyon oranlarını etkiler mi?

◦ ÖNERİ 6

Yüksek hacimli tiroid cerrahları ile ilişkili daha düşük komplikasyon oranları ve ortalama olarak daha iyi sonuçlar nedeniyle, yılda >25–50 tiroidektomi yapan cerrahlar, tiroid kanserli hastalara, özellikle daha geniş cerrahi gerektiren tümörlerde, yönlendirme seçeneği olarak sunulmalıdır. (Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

Hekim deneyimi ve uzmanlığı hasta bakımında uzun zamandır değerli kabul edilmektedir; ancak bunun yararlarını, özellikle bireysel sağlayıcı düzeyinde, nicel olarak ortaya koymak zor olabilir. Tiroid kanserli hastaların tanı, evreleme ve yönetiminde hekim uzmanlığının önemli olduğu birçok bakım alanı vardır; bunlar arasında ultrasonografi, patoloji, cerrahi, endokrinoloji, nükleer tıp, onkoloji ve radyasyon tedavisi yer alır. Boyun ultrasonu bunun en iyi örneklerinden biridir; çünkü

hem sonografistin beceri ve deneyimine belirgin biçimde bağımlıdır hem de ameliyat öncesi tanı, evreleme ve izlem açısından önem taşır.169–173 Sitopatoloğun deneyiminin de ultrason eşliğinde yapılan İA biyopsisinin tanısal doğruluğunu artırdığı gösterilmiştir.174 Deneyimli cerrahların daha iyi sonuçlar sağladığını destekleyen kanıt ise en güçlü olanıdır.

Tiroid cerrahisi olgu hacmi ile hasta sonuçları arasındaki ilişki son 20 yılda kapsamlı biçimde incelenmiştir. Cerrah hacmi ile tiroidektomi sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmalardan birinde Sosa ve arkadaşları,175 daha yüksek cerrah hacmi ile özellikle rekürren laringeal sinir yaralanması ve yara komplikasyonları açısından daha iyi hasta sonuçları arasında güçlü ilişki saptamıştır. Bu durum en belirgin olarak tiroid kanseri nedeniyle total tiroidektomi yapılan hastalarda görülmüştür. Daha geniş ölçekte yapılan diğer çalışmalarda da benzer gözlemler bildirilmiştir.176–179 Health Care Utilization Project Nationwide Inpatient Sample verilerinin incelendiği bir çalışmada,180 tiroidektomilerin %80'inden fazlası düşük ve orta hacimli cerrahlar tarafından yapılmıştır, yani yılda ≤ 29 tiroidektomi. Ortalama olarak yüksek hacimli cerrahlar, yani yılda ≥ 30 tiroidektomi yapanlar, kanser nedeniyle total tiroidektomi uygulanan hastalarda en düşük komplikasyon oranlarına sahipti; yüksek hacimli cerrahlarda %7,5, orta hacimli cerrahlarda %13,4 ve düşük hacimli cerrahlarda %18,9; $p < 0,001$. Yakın tarihli ve 22 çalışmayı içeren bir meta-analiz de, daha yüksek tiroid cerrahisi hacmi ile daha düşük komplikasyon oranları arasındaki ilişkinin tüm çalışmalarda tutarlı olduğunu göstermiştir.181

Hastane hacmi ve cerrah hacmi birlikte değerlendirildiğinde, ortalama olarak yüksek hacimli cerrahlar daha düşük komplikasyon oranları, daha düşük hastane mortalitesi ve daha düşük maliyet ile ilişkilidir; yüksek hacimli merkezler ise esas olarak daha düşük maliyet ve daha kısa yatış süresi ile ilişkilidir.181–183 Daha düşük komplikasyon oranlarına ulaşmak için gerekli yıllık tiroid cerrahisi hacmine ilişkin tahminler 25 ile 50 arasında değişmektedir,181,184–187 ve bir seri daha ileri evre tiroid kanseri için >50 olguyu önermiştir.188 Bu sayıyı özellikle değerlendirmek üzere tasarlanmış bir çalışma, yıllık total tiroidektomi sayısının >25 olmasının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Cerrah yılda yalnızca 1 olgu yapıyorsa, hastalarda komplikasyon yaşama olasılığı %87 artmakta; yılda 2–5 olguda %68, yılda 6–10 olguda %42, yılda 11–15 olguda %22, yılda 16–20 olguda %10 ve yılda 21–25 olguda %3 artmaktadır.189 Yüksek hacimli cerrahlar tarafından kanser nedeniyle total tiroidektomi yapılan hastalarda, rezeksiyon sonrası anlamlı ölçüde daha az tiroid kalıntısı kaldığı ve bunun sonucunda, endikasyon varsa, kalan dokunun ablasyonu için daha düşük radyoaktif dozuna ihtiyaç duyulduğu da bildirilmiştir.188,190 Son olarak, düşük hacimli merkezlerde tiroid kanseri cerrahisi yapılan hastalarda, yüksek hacimli merkezlerde tedavi edilenlere göre pozitif tümör cerrahi sınırı olasılığı anlamlı derecede daha yüksektir.191 Çok güçlü bir kanıt birikimi, yüksek hacimli cerrahlar tarafından yapılan tiroid kanseri cerrahisinin daha iyi sonuçlar sağladığını göstermektedir.

Hastaların yüksek hacimli tiroid cerrahlarına yönlendirilmesi, ortalama olarak üstün sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte, yüksek hacimli cerrahların görece az sayıda olması ve çoğunlukla büyük kentlerde yoğunlaşmaları nedeniyle yönlendirme her zaman mümkün olmayabilir. Toplum düzeyindeki genel sonuçlar her zaman bireysel cerrahlar ve hastaların koşullarına doğrudan uygulanamaz. Belirgin invaziv ve/veya yaygın hastalığı olan hastaların, ileri tiroid kanseri yönetiminde deneyimli yüksek hacimli bir cerraha yönlendirilmesinin teşvik edilmesi makul görünmektedir; hatta düşük-orta riskli kanserlerde total tiroidektomi uygulanacak hastalar için de bu düşünülebilir. Yüksek hacimli cerrahların bile, total tiroidektomi yaptıklarında, lobektomiye kıyasla daha yüksek genel ameliyat sonrası komplikasyon oranına sahip olduğu da unutulmamalıdır.192

HCUP-NIS çalışmasında yüksek hacimli tiroid cerrahlarında, tiroid lobektomisi sonrası komplikasyon oranı %7,6 iken, total tiroidektomi sonrası bu oran %14,5 olmuştur. Düşük hacimli cerrahlarda ise komplikasyon oranları sırasıyla %11,8 ve %24,1'dir. 192 Tiroid kanseri olan ileri yaştaki hastalar genellikle daha kötü prognoza ve genç hastalara göre daha yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir; bu nedenle yönlendirmeden daha fazla yarar görebilirler. Cerrahinin kapsamı, radyoyot tedavisinin rolü ve tiroid kanseri için yüksek hacimli cerrah ya da merkezlere yönlendirme konusundaki karar verme çok yönlüdür ve hasta tercihi bu sürecin önemli bir bileşenidir. 193–198

Ameliyat öncesi evrelemede tanısal görüntüleme ve laboratuvar testlerinin rolü nedir?

◦ ÖNERİ 7

A. Santral ve lateral boyun kompartmanlarındaki servikal lenf nodlarını ve belirgin ekstratiroidal yayılımı değerlendirmek amacıyla ameliyat öncesi boyun ultrasonu, malign sitolojik veya moleküler bulgular nedeniyle ameliyat planlanan tüm hastalarda önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Sonografik olarak şüpheli ve en küçük çapı 8–10 mm'den büyük lenf nodlarında, yönetimi değiştirecekse maligniteyi doğrulamak için ultrason eşliğinde İİA yapılmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

C. Şüpheli servikal lenf nodlarının değerlendirilmesinde İİA-Tg yıkama sıvısı ölçümü, seçilmiş ameliyat öncesi hastalarda yapılabilir; ancak tiroid bezi yerinde olan hastalarda yorumlamak güç olabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

DTK, özellikle de PTC, çoğu seride standart patolojik teknikler kullanıldığında hastaların %20–50'sinde servikal lenf nodlarını tutmaktadır 199–203 ve primer tümör küçük ve intratiroidal olsa bile bu metastazlar bulunabilir. 204 Mikrometastazların, yani 2 mm'den küçük metastazların, sıklığı kullanılan saptama yönteminin duyarlılığına bağlı olarak %90'a yaklaşabilir. 205, 206 Bununla birlikte mikrometastazların klinik sonuçları, makrometastazlarla karşılaştırıldığında muhtemelen daha az önemlidir ve sağkalımı etkiliyor görünmemektedir 207; santral boyunda bulduklarında da nüksü artırmıyor görünmektedir. 208 Ameliyat öncesi ultrason, olguların %20–31'inde şüpheli servikal adenopati saptar ve bu durum hastaların %20'sine kadarında cerrahi yaklaşımı değiştirebilir. 209–213 Üzerinde bulunan tiroid bezi nedeniyle santral boyun lenf nodlarını tanımlamada klinik yararı belirgin biçimde daha düşüktür. 214

Metastatik olabilecek anormal lenf nodlarını düşündüren sonografik özellikler; büyüme, yağlı hilusun kaybı (odds ratio [OR] 1,9), oval yerine yuvarlak şekil, yani uzun aks/kısa aks ≤ 2 (OR 1,6), hiperekojenite (OR 5,4), kistik değişiklik (OR 71,8), kalsifikasyonlar (OR 6,2) ve periferik vaskülarite ya da anormal kan akımıdır (OR 3,8). 215 Hiçbir tek sonografik özellik, metastatik tiroid kanseri içeren lenf nodlarını saptamada yeterli duyarlılığa sahip değildir; ancak kistik değişiklik malignite açısından en yüksek olasılığa sahiptir. 215 Yağlı hilusun olmaması, kistik değişiklikler, mikrokalsifikasyonlar, anormal vaskülarite ve kortikal hiperekojenite, %87–99,6 gibi yüksek özgüllüğe sahip, metastatik lenf nodlarının birbirinden bağımsız özellikleridir. Yağlı hilusun olmaması en yüksek duyarlılığa sahip olmakla birlikte özgüllüğü düşüktür; %66,4. 216

Lenf nodlarının yerleşimi de karar vermede yararlı olabilir. Şekil 3, Seviye I'den VI'ya kadar servikal lenf nodlarının sınıflamasını göstermektedir. Metastatik lenf nodları, Seviye II'ye göre

Seviye III, IV ve VI'da çok daha olasıdır,214,217 ancak bu durum tiroidin üst kutbundan kaynaklanan PTC tümörleri için geçerli olmayabilir; bunlar Seviye II ve III'e atlayıcı metastaz yapmaya daha yatkındır.218 Sonografik olarak şüpheli görünen lenf nodlarında malignitenin doğrulanması, sitoloji için ultrason eşliğinde İİA ve/veya iğne yıkama sıvısında Tg ölçümü, yani FNA-Tg, ile sağlanır. Tg yıkama ölçümü, özellikle lenf nodlarının kistik olduğu, lenf noduna ait sitolojik değerlendirmenin yetersiz kaldığı veya sitolojik ve sonografik değerlendirmelerin birbiriyle uyumsuz olduğu durumlarda, örneğin mikrokalsifikasyon içeren büyük bir lenf nodunda normal sitolojik biyopsi sonucu alınması gibi, İİA'ya yararlı bir ek yöntemdir.219 Özellikle tiroid bezinin hâlâ yerinde olduğu santral kompartmandaki lenf nodlarında yalancı pozitif Tg yıkama sonucu görülebilir,220,221 ancak pozitif serum TgAb varlığında da geçerliliğini korur. Öneri 31, ameliyat sonrası dönemde lenf nodlarında FNA-Tg yıkama ölçümünün rolünü gözden geçirmektedir.

Metastatik lenf nodu tanısı için kesin bir FNA-Tg eşik değerini destekleyen veri sınırlıdır. Sistematik derleme ve meta-analiz verileri, patolojik görünümlü lenf nodlarının değerlendirilmesinde FNA sitolojisi ile birlikte FNA-Tg yıkama ölçümünün negatif prediktif değerinin %99,4 ve doğruluğunun %86,8 olduğunu göstermiştir.222 FNA-Tg düzeyi 1,0 ng/mL ya da daha düşükse, negatif prediktif değer yaklaşık %100'e ulaşmaktadır. Bununla birlikte metastatik olmayan lenf nodlarında konsantrasyon 32 ng/mL'ye kadar çıkabilir. Doğruluk, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer, FNA-Tg eşığı 28,5 ng/mL olarak alındığında anlamlı biçimde daha yüksektir.222 Başka bir sistematik derleme, tiroid nodülü değerlendirmesi veya PTC izlemi sırasında incelenen 2.670 şüpheli lenf nodunu kapsayan 22 çalışmayı analiz etmiş ve en yüksek duyarlılığın 1 ng/mL FNA-Tg kesim değeriyle, en yüksek özgüllüğün ise 40 ng/mL kesim değeriyle elde edildiğini göstermiştir. Bu çalışmada FNA-Tg doğruluğunu etkileyen diğer faktörler arasında TSH baskılanması, serum Tg varlığı ve Tg ölçümündeki metodolojik farklılıklar yer almıştır.223 Başka bir çalışma, serum TgAb varlığının dolaşımdaki serum Tg ölçümünü etkilediğini, ancak FNA-Tg ölçümlerini etkilemediğini göstermiştir.224–226 Metastatik lenf nodu tanısı için en uygun FNA-Tg eşik değerinin belirlenmesi amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.222

Patolojik lenf nodlarının değerlendirilmesine ek olarak, belirgin ekstratiroidal yayılımın derecesini saptamak amacıyla tiroid bezinin ultrasonla değerlendirilmesi cerrahi planlama açısından önemlidir; çünkü bu bulgu tipik olarak RAI endikasyonunu ve dolayısıyla total tiroidektomiye gösterir.227 Daha ileri lokorejyonel hastalık kanıtı varsa, bilgisayarlı tomografi ile ek görüntüleme yararlı olabilir. Ultrason nodal hastalık için daha özgülken, BT daha duyarlıdır ve her ikisinin birlikte kullanılması tanısal doğruluğu artırabilir.228,229 BT'nin ultrasona göre daha yüksek maliyeti, ilişkili radyasyon maruziyeti ve belirli hasta gruplarında intravenöz kontrast kullanımının olası riskleri göz önüne alındığında, görüntüleme gereksinimlerinin hasta bazında belirlenmesi önemlidir.

Doğru evreleme, DTK'li hastalarda prognozu belirlemek ve tedaviyi kişiselleştirmek açısından önemlidir. Bununla birlikte birçok tümör tipinden farklı olarak metastatik hastalığın varlığı tiroidektomi gereksinimini ortadan kaldırmaz.230 Uzak metastatik hastalık RAI tedavisine yanıt verebileceğinden, tiroidin yanı sıra primer tümörün ve erişilebilir lokorejyonel hastalığın çıkarılması, uzak metastatik hastalığı olan çoğu hasta için başlangıç tedavisinin önemli bir bileşenidir.

Ameliyat öncesi kesitsel görüntüleme veya 18F-florodeoksiglukoz-PET ne zaman yapılmalıdır?

◦ ÖNERİ 8

- Boyun ve mediasteninin intravenöz kontrastlı kesitsel görüntüleme yöntemleriyle, yani BT ve

manyetik rezonans görüntüleme [MRG], ameliyat öncesi kullanımı; belirgin ekstratiroidal yayılım gösteren primer tümörler, yaygın, örneğin büyük hacimli veya invaziv adenopati, ya da aerodigestif yol ve/veya torasik tutulum açısından endişe uyandıran hastalık dahil olmak üzere ileri veya invaziv hastalıktan klinik olarak şüphelenilen hastalarda fizik muayene ve ultrasona ek olarak önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

◦ Sonuçların cerrahinin kapsamını etkileyeceği durumlarda, uzak metastaz araştırmak amacıyla göğüs, abdomen ve pelvisin ameliyat öncesi kesitsel görüntülemesinin yapılması önerilir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

◦ Rutin ameliyat öncesi 18F-florodeoksiglukoz, yani FDG, PET/PET-BT taraması önerilmez.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

Ultrason değerlendirmesi operatöre bağımlı olduğundan ve derin anatomik yapıları ya da kemik veya hava nedeniyle akustik gölgelenme altında kalan yapıları her zaman yeterince görüntüleyemediğinden, bazı klinik durumlarda alternatif görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir ya da yararlı tamamlayıcılar olabilir. İlk ultrason değerlendirmesinde büyük hacimli veya yaygın nodal hastalık gösteren hastalarda, tipik servikal istasyonların ötesinde nodal bölgeler etkilenmiş olabilir; bunların bazıları ultrasonla değerlendirilmesi güç bölgelerdir ve mediasten, infraklaviküler, retrofaringeal ve parafaringeal bölgeleri içerir.

Metastatik servikal lenf nodlarının BT ile saptanmasındaki tanısal performansı değerlendiren ve tiroid kanserli 6.378 hastayı içeren sistematik derleme ve meta-analizde, toplam duyarlılık %55 ve toplam özgüllük %87 bulunmuştur; ancak farklı BT protokollerine bağlı olarak anlamlı değişkenlik vardır.231 Tiroid kanserli 5.656 hastayı içeren ultrason ve BT tanısını karşılaştıran meta-analiz, servikal lenf nodlarının santral ve lateral kompartmanlarda değerlendirilmesinde BT'nin ultrasona göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu, ancak ultrasonun daha yüksek özgüllük gösterdiğini ortaya koymuştur. Hiçbir yöntem santral kompartmanda iyi performans göstermemiştir; BT için duyarlılık %40, ultrason için ise %28'dir.228 Ultrasonun özgüllüğü daha yüksek olmakla birlikte, BT'nin eklenmesi gözden kaçan hastalık oranını azaltır ve cerrahi planlamayı iyileştirir.228

MRG, iyonizan radyasyona maruziyet oluşturmaz ve kullanılan kontrast maddeler BT'de kullanılanlara göre daha az nefrotoksiktir. Bununla birlikte MRG, tarama sırasında hareket artefaktlarına daha yatkındır; yine de son dönemde MRG görüntülerinin hızlı elde edilmesine ilişkin ilerlemeler kaydedilmiştir. Tiroid kanserli 504 hastayı içeren bir meta-analizde, metastatik servikal nodların tanısında MRG'nin toplam duyarlılığı %80, özgüllüğü %85 bulunmuştur; ancak yağ baskılı görüntüleme ve analitik teknikleri yansıtan belirgin heterojenite vardır.232 İntravenöz kontrastlı BT ve MRG'nin servikal nodal hastalığın saptanmasında muhtemelen benzer performans gösterdiği kabul edilmektedir.

Kesitsel görüntüleme yapıldığında intravenöz kontrast kullanımı önemlidir; çünkü primer tümörün veya metastatik hastalığın diğer yapılarla anatomik ilişkisini belirginleştirmeye yardımcı olur. Retroözofageal innominat arter saptanırsa sağ nonrekürren laringeal sinir düşünülmalıdır. Çoğu hastada iyot 4–6 hafta içinde temizlendiğinden, intravenöz kontrasttan kaynaklanan iyot yükünün ameliyat öncesi görüntüleme sonrasında yapılacak tüm vücut taramaları veya RAI tedavisinde klinik açıdan anlamlı gecikmeye yol açacağı endişesi çoğu hasta için temelsizdir.233–235 Gelişmiş anatomik görüntüleme elde edilen yarar, neredeyse her zaman RAI görüntüleme ya da tedaviyi ertelemenin olası risklerinden daha ağır basar. Temizlenme konusunda kaygı varsa spot idrar iyot düzeyi ölçülebilir.

18F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, yani 18FDG-PET, ameliyat öncesi lenf nodu evrelemesi için kullanılmıştır. Bununla birlikte tiroid kanserli 759 hastayı içeren bir meta-analiz, özgülük yüksek olmasına rağmen, %94, toplam duyarlılığın yalnızca %30 olduğunu göstermiştir.²³⁶ Bu bulgular, 19 doğrudan karşılaştırmalı çalışmadan elde edilen 3.571 hastalık network meta-analiz ile de desteklenmiştir; bu çalışmalarda iki veya daha fazla farklı görüntüleme yöntemi, yani ultrason, BT, 18FDG-PET veya 18FDG-PET/BT, kullanılmıştır.²³⁷ Sonuçlar, görüntüleme yöntemlerinin lenf nodu metastazlarını saptamada benzer düzeyde performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Tüm lenf nodu düzeyleri dikkate alındığında, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk açısından ultrason üstündür. Lateral boyun nodları, santral kompartman ve tüm lenf nodu düzeyleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde üç yöntemin duyarlılık ve özgülükleri değişmektedir; ancak hiçbir yöntem ultrasona anlamlı biçimde üstün değildir. Bu nedenle başlangıç tedavisi öncesinde 18FDG-PET veya 18FDG-PET/BT rutin olarak yapılmamalıdır.

Lokal invaziv DTK'nin tanı anında hastaların %10–15'inde görüldüğü bildirilmiştir.^{238,239} Bu hasta grubunda, ameliyat öncesinde şüphelenildiğinde, kesitsel görüntüleme laringeal, trakeal, özofageal veya vasküler tutulumun yaygınlığını belirleyerek cerrahi planlama açısından yararlı olabilir.^{240,241} Rezeksiyon öncesinde, intraluminal yayılım kanıtı araştırmak amacıyla, ultrasonografi ile birlikte ya da olmaksızın trakeoskopi ve/veya özofagoskopi de, aerodigestif yol invazyonundan şüphelenilen olgularda yardımcı olabilir.

Lokal invaziv primer kanserler; tümörün hızla büyümesi, vokal kord paralizisi, tümörün hava yoluna veya boyun yapılarına fikse olması, ilerleyici disfaji, solunum sıkıntısı, hemoptizi ve belirgin ses değişikliği gibi karakteristik belirti ve bulgularla ilişkili olabilir. Primer tümörün sonografik özellikleri, ekstratiroidal yayılım dahil, özellikle posterior kapsül penetrasyonu ve mediastene ulaşan hastalık varlığında, aksiyel görüntüleme gereksinimini de gündeme getirebilir. Göğüs BT'si, belirgin kaudal yayılımı olan olgularda hastalığın alt sınırını tanımlamak ve mediastinal yapıların ne ölçüde tutulduğunu belirlemek açısından yararlı olabilir. BT bulguları, nadir de olsa sternotomi ve/veya trakeal ya da laringeal rezeksiyon/rekonstrüksiyon gereksinimini düşündürerek yönetimi etkileyebilir; bu durum çoğu zaman ameliyat öncesinde ek kaynak ve personel planlamasını gerektirir. Kontrastlı boyun BT'si veya MRG'si, agresif lokal invazyon gösteren tümörlerde laringeal, trakeal ve/veya özofageal tutulumun yaygınlığını belirleyebileceği gibi, komşu yapıları tutan klinik ekstranodal yayılım gösteren büyük hacimli lenfadenopatinin sınırlarını da ortaya koyabilir. Primer tümörün veya metastazların bu özelliklerinin ameliyat öncesinde fark edilmesi, cerrahi planı etkileme potansiyeline sahiptir.²⁴¹

Ameliyat öncesinde serum Tg düzeyi ölçülmeli mi?

o ÖNERİ 9

Serum Tg veya TgAb düzeylerinin ameliyat öncesi rutin ölçümü önerilmez.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Sistematik derleme ve meta-analiz verileri, ameliyat öncesi serum Tg düzeylerinin yüksek olmasının ameliyat sonrası serum Tg ile izlemin daha yüksek duyarlılığını öngörebileceğini düşündürmektedir.²⁴² Total tiroidektomi uygulanan hastalarda yapılan ileriye dönük gözlemsel bir çalışmada, ameliyat öncesi serum Tg malignite açısından anlamlı bir öngördürücü bulunmamıştır.²⁴³ Benzer şekilde, benign multinodüler guatr veya belirsiz tiroid nodülleri nedeniyle ameliyat edilen 131 hastanın geriye dönük incelemesinde, Tg düzeyleri benign ve malign

histoloji saptanan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.²⁴⁴ Buna karşılık Scheffler ve çalışma arkadaşları, ameliyat öncesi serum Tg ölçümünün McGill Well-Differentiated Thyroid Cancer Nodule Score'a eklenmesinin, tiroid nodüllerinde maligniteyi öngörmeye duyarlılığı artırdığını bildirmiştir.²⁴⁵

Buna bağlı başka bir konu da, tiroid kanserinin ameliyat öncesi tanısı konmuş hastalarda, ameliyat öncesi Tg düzeylerinin hastalığın yaygınlığını öngörüp öngöremeyeceğidir. Kim ve arkadaşları, 1994 ile 2006 yılları arasında 4.029 DTK olgusunu geriye dönük olarak incelemiştir.²⁴⁶ Ameliyat öncesi Tg düzeyi ile primer tümör boyutu ve lenf nodu metastaz sayısı arasında doğrusal ilişki bildirmişler; aynı taraftaki lateral lenf nodu metastazı için 13,15 ng/mL, karşı taraftaki lateral lenf nodu metastazı için 30,05 ng/mL ve uzak metastaz için 62,9 ng/mL eşik değerlerini önermişlerdir. Ancak ameliyat öncesi Tg düzeyi bulunan 422 tiroid kanserli hastanın geriye dönük incelemesinde Patell ve çalışma arkadaşları, ameliyat öncesi Tg'nin bez boyutu ve T kategorisi ile anlamlı ilişki gösterdiğini, fakat metastaz varlığı ile ilişkili olmadığını ve tiroid kanserinin ameliyat öncesi değerlendirilmesinde düşük yarara sahip olduğunu bulmuştur.²⁴⁷

Ameliyat öncesi TgAb varlığının DTK'li hastalarda evre açısından bağımsız bir ameliyat öncesi öngördürücü olmadığı görülmektedir; ancak kanıt sınırlıdır. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study kapsamında, yani 1987 ile 2011 yılları arasında 11 Kuzey Amerika merkezini içeren bir tiroid kanseri kayıt sisteminde, perioperatif TgAb verisi bulunan 1.770 hastanın kesitsel analizinde, serum TgAb durumu çok değişkenli analizde hastalık evresi ile anlamlı ilişki göstermemiştir; ayrıca tek değişkenli veya çok değişkenli analizlerde hastaliksız sağkalım ya da genel sağkalım ile de ilişkili bulunmamıştır.²⁴⁸

Ameliyatın kapsamını belirlemek amacıyla ameliyat öncesi somatik genomik test yapılmalı mı?

ÖNERİ 10

Cerrahi öncesinde doğrulanmış DTK için genomik değerlendirme rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, genomik profil biliniyorsa veya yapılmışsa, belirli anormallik kombinasyonlarının varlığı ya da yokluğu, cerrahinin kapsamını belirlemek amacıyla klinik, radyolojik ve sitopatolojik veriler bağlamında dikkate alınabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Farklı ameliyat öncesi testlerle elde edilen moleküler sonuçların, ameliyat öncesinde tanımlanmış tiroid kanserlerinde cerrahi planlamayı yönlendirmede rolü olup olamayacağını çeşitli gruplar araştırmıştır. Bu çalışmaların dayanağı, bireysel genomik özellikler ve/veya bunların kombinasyonları ile nüks riski arasındaki ilişkilerin tanımlandığı Öneri 28'de özetlenmiştir. Birçok çalışma, TERT promotörü ve BRAFV600E mutasyonlarının birlikte bulunmasının daha kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^{249–252} Bununla birlikte, eşlik eden BRAFV600E veya RAS mutasyonu olsun ya da olmasın, somatik TERT promotör mutasyonunun daha küçük DTK'lerde agresif hastalıkla ilişkili olup olmadığı belirsizdir.^{253,254} BRAFV600E mutasyonları hem küçük hem de büyük DTK'lerde sık görülür ve tek başına varlıkları daha agresif hastalık veya daha kötü sonuçlarla açık biçimde ilişkili değildir.²⁵² Bazı çalışmalar yüksek riskli tümörlerde BRAFV600E mutasyonunun düşük riskli tümörlere göre daha sık olduğunu gösterse de, düşük riskli tümörlerde de BRAFV600E yüksek sıklıkta bulunmaktadır.²⁵⁵ BRAFV600E mutasyonunun daha yüksek allelik frekansının daha agresif tümör davranışıyla ilişkili olması mümkündür.²⁵⁶ TP53, PIK3CA ve AKT1'i içeren diğer mutasyon kombinasyonları da agresif hastalık ve diferansiyasyon ile ilişkilidir.^{257,258} BRAFV600E ile birlikte TERT promotörü, TP53 veya AKT1

gibi çoklu mutasyonların varlığı, daha agresif hastalıkla ilişkili bulunmuş ve geriye dönük kohort çalışmalarında cerrahi olarak çıkarılmış metastatik lezyonlarda, klinik araştırma popülasyonlarında ve dediferansiyasyon ile daha sık görülmüştür.^{259,260} RAS genleri, en sık NRAS, PIK3CA, PTEN ve PAX8/PPARc füzyonları, PTC'nin foliküler varyantlarında veya FTC'de daha yaygındır²⁶¹; ancak benign foliküler adenomlarda ve NIFTP'de de bulunabildiklerinden tiroid kanseri için özgül değildirler.^{76,262} RAS mutasyonu taşıyan FTC'lerde metastaz insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir, ancak bu durum geniş popülasyon çalışmalarında doğrulanmamıştır.²⁶³ Bu mutasyonların sıklıkları toplumlar arasında değişkendir; sitolojide tanı konmuş PTC'lerde BRAFV600E mutasyon sıklığı %46 ile %90 arasında değişirken, TERT promotörü ve TP53 mutasyonları anlamlı ölçüde daha seyreklerdir.^{264,265} Belirli miRNA'ların ekspresyonu da artmış lokorejyonel hastalık riskiyle ilişkili olabilir; ancak güçlü veri bulunmamaktadır.²⁵⁵

Tiroid nodülü İA sitolojisinin tanısal doğruluğunu artırmak amacıyla çeşitli moleküler testler geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar, ameliyat öncesi cerrahi planlamayı yönlendirmek üzere tümör davranışını öngörüp öngöremeyeceklerini belirlemek için incelenmiştir.^{257,266–269} Geriye dönük analizlerde klinik sonuçlara dayanılarak düşük, orta ve yüksek risk kategorileri geliştirilmiştir.^{267–269} Bu çalışmalarda yüksek riskli moleküler profillere sahip hastalarda, düşük riskli moleküler profillere sahip olanlara göre daha geniş başlangıç cerrahisi, daha büyük kanserler, daha yüksek nodal metastaz ve vasküler invazyon sıklığı ile daha kısa nüksüz sağkalım görülmüştür. Düşük risk kategorilerinde RAS ve RAS-benzeri mutasyonlar, yani BRAFK601E ve PAX8/PPARc füzyonları, yer alırken; orta risk kategorilerinde BRAF-benzeri değişiklikler, yani BRAFV600E, NTRK3 füzyonları ve RET füzyonları; yüksek risk kategorilerinde ise TERT promotörü, TP53, AKT1 ve PIK3CA mutasyonları yer almıştır.

Bir çalışmada²⁶⁹ nodal hastalığı olmayan, 1 ile 4 cm arasındaki DTK'ler nedeniyle total tiroidektomi yapılan hastalar geriye dönük olarak incelenmiş ve mevcut moleküler test sonuçları düşük riskli, yani RAS ve RAS-benzeri değişiklikler ile gen ekspresyonları, veya orta riskli, yani BRAF-benzeri değişiklikler ve gen ekspresyonları ile kopya sayısı değişiklikleri, olarak gruplandırılmıştır. T3a tümörler dışlanmış, T3b ve T4 <4 cm tümörler dahil edilmiştir. Yüksek risk kategorisindeki moleküler sonuçlar dışlanmış; çünkü yüksek riskli genomik özellikleri değerlendiren test, kohorttaki birçok hasta test edildiği sırada mevcut değildi. Çok değişkenli analizde hem orta riskli hem de düşük riskli moleküler kategoriler nüksü öngörmüş, pN1a hastalığı da aynı şekilde nüksle ilişkili bulunmuştur. Ameliyat öncesi ultrason analize dahil edilmediğinden ve moleküler test ardışık hastalara değil, tedavi edici klinisyenleri tarafından seçilen hastalara yapıldığından, ameliyat öncesi klinik bulgular ile moleküler belirteçler doğrudan ilişkilendirilememektedir. Kohorttaki az sayıda hasta lobektomi geçirmiştir ve bunların hiçbirinde nüks olmamıştır; bu nedenle total tiroidektomi ile lobektomi sonuçlarını moleküler değerlendirmeye göre karşılaştırmak mümkün değildir. Aynı kohortta, moleküler sınıflandırma ile nüks arasındaki ilişki, 2015 ameliyat sonrası ATA risk sınıflama sistemi ile karşılaştırılmıştır. Bu analizde ameliyat öncesi moleküler ilişkiler, 2015 ameliyat sonrası ATA Nüks Riski sistemi ile benzer bulunmuştur.²⁷⁰ Başka bir yaklaşım ise tümörleri BRAF ve RAS-benzeri ekspresyon profillerine göre sınıflamaktır.²⁶⁶ Geriye dönük analizlerde BRAF-benzeri tümörler, ekstrasitroidal yayılım, lenf nodu metastazları ve multifokalite ile daha fazla ilişkili bulunmuştur.

Yüksek riskli moleküler test sonuçlarına dayanarak total tiroidektomiden yarar görebilecek hastaların belirlenmesine ek olarak, düşük riskli moleküler sonuçlara sahip hastaların lobektomi için seçilebileceği de öne sürülmüştür. Bir grup, PTC nedeniyle ameliyat edilen ardışık 685 hastayı

bildirmiştir; bunların %78,5'inde BRAFV600E, %19,4'ünde ise TERT promotör mutasyonu vardı.252 TERT promotör mutasyonu olan hastalarda, olmayanlara göre sonuçlar daha kötüydü. İzole BRAFV600E mutasyonları sonucu etkilememiştir. TERT promotör mutasyonu negatif olanlarda, intratiroidal 1–4 cm tümörleri bulunan hastalar arasında 10 yıllık hastaliksız sağkalım veya kansere özgü sağkalım açısından fark görülmemiştir. Başka bir geriye dönük çalışmada, klinik olarak seçilmiş hastalarda ameliyat öncesi yapılan testlere dayanarak tümörler moleküler risk profillerine göre sınıflandırılmıştır.269 Orta moleküler risk kategorisindeki DTK'ler, düşük risk kategorisindekilere göre daha sık nüks etmiştir; geriye dönük olarak %7,2'ye karşı %0,7. Orta risk grubundaki nüks oranları tümör boyutundan etkilenmiştir. >2 ve <4 cm tümörü olan hastalarda, 1 ile 2 cm arasındaki tümörü olanlara göre daha sık nüks görülmüştür. Tüm kohort için nüks oranı %3,8 ile düşüktü. Hastaların çoğuna total tiroidektomi uygulandığından, %85,6, cerrahinin kapsamının sonuçları etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir.

Aktif izlem düşünülen hastalarda moleküler testin olası rolünü değerlendiren çeşitli geriye dönük çalışmalar, yani T1a PTC olguları, çelişkili sonuçlar vermiştir.253,271 Bu nedenle T1a PTC'li hastalarda yaklaşımı tabakalandırmak için moleküler test kullanımını destekleyecek yeterli veri yoktur.

Ameliyat öncesinde tanımlanmış DTK'de moleküler testin başlangıç tedavisini bireyselleştirmedeki olası uygulaması, klinik ve radyolojik özellikler ile hasta tercihleri dikkate alındıktan sonra cerrahinin kapsamının net olmadığı seçilmiş cT2N0 DTK hastaları için özellikle anlamlı olabilir, bkz. Öneri 15. Başlangıç cerrahisinin kapsamını yönlendirmede moleküler testin potansiyel rolünü tam olarak değerlendirebilmek için ardışık, seçilmemiş T2N0 DTK hastalarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, özellikle total tiroidektomiye yol açabilecek daha yüksek riskli moleküler profillerin, örneğin BRAFV600E ile TERT promotörü veya TP53 mutasyonlarının kombinasyonları, cT2N0 DTK'de nispeten düşük sıklıkta görülmesi nedeniyle maliyet-yarar analizleri de gereklidir. Çok büyük invaziv DTK'ler için neoadjuvan tedaviye ilişkin klinik araştırmalar sürmektedir; bu nedenle bu tür hastalarda moleküler testler en uygun biçimde klinik araştırma bağlamında kullanılmalıdır.

Aktif izlem ve perkütan ablasyonun uygun yönetim seçenekleri olduğu hastalar var mı?

◦ ÖNERİ 11

A. Aktif izlem, bazı cT1aN0M0 PTC hastaları için uygun bir yönetim seçeneği olarak sunulabilir. Bu yaklaşımın riskleri ve yararları konusunda hasta ile klinik ekip arasında ortak klinik karar verme süreci gereklidir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Ultrason eşliğinde perkütan ablasyon, seçilmiş hastalarda cT1aN0M0 PTC için aktif izlem veya rezeksiyona alternatif olarak düşünülebilir. Bu yaklaşımın riskleri ve yararları konusunda hasta ile klinik ekip arasında ortak klinik karar verme süreci gereklidir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Aktif izlem. Düşük riskli özellikler gösteren ≤1 cm tiroid nodüllerinde İİA rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, ≤1 cm bir tümörde İİA ile tiroid kanseri tanısı konulursa, seçilmiş hastalarda aktif izlem kabul edilebilir bir yönetim seçeneğidir. Bu kılavuz görev gücünün bir alt grubu tarafından yayımlanan sistematik derleme, aktif izlem ile hemen rezeksiyona ilişkin yayımlanmış literatürü incelemiş ve küçük, düşük riskli DTK'li erişkinlerde aktif izlem ile hemen rezeksiyonun tüm nedenlere bağlı veya kansere özgü mortalite, uzak metastaz ve tiroidektomi sonrası nüks açısından

benzer ve düşük risk taşıdığına dair düşük kesinlikte kanıt bulmuştur.15,202,272–290 Aktif izlem ile yönetilen hastalarda tümör büyüme oranları düşüktü. Zararlarla ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, geçici vokal fold paralizi ve hipoparatiroidizm tiroid cerrahisinin komplikasyonları arasında yer almıştır.15 Daha sonra cerrahiye geçiş oranları değişti ve daha çok progresyon bulgularından ziyade hasta tercihiyle ilişkilidi. Yaşam kalitesi veya işlevsel sonuçlara ilişkin kanıtlar da sınırlıydı, ancak küçük farklar veya fark olmadığını göstermekteydi. Kohort çalışmaları, cerrahinin tüm nedenlere bağlı veya tiroid kanserine özgü mortaliteyi azalttığını bulmuştur; ancak bu bulgular hasta yaşı, tümör risk kategorisi ve aktif izlem için uygunluk ile aktif izlemin gerçekten uygulanıp uygulanmamasından etkilenmiş olabilir.291–294 Aktif izlem bağlamında TSH hedefleri Öneri 46’da tartışılmaktadır.

1 cm kanserlerde aktif izlemin rolüne ilişkin veri sınırlıdır; çünkü mevcut çalışmaların çoğu tümör boyutu ≤ 1 cm olan hastalara odaklanmıştır.202,272–298 Bir çalışmada, tümör boyutu $\leq 1,2$ cm olan 77 hasta aktif izlem, 18 hasta ise hemen ameliyat ile değerlendirilmiştir. Aktif izlem yapılan hastalardan yalnızca birinde, 30 aylık izlemden sonra cerrahi gerektiren hastalık progresyonu olmuştur; bu olguda tümör büyümesi, ekstratiroidal invazyon şüphesi ile ilişkilidi.279 Tümör boyutu ≤ 2 cm olan 392 hastayı, yani T1bN0M0, içeren başka bir çalışmada, tümörü ≤ 2 cm olan hastaların yalnızca 61’i, %16, yönetim olarak aktif izlemi hemen cerrahiye tercih ederken; tümör boyutu ≤ 1 cm olanların 360’ı, %89, aktif izlemi seçmiştir. Ortalama 7,4 yıllık izlem süresinde, aralık 0,5–25 yıl, tümör boyutu ≤ 1 cm olanlarla ≤ 2 cm olan hastalar arasında tümör progresyonu açısından anlamlı fark saptanmamıştır; ancak kohort küçüktü ve seçim yanlılığı riski vardı.280 Daha yakın zamanda, Bethesda V ve VI nodülleri ≤ 2 cm olan 222 hastayı kapsayan ileriye dönük, randomize olmayan kontrollü bir çalışma, ortalama 37,1 aylık izlemden hastalığa özgü ve genel sağkalımın eşdeğer olduğunu göstermiştir.299 Aktif izlem uygulanan 112 hastanın %90’ı izlemden kalmış, %41’inde tümör küçülmesi gözlenmiş ve hiçbirinde bölgesel ya da uzak metastaz gelişmemiştir. Aktif izlem grubunda >5 mm boyut artışı %4, hacimsel olarak >100 büyüme ise %7 oranında görülmüştür.

Hangi hastaların aktif izlem adayı olduğunun belirlenmesi; hasta, endokrinolog, cerrah ve hastanın bakımında yer alan diğer klinisyenler arasında ortak karar verme sürecini gerektirir. Bazı hastalar aktif izlem istemeyebilir; bazıları için ise cerrahi komplikasyonlardan kaçınmanın sağladığı yarar öncelikli olabilir ve bu yarar bazı koşullarda diğerlerine göre daha belirgindir.300,301 Cerrahiye karşı aktif izleme yönelik hasta tercihlerine ek olarak, tümör ve hasta özellikleri ile sağlık ekibinin uzun süreli gözlem sağlayabilme kapasitesi de dikkate alınmalıdır. Aktif izlem yaklaşımını düşünen hastalarda, klinisyenlerin bilinmeyenleri de açıklaması önemlidir. Örneğin tümörlerin zamanla büyümesi veya dediferansiye olması riski, uygun izlem yapılmazsa erken dönemde etkili tedavi penceresini daraltabilir. Uygulayıcılar, uzun süreli izlemin kritik gerekliliğini ve böyle bir izlemin aksatılmasının bu yaklaşımın güvenliğine ilişkin iddiaları geçersiz kıldığını özellikle vurgulamalıdır.302 Bu bağlamda bazı hastalar aktif izlem yerine daha erken tedaviyi seçebilir. Sitopatoloji incelemesinde agresif histoloji bulguları olan hastalar; görüntüleme çalışmalarında rekürren laringeal sinir, trakea veya özofagusa invazyon gösteren ya da belirgin ekstratiroidal yayılım sergileyen kanserleri bulunan hastalar; ayrıca bölgesel veya uzak metastazı olan hastalar aktif izlem adayı değildir. Kritik lokal yapılara yakın tümör büyümesi endişesi nedeniyle, posterior kapsül/trakeaya komşu kanserlerde aktif izlem çalışmaları dışı bırakılmıştır. Bu dışlama, mevcut verilerden kesin sonuç çıkarmayı sınırlasa da, posterior yerleşimli tümörlerin aktif izleminin hayati yapılara invazyon riski nedeniyle uygun olmayabileceği makul biçimde düşünülebilir.15,303 Japonya’da bir kohort çalışması, N = 1235, ortalama izlem 75 ay, T1a PTC’li ileri yaştaki

hastaların, yani >60 yaş, aktif izlem için daha iyi adaylar olabileceğini düşündürmüştür; çünkü bu hastalarda tümör boyutunda ± 3 mm artış, yeni lenf nodu metastazı veya yeni klinik hastalık gelişme olasılığı genç erişkinlere, yani <40 yaş, göre anlamlı olarak daha düşüktür.²⁷³

Perkütan ablasyon. Dikkatle seçilmiş düşük riskli PTC hastalarında, radyofrekans ablasyon, mikrodalga ablasyon, lazer ablasyon ve etanol ablasyonu, primer tedavi olarak araştırılmıştır. Seçim ölçütleri aktif izlem için kullanılanlara benzerdir. Aktif izlemde veya cerrahiden rahatsızlık duyan hastalar, kanserleri için ultrason eşliğinde perkütan ablasyon tedavisini tercih edebilir. Lobektomi ile karşılaştırıldığında ablasyon, hipotiroidi gelişme olasılığını azaltır; ancak tümörün tamamen yok edilmesine daha az kesinlik sağlar ve histopatolojik değerlendirmeye izin vermez.^{304–306} Bu konuya ilişkin meta-analiz, Asya'dan 715 hastayı içeren 11 çalışmayı kapsamış ve çalışmalar arasında belirgin heterojenite saptanmıştır.³⁰⁷ Tam tümör kaybolma oranı için birleşik oran %57,6, güven aralığı %35–80, nüks oranı için birleşik oran ise %0,4, güven aralığı %0,0–1,1, bulunmuştur. Komplikasyon oranları toplamda %3,2, majör olaylar için ise %0,7'dir; bu majör olaylar çoğunlukla geçici ses değişikliklerinden oluşmuştur. Yöntemleri karşılaştıran alt grup analizinde tam tümör kaybolma oranları veya komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmamıştır; buna karşın hacim küçülme oranlarında anlamlı fark saptanmıştır; RFA %99, MWA %95 ve LA %89, $p < 0,001$.²⁹⁹

Daha yakın tarihli başka bir meta-analizde, cT1N0M0 için termal ablasyonu değerlendiren 36 çalışma incelenmiş ve RFA kullanıldığında birleşik tam tümör kaybolma oranı cT1a için %91, güven aralığı %83–97, cT1b karsinomlar için ise %60, güven aralığı %50–70, olarak bildirilmiştir.³⁰⁸ Üç termal ablasyon tekniği, yani RFA, LA ve MWA, genelinde lokal nüks oranları %2–3, nodal metastaz oranları ise %1–2 olarak bulunmuştur. Minör komplikasyon oranları %3 ile %13 arasında değişmiş, majör komplikasyon bildirilmemiştir. Teknikler arasındaki etkinlik karşılaştırmaları, olası tümör boyutu farklılıkları nedeniyle güçtür.³⁰⁸

Düşük riskli cT1a PTC için RFA'yı değerlendiren tek merkezli ileriye dönük bir çalışmada, 92 hastadaki 98 tümör incelenmiş ve 6. ayda %42, 1. yılda %96 tam tümör kaybolması bildirilmiştir. 18. ayda nüks veya nodal metastaz saptanmamıştır.³⁰⁹ En az 5 yıllık izlem verisine sahip, cT1a PTC için RFA'yı değerlendiren başka bir tek merkezli geriye dönük çalışmada, 74 hastadaki 84 nodülde, 2. ve 5. yıllarda sırasıyla %99 ve %100 tam tümör kaybolma oranları bulunmuştur.^{310–312} Nodüllerin %15'i için tekrar RFA gerekmiştir.³¹⁰ Üç hastada dört ek kanser gelişmiş, bunlar başarılı şekilde ablate edilmiş ve hiçbir hastada metastaz görülmemiştir. Majör komplikasyon oranı %1,4'tür.

Düşük riskli, unifokal cT1a PTC nedeniyle RFA uygulanan 414 hastayı içeren daha büyük bir geriye dönük çalışmada, tam tümör kaybolma oranı %88 bulunmuş, hastaların %3'ünde ek ablasyon gerekmiştir.³¹³ Lokal tümör progresyonunun toplam oranı %4'tü. Ortalama 3,5 yıllık izlemde, aralık 2–5 yıl, hastaların %2,4'ünde lokal nüks, %1'inde nodal metastaz gelişmiştir. Hayatı tehdit eden komplikasyon gözlenmemiştir.

Tümör boyutu ≤ 2 cm olan ve RFA ile tedavi edilen 1613 PTC'li bireyi içeren tek merkezli geriye dönük bir kohort çalışmasında, medyan izlem süresi 58,5 ay olarak bildirilmiştir.³¹⁴ Bu izlem süresince 1613 hastanın 69'unda, %4,3, lokal tümör progresyonu gözlenmiş; 42 hastada, %2,6, tümör nüksü ve 27 hastada, %1,7, persistan hastalık gelişmiştir. RFA sonrası lokal tümör progresyonunun gelişmesine kadar geçen ortalama süre 21,5 aydır. Hastalısız sağkalım oranı, tümör boyutuna, yani T1a karşı T1b, tümör sayısına, yani unifokal karşı multifokal, ve subkapsüler tümör yerleşiminin kapsüle veya trakeaya uzaklığına, ≤ 2 mm ya da >2 mm, göre değişmiştir.

Yan ve arkadaşları, unifokal, n = 432, ve multifokal, n = 55, cT1a PTC'li hastalarda RFA sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirmiş ve ortalama 4 yıllık izlemde iki grup arasında anlamlı sonuç farkı saptamamıştır. Tam kaybolma oranları sırasıyla %89 ve %96 olarak bildirilmiştir, p = 0,2. Lokal progresyon oranları, nodal metastaz oranları, lokal nüks, persistan hastalık ve nüksüz sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir.315 Bununla birlikte başka bir çalışma, RFA ile tedavi edilen unifokal PTC'nin multifokal PTC'ye göre, hazard ratio [HR] 0,5, p < 0,001, ve T1a PTC'nin T1b PTC'ye göre, HR 0,4, p < 0,001, daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir.314

Yang ve arkadaşları, trakeoözofageal oluğa ve rekürren laringeal sinirin beklenen yerleşimine komşu, yani danger triangle bölgesindeki, cT1a PTC'li 91 hastada RFA sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirmiş ve bu bölgeye yakın olanlarla uzak olanlar arasında tam tümör kaybolma oranları açısından anlamlı fark bulmamıştır; %74'e karşı %78, p = 0,5. Hastalık progresyonu açısından da fark yoktur; %2'ye karşı %2, p = 0,99. Komplikasyonlarda anlamlı fark saptanmamıştır; %3,3'e karşı %1,7, p = 0,65; ancak farkı göstermek için çalışma gücü yetersiz olabilir.316

66 hastada, 158 tümörde, multifokal cT1a PTC için MWA'yı ve 5 yıllık izlem sonuçlarını inceleyen bir geriye dönük çalışmada, tüm lezyonlarda tam tümör çözünmesi bildirilmiş; tümör progresyonu %3 oranında görülmüş, bir hastada nodal metastaz ve bir başka hastada yeni kanser gelişmiştir. Tekrar MWA başarılı olmuş ve komplikasyon oranı %3 bulunmuştur.317

cT1aN0M0 papiller tiroid kanseri için ultrason eşliğinde perkütan etanol ablasyonuna ilişkin geriye dönük sonuçlar, tek merkezden 15 hastada 17 tümörü kapsayan ve iki ardışık günde enjeksiyon uygulanan bir çalışmada bildirilmiştir. Kanserlerin %47'si tamamen ortadan kalkmış, medyan tümör hacmi küçülmesi %80–90 bulunmuştur. Medyan 5 yıllık izlemde yeni kanser gelişmemiş ve nodal metastaz görülmemiştir.318

Tek taraflı multifokal papiller mikrokarsinom nedeniyle RFA uygulanan bireylerle cerrahi yapılan bireyleri karşılaştıran ve 5 yılı aşan izlem süresine sahip bir geriye dönük çalışma; hastalık progresyonu, %4,5'e karşı %3,8; p > 0,99, lenf nodu metastazı, %2,3'e karşı %3,8; p > 0,99, persistan lezyonlar, %2,3'e karşı %0; p = 0,27, ve nüksüz sağkalım oranları, %97,7'ye karşı %96,2; p = 0,67, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir.312 Bu veriler, perkütan ablasyonun seçilmiş hastalarda aktif izlem veya rezeksiyona alternatif oluşturabileceğini düşündürmektedir. Geniş ölçekte uygulanabilirliği değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır,304 özellikle de atıf yapılan çalışmaların çoğunun tek bir grubun alt grup analizlerinden oluştuğu dikkate alındığında.309,312–315

Aktif izlem uygulanan hastalar için en uygun yaklaşım nedir?

• ÖNERİ 12

Aktif izlem uygulanan hastalarda, hastalık progresyonunu izlemek için boyun ultrasonu kullanılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Aktif izlem sunan sağlık ekibinin üyelerinin boyun ultrasonu kullanımında deneyimli ve kendilerine güveniyor olmaları önemlidir.171 Tiroid bezini ve tüm servikal lenf nodu kompartmanlarını değerlendiren boyun ultrasonu, kanser progresyonunun izlenmesinde temel yöntemdir. Aktif izlemi inceleyen önceki çalışmalara dayanarak, boyun ultrasonu ilk 1–2 yıl

boyunca her 6 ayda bir, ardından yıllık olarak yapılmalıdır.202,273,274,290 Gerekli izlem süresinin ne kadar olduğu ise halen bilinmemektedir. Aktif izlemele ilgili önceki çalışmaların hiçbirinde rutin takip için boyun BT'si kullanılmamıştır.

Aktif izlem sırasında serum Tg ve TgAb düzeyleri ölçülmeli midir?

• ÖNERİ 13

Aktif izlem uygulanan hastalarda serum Tg ve/veya TgAb düzeylerinin rutin ölçümü önerilmez. (İyi Uygulama Bildirimi)

Tiroid bezinin tamamen yerinde olduğu, yani aktif izlem sırasında olduğu gibi, serum Tg düzeylerinin rolüne ilişkin veri bulunmamaktadır. Serum Tg düzeylerinin ameliyat öncesinde veya lobektomi sonrası tiroid kanseri izlemi için net bir rolü olmadığından, bkz. Öneri 9, seri serum Tg düzeylerinin aktif izlem sırasında anlamlı olması beklenmemektedir.

Aktif izlem uygulanan hastalarda rezeksiyona geçilmesi gereken net durumlar var mıdır?

• ÖNERİ 14

Aktif izlem uygulanan hastalarda, yeni biyopsi ile doğrulanmış lenf nodu metastazı, primer tümörde herhangi bir boyutta ≥ 3 mm büyüme, uzak metastaz, ekstratiroidal yayılım kanıtı, posterior büyüme, hasta anksiyetesi, takibin sürdürülememesi ve/veya cerrahi yönünde açık hasta tercihi varsa cerrahi rezeksiyon endikedir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Bölgesel veya uzak metastazı olan hastalar rutin olarak aktif izlem adayı olmayacağından, aktif izlem sırasında yeni, yani daha önce gözlenmemiş, biyopsi ile doğrulanmış lenf nodu metastazı, ultrasonla ekstratiroidal yayılım bulgusu veya uzak metastaz gelişen hastalarda ilk ya da tekrar cerrahi değerlendirme gereklidir. Cerrahi zamanlama önemli olduğundan, özellikle rekürren laringeal sinir, trakea veya özofagusu komşu olup bunlara invaze olmayan tümörü bulunan hastalarda, aktif izlemi düşünen kişiler için cerrahlarıyla görüşme uygun olacaktır. Rekürren laringeal sinir, trakea veya özofagusu invazyon gelişmesi, hastanın cerrahına yönlendirilmesini gerektirir; çünkü bu özellikleri taşıyan kanserler aktif izlem için uygun değildir.

Önceki çalışmalara dayanarak, tümör boyutunda klinik olarak anlamlı artış, yani herhangi bir boyutta ≥ 3 mm büyüme, varsa ilgili tiroid cerrahıyla hızlı bir ilk veya kontrol görüşmesi yapılmalıdır.274,280,290 Bir süre aktif izlem sonrasında cerrahiye geçme yönündeki hasta tercihi ve hastanın düzenli izlem için takip edilememesi, yani uyumsuzluk riski, de cerrahla yeniden görüşme için uygun nedenlerdir.

DTK için en uygun cerrahi yaklaşım nedir?

• ÖNERİ 15

A. Belirgin ekstratiroidal yayılımı olmayan, cT1, ve metastazı bulunmayan, cN0M0, ≤ 2 cm tiroid kanseri hastalarında rezeksiyon yapıldığında, başlangıç cerrahi işlemi, bilateral kanser veya karşı lobun çıkarılmasını gerektiren başka endikasyonlar yoksa, tiroid lobektomisi olmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Düşük riskli, tek taraflı, >2 ve ≤ 4 cm tiroid kanseri olan, cT2N0M0, hastalarda, belirgin olarak daha düşük risk ve yan etki nedeniyle tiroid lobektomisi tercih edilen başlangıç cerrahi tedavi olabilir. Bununla birlikte, hasta ve tedavi ekibi; hastalık özellikleri, şüpheli karşı taraf nodüleritesi ve/veya hasta tercihleri doğrultusunda RAI uygulanmasını mümkün kılmak ve/veya takibi

güçlendirmek amacıyla total tiroidektomiye tercih edebilir. Tiroid lobektomisi başlangıç tedavisi olarak önerildiğinde, ameliyat sırasında veya ameliyat sonrasında daha yüksek risk faktörleri ortaya çıkarsa total tiroidektomiye geçiş ya da sonradan tamamlama tiroidektomisi gereksinimi olasılığı konusunda hasta bilgilendirilmelidir.

(Koşullu öneri, düşük-orta kesinlikte kanıt)

C. >4 cm tiroid kanseri olan, cT3a, herhangi bir boyutta ancak belirgin ekstratiroidal yayılım gösteren, cT3b veya cT4, ya da lenf nodlarına klinik olarak belirgin metastatik hastalığı olan, cN1, veya uzak metastazı bulunan, cM1, hastalarda, bu işleme engel bir durum yoksa, başlangıç cerrahi yaklaşımı total tiroidektomi ile birlikte tüm primer tümörün makroskopik olarak çıkarılmasını ve nod diseksiyonunu içermelidir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

DTK tanısı koydurulan ameliyat öncesi İİA biyopsisi, sitolojiye dayanarak, Bethesda VI, neredeyse her zaman konvansiyonel PTC olarak yorumlanır; buna karşılık IEFVPTC, FTC ve OTC daha sıklıkla belirsiz kategorilerden birine, yani Bethesda III, IV veya V, düşer. Tiroid nodülü İİA örneğinde moleküler test yapılmışsa, BRAFV600E mutasyonu veya RET füzyonunun saptanması PTC tanısı koydurucudur. Bu nedenle, maligniteyi doğrulayan klinik özellikler olmaksızın belirsiz sitoloji varlığında, DTK'nin ameliyat öncesi tanısı tipik olarak klasik PTC'yi içerir. Tiroid kanseri cerrahisi, çoğu zaman doğrudan fakat bazen karmaşık olabilen tedavi yaklaşımının önemli bir unsurudur; en iyi biçimde ameliyat öncesinde multidisipliner ekip tarafından koordine edilir ve hasta isteklerini yansıtır.³¹⁹ Uygulanacak ameliyat, tedavi ekibi tarafından önerilen genel tedavi stratejisi ve takip planı ile uyumlu, hasta tarafından anlaşılabilir ve onun kişisel tercihlerini gözetilen bir nitelikte olmalıdır.

Önceki ATA kılavuzları^{12,13}, 1 cm'den büyük, lokorejyonel veya uzak metastazı olsun ya da olmasın, neredeyse tüm DTK'ler için primer başlangıç cerrahi tedavi seçeneği olarak total tiroidektomiye desteklemiş, tek taraflı T1a karsinomlarda, metastazı olmayan T1a PTC, ise lobektomiye yeterli kabul etmiştir. Bu öneri; >1 cm kanserlerde bilateral cerrahinin daha iyi sağkalım sağladığını,³²⁰ nüks oranlarını azalttığını,^{321–323} rutin RAI kalıntı ablasyonuna olanak verdiğini^{168,324} ve takip sırasında nüks/persistan hastalığın saptanmasını kolaylaştırdığını gösteren verilere dayanıyordu. Ancak 2015 ATA kılavuzları¹⁴, cT1b-T2N0M0, düşük riskli, tek taraflı PTC'ler, özellikle foliküler varyant, ve FTC'ler için total tiroidektomiye alternatif olarak lobektomiye önermiştir. Bu değişiklik, uygun seçilmiş hastalarda tek taraflı veya bilateral tiroid cerrahisi sonrası klinik sonuçların çok benzer olduğunu gösteren verilere dayanıyordu.^{325–330} Kalan doku ablasyonu için RAI'nin rutin kullanımını azaltmıştır; bu da total tiroidektomi gerektirir. Ayrıca total tiroidektomi sonrası komplikasyon oranları tiroid lobektomisine göre daha yüksektir, bkz. Öneri 6.^{168,324,331} Düşük riskli DTK'nin genel olarak iyi sonuçları ve randomize kontrollü çalışma eksikliği nedeniyle, lobektomi ile total tiroidektomi arasındaki sonuç farklarını istatistiksel olarak anlamlı biçimde gösterebilmek için büyük veri tabanı çalışmalarının gerekli olduğu kabul edilmiştir.³³²

Ameliyat sonrası strateji RAI tedavisini içerecekse, totale yakın ya da total tiroidektomi gereklidir. Bu nedenle önceki ATA kılavuzlarında, ameliyat sonrası RAI önerilen durumlarda, yani >4 cm primer DTK'lerde, cT3a, belirgin ekstratiroidal yayılımında, cT3b veya T4, ve/veya bölgesel, cN1, ya da uzak metastazlarda, cM1, totale yakın veya total tiroidektomi önerilmiştir. Metastaz kanıtı olmayan 1 ile 4 cm arasındaki tümörlerde, cT1b-2, N0, M0, önceki ATA kılavuzları; hasta yaşının >45 olması, karşı lobda tiroid nodüllerinin bulunması, baş-boyun bölgesine radyoterapi

öyküsü veya FNMTC varlığının, RAI planı, takibi kolaylaştırma veya bilateral hastalık şüphesini artırma nedenleriyle total tiroidektomi önerisini güçlendirebileceğini belirtmiştir.^{325,329,333,334} Karşı taraftaki anlamlı/şüpheli nodüllerin ultrason eşliğinde İA ile değerlendirilmesi, total tiroidektomi önerisini şekillendirmeye yardımcı olmuştur.

2015 kılavuzlarında, düşük riskli, cT1-2N0M0, DTK için tiroid lobektomisi/hemitiroidektominin yeterli olabileceğinin belirtilmesinden sonra, bu öneriyi değerlendiren çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Birkaç sistematik derleme ve meta-analiz yapılmış; bunların yaklaşık yarısı nüks veya sağkalım açısından fark göstermemiş, ancak total tiroidektomide komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir.^{335–337} Diğer yaklaşık yarısı ise, tek başına lobektomiye kıyasla total tiroidektomide istatistiksel olarak anlamlı daha düşük nüks oranları göstermiştir.^{338–340} Yalnızca bir meta-analiz, total tiroidektominin lobektomiye göre genel sağkalımı artırdığını bulmuştur; ancak bu yarar yalnızca T2 primer tümörlerle sınırlıdır.³⁴⁰ Bu sonuç, 1–4 cm PTC, T1b-2, üzerinde yapılan ve klasik PTC’de total tiroidektomi ile belirgin olarak daha iyi sağkalım gösteren, ancak FVPTC için bunu göstermeyen bir National Cancer Database çalışmasından etkilenmektedir; buna rağmen alt grup analizinde bunun yalnızca T2, T1b değil, klasik varyant PTC için geçerli olduğu görülmüştür.³⁴¹ Bu çalışmalar ve yayımlanmış kılavuzları değerlendiren yakın tarihli bir anlatı derlemesi, düşük riskli T1 tümörler için lobektominin yeterli olduğu, düşük riskli T2 tümörler için ise hem lobektomi hem de total tiroidektominin makul tedavi seçenekleri olduğu sonucuna varmıştır. Bu derleme, cT2N0M0 tümürlü hastaların, lobektominin belirgin şekilde daha düşük komplikasyon ve yan etki riski taşıdığı, ancak lokorejyonel nüks riskinin biraz daha yüksek ve muhtemelen genel sağkalımın biraz daha düşük olabileceği konusunda bilgilendirilmesini önermiştir.³⁴² Bu sonuç, başka bir güncel sistematik nitel anlatı derlemesiyle de desteklenmiştir.³⁴³ Yalnızca lobektomi sonrası görülen nükslerin çoğu karşı lobda gelişmekte ve tamamlama tiroidektomisi ile başarılı biçimde kurtarılmaktadır.^{339,340} Sadece FTC içeren ve ekstratiroidal yayılımı veya metastazı olmayan, cT1a-T3aN0M0, hastaları değerlendiren SEER veri tabanı çalışmasında, lobektomi ile total tiroidektomi arasında 15 yıllık hastalığa özgü sağkalım açısından fark bulunmamıştır; sırasıyla %98 ve %97; ancak nüks değerlendirilmemiştir.³⁴⁴ Minimal invaziv FTC’ye ilişkin büyük tek merkezli bir çalışmada, >55 yaş ve >4 cm tümör boyutu, 10 yıllık nüks riskinde çok değişkenli analizde bağımsız olarak daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur.³⁴⁵ Ağırlıklı olarak PTC içeren tek merkezli çalışmaların sonuçları ise heterojendir.^{346–353}

Birkaç çalışma, PTC <1 cm, T1a, için lobektomi ile total tiroidektomi bağlamında multifokaliteyi ele almıştır. Bir çalışma, lobektomide total tiroidektomiye göre anlamlı derecede daha yüksek nüks oranı saptamıştır; sırasıyla %26 ve %5; ayrıca özellikle tüm tümörlerin toplamı >1 cm olan erkek hastalarda 5 ve 10 yıllık hastaliksız sağkalım daha düşük bulunmuştur.³⁵⁴ Başka bir çalışma, T1a PTC’li hastalarda lobektomi yapılan grupta daha yüksek nüks oranı saptamış ve multifokalite varlığında karşı loba ek olarak diğer bölgelerde de nüks oranının arttığını göstermiştir.³⁵⁵ Ek bazı çalışmalar, lobektomi sırasında santral kompartmanda patolojik nod pozitifliği saptanan, yani klinik olarak cN0 ama patolojik olarak pN1a, hastaları özellikle incelemiştir; bunlardan biri 15 yıllık nüksüz sağkalım açısından total tiroidektomi ile totalden daha az tiroidektomi arasında anlamlı fark göstermemiştir,³⁵⁶ diğeri ise total tiroidektomide lobektomiye göre anlamlı derecede daha düşük nüks, fakat daha yüksek komplikasyon oranı saptamış, pN0 olanlarda ise nüks farkı göstermemiştir.³⁵⁷ T1N0 PTC tümörlerinde minimal ekstratiroidal yayılımın etkisini inceleyen bir çalışmada, lobektomi ile total tiroidektomi arasında nüks oranları açısından fark bulunmamıştır; sırasıyla %3 ve %2.³⁵⁸ Tek taraflı T1a PTC’li hastaları inceleyen yakın tarihli bir SEER veri tabanı

çalışmasında, eğilim skoru eşleştirmesi sonrasında lobektomi ile total tiroidektomi arasında genel veya hastalığa özgü sağkalım farkı saptanmamış; ancak alt grup analizinde yalnızca lobektomi yapılan daha genç hastalarda, <55 yaş, ve multifokalite ve/veya ekstratiroidal yayılımı olanlarda hastalığa özgü sağkalımın daha düşük olduğu görülmüştür.³⁵⁹ Çin kohortunu içeren başka bir veri tabanı çalışması ise daha genç hastaların, <35 yaş, ve özellikle T3, >4 cm, kanserlerde total tiroidektomiden lobektomiye göre daha fazla yarar gördüğünü düşündürmüştür.³⁶⁰

Orta riskli PTC'ye ilişkin yakın dönem çalışmalarda, bkz. Öneri 28, sonuçlar çelişkilidir; iki çalışma nüks veya hastalığa özgü sağkalım açısından anlamlı fark bulmazken^{361,362} bir başka çalışma total tiroidektomide lobektomiye kıyasla anlamlı derecede azalmış nüks göstermiştir; sırasıyla %0 ve %8; ancak genel sağkalım açısından fark bulmamıştır.³⁶³ Bir NCDB çalışması, orta veya yüksek risk özelliklerine sahip T1b-T2 DTK'lerde yalnızca lobektomi yapılan hastalarda, total tiroidektomi ve RAI uygulananlara göre sağkalımın azaldığını göstermiştir.³⁶⁴ Yüksek riskli hastalara ilişkin yakın tarihli bir rapor da total tiroidektomi ve adjuvan RAI tedavisi ile ilişkili sağkalım avantajını doğrulamıştır.³⁶⁵

Çeşitli geriye dönük çalışmalar, klinik olarak düşük riskli, tek taraflı, intratiroidal, nod negatif DTK'lerde başlangıç lobektomisi sonrasında tamamlama tiroidektomisi gerekecek hasta oranını değerlendirmiştir; bu tahminler %5 ile %43 arasında geniş bir aralık göstermiştir^{366–369} ve bu, meta-analizde bildirilen %11–34 tahminiyle benzerdir.³³⁹ İki ek çalışma, ameliyat sırasında saptanan yüksek risk bulgularına dayanarak lobektomiden total tiroidektomiye geçiş oranını %21, patolojik olarak daha yüksek riskli bulgulara dayanarak tamamlama tiroidektomisi oranını ise %27–30 olarak bildirmiştir.^{370,371} Daha önemlisi, 2015 ATA kılavuzlarının yayımlanmasından ve uygulanmasından önce ve sonra, ilk total tiroidektomi ile lobektomi oranlarını ve lobektomi sonrası tamamlama tiroidektomisi oranlarını karşılaştıran bir çalışma, total tiroidektomi kullanımında azalma olduğunu göstermiştir; tüm ilk ameliyatlarda %61'inden %31'ine; aynı şekilde tamamlama tiroidektomisinde de azalma görülmüştür; %74'ten %20'ye. Bu durum, düşük riskli kanserlerde daha fazla lobektomi yapmanın daha yüksek tamamlama tiroidektomisi oranına yol açmadığını düşündürmektedir.³⁷² Birkaç ek çalışma da, 2015 ATA kılavuzlarının yayımlanmasından sonra kanser için lobektomi kullanımının arttığını ve tamamlama tiroidektomisi oranlarının azaldığını belgelemiştir; %50'den %25'e.^{373–376} Buna rağmen total tiroidektomi, cT1-2N0M0 kanserlerde bile anlamlı derecede daha yüksek ameliyat sonrası morbiditeye rağmen, hâlâ en sık yapılan başlangıç ameliyatıdır; %70–88.^{373–375,377} Primer tümör boyutunun T1a-T1b'den T2'ye artması, başlangıçta total tiroidektomi³⁷⁵ ve tamamlama tiroidektomisi³⁷⁷ kullanımında artış ile ilişkili bulunmuştur. T1a PTC için lobektomiye değerlendiren tek ileriye dönük çalışmada, ameliyat sırasında saptanan daha yüksek riskli bulgular nedeniyle total tiroidektomiye geçiş oranı yalnızca %3 bulunmuş, kurtarma cerrahisi oranı %20 olmuş ve sonuçta %99 hastalısız sağkalım elde edilmiştir; bu oran, başlangıçta total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu yapılan geriye dönük kohort ile benzerdir.³⁷⁸ Doğru ameliyat öncesi ultrason^{227,379} ve hedefe yönelik frozen section kullanımı^{380–382}, başlangıçtan itibaren total tiroidektomi ile daha iyi tedavi edilecek hastaları belirlemeye yardımcı olarak sonradan tamamlama tiroidektomisi gereksinimini azaltabilir. Maliyet-etkinlik değerlendirmesi, 1–4 cm, T1b-2N0M0, PTC'lerde total tiroidektomiye göre lobektominin daha yararlı olduğunu göstermiştir.^{343,367}

Total tiroidektominin riskleri, tiroid lobektomisine göre anlamlı derecede daha yüksektir. Bir meta-analiz, tüm komplikasyonlar için total tiroidektomide göreceli riskin anlamlı biçimde arttığını göstermiştir; bunlar arasında rekürren laringeal sinir yaralanması, geçici RR = 1,7, kalıcı RR = 1,9,

hipokalsemi, geçici RR = 10,7, kalıcı RR = 3,2, ve hemoraji/hematom, RR = 2,6, yer almaktadır.383 Total tiroidektomi, trakeostomi gerektirebilen nadir bilateral rekürren laringeal sinir yaralanması riskiyle ilişkilidir. Cerrah deneyimi muhtemelen tiroidektomi risklerini etkiler; daha yüksek hacimli cerrahların komplikasyon oranları daha düşüktür.175,176,178,384,385 Bununla birlikte, yukarıda belirtildiği gibi, yüksek hacimli cerrahlar bile total tiroidektomi yaparken lobektomiye göre daha yüksek komplikasyon oranına sahiptir; sırasıyla %14,5 ve %7,6; ve bu oran ortalama olarak düşük hacimli cerrahların yaptığı lobektomi komplikasyon oranından, %11,8, daha yüksektir. En yüksek risk, düşük hacimli bir cerrahın yaptığı total tiroidektomide görülmektedir; %24,1.192 Bu nedenle hastalar, ameliyat yüksek hacimli cerrahlar tarafından yapılsa bile, total tiroidektomi ile tiroid lobektomisinin göreceli yarar ve risklerini dikkatle tartmalıdır. Total tiroidektomi tiroid hormonu replasmanını zorunlu kılar; buna karşılık lobektomi sonrası biyokimyasal hipotiroidi ortalama %22, klinik veya belirgin hipotiroidi ise %4 olarak tahmin edilmektedir.386

Otoimmün tiroid hastalığı varlığında, örneğin tiroid antikorlarının bulunmasıyla yansıyan, veya ameliyat öncesi TSH'nin yüksek normal ya da yüksek olduğu durumlarda, lobektomi sonrası hipotiroidi riskinin anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir.383,386 Hipotiroidi, tiroidektomi için bir endikasyon değildir ve lobektomi yerine total tiroidektomiyi gerektelendirmedi, total tiroidektomi ile ilişkili diğer daha yüksek risklere karşı tartılmalıdır. Buna karşılık eşlik eden hipertiroidi, etiyojolojiye bağlı olarak total tiroidektomi için bir endikasyon olabilir. Kanser nedeniyle lobektomi sonrası TSH'si yüksek normal düzeyde kalan hastalar, TSH'yi hedef aralığa indirmek için yine de tiroid hormonu desteğine ihtiyaç duyabilir, bkz. TSH hedefi bölümü.387–395 Buna rağmen iki yeni çalışma, kanser nedeniyle lobektomi yapılan hastalarda, total tiroidektomi yapılanlara göre yaşam kalitesi ölçümlerinin anlamlı derecede daha iyi olduğunu doğrulamıştır.396,397 Üçüncü bir çalışma ise bunun yalnızca ameliyat sonrası ilk birkaç ay için geçerli olduğunu, 6–12 ayda anlamlı fark kalmadığını bildirmiştir.398 Ayrı bir rapor da lobektomi ile kronik asteni, yani yaygın güçsüzlük, oranının daha düşük olduğunu göstermiştir.399

Ameliyat öncesi somatik moleküler test ve neoadjuvan tedavi. İİA'dan elde edilen ameliyat öncesi moleküler testlerin, seçilmiş cT1-cT2 cN0 DTK hastalarında başlangıç tiroid cerrahisinin kapsamını belirlemeye yardımcı olabileceği öne sürülmüştür, bkz. Öneri 10. Geriye dönük çalışmalar, yüksek riskli moleküler test sonuçlarının, yani BRAFV600E veya RAS mutasyonlarının TERT promotörü ve/veya TP53 mutasyonları ile birlikte bulunmasının, ameliyat sonrası ATA Nüks Riski değerlendirmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, tiroid kanseri kılavuzlarında ele alınmayan sitolojik olarak belirsiz nodülleri de içermiştir; %66 Bethesda III–IV. Ayrıca ameliyat öncesinde belirgin olan ATC ve/veya ileri evre DTK hastaları da klinik TNM evrelemesi için düzeltme yapılmadan dahil edilmiştir.267,268 Son olarak hastaların çoğunda moleküler testler yalnızca ameliyat sonrasında yapılmıştır; yani ameliyat öncesi İİA materyalinde yapılmamıştır. Aynı ekipten gelen başka bir çalışma, 1–4 cm tümörleri olan ve çoğu önceki kohortla örtüşen hastaları içeren bir seri bildirmiştir.269 Bu seride cT3, cN1 ve/veya cM1 hastalar dışlanmıştır; ancak lokal ileri evre, cT3b-4, hastaların dışlanmadığı anlaşılmaktadır. Lobektomi grubunda takip süresince nüks görülmemesi, ameliyat öncesi klinik risk değerlendirmesinin yeterli olduğunu düşündürmüştür. Zaman içindeki klinik kullanımdaki moleküler test farklılıkları nedeniyle moleküler yüksek risk değerlendirmesi yapılamamıştır. Orta moleküler risk, yani BRAFV600E-benzeri, ve pN1a hastalığı varlığı, total tiroidektomi ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 2–4 cm tümörlerde %11 ve 1–2 cm tümörlerde %6 nüks tahminleriyle ilişkili bulunmuştur.269

Buna karşılık cT4, cN1 veya cM1 hastalık dışlanmış, ancak cT3b tümörler dahil edilmiş, 1–4 cm DTK'li başka bir çalışmada; BRAF ve/veya TERT promotör mutasyonu taşıyan tümörlerde lobektomi ile total tiroidektomi arasında 10 yıllık nedene özgü sağkalım farkı bulunmamıştır.²⁵² Hiçbir hasta hastalığı nedeniyle yaşamını kaybetmemiştir. TERT promotör mutasyonu taşıyan, çoğunluğu aynı zamanda BRAF mutasyonu pozitif, hastalarda total tiroidektomi ile lobektomi arasında hastaliksız sağkalım anlamlı biçimde daha iyi değildi; %100'e karşı %65, p = 0,09. TERT promotörü negatif ve çoğunluğu BRAF mutasyonu pozitif olan tümörlerde total tiroidektomi ile lobektomi arasında hastaliksız sağkalım farkı da yoktu; %97'ye karşı %97, p = NS.²⁵² Bethesda V veya VI sitolojili 105 PTC hastasını içeren başka bir geriye dönük çalışmada, hastaların %6'sında yüksek riskli mutasyon saptanmış ve bunların tümüne total tiroidektomi uygulanmış; hepsinde T3b-4 ve/veya N1 ve/veya M1 hastalık bulunmuştur.⁴⁰⁰ Yüksek riskli moleküler tümörlerde, düşük ve orta genomik risk gruplarına göre artmış nüks oranı gözlenmiş, ancak yüksek risk grubundaki hasta sayısı küçüktü; n = 6.400 Başlangıçta lobektomi yapılan hastaların %19'unda, ameliyat sonrası nüks riski değerlendirmesine dayanarak %21 oranında tamamlama tiroidektomisi yapılmıştır. Bunların hiçbirinde yüksek riskli mutasyon bulunmamış ve düşük ile orta riskli mutasyonlar arasında karşılaştırma yapılmamıştır.⁴⁰⁰

Özetle, cT1b-2N0M0 DTK hastalarında yüksek riskli mutasyonlar seyrekdir. BRAFV600E ve BRAFV600E-benzeri mutasyonlar bu tümörlerde yaygındır; çünkü Bethesda VI sitolojisi olan hastaların çoğunda klasik PTC vardır. Düşük riskli mutasyonlar, yani RAS-benzeri, esas olarak sitolojik olarak belirsiz, Bethesda III–V, nodüllerde görüldüğünden, bu nodüllere ait veriler ameliyat öncesi İİA'da Bethesda VI sitolojisi bulunan hastalar için o kadar da uygulanabilir olmayabilir. Bu nedenle, maliyet analizlerini de içeren ileriye dönük çalışmalar henüz yapılmadığından, bu küçük intratiroidal DTK'lerde moleküler testlerin rutin kullanımı önerilmemektedir, bkz. Öneri 10.

R0 veya R1 rezeksiyonun yüksek morbidite olmadan olası görünmediği, büyük ve lokal invaziv DTK'li, dolayısıyla yüksek riskli mutasyonların daha sık görüldüğü hastalarda, neoadjuvan dönemde sistemik multikinaz veya hedefe yönelik tedavi, immünoterapi ile birlikte veya tek başına, bildirilmiştir. Bu raporlar şu ana kadar tedavi türüne ve yan etkilere bağlı olarak değişken sonuçlar göstermektedir.^{401,402} Bu stratejinin hangi hastalarda uygun olabileceğini belirlemek için daha büyük ileriye dönük klinik araştırma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Lobektominin total tiroidektomiye kıyasla anlamlı derecede daha düşük komplikasyon riski ve daha iyi yaşam kalitesi sağlaması ve total tiroidektominin onkolojik yararının sınırlı olması nedeniyle, düşük riskli DTK'de, primer tümör klinik olarak küçük, tek taraflı, intratiroidal ve bölgesel ya da uzak metastaz kanıtı yoksa, tercih edilen başlangıç ameliyatının lobektomi olduğu görülmektedir. Ancak hastalar, ameliyat sırasında total tiroidektomiye geçiş veya sonradan tamamlama tiroidektomisi gereksinimi için \pm %20 olasılık bulunduğunu bilmelidir. Multifokalite ile birlikte klinik olarak anlamlı karşı taraf nodüleritesi olan bazı hastalarda, nüks ve ek cerrahi gereksinimini azaltmak amacıyla başlangıçtan total tiroidektomi tercih edilebilir. Multifokalite/karşı taraf nodüleritesi varlığındaki nükslerin çoğu, hasta ultrasonografik takibe uyum gösterdiği sürece, tamamlama tiroidektomisi ile başarıyla kurtarılabilir. Uygun takip ile tamamlama tiroidektomisinin ertelenmesinin sağkalım üzerinde çok az ya da hiç etkisi yoktur. Daha büyük cT2N0M0 klasik PTC'li hastalar da lobektomi için iyi adaylardır; ancak nüks riskini azaltmak ve sağkalımı iyileştirmek amacıyla ameliyat sonrası total tiroidektomi ve RAI'yi tercih edebilirler.^{340–343} Klinik olarak daha ileri primer tümörü olan, cT3-4, nodal tutulumu bulunan, cN1, ve/veya uzak metastazı olan, cM1, hastalar ise genellikle RAI ve biyobelirteç izlemine kolaylaştırmak amacıyla

total tiroidektomi ile en iyi şekilde tedavi edilir, bkz. Tablo 5. Başlangıç tiroidektomisinin kapsamına ilişkin kararlar hasta merkezli, multidisipliner bir tedavi planının parçası olmalıdır; hasta tercihi bu süreçte çok önemli bir bileşendir. Yaş, erkek cinsiyet, ailede tiroid kanseri öyküsü ve/veya radyasyon maruziyeti öyküsü gibi klinik risk faktörleri de total tiroidektomi kararını etkileyebilir.

Tamamlama tiroidektomisi ne zaman yapılmalıdır?

• ÖNERİ 16

A. Başlangıç lobektomisi sonrasında kanser nedeniyle tamamlama tiroidektomisi; persistan primer maligniteyi ele almak, RAI uygulanmasını kolaylaştırmak ve/veya ameliyat sonrası saptanan daha yüksek nüks riski temelinde takibi güçlendirmek amacıyla, rekürren laringeal sinir fonksiyonu dikkate alınarak düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük-orta kesinlikte kanıt)

B. OTC için tamamlama tiroidektomisi, diğer DTK histolojik tiplerindeki endikasyonlara benzer şekilde düşünülebilir.

(Koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt)

Tablo 5. DTK İçin Başlangıç Tiroid Cerrahisinin Kapsamı

Klinik evre	Tiroidektomi kapsamı
cT1N0M0 (Tek taraflı)	Lobektomi
cT1 (m) N0M0 (İki taraflı)	Total tiroidektomi
cT2N0M0 (Tek taraflı)	Lobektomi veya Total tiroidektomi
cT2 (m) N0M0 (İki taraflı)	Total tiroidektomi
cT3-4 veya cN1 veya cM1	Total tiroidektomi

Klinik evreleme AJCC 8. baskıya göre.
a Başlangıç tedavisi için cerrahi seçilmişse.

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Başlangıç lobektomisinden sonra tamamlama tiroidektomisi, DTK tanısının ameliyat öncesinde bilinmediği veya ameliyat sırasında fark edilmediği durumlarda endike olabilir. Bununla birlikte son histolojide malign olduğu anlaşılan sitolojik olarak belirsiz olguların çoğu, yalnızca lobektomi ile yeterli şekilde tedavi edilen düşük riskli kanserlerdir. Son histolojide nüks açısından artmış risk faktörleri ortaya çıktığında, bkz. Patoloji bölümü ve Öneri 28, tamamlama tiroidektomisi şu amaçlarla istenebilir: 1 yetersiz ilk rezeksiyon, cR2, sonrasında persistan primer kanserin tamamen çıkarılmasını sağlamak veya ilk lobektomi sonrası bilateral kanser şüphesini gidermek, 2 RAI tedavisini kolaylaştırmak ve/veya 3 biyokimyasal takibi kolaylaştırmak. Tamamlama tiroidektomisine ilişkin kararlar hasta merkezli, disiplinler arası bir yönetim planının parçası olarak verilmelidir ve hasta tercihi önemli bir bileşendir. Ameliyat sonrası tahmini nüks riski, ek cerrahinin sinir yaralanması ve hipoparatiroidizm riskleriyle dengelenmelidir. Tamamlama tiroidektomisi düşünülmeye başlamadan önce rekürren laringeal sinirlerin fonksiyonel durumu değerlendirilmelidir; bir yaralanma varsa karşı taraf rezeksiyonu, aynı taraftaki sinir iyileşene kadar ertelenmelidir. İki aşamalı tiroidektominin, yani lobektomi ardından tamamlama tiroidektomisi, cerrahi riskleri ve yan etkileri, başlangıçtan totale yakın/total tiroidektomi ile benzerdir^{403–405}; ancak geçici hipoparatiroidizm oranları daha düşük olabilir⁴⁰⁶ ve yeniden yatış ile tekrar ameliyat oranları daha düşük olabilir.⁴⁰⁷ Karşı tarafa tiroidektomi yapılmadan önce aynı taraftaki sinir fonksiyonu doğrulanırsa bilateral rekürren laringeal sinir yaralanmasından kaçınılabılır. Kalıcı ipsilateral

rekürren laringeal paralizi varlığında tamamlama tiroidektomisi gerektiren olgularda hastanın yüksek hacimli bir tiroid cerrahına yönlendirilmesi önerilir, bkz. Öneri 6. Rezidüel nodül yokluğunda, tamamlayıcı tiroidektomiye kontrendikasyonu olan hastalarda, kalan lobun RAI ile ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatif olarak kullanılmıştır.408,409 Total tiroidektomi gibi tamamlama tiroidektomisi de hipotiroidiye ve tiroid hormonu replasmanı gereksinimine yol açar. Hastalar bu konuda önceden bilgilendirilmelidir.

Öneri 28, daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkili histolojik özellikleri vurgulamaktadır; bunlar, tedavi hedefi RAI uygulanmasını kolaylaştırmak ve/veya serum biyobelirteç takibini güçlendirmek ise, tamamlama tiroidektomisi kararlarını şekillendirebilir. Multifokalite ve karşı taraf nodüleritesi tek başına ya tamamlama tiroidektomisini gerektirebilir.354,355 ya da karşı tarafta malignite yönünde kaygı ortaya çıkarsa ertelenmiş tamamlama tiroidektomisi seçeneğiyle yakın ultrasonografik takip yapılabilir.410,411 Karşı taraf nodüllerin ultrason eşliğinde İİA biyopsisi, tamamlama tiroidektomisi lehine veya aleyhine öneriyi yönlendirebilir. Multifokal kanser klasik PTC'de daha yaygındır ve çoğu zaman tamamlama tiroidektomisini gerektiren diğer yüksek risk faktörleriyle birlikte görülür.411–413 Buna karşılık PTC'nin foliküler varyantları, FTC ve OTC, multifokalite ile daha seyrek ilişkilidir ve başka yüksek riskli özellikler yoksa tipik olarak tamamlama tiroidektomisi gerektirmez. OTC'ler nadiren iyot tutar; bu nedenle OTC'de RAI tedavisinin yararı belirsizdir.46,414–417 Bu yüzden OTC hastalarında tamamlama tiroidektomisinin gerekçesi olarak RAI'yi kolaylaştırmak daha az ikna edicidir.

Minimal/mikroskopik ekstratiroidal yayılım, AJCC 8. baskı evreleme sisteminde tümörü artık T3'e yükseltmemektedir.418 ve özellikle T1 ve küçük T2 unifokal tümörlerde,358 posterior cerrahi sınır tutulumu ile birlikte sinir, trakea veya özofagus tutulumu yönünde klinik kaygı yoksa, tamamlama tiroidektomisi gerektirmeyebilir.419 Buna karşılık belirgin ekstratiroidal yayılım daha yüksek nüks riskiyle ilişkilidir.354,397,420 ve lobektomiden total tiroidektomiye geçişi, tümörün makroskopik olarak serbest sınıra kadar tamamen çıkarılmasıyla birlikte, gerekli kılar. Tümörün üzerini örten strap kaslara ekstratiroidal yayılım mı yoksa iğne biyopsisine bağlı skar mı olduğu konusunda belirsizlik varsa, kaygılı bölgede sternotiroid kastan bir manşon bırakmak ve son histolojiye göre karar vermek, total tiroidektomiye geçmekten daha akılcı olabilir; çünkü strap kaslara minimal/mikroskopik ekstratiroidal yayılımın, cerrahi sınır açıkça negatifse, tamamlama tiroidektomisini zorunlu kılmadığı kabul edilir. Tiroid kapsülünü mikroskopik olarak aşan tümör ve/veya mikroskopik olarak pozitif cerrahi sınır bulgusu, ekstratiroidal yayılım yönünde klinik kaygı yoksa, özellikle bulgu anterior yerleşimli ise, tamamlama tiroidektomisini zorunlu kılmaz.366,419,421,422

Lobektomi sonrasında rastlantısal olarak saptanan mikroskopik, patolojik santral kompartman lenf nodu tutulumu, yani cN0 ama pN1a, veya ipsilateral santral boyun diseksiyonu sırasında belirlenen tutulum, tamamlama tiroidektomisini gündeme getirebilir; ancak bu işlem tüm hastalar için gerekli değildir.356,357,423 Daha fazla sayıda nod tutulumu, üç ila beş noddan fazla,424–426 daha yüksek lenf nodu oranı, LNR >0,3,426–428 veya ektranodal yayılım varlığı429–431 daha yüksek nüks riskini düşündürür ve bu nedenle tamamlama tiroidektomisinden potansiyel yarar sağlayabilir. Lobektomi sırasında klinik olarak belirgin nodal metastaz, cN1a, fark edilirse, santral lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total tiroidektomiye geçilmelidir. Klinik olarak şüpheli nodların hedefe yönelik frozen section incelemesi, ameliyat içi karar vermeye yardımcı olabilir.380–382 Özellikle FTC veya OTC'de yaygın vasküler invazyon saptanması, uzak metastaz riskinde artış ile

ilişkilidir^{432,433} ve tamamlama tiroidektomisini gerektirebilir. PTC'de vasküler invazyon da artmış uzak metastaz riski ile ilişkilidir ve tamamlama tiroidektomisini gerektirebilir.^{432,434}

Bazı histolojik tümör varyantları da riski etkiler, bkz. Patoloji ve Nüks Riski bölümleri. Minimal invaziv FTC, OTC ve minimal invaziv IEFVPTC genel olarak en düşük riske sahiptir ve yüksek riskli bulgular yoksa tipik olarak tamamlama tiroidektomisini gerektirmez. Buna karşılık PTC'nin daha yüksek riskli varyantları, örneğin uzun hücreli, hobnail, solid varyant ve diffüz sklerozan, ile geniş invaziv FTC, OTC ve PDTC, ya da kötü diferansiye bileşen içeren tümörler, daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir ve tamamlama tiroidektomisini gerektirebilir.³⁴¹ Önceden noninvaziv, enkapsüle foliküler varyant PTC olarak bilinen ve şimdi NIFTP adı verilen lezyon, klinik açıdan çok düşük riskli kabul edilir; kesin tanı için cerrahi gerekse de, özellikle daha büyük tümörler için ek veri gerekmekle birlikte, tipik olarak tamamlama tiroidektomisini gerektirmez, bkz. Öneri 1.76,77

Hasta yaşı, erkek cinsiyet, ailede tiroid kanseri öyküsü ve/veya radyasyon maruziyeti öyküsü gibi klinik risk faktörleri, tamamlama tiroidektomisine ilişkin kararları etkileyebilir. Hasta tercihi kritik önemdedir ve kararlar her zaman, rekürren laringeal sinir fonksiyonu bilgisiyle yönlendirilen, hasta merkezli multidisipliner bir klinik ekip tarafından verilmelidir.

Tiroglossal kanal karsinomunda cerrahi yaklaşım nedir?

• ÖNERİ 17

A. Tiroglossal kanal içinde gelişen tiroid karsinomu için başlangıç cerrahi tedavisi, tüm tümör/kistin eksizyonu ile birlikte hyoid kemiğin santral kısmının çıkarılmasını, yani Sistrunk prosedürünü, içermelidir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Olası multisentrik hastalığın tamamen çıkarılmasını sağlamak ve/veya daha büyük tümörlerde, özellikle ileri yaştaki hastalarda, RAI'yi kolaylaştırmak ve/veya takibi güçlendirmek amacıyla, belirgin/şüpheli tiroid nodüleritesi bulunan TGDCa için Sistrunk prosedürü ile birlikte tiroidektomi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

C. Daha ileri hastalık kanıtı bulunan, örneğin tümörün çevre dokulara belirgin yayılımı, nodal veya uzak metastaz, TGDCa için Sistrunk prosedürü ile birlikte total tiroidektomi yapılmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

Sistrunk prosedüründen sonra tamamlama tiroidektomisi ne zaman yapılmalıdır?

• ÖNERİ 18

A. Delphian/prelaringeal lenf noduna ya da nodlarına metastaz olduğu anlaşılan veya daha yüksek riskli faktörler taşıyan TGDCa rezeksiyonundan sonra, lobektomi sonrası tamamlama tiroidektomisine benzer şekilde, tamamlama total tiroidektomi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Belirgin/şüpheli tiroid nodüleritesi ile ilişkili daha düşük riskli TGDCa rezeksiyonundan sonra, olası multisentrik hastalığın tamamen çıkarılmasını sağlamak ve/veya özellikle ileri yaştaki hastalarda daha büyük tümörlerde RAI'yi kolaylaştırmak ve takibi güçlendirmek amacıyla tamamlama tiroidektomisi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Tiroglossal kanal kisti ile ilişkili olarak gelişen TGDCa tanısı, yalnızca yassı/silindirik epitelle döşeli kistler ve kist duvarında ektoptik tiroid dokusu gösteren bir tiroglossal kanal kisti kalıntısının varlığında konulmalıdır. Kist duvarı değişken kalınlıkta olabilir ve karsinomatöz bileşen genellikle solid ve/veya nodülerdir.⁴³⁵ Tiroid bezlerinin yaklaşık %50'sinde, istmustan yukarı uzanan ve tiroglossal kanalın alt kısmının kalıntısı olan bir piramidal lob bulunur⁴³⁶ ve bu lob fibröz doku aracılığıyla hyoid kemiğe bağlı olabilir. Piramidal lobdan kaynaklanan karsinom normal şekilde evrelendirilmelidir.⁴³⁵ Delphian ya da prelaringeal lenf nodu/lenf nodları, krikotiroid membranın önünde ve istmusun üstünde yer alır. Bu bölge, istmustan kaynaklanan PTC'lerde nodal metastaz için sık bir bölgedir. Bazı olgularda Delphian nodu ya da nodları, kistik dejenerasyon gösteren metastatik PTC ile tamamen yer değiştirebilir; bu durum, bunun tiroglossal kanal kistinden kaynaklanan PTC'den ayırt edilmesini zorlaştırabilir.

Bu nadir karsinom için ayrı bir tanım ve/veya evreleme sistemi geliştirmek yerine, daha büyük tümörlerde, primer tümörün ekstratiroidal yayılımında, nodal metastazda ve/veya ileri hasta yaşında nüks oranlarının arttığını gösteren çalışmalar göz önüne alındığında, mevcut TNM evreleme sistemini uygulamak makul görünmektedir. Ameliyat öncesinde tanı konmuş ve kistin ötesine tümör yayılımı, şüpheli tiroid nodülü veya şüpheli lenf nodu yönünde sonografik bulgu bulunmayan TGDCa olgularında, Sistrunk prosedürü tek başına, özellikle daha genç hastalar için, makul bir başlangıç tedavisi seçeneğidir. Hastalar, ameliyat sırasında veya sonrasında yüksek risk faktörleri fark edilirse total tiroidektomiye geçiş ya da sonradan tamamlama tiroidektomisi gerekebileceğini anlamalıdır.^{418–420,422,425,426} Belirgin/şüpheli tiroid nodüleritesi varsa veya ileri yaştaki hastalarda daha büyük tümörlerde, Sistrunk prosedürü ile birlikte total tiroidektomi makul bir başlangıç tedavisi olabilir.^{420,421,427} Nodal tutulum varsa, kompartman odaklı santral lenf nodu diseksiyonu Sistrunk prosedürü ve total tiroidektomiye eşlik etmelidir.^{440,441} Başlangıç Sistrunk prosedüründen sonra, TGDCa tanısı ameliyat öncesinde konulmamışsa ve belirgin/şüpheli tiroid nodüleritesi varsa, çevre dokulara belirgin tümör yayılımı veya diğer yüksek riskli özelliklerin varlığında RAI uygulanmasını kolaylaştırmak ve/veya takibi güçlendirmek amacıyla tamamlama tiroidektomisi gerekebilir.

Profilaktik santral kompartman lenf nodu rezeksiyonu ne zaman yapılmalıdır?

• ÖNERİ 19

A. Profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu, küçük, invaziv olmayan, klinik olarak nod negatif PTC'lerin, cT1-T2, cN0, çoğunda ve FTC'lerin çoğunda yapılmamalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu, ileri primer tümörü olan, T3 veya T4, ya da bu bilginin tedavinin sonraki basamaklarını planlamak için kullanılacağı, klinik olarak etkilenmemiş lenf nodlarına sahip, cN0, PTC hastalarında düşünülebilir; ancak bu yaklaşım, tiroidektomi sırasında ortaya çıkan riskler karşısında tartılmalıdır.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Klinik olarak N0, cN0, DTK'de profilaktik santral boyun lenf diseksiyonunun, pCLND, değeri kesinleşmemiştir. Chen ve arkadaşları⁴⁴² bu konuda 18.376 hastayı içeren 23 geriye dönük ve ileriye dönük kohort çalışmasının meta-analizini yapmıştır. Lokorejyonel nüks, pCLND grubundaki 11.098 hastanın 280'inde, %2,52, ve pCLND yapılmayan gruptaki 5.583 hastanın 254'ünde, %4,59, görülmüştür. pCLND yapılan hastalarda lokorejyonel nüks oranı anlamlı derecede daha düşüktü; OR 0,65 [GA 0,48–0,88]; ancak geçici rekürren laringeal sinir yaralanması, OR 2,03 [GA 1,32–

3,13], geçici hipokalsemi, OR 2,23 [GA 1,84–2,70], ve kalıcı hipokalsemi, OR 2,22 [GA 1,58–3,13], oranları pCLND yapılmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti. Buna karşılık Lee ve arkadaşları⁴²⁸, bilateral CLND sonrası PTC’de gizli lenf nodu metastazı oranlarını ve bölgesel nüks riskini değerlendirdikleri çalışmada, gizli lenf nodu metastazı ile bölgesel nüks arasında ilişki görmemiştir. Araştırmacılar, çıkarılan malign lenf nodu sayısının çıkarılan toplam lenf nodu sayısına oranı olan LNR’nin, 0,26’yı aşması durumunda, özellikle lateral boyunda bölgesel lenf nodu nüksünün bağımsız belirleyicisi olduğu sonucuna varmıştır. Wang ve arkadaşları⁴⁴³ da meta-analiz yapmış ve total tiroidektomi ile birlikte pCLND yapılan hastalarda genel nüks oranını %3,8 olarak bildirmiştir [GA 2,3–5,8]. 1.740 hastayı içeren altı karşılaştırmalı çalışmada, 995 hasta total tiroidektomi, 745 hasta ise total tiroidektomi artı pCLND geçirmiştir; genel nüks oranı %7,6 bulunmuş, total tiroidektomi grubunda %7,9, total tiroidektomi artı pCLND grubunda %4,7 olmuştur. Nüks için göreceli risk 0,59 [GA 0,33–1,07] bulunmuş ve total tiroidektomi artı pCLND kolunda daha düşük nüks oranı lehine sonuç vermiştir. Bu araştırmacılar, tek bir nüksü önlemek için 31 hastaya pCLND uygulanması gerektiği sonucuna varmıştır. Bu nedenle, özellikle cerrah deneyiminin sınırlı olduğu durumlarda, pCLND’nin yararları riskleriyle dengelenmelidir.

Genel olarak, hasta cN0 kabul edildiğinde santral kompartmanın bekleyici yaklaşımla yönetimi makul görünmektedir. Hughes ve arkadaşları⁴⁴⁴ 14 çalışmayı incelemiş ve pCLND’nin lokorejyonel nüks üzerine etkisini değerlendirmiştir. Sadece total tiroidektomide nüks oranını %6,75, total tiroidektomi artı pCLND’de ise %4,55 bulmuşlardır⁴⁴⁵ ve 5 yıllık nüksüz sağkalım ile santral boyun nüksüz sağkalım oranlarını sırasıyla %96,6 ve %99,1 olarak bildirmişlerdir. Yazarlar, santral boyun gözleminin güvenli olduğu ve ameliyat öncesinde ve sırasında santral kompartman metastazı bulunmadığı düşünülen tüm PTC hastalarında önerilmesi gerektiği sonucuna varmıştır. Zhao ve arkadaşları⁴⁴⁶ 4.437 hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizini yapmıştır. Total tiroidektomi ile pCLND yapılan grupta, yalnızca total tiroidektomi grubuna göre lokorejyonel nüks riski anlamlı derecede azalmış olsa da, risk oranı = 0,66 [GA 0,49–0,90]; p = 0,008, bu hastalar daha yüksek RAI dozları almış, %74,6’ya karşı %59,9, daha fazla geçici hipokalsemi, OR = 2,37 [GA 1,89–2,96]; p < 0,00001, daha fazla kalıcı hipokalsemi, OR = 1,93 [GA 1,05–3,57]; p = 0,03, ve artmış genel morbidite, OR = 2,56 [GA 1,75–3,74]; p < 0,00001, yaşamıştır. Tüm bu çalışmalar, özellikle T3 ve T4 tümörlerde pCLND düşünülürken dengenin hassas olduğunu göstermektedir.

Yalnızca lobektomiyle tedavi edilen hastalarda pCLND’nin rolü geniş biçimde incelenmemiştir. Choi ve arkadaşları, düşük riskli PTC için profilaktik ipsilateral CLND ile birlikte tiroid lobektomisi yaptıkları hastalardaki sonuçları gözden geçirmiştir. Dokuz yüz altı hasta değerlendirilmiş ve 10 yıllık izlemde 52 hastada, %5,7, nüks görülmüştür. Bunların 32’sinde, %61,5, kalan tiroid lobunda, 11’inde, %21,2, yalnızca lenf nodunda ve 9’unda, %17,3, her ikisinde birden nüks gelişmiştir. 5 ve 10 yıllık nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %97,1 ve %81’dir. Karşılaştırma grubu bulunmadığından, bu senaryoda pCLND’nin yararını değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Terapötik santral ve lateral kompartman nod rezeksiyonlarında en iyi yaklaşım nedir?

• ÖNERİ 20

A. Klinik olarak tutulmuş santral nodları olan, cN1a, hastalarda terapötik santral kompartman, Seviye VI ve üst Seviye VII, boyun diseksiyonu, santral boyundaki hastalığı temizlemek amacıyla tiroidektomiye eşlik etmelidir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Klinik olarak tutulmuş lateral boyun lenf nodları olan, cN1b, hastalarda, lateral kompartman boyun diseksiyonu ve tiroidektomiye eşlik etmek üzere ipsilateral santral kompartman lenf nodlarının diseksiyonunu içeren terapötik CLND önerilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

C. Genellikle Seviye IIa, III, IV ve Vb'yi içeren terapötik lateral boyun kompartman lenf nodu diseksiyonu, biyopsi ile doğrulanmış veya klinik olarak belirgin metastatik lateral kompartman servikal lenfadenopatisi bulunan hastalarda başlangıç cerrahi tedavisinin bir parçası olarak yapılmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

DTK ile tutulduğu bilinen veya şüphelenilen lenf nodlarının kompartman bazlı diseksiyonunun nüksüzlük açısından avantaj sağladığı genel olarak kabul edilmektedir.14 Santral boyunda en azından prelaringeal, pretrakeal ve tutulmuş paratrakeal lenf nodu alanlarını içeren kompartman diseksiyonu yapılmalıdır.32 Görüntülemenin sınırlılıkları, özellikle tiroid bezi mevcutken ultrasonun lenf nodu metastazlarını saptamadaki sınırlılığı, ve özellikle bilateral yapıldığında santral kompartman diseksiyonunun artmış riskleri dikkate alındığında, cN0 karşı taraf paratrakeal kompartmanın disseke edilip edilmemesi önemli bir sorudur. Yeh ve arkadaşları241, >1 cm bilateral primer tümör yoksa karşı taraf Seviye VI'nın daha seyrek tutulduğunu vurgulamıştır; prevalans %5–25. Qu ve arkadaşları447, PTC'de santral kompartman lenf nodu metastazı için klinik risk faktörlerine ilişkin sistematik derleme ve meta-analiz yapmıştır. Üç çalışma, lateral ve santral kompartman lenf nodu metastazları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir.448–450 Genel olarak, lateral kompartman hastalığı olan hastalarda santral kompartman lenf nodu metastazları çok daha sık görülmüştür; %88,7'ye karşı %31,1; bu üç çalışmanın analizinden elde edilen OR 14,33 [GA 5,34–38,50]; p < 0,001'dir. Likhterov ve arkadaşları451, lateral boyun nod metastazı olan hastaların yalnızca %5'inde skip metastaz bulunduğunu bildirmiş ve bu nedenle lateral boyun nodları tutulmuşsa ipsilateral santral kompartman boyun diseksiyonunu savunmuştur. Ameliyat sırasında gelişen koşulları yansıtan karar verme, santral kompartman boyun diseksiyonu yapılırken temel yol gösterici ilke olmalıdır. Örneğin primer tümör ve tutulmuş paratrakeal lenf nodları nedeniyle yapılan tiroidektominin ilk tarafında rekürren laringeal sinir yaralanması ve/veya paratiroid bezlerinde bozulma gelişirse, olası bilateral vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizm riskini en aza indirmek için, cN0 ise, karşı taraf paratrakeal kompartman diseksiyonundan kaçınmak akılcı olur.

Miller ve arkadaşları452, rezidüel lenf nodu metastazlarının yarısının ameliyat öncesinde nodal tutulum yaygınlığının fark edilmemesinden, diğer yarısının ise eksik nodal diseksiyondan kaynaklandığını göstermiştir. Nodal görüntüleme protokollerindeki gelişmeler ve formal kompartman nod diseksiyonlarına uyularak nod diseksiyon tekniğinin standardize edilmesi, persistan hastalık ve ek tedavi gereksinimi riskini azaltmalıdır. Lateral boyun diseksiyonu yapılırken transvers servikal arter ve ven boyunca, süperior tiroid arter ve veni boyunca ve klavikula başının arkasındaki lenf nodlarının çıkarılmasının düşünülmesi, bu bölgelerde nüks riskini azaltmaya yardımcı olacaktır.

Lenf nodu verimi, yani çıkarılan ve incelenen toplam lenf nodu sayısı, benign veya malign, nodal diseksiyonun yeterliliğini belirlemek ve bunun prognozla ilişkisini değerlendirmek açısından formal kompartman nod diseksiyonlarını daha da destekleyebilir. Lenf nodu verimi, birçok başka malignitede nüks riskiyle ilişkilidir. Robinson ve arkadaşları453, NCDB verilerini, 1998–2012, inceleyerek, erişkin yaşta lokalize ve ≥ 1 cm PTC tanısı alan, tiroidektomi yapılan ve en az bir lenf

nodu incelenen hastalarda tutulmuş lenf nodlarının dağılımını tanımlamıştır. Gizli nodal hastalığı %90 güvenle dışlamak için T1b, T2 ve T3 hastalıklarında sırasıyla 6, 9 ve 18 lenf nodunun incelenmesi gerekmiştir. Muhtemelen profilaktik santral kompartman boyun diseksiyonu yapılan hastalarla sınırlandırılan duyarlılık analizlerinde ise T1b, T2 ve T3 hastalıkları için karşılaştırılabilir yeterlilikte lenf nodu değerlendirmesi sağlamak amacıyla sırasıyla 3, 4 ve 8 nodun incelenmesi gerektiği bulunmuştur. Heaton ve arkadaşları⁴⁵⁴, CLND yapılan 125 hastayı değerlendirmiştir; bunların 20'sinde nodal nüks olmuştur. Sonradan santral boyun nüksü gelişen hastalarda lenf nodu verimi, nüks olmayanlara göre anlamlı derecede daha düşüktü; sırasıyla 2,5 ve 10,3; $p < 0,0001$. Lateral boyun diseksiyonu yapılan 71 hastanın 23'ünde ipsilateral lateral boyun nüksü gelişmiştir. Lateral boyun nüksü gelişenlerde lenf nodu verimi, nüks etmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşüktü; sırasıyla 10,5 ve 24,6; $p < 0,0001$. Her iki grupta da daha küçük lenf nodu verimi daha yüksek nüks oranlarıyla ilişkilirdi. Lenf nodu verimi, pT kategorileri, pN kategorileri, AJCC evresi ve RAI tedavisi kontrol edilerek yapılan çok değişkenli analizde de nüksü öngörmeye devam etmiştir. Amit ve arkadaşları⁴⁵⁵, 2542 hastayı incelemiştir; bunların 1801'i, %71, erkekti; medyan yaş 48 yıl, aralık 18–97 yıl, ve medyan izlem süresi 55 ay, aralık 4–192 ay, idi. 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım, LNR $\leq 0,19$ olan hastalarda %98 iken, LNR $> 0,19$ olanlarda %90 bulunmuştur; etki büyüklüğü %8 [GA 4–15%]. 10 yıllık genel sağkalım, LNR $\leq 0,19$ olanlarda %87, LNR $> 0,19$ olanlarda ise %79'dur; etki büyüklüğü %8 [GA 3–15%]. Çok değişkenli analiz, LNR $> 0,19$ 'un olumsuz hastalığa özgü sağkalımla, HR 4,11 [GA 2,11–8,97], ve genel sağkalımla, HR 1,96 [GA 1,24–4,11], bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Analiz edilen lenf nodu sayısı ≥ 18 olan hastalardaki alt grup analizinde de LNR $> 0,19$, hastalığa özgü sağkalım için, HR 2,94 [GA 1,36–9,81], ve genel sağkalım için, HR 2,26 [GA 1,12–5,34], anlamlı bir belirteç olarak kalmıştır. Lee ve arkadaşları, LNR $> 0,42$ için lokorejyonel nüks açısından HR 3,35 bildirmiştir.⁴⁵⁶ Total tiroidektomi ve profilaktik santral kompartman lenf nodu diseksiyonu yapılan 1082 PTC hastasının çok değişkenli analizinde, LNR $> 0,5$ için nüks açısından HR 1,794 bulunmuştur; $p < 0,001$.⁴⁵⁷ Total tiroidektomi, CLND ve ipsilateral veya bilateral modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılan 390 PTC hastasının çok değişkenli analizinde, santral boyun LNR 0,44 için nüks HR'si 2,35, lateral boyun LNR $> 0,29$ için ise 1,58 bulunmuştur.⁴²⁷ N1b hastayı içeren 437 olguluk çok değişkenli analizde, lateral boyunda LNR $> 0,25$ için nüks HR'si 2,09 olarak bildirilmiştir.^{428,458} Lee ve arkadaşları, total tiroidektomi ve bilateral pCCLND yapılan 211 hastayı değerlendirmiş ve LNR $> 0,26$ için nüks açısından HR 11,49 bildirmiştir.^{428,459} Kim'in geriye dönük çok değişkenli analizinde, T1a PTC'de LNR $> 0,5$ nüks için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.⁴²⁶ Lee ve arkadaşları, genel nüks riskini belirlemek için 0,17857 LNR'nin ATA Nüks Riski kategorisi ile birlikte kullanılmasını önermiştir.⁴⁶⁰

Griffin ve arkadaşları⁴⁶¹, tiroidektomi sırasında beş veya daha fazla lenf nodu çıkarılan ve bunların beşi veya daha azında PTC saptanan olguları geriye dönük olarak incelemiştir. Orijinal tümör bloklarına adım kesit uygulanmış ve tüm lamlar kıdemli bir patolog tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Adım kesit, standart kesite göre lenf nodu verimini anlamlı biçimde artırmıştır. Toplamda 12 yeni tutulmuş lenf nodu saptanmıştır; bunların 7'si, %58, tamamen yeni lenf nodlarında, 5'i ise, %42, daha önce tutulmamış sanılan nodlarda bulunmuştur. Bunların tamamı mikrometastaz, ≤ 2 mm, olarak sınıflandırılmıştır. Bu veriler, DTK'de lenf nodu değerlendirmesiyle ilişkili özenli patoloji örnek işleme ve kesitleme standartlarının tutarlı biçimde kullanılmasını desteklemektedir. Bu önemlidir; çünkü ileride rezeke edilen lenf nodu sayısı ve LNR'yi prognostik parametre olarak değerlendirecek çalışmalar, lenf nodlarının toplanması ve analizinde kullanılan tekniklerin yanı sıra lenf nodundaki DTK odağının büyüklüğünü de tanımlamalıdır.

Ses ve paratiroid konularına perioperatif yaklaşım nasıl olmalıdır?

ÖNERİ 21

Cerrah, ameliyat öncesinde aydınlatılmış onam süreci kapsamında sinir ve paratiroid yaralanması olasılığı da dahil olmak üzere cerrahi riskleri hastayla gözden geçirmeli ve ameliyat öncesi değerlendirmede ortaya çıkan önemli bulguları, anestezi ekibi dahil ilgili hekimlerle paylaşmalıdır. (İyi Uygulama Bildirimi)

Ameliyat öncesi onam süreci; geçici veya kalıcı sinir yaralanması olasılığı ile bunun klinik sonuçlarını, ses değişikliği, yutma güçlüğü, aspirasyon riski ve trakeostomi dahil, ayrıca hipoparatiroidizmi, rahatsızlığı, anestezi risklerini, kanamayı, skar oluşumunu, hastalık nüksünü, yeniden ameliyat gereksinimini, ek ameliyat sonrası tedavi gereksinimini, tiroid hormonu desteği/yerine koyma gereksinimini ve izlemde tiroid fonksiyon testlerini açık biçimde içermelidir. Bu görüşme, ameliyatı yapan cerrahın kendi komplikasyon oranları dikkate alınarak yürütülmelidir. Hastalığın yaygınlığı, risk sınıflaması ve hava yolunun bütünlüğüne ilişkin ameliyat öncesi değerlendirmenin sonuçları; görüntüleme, sitoloji ve fizik muayene bulgularını içermelidir.462–466

Hasta ameliyat öncesinde ses veya larenks muayenesinden geçirilmeli midir?

• ÖNERİ 22

A. Tiroid cerrahisi uygulanacak tüm hastalarda, ameliyat öncesi fizik muayenenin bir parçası olarak ses değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme, hastanın ses değişikliklerine ilişkin tanımını ve hekimin sesi değerlendirmesini içermelidir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Aşağıdaki durumlarda tüm hastalara ameliyat öncesi larenks muayenesi yapılmalıdır:

a. Ameliyat öncesi disfoni varsa

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

b. Rekürren laringeal siniri veya vagus sinirini risk altına sokabilecek servikal veya üst göğüs cerrahisi öyküsü varsa

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

c. Posterior ekstratiroidal yayılımı veya yaygın santral kompartman ya da juguler zincir nodal metastazları bulunan bilinen tiroid kanseri varsa

(Güçlü öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Ses değişikliği, tiroid cerrahisinin hastaların yaşam kalitesini, ses, yutma ve hava yolu alanlarında, etkileyen önemli olası komplikasyonlarından biridir ve medikolegal ile mali sonuçlar doğurur.467–475

Ameliyat öncesi değerlendirme, daha sonra ortaya çıkacak beklentilerin oluşturulması için gerekli bir başlangıç referansı sağlar.476 Ayrıca ameliyat öncesi ses değerlendirmesi, vokal kord paralizisi veya parezisinin saptanmasına yol açabilir; bu durum invaziv tiroid malignitesi lehine varsayımsal kanıt sağlar ve cerrahinin kapsamının planlanması ile perioperatif hava yolu yönetimi açısından önemlidir.477–479 Bu tür hastalarda karşı tarafta oluşabilecek cerrahi sinir yaralanması, hava yolu açısından sonuçları olan bilateral kord paralizisine neden olabilir.

Ameliyat öncesi ses değerlendirmesi, hastanın ses anormallikleri veya değişikliklerine ilişkin sorulara verdiği öznel yanıtları ve hekimin sese ilişkin nesnel değerlendirmesini içermeli ve tıbbi

kayıtlara geçirilmelidir.480 Ses ve larenks fonksiyonu ayrıca laringoskopi ile ve doğrulanmış yaşam kalitesi ile işitsel-algısal ses değerlendirme araçlarının uygulanmasıyla daha ayrıntılı olarak değerlendirilebilir.476 Larenks fonksiyonunu değerlendirmek için transkutan larengeal ultrason, COVID-19 pandemisi sırasında popülerlik kazanmıştır; ancak değerlendirme bazı hastalarda, özellikle kalsifiye tiroid kıkırdağı bulunan yaşlı erkeklerde, sınırlı kalabilir. Kronik olduğunda özellikle vokal kord paralizisinin, karşı vokal kord kompensasyonu dahil çeşitli mekanizmalar nedeniyle, belirgin ses semptomlarıyla ilişkili olmayabileceği anlaşılmalıdır. Tek başına ses değerlendirmesi bu kişileri tanımlayamayabilir.476

Benign tiroid hastalığı olan hastalarda ameliyat öncesi laringoskopide preoperatif vokal kord parezisi veya paralizisi oranları %0 ile %3,5 arasında değişmekte, tiroid kanseri olan hastalarda ise %8'e kadar çıkmaktadır.481–485 Ameliyat öncesi muayenede vokal kord paralizisi saptanması, lokal invaziv hastalık varlığını güçlü biçimde düşündürür. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %10–15'i ekstratiroidal yayılımla başvurur; en sık tutulan yapılar strap kaslar (%53), rekürren laringeal sinir (%47), trakea (%30), özofagus (%21) ve larenkstir (%12).479,486–488 Tamı almamış ameliyat öncesi laringeal sinir disfonksiyonu, total tiroidektomi sırasında bilateral sinir paralizisi, solunum sıkıntısı ve trakeostomi gereksinimi açısından daha yüksek risk taşır.489 Vokal kord paralizisinin ameliyat öncesi saptanması önemlidir; çünkü invaze sinirin yönetimine yönelik cerrahi yaklaşımlar fonksiyonel durumu dikkate alır.490

Ameliyat öncesi ses değerlendirmesinde ses anormal bulunursa larenks muayenesi yapılmalıdır. Rekürren laringeal siniri, örneğin önceki tiroid veya paratiroid cerrahileri, ya da vagus sinirini, örneğin karotis endarterektomisi, servikal özofajektomi ve servikal omurgaya anterior yaklaşım, risk altına sokabilecek boyun cerrahisi öyküsü olan veya boyuna daha önce eksternal ışın radyoterapisi uygulanmış herhangi bir hastada, ses normal olsa bile larenks muayenesi yapılmalıdır. Vokal semptomlarla gerçek vokal kord fonksiyonu arasındaki uyum zayıftır; bunun nedeni paralitik kord pozisyonundaki değişkenlik, kısmi sinir fonksiyonunun derecesi ve karşı kord fonksiyonu/kompansasyon olasılığıdır. Bu nedenle vokal kord paralizisi olan hastalarda ses semptomları bulunmayabilir. Vokal kord paralizisi bu tür ameliyat geçirmiş hastaların %1,5–30'unda görülebilir ve hastaların üçte birine kadarında asemptomatik olabilir.477,491–497

Ameliyat öncesi tiroid kanseri tanısı olan hastalarda, kanserin posteriora uzanan belirgin ekstratiroidal yayılımı veya yaygın nodal tutulum kanıtı varsa, ses normal olsa bile larenks muayenesi önerilir. Larenks muayenesi yukarıda belirtilen yüksek riskli durumlarda yapılmalıdır; ancak cerrahin kararına göre diğer hastalarda da yapılabilir.

Rekürren laringeal sinirler ameliyat sırasında nasıl değerlendirilmelidir?

• ÖNERİ 23

A. Rekürren laringeal sinirin ya da sinirlerin görsel olarak tanımlanması, sinir bütünlüğünü ve fonksiyonunu korumak amacıyla tiroidektomi ve/veya paratrakeal nod diseksiyonu sırasında yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Rekürren laringeal sinirin intraoperatif nörofizyolojik monitörizasyonu, özellikle total tiroidektomi veya tekrar ameliyatlarda, RLN yaralanması riskini azaltma amacıyla malignite nedeniyle yapılan tiroidektomilerde uygulanabilir.

(Koşullu öneri, düşük-orta kesinlikte kanıt)

C. Süperior laringeal sinirin eksternal dalının, EBSLN, intraoperatif tanımlanması ve nörofizyolojik monitörizasyonu, daha doğru sinir tanımlaması sağlamak ve ses sonuçlarını iyileştirmek amacıyla malignite nedeniyle yapılan tiroidektomilerde uygulanabilir.

(Koşullu öneri, orta-yüksek kesinlikte kanıt)

D. Olası bilateral sinir yaralanmasını önlemek amacıyla, karşı lob çıkarılmadan önce RLN bütünlüğü ve fonksiyonunu değerlendirmek için, ilk lobektomiden sonra intraoperatif vagal sinir veya proksimal RLN stimülasyonu, monitörizasyonla veya larengal palpasyonla birlikte, yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

RLN yaralanma oranları, sinirin düzenli olarak görüldüğü ameliyatlarda, sinirin yalnızca sakınımlarak geçildiği ameliyatlara göre daha düşüktür^{480,495,498} ve önceki ATA kılavuzları görsel tanımlamayı güçlü biçimde önermiştir. Rutin kullanım açısından yararın o dönemde net olmaması nedeniyle, RLN yaralanmasını önlemek amacıyla sinir bütünlüğü monitörizasyonu, NIM, için resmi bir öneri yapılmamıştı^{492,499–501}; ancak karmaşık ve tekrar tiroid cerrahilerinde yararlı görüldüğü belirtilmişti.^{479,502–506} Sinirin doğru tanımlandığını ve işlevini doğrulamak amacıyla sinir stimülasyonu, monitörizasyonla birlikte ya da olmadan, önerilmişti.¹⁴

Daha sonra çeşitli meta-analizler bu konuyu ele almıştır. Beş randomize kontrollü çalışmayla sınırlı bir Cochrane meta-analizi, NIM ile yalnızca görsel sinir tanımlamasının kalıcı RLN paralizisi açısından benzer oranlarla ilişkili olduğunu göstermiştir; %0,7'ye karşı %0,9; RR 0,77 [GA 0,33–1,77]. Bununla birlikte NIM, geçici RLN yaralanması riskinde azalma eğilimiyle ilişkili bulunmuş, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır; %2,1'e karşı %3,6; RR 0,62 [GA 0,35–1,08]; p = 0,09.⁵⁰⁷ Cochrane meta-analizinde, kalıcı veya geçici RLN paralizisinin birleşik sonucu açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir; %2,7'ye karşı %4,4; RR 0,70 [GA 0,38–1,30]; p = 0,21. Ancak mutlak risk farkı, %2, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bir olayı önlemek için tedavi/monitörize edilmesi gereken sinir sayısı yaklaşık 50 olarak tahmin edilmiştir; risk farkı -%2,0 [GA -%3,0 ila %0,0]; p = 0,03. Panelimiz, Cochrane derlemesine dahil edilmeyen küçük, n = 72, bir randomize çalışmayı⁴⁹⁸ belirlemiştir; bu çalışma, NIM grubunda %2,7, kontrol grubunda %8,3 geçici RLN yaralanması bildirmiştir ve fark anlamlı değildir. Randomize ve randomize olmayan 24 çalışmayı içeren başka bir meta-analizde, NIM ile genel RLN yaralanma oranlarında, %3,2'ye karşı %4,4; p = 0,04, ve geçici RLN yaralanmalarında, %1,8'e karşı %2,6; p = 0,01, anlamlı azalma bulunmuştur; kalıcı RLN yaralanmasında da olası azalma vardır, %0,7'ye karşı %1,1; p = 0,15. Genel oranlar için risk farkı %1,2'dir ve bu, yaklaşık 80 kişilik bir NNT düşündürür.⁴⁹⁹ Yalnızca tiroid kanseri hastalarıyla sınırlı dört çalışmanın alt grubunda, NIM ile genel, %3,9'a karşı %6,6; p < 0,05, ve geçici, %3,0'a karşı %5,0; p < 0,05, RLN yaralanmalarında anlamlı azalma görülmüş; kalıcı RLN yaralanmasında ise fark saptanmamıştır, %0,9'a karşı %1,6; p > 0,05. Bu da yaklaşık 30 hastalık bir NNT'ye karşılık gelmektedir. Başka bir meta-analiz, 34 çalışmayı içermiş ve NIM ile genel, %3,0'a karşı %3,9; p = 0,0002, geçici, %2,3'e karşı %2,8; p = 0,002, ve kalıcı, %0,7'ye karşı %1,0; p = 0,003, sinir yaralanması oranlarında anlamlı azalmalar göstermiştir. Bu bulgular, total tiroidektomi yapılan, %1,5'e karşı %3,0; %1,1'e karşı %2,1; %0,5'e karşı %0,8; p değerlerinin tümü <0,05, veya kanser nedeniyle tiroid cerrahisi yapılan, %2,6'ya karşı %4,4; p = 0,02; %2,0'ye karşı %3,4; p = 0,04; %1,2'ye karşı %1,1; p = 0,73, alt gruplarda sırasıyla genel, geçici ve kalıcı sinir yaralanmaları açısından da anlamlı bulunmuştur. Yazarlar, bilateral tiroidektomi, yaklaşık NNT 70, ve/veya kanser, yaklaşık NNT 60, için NIM önermiştir. Yüksek riskli tiroid cerrahisiyle sınırlı 10 çalışmayı içeren bir meta-analizde ise, genel, %2,5'e

karşı %4,5; p = 0,003, geçici, %2,4'e karşı %3,9; p = 0,02, ve kalıcı, %0,1'e karşı %0,6; p = 0,10, RLN yaralanma oranlarında anlamlı azalma bulunmuş; alt grup analizinde özellikle kanser, %2,1'e karşı %3,5; p = 0,03, ve tekrar ameliyat, %4,5'e karşı %7,6; p = 0,02, için genel RLN yaralanma oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yazarlar, özellikle bu iki durumda, yaklaşık 70 ve 30'luk NNT tahminleriyle, NIM önermiştir.⁵⁰¹ Sonraki bireysel çalışmaların sonuçları değişken olmakla birlikte, çoğu RLN yaralanmasını önlemede sinir monitörizasyonunun anlamlı yarar sağladığını göstermektedir.^{508–521}

Bu bulgular, NIM ile RLN yaralanma oranlarında anlamlı azalma gösteren yakın tarihli büyük veri tabanı çalışmalarlarıyla da desteklenmektedir. Yaklaşık 10.000 hastayı içeren bir National Surgical Quality Improvement Program çalışması, özellikle tiroid kanserinde, OR 0,76; p = 0,01, NIM kullanımıyla RLN yaralanmasında anlamlı azalma göstermiştir.⁵²² Bu sonuç, yaklaşık 18.000 hastayı kapsayan daha büyük bir NSQIP çalışmasında da doğrulanmış; NIM kullanımında RLN yaralanmasının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir; %5,7'ye karşı %6,8; OR 0,67; p = 0,00001.⁵²³ Üçüncü bir NSQIP çalışması da bunu desteklemiştir.⁵²⁴ Bu sonuçlar, Birleşik Krallık'tan geniş bir endokrin ve tiroid kayıt sisteminde de yinelenmiş ve NIM kullanımıyla hem geçici hem kalıcı RLN yaralanmasında anlamlı azalma gösterilmiştir; sırasıyla OR 0,63 ve OR 0,47; her ikisi için p < 0,0001.⁵²⁵

Otomatik sürekli, sıklıkla continuous olarak adlandırılan, vagal sinir stimülasyonu ile monitörizasyonun, aralıklı stimülasyon kullanılan konvansiyonel larengeal NIM ile karşılaştırıldığı çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir.^{523,526–529} Sürekli vagal sinir stimülasyonunun potansiyel avantajının, cihaz yerleştirilmesine bağlı olası ek riske değip değmediğini belirlemek için daha fazla çalışma gerekebilir.

NIM'in maliyet-etkinliği, iki çalışmada^{520,530} yararlı bulunmuş, ancak üçüncü bir yayında⁵³¹ bu gösterilememiştir. Son çalışmanın sonuçları, RR azalması \geq %50 olsaydı değişebilirdi; bu oran yukarıdaki meta-analizlerde gösterilmiştir.^{517,532} Randomize kontrollü çalışma da dahil bazı araştırmalar⁵³³, NIM kullanımıyla siniri bulma süresinde azalma göstermiştir; ancak farklar klinik açıdan anlamlı olmayabilir, <5 dakika. Kuzey Amerikalı cerrahlar arasında yapılan yakın tarihli bir anket, NIM kullanımının arttığını göstermiştir; cerrahların %70'i her zaman, %15'i bazen, %13'ü ise hiç kullanmamaktadır.⁵³⁴ Katılımcıların %1'i kendi kurumlarında NIM olmadığını bildirmiştir. Bazen kullananlarda endikasyonlar tekrar ameliyat, %94, ameliyat öncesi RLN paralizisi veya disfoni, %84, hasta tercihi, %46, ve kanser, %34, olarak belirtilmiştir. En sık ticari NIM endotrakeal tüpleri kullanılmıştır, %89; normal endotrakeal tüp üzerine elektromiyografi yapışkanı %8, yalnızca larengeal seğirme palpasyonu ise %2,5 oranındadır. Sürekli vagus siniri monitörizasyonu kullananların oranı yalnızca %0,4'tür.⁵³⁴

ATA 2015 kılavuzları, planlanan total tiroidektomide bilateral vokal kord paralizisi ve buna bağlı hava yolu riskini önlemek amacıyla, lobektomi tamamlandığında karşı taraf rezeksiyonunun güvenliğini belirlemek için RLN stimülasyonunun kullanılmasını önermiştir.^{14,504,535–537} Daha sonra International Nerve Monitoring Study Group, ilk tarafta sinir fonksiyon kaybı olduğunda tamamlama tiroidektomisinin ertelenmesini önermiştir; böylece bilateral RLN paralizisi önlenabilir, çünkü çoğu RLN yaralanması geçicidir ve genellikle birkaç ay içinde düzelir.⁵³⁸ Bu yaklaşım, American Head and Neck Society⁵³⁹ ve American Association of Endocrine Surgeons⁵⁴⁰ tarafından yayımlanan daha yeni tiroid cerrahisi kılavuzları tarafından da desteklenmektedir. Birkaç çalışma bu yaklaşımın sonuçlarını değerlendirmiştir. Stimülasyonda uygun NIM sinyali ve/veya aritenoidde palpe edilen larengeal seğirme varlığında, ameliyat sonrası RLN fonksiyonunun

korunmuş olduğunu gösteren negatif prediktif değerler son derece yüksektir; %99–99,9; özgülük ise %99’dur.508,541,542 Ameliyat sonrası RLN paralizisini doğrulayan pozitif prediktif değer biraz daha düşüktür; ancak kabul edilebilir derecede yüksek bulunmuştur, %77–78; duyarlılık %90–94’tür.508,541–544 Uygulamada bu, planlanan total tiroidektomilerin %4–5’inde, ilk lobektomiye takiben NIM sinyalinin veya larengeal seğirmenin kaybı nedeniyle iki aşamalı cerrahiye geçilmesine yol açmıştır. Bu olguların yaklaşık %80’inde erken ameliyat sonrası RLN paralizisi gelişmiş ve bunların %90’ında sonradan düzelmeye olmuştur.541,544,545 Başka bir ekip, bu yaklaşımı benimsedikten sonra bilateral RLN paralizisini tamamen ortadan kaldırmıştır; %0’a karşı %2,7; $p = 0,03$.546 Yakın tarihli bir analiz, bilateral RLN paralizisini önlemede NIM kullanımının maliyet-etkin olduğunu göstermiştir.547 Sinyal kaybından sonraki 20 dakika içinde sinyalin spontan ya da 4 mg deksametazon tedavisini takiben geri dönme olasılığını değerlendiren bir protokol, deksametazon verilen grupta ameliyat sırasında sinyal geri dönüş oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir; %18’e karşı %88; $p < 0,001$; aynı zamanda geçici, %82’ye karşı %6; $p < 0,001$, ve kalıcı, %50’ye karşı %0; $p < 0,001$, ameliyat sonrası RLN paralizisi oranları da anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.548

RLN’yi tutan invaziv tiroid kanserinin yönetimi güçtür ve bu konu AHNS,488,539 AAES540 ve INMSG549 tarafından yakın zamanda yayımlanan çeşitli bildirim ve kılavuzlarda ele alınmıştır. Sinirin ameliyat öncesi fonksiyonel durumunun bilinmesi, ameliyat için yönetim için kritik önemdedir. Sinir ameliyat öncesinde işlev görüyorsa, sinir korunarak tüm makroskopik tümörün çıkarılması tercih edilmelidir. Sinir tümör tarafından sarılmışsa ve/veya ameliyat öncesinde paralizyeye, tümörün tamamen çıkarılmasını sağlamak için sinirin feda edilmesi gerekir. Sinirin feda edildiği olgularda, mümkünse primer anastomoz idealdir. Aksi halde distal segmente ansa servikalis sinir anastomozu yapılabilir. Primer veya gecikmiş vokal kord medializasyonu başka bir seçenektir.488,539,540,549

EBSLN küçüktür. Krikotiroid kası innerve eder ve ses perdesini yükseltmek için vokal kordların gerilmesini sağlar; bu, özellikle şarkıcılar ve diğer profesyonel ses kullanıcıları için önemlidir. EBSLN, tiroid cerrahisi sırasında yaralanmaya açıktır ve yaralanmadan kaçınmak için geleneksel cerrahi stratejiler arasında sinirin görsel olarak tanımlanması ve/veya süperior pol damarlarının mümkün olduğunca süperior pol kapsülüne yakın bağlanması yer alır; önceki ATA kılavuzlarında da bu önerilmiştir. Tiroid bezine göre EBSLN anatomisi için ilk sınıflama sistemini geliştiren Cernea,550 sinirin stimülasyonu ile geleneksel yaklaşıma göre daha düşük EBSLN yaralanması oranı bildiren ilk kişidir.551 Yakın tarihli bir çalışma, tiroidektomi sonrası hastaların %15–20’sinde, EBSLN yaralanması nedeniyle konuşma temel frekansında değişiklik olduğunu göstermiş ve bu sorunun önemini vurgulamıştır.552 Yakın tarihli bir monografi de, süperior pol diseksiyonu sonrasında azalmış EBSLN stimülasyon yanıtı ile daha kötü ses sonuçları arasında anlamlı ilişkiyi belgelemiştir.553

INMSG, yaralanma riskini azaltmak amacıyla EBSLN stimülasyonu/monitörizasyonunu öneren kılavuzlar yayımlamıştır.506 Yakın tarihli bir meta-analiz, yalnızca görsel tanımlamaya kıyasla sinir stimülasyonu ile EBSLN tanımlanma oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir; %96 [GA 94–97]’ye karşı %77 [GA 69–83].554 NIM tabanlı stimülasyonu, yaygın olarak erişilebilen pille çalışan bir sinir stimülatörü ile desteklenen konvansiyonel teknikle karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, NIM ile daha yüksek sinir tanımlama ve koruma oranı göstermiştir; %89’a karşı %18; $p < 0,001$. NIM grubunda daha az sayıda kadın hastada ameliyat sonrası ses bozukluğu görülmüştür; %3’e karşı %11; $p = 0,02$.555 NIM destekli stimülasyonun,

süperior pol damarlarının kapsüle yakın geleneksel ligasyonu ile karşılaştırıldığı başka bir randomize kontrollü çalışma, EBSLN yaralanma oranında azalma göstermiştir; %9'a karşı %1; p = 0,01; ayrıca NIM destekli stimülasyon grubunda ameliyat sonrası 1. ay, p = 0,02, ve 3. ayda, p = 0,03, daha düşük ses bozukluğu skorları bulunmuştur.^{556,557} Bu sonuçlar, NIM ile süperior pol damarlarının geleneksel ligasyonunu karşılaştıran başka bir randomize kontrollü çalışmayla da desteklenmektedir; bu çalışmada EBSLN yaralanma oranları daha düşük bulunmuş, %9'a karşı %1; p = 0,01, ve ameliyat sonrası 1., p = 0,012, 3., p = 0,015, ve 6. aylarda, p = 0,02, daha düşük ses bozukluğu skorları saptanmıştır.⁵⁵⁸ Bu bulgular, NIM ile yalnızca görsel tanımlamayı karşılaştıran daha eski bir randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir; bu çalışmada NIM grubunda EBSLN tanımlanma oranı daha yüksektir, %84'e karşı %34; p < 0,001; EBSLN yaralanma oranları daha düşüktür, %1,5'e karşı %6; p = 0,02;⁵⁵⁹ ve erken ameliyat sonrası azalmış ortalama fonasyon süresi, %2'ye karşı %10; p = 0,018, ses düzeyi, %2'ye karşı %13; p = 0,003, ve temel frekans, %1'e karşı %9; p = 0,03, oranları daha düşüktür.⁵⁵⁹ Yakın tarihli çeşitli çalışmalar, NIM destekli stimülasyon kullanımıyla sinir tanımlama oranlarının, %94–98, yalnızca görsel tanımlamaya, %28–82, göre daha yüksek olduğunu doğrulamıştır.^{556,560–566} EBSLN'nin görsel olarak tanımlanma oranının nispeten yüksek olduğu, %79, bir çalışmada, sinir stimülasyonu bu izlenimin %21 oranında hatalı olduğunu göstermiştir.⁵⁶⁵

Özetle, tiroid kanseri ameliyatlarında RLN'nin görsel olarak tanımlanması yaralanmayı önlemede altın standart olmaya devam etmektedir. Larengeal NIM, özellikle total tiroidektomi, kanser cerrahisi veya nüks hastalık nedeniyle tekrar ameliyatta, RLN yaralanma riskini azaltıyor görünmektedir; bir yaralanmayı önlemek için tahmini NNT/monitör aralığı 30 ile 70 arasındadır. EBSLN'nin görsel tanımlanması, sinirin küçük olması nedeniyle güçtür; bu nedenle doğru tanımlama ve korunma NIM destekli stimülasyonla anlamlı derecede iyileşmekte, bu da daha iyi ses sonuçları sağlamaktadır. Hatta NIM kullanımını destekleyen kanıt, EBSLN için RLN'ye göre daha da güçlü görünmektedir. Ticari NIM sistemleri, Kuzey Amerika'da tiroid cerrahisi yapan kurumların yaklaşık %99'unda mevcut görünmektedir. Cerrahların yaklaşık %70'i bunları her zaman kullanmakta, %15'i ise seçici olarak kullanmaktadır. Seçici kullanım için yaygın endikasyonlar arasında tekrar ameliyat, ameliyat öncesi disfoni/paralizi, hasta tercihi ve tiroid kanseri yer almaktadır. Diseksiyon tamamlandıktan sonra vagal ve/veya proksimal RLN stimülasyonuna verilen yanıtın, RLN'nin işlev gördüğünü doğrulayan prediktif değeri yaklaşık %99'dur ve planlanan total tiroidektomide bu durumda karşı tarafa geçmek, buna bağlı hava yolu riskiyle birlikte bilateral kord paralizisine yol açma açısından son derece düşük olasılıklıdır. Stimülasyona yanıt kaybının RLN yaralanmasını düşündüren prediktif değeri de %75–80 ile yüksektir. Onkolojik açıdan uygunsa, büyük olasılıkla geçici olan RLN yaralanmasının düzelmesine izin vermek için karşı taraf rezeksiyonunu ertelemek, trakeostomi gerektiren bilateral yaralanmayı önüyor görünmektedir. Tek taraflı hastalık için planlanan total tiroidektomide bu strateji uygulanıyorsa, rezeksiyona kanserli taraftan başlamak zorunludur. Diseksiyon sonunda RLN fonksiyonunu doğrulamak için vagal/RLN stimülasyonu ile birlikte aritenoid/larengeal seğirmenin palpe edilmesi, NIM endotrakeal tüplerine kabul edilebilir ve uzun süredir kullanılan bir alternatiftir.

Paratiroid bezleri ameliyat sırasında ve perioperatif dönemde nasıl yönetilmelidir?

• ÖNERİ 24

A. Hipoparatiroidizm riskini azaltmak için, tiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezleri ve bunların kanlanması korunmalıdır. Damarlanması bozulmuş veya çıkarılmış paratiroid bezleri, benign paratiroid dokusunu doğrulayan frozen section sonucu alındıktan sonra yakın kas dokusuna oto-

transplante edilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Total tiroidektomi ve/veya santral lenf nodu diseksiyonu sonrasında ya da daha önce karşı taraf tiroid rezeksiyonu yapılmış hastalarda uygulanan tek taraflı cerrahilerden sonra, yalnızca seri kalsiyum ölçümüyle gözlem yapmak yerine, hipokalsemi oranlarını azaltmak ve hastanede kalış süresini kısaltmak amacıyla, paratiroid hormonuna yönlendirilmiş kalsiyum ve D vitamini desteği, düzenli veya seçici, verilmelidir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

Tipik olarak, paratiroid bezlerinin korunması, bezlerin dikkatli diseksiyonla tanımlanmasıyla kolaylaşır.^{535,567} Paratiroidler bulunamıyorsa, cerrah tiroid kapsülü üzerinde diseksiyon yapmaya ve inferior tiroid arterini tiroid bezine çok yakın bağlamaya çalışmalıdır; çünkü çoğu paratiroid bezinin kanlanması bu damardan sağlanır. Üst bezler ise kanlanmalarını süperior tiroid arterden alabilir. Paratiroid bezlerinin tiroidektomi veya santral lenf nodu diseksiyonu sırasında istemeden ya da kaçınılmaz olarak çıkarıldığı ya da devaskularize olduğu fark edilirse, kanser kanıtı olmaksızın paratiroid dokusunu doğrulamak için şüpheli bezin bir kısmına frozen section yapılmalıdır. Ardından bezin kalan kısmı strap kaslara veya sternokleidomastoid kasa oto-transplante edilebilir. Rezeksiyon sonrasında ve örnek steril alandan çıkarılmadan önce, oto-transplantasyon için kurtarılacak paratiroid bezlerini bulmak amacıyla tiroidektomi ve/veya santral lenfadenektomi spesimeninin incelenmesi önemlidir. Bu, özellikle diseksiyon sırasında paratiroid bezleri tanımlanmamışsa önem taşır. Oto-transplantasyon amacıyla bir paratiroid bezinin düzenli olarak feda edilmesi, uzun dönem sonuçları iyileştirmeden geçici hipoparatiroidizmi artırabilir⁵⁶⁸; ancak literatürde kesin görüş birliği yoktur^{569,570} ve yorum, iskemik veya çıkarılmış bezlerin yeniden implante edilmesi gereksinimi nedeniyle güçleşmektedir. Paratiroid bezi tanımlamaya yardımcı olmak amacıyla geliştirilen intraoperatif yardımcı yöntemler Amerika Birleşik Devletleri'nde halen araştırma aşamasındadır. Yakın kızılötesi oto floresans ve indosiyanın yeşili ile yakın kızılötesi floresans görüntüleme gibi optik teknolojiler umut verici görünmektedir ve paratiroid tanımlamasında çıplak göz kullanımına göre potansiyel olarak üstündür.^{571–576} Yaygın olarak bulunmayan karbon nanopartiküller de benzer şekilde umut vericidir.^{577–579}

Hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, esas olarak total veya tamamlama tiroidektomisi sonrasında, ayrıca her iki paratrakeal havzayı içeren santral kompartman lenf nodu diseksiyonundan ve daha önce karşı tarafta ameliyat yapılmış hastalarda tek taraflı santral lenfadenektomiden sonra görülen bir risktir. Tedavi edilmezse hipokalsemi semptomları tetaniye ilerleyebilir. Hipokalsemi gelişmesini önlemeye yönelik stratejiler, semptomların başlamasını beklemek yerine, erken hızlı ameliyat sonrası paratiroid hormon ölçümüne dayalı seçici destek, ameliyat sonrası kalsiyum ve D vitamini desteğinin düzenli kullanımı ya da yine erken hızlı ameliyat sonrası paratiroid hormon ölçümüne dayalı seçici destek şeklindedir; bu yaklaşımlar ATA ve cerrahi derneklerinin rehberleriyle ve daha yeni, evrensel destek ile semptom gelişimine dayalı tedaviyi karşılaştıran ileriye dönük randomize çalışmayla desteklenmektedir.^{540,580,581}

Tiroidektomi yatağına dren yerleştirilmeli midir?

• ÖNERİ 25

Çoğu durumda tiroidektomi yatağının drenajı önerilmez; hastanede kalış süresini artırır, enfeksiyonu artırabilir ve hematom sıklığını azaltmaz.

(Koşullu öneri, yüksek kesinlikte kanıt)

Tiroidektomi sonrası cerrahi yatağa dren yerleştirilmesi eskiden yaygındı. Bunu savunanlar ameliyat sonrası kanamanın erken saptanması ve sıvı birikimlerinin önlenmesi konusunda kaygı taşımaktaydı. Karşı çıkanlar ise drenin olası bir enfeksiyon kaynağı olabileceğini belirtmiştir. Bu konuda meta-analizler ve randomize çalışmalar yapılmıştır. 1900'den fazla hastayı içeren bir meta-analizde, tiroid yatağına dren yerleştirilmesi daha uzun hastane yatışı, daha yüksek enfeksiyon oranı ve daha yüksek hematoma sıklığı ile ilişkili bulunmuştur.⁵⁸² Çok büyük, özellikle retrosternal, bezlerde, ameliyat sırasında aşırı kanamada ve/veya kanama bozukluğu olan hastalarda seçici kullanım makul olabilir. Buna karşılık, nodal hastalık nedeniyle yapılan kapsamlı lateral boyun diseksiyonundan sonra lenfatik bozulma olduğundan, seroma oluşumunu azaltmak ve kaldırılmış fleplerin yapışmasına yardımcı olmak amacıyla genellikle dren yerleştirilir.

Cerrah, ameliyat sonrasında ortaya çıkarsa ses değişikliklerini ve semptomları nasıl yönetmelidir?

• ÖNERİ 26

A. Hastaların sesi ameliyat sonrası dönemde değerlendirilmelidir. Ses anormal ise resmi larenks muayenesi yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Cerrah, ameliyat sırasında saptanan önemli bulguları ve ameliyat sonrası bakıma ilişkin ayrıntıları hastaya ve hastanın ameliyat sonrası bakımında önemli rol oynayan diğer hekimlere iletmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

C. Cerrahiye bağlı bilinen rekürren laringeal sinir yaralanması varsa, konuşma ve dil terapistine ve ses konusunda uzman hekime zamanında yönlendirme önerilir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Ses değerlendirmesi ameliyat sonrasında yapılmalı ve hastanın öznel bildirim ile hekimin ofiste yaptığı nesnel ses değerlendirmesine dayanmalıdır.¹⁴ Tipik olarak bu değerlendirme ameliyattan 2 hafta ila 2 ay sonra yapılabilir. Tiroidektomi sonrası vokal fold hareket bozukluklarının erken saptanması, genellikle erken enjeksiyon ve/veya vokal fold medializasyonu yoluyla hızlı müdahaleyi kolaylaştırması açısından önemlidir; bu yaklaşım daha iyi uzun dönem sonuçlarla, açık tiroplasti gereksiniminin daha düşük olması dahil, ilişkilidir.⁵⁸³ RLN paralizisinin yönetiminde ses terapisi, vokal fold enjeksiyon teknikleri ve açık vokal fold medializasyonu dahil birçok seçenek vardır. Tiroid cerrahisi sonrası vokal fold paralizisi oranları ancak ameliyat sonrası larenks muayenesi ile değerlendirilebilir.⁵⁸³

Etkili tiroid kanseri yönetimi, cerrahların yara ve ameliyat sonrası boyunla ilgili karşılaştıkları sorunlardan başlayarak, hasta merkezli, yüksek düzeyde iş birliğine dayalı ve disiplinler arası bir çaba gerektirir. Tiroid cerrahisi sonrasında oluşan servikal skar, hem cerrahi teknik hem de hasta ile ilişkili birçok faktörün sonucudur. Birçok çalışma, tiroid cerrahisi sonrası servikal skarın görünümünün, özellikle ameliyattan sonraki ilk birkaç yıl içinde, hastaların yaşam kalitesi üzerinde anlamlı etki yarattığını bildirmiştir.^{584,585} Skarın yönetimi ve etkisinin azaltılması tiroid cerrahinin odak noktalarından biri olmalıdır. Bazı hastalar tiroid cerrahisinden sonra özellikle ilk 3 ayda daha belirgin olan, ancak daha uzun sürebilen bir boyun gerginliği yaşar. Bu gerginlik globus hissine veya disfajiye yol açabilir.⁵⁸⁶ Erken ameliyat sonrası dönemde masaj ve boyun hareket açıklığı egzersizleri, bu etkinin kısa ve uzun vadede azaltılmasına yardımcı olabilir.⁵⁸⁷

Cerrahin klinik ekiplerle iletişimi. Carty ve arkadaşları⁵⁸⁸, bu süreçte belgelendirilmesi ve iletilmesi gereken temel perioperatif bilgileri içeren multidisipliner bir veri seti tanımlamıştır. Bu yayından sonra yönetim önerileri daha da nüanslı hale geldiğinden, tedavi kararlarında yer alan tüm paydaşlar arasında dikkatle ele alınmalı ve tartışılmalıdır. T1a PTC için aktif izlemin riskleri, yararları ve alternatiflerine ilişkin tartışma bunun bir örneğidir, bkz. Aktif İzlem bölümü. Bir başka örnek, uygun ölçütleri karşılayan T1 ve T2 DTK’de yalnızca tiroid lobektomisi yapıp yapılmayacağına ilişkin karardır. Bu, ortak karar verme gerektirir. Tiroid cerrahisi sonrası izlemi yürütecek ekibin, seçilen cerrahi seçenekte uyumlu olması önemlidir. Yönetim konusunda, hastanın görüşünü de içeren bir uzlaşma sağlanmalı ve bu, disiplinler arası iletişim yoluyla belgelenmelidir.

AHNS Endocrine Section⁵⁸⁹, Kuzey Amerika’da kullanılmak üzere uzlaşma dayalı, birleşik bir ameliyat öncesi, perioperatif ve ameliyat sonrası iş akışı geliştirmiştir. AAES tiroidektomi kılavuzları, ameliyat notunda iletilmesi gereken temel bulguları sıralamaktadır. Bunlar; endikasyonlar, aydınlatılmış onam, cerrahi bulgular, örneğin ekstratiroidal yayılım, lenf nodu durumu, anormal anatomi, paratiroid bezlerinin durumu, rekürren laringeal sinirin tanımlanması ve korunması, sorumlu cerrahin işlem basamakları sırasında hazır bulunması, hemostaz, kapatma yöntemleri ve hastanın ameliyat sonrası durumu gibi bilgileri içermelidir.⁵⁴⁰ Elektronik sağlık kayıtları, bilgisayarlı ve/veya sinoptik ameliyat raporlamasına olanak tanımaktadır; bu da dokümantasyonu ve verimliliği iyileştirme potansiyeli taşır.^{590,591} Cerrah ayrıca rezeksiyonun tamlığına ilişkin bilgileri iletmeli ve özellikle cerrahi sınır tutulumu ile rezeksiyonun R0, R1 veya R2 olup olmadığı açısından patoloji bulgularının netleştirilmesine katkıda bulunmalıdır. Bu bilgiler, daha yoğun adjuvan tedavi ve izlem gereksinimini belirleyebilir.

Dos Reis ve arkadaşları⁵⁹², Memorial Sloan Kettering Thyroid Surgery e-Form’u, Alberta WebSMR’yi ve Thyroid Cancer Care Collaborative elektronik sağlık kayıtlarını incelemiştir. Bunların her biri, ATA tarafından önerilen tiroid kanseri yönetiminde etkili raporlamaya ilişkin genel önerilerin tümünü karşılamıştır. Ancak TCCC formatı en kapsamlı olanıdır. TCCC, sağlık profesyonelleri arasında hasta bilgilerinin Health Insurance Portability and Accountability Act ile uyumlu biçimde paylaşılmasını geliştirmek üzere tasarlanmış, hastalığa özgü web tabanlı bir veri tabanıdır. Tiroid kanserli hastaların kılavuzlara dayalı yönetimi için elektronik tıbbi kayıt portalları arasında koordineli bakım bağlantıları kurulması düşünülmelidir. Kılavuz temelli tiroid kanseri bakımının benimsenmesinden önce ve sonra ortaya çıkan sonuçlar incelenmelidir. Kılavuzlara daha iyi uyum, bakım farklılıklarını azaltmalı ve tüm paydaşlar için değeri artırmalıdır. Bu yöndeki çalışmalara başlangıç noktalarından biri kurum içi multidisipliner tiroid konseyi oluşturmak olabilir. Moore ve arkadaşları⁵⁹³, multidisipliner tiroid konseyi kurulmadan önce ve kurulduktan sonra tiroid kanserli hastalarda ameliyat sonrası RAI rejimlerini karşılaştırmıştır. Orta ve yüksek riskli hasta gruplarında, multidisipliner tiroid konseyi uygulamaya girdikten sonra, bu kuruldan önceye kıyasla yüksek doz RAI alan hasta sayısında anlamlı azalma görülmüştür; sırasıyla $p = 0,04$ ve $p < 0,01$; buna karşılık tümör nüksünde artış olmamıştır, %11’e karşı %7; $p = 0,74$. Çok değişkenli analizde, bir hastanın multidisipliner tiroid konseyinde sunulması, kılavuzlarla uyumsuz yüksek doz RAI alma açısından negatif bir öngördürücü bulunmuştur; $p = 0,002$.

Tiroidektomi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesinde temel ilkeler nelerdir?

• ÖNERİ 27

1. Güncel AJCC tiroid kanseri evrelemesi için gerekli tümörün temel histopatolojik özelliklerine, rezeksiyon sınırlarının durumu dahil, ek olarak; risk değerlendirmesi için

yararlı olan vasküler invazyon varlığı ve invaze damar sayısı, incelenen lenf nodu sayısı ve tümör içeren nod sayısı, lenf nodlarındaki en büyük metastatik odağın boyutu ve metastatik tümörde ektranodal yayılımın varlığı veya yokluğu gibi ek bilgiler patoloji raporlarında yer almalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

2. Olumsuz sonuçlarla ilişkili DTK histopatolojik alt tipleri, örneğin PTC'nin uzun hücreli, kolumnar hücreli ve hobnail alt tipleri; yaygın invaziv FTC ve OTC; yüksek dereceli foliküler hücre kökenli non-ATC, veya olumlu sonuçlarla ilişkili alt tipler, örneğin minimal invazyonlu IEFVPTC, minimal invaziv FTC, histopatolojik inceleme sırasında tanımlanmalı ve raporlanmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

3. Ailesel sendromlarla ilişkili histopatolojik alt tipler, kribriform-morüler karsinom ailesel adenomatöz polipozis ile, PHTS ile ilişkili FTC veya PTC gibi, histopatolojik inceleme sırasında tanımlanmalı ve raporlanmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Tiroidektomi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinden elde edilen önemli bulguların doğru şekilde raporlanması, tedavi ve izlem kararlarını yönlendirmek açısından kritik önemdedir. Değerlendirilmesi gereken temel unsurları içeren ve düzenli olarak güncellenen sinoptik patoloji raporu şablonuna www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates adresinden ulaşılabilir.⁵⁹⁴

Ameliyat sonrası nüks riski ve başlangıç değerlendirmesi nasıl yapılmalıdır?

▪ ÖNERİ 28

A. Tümörün histopatolojik özelliklerini ve servikal lenf nodu sayısını, AJCC evreleme sistemi, ameliyat sonrası görüntüleme ve, cerrahinin kapsamına göre uygunsa, serum Tg ve TgAb testleri ile birlikte değerlendiren 2025 ATA Risk Sınıflama Sistemi; DTK'li hastalarda yapısal hastalık persistansı/nüksü, lokorejyonel ve/veya uzak, ve/veya sağkalım riskini belirlemek amacıyla önerilir. (Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

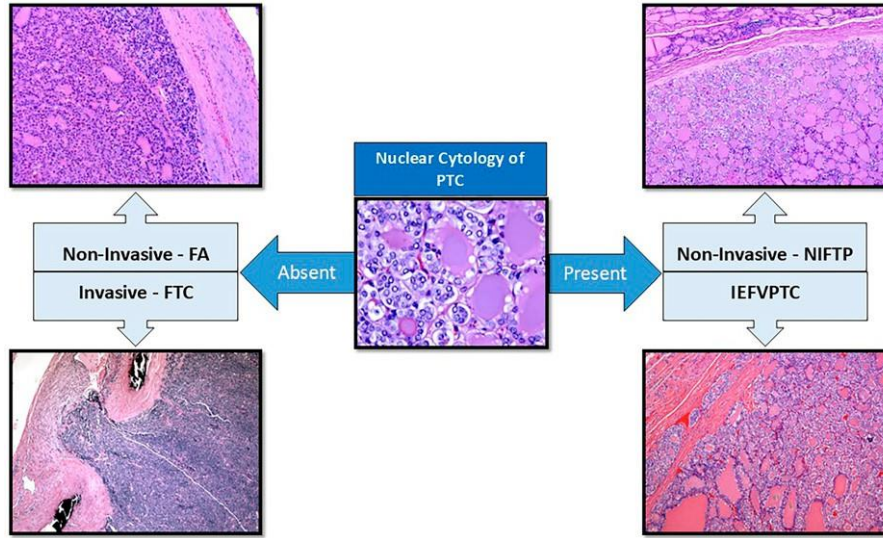
B. Histolojik örneklerin ameliyat sonrası moleküler profillenmesi rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte, bu tür veriler elde edilmişse, 2025 ATA Risk Sınıflama Sisteminden türetilen nüks riskini daha ayrıntılı tahmin etmek için kullanılabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

2025 ATA Risk Sınıflama Sistemi, DTK'li hastalarda, PTC, FTC/IEFVPTC, OTC, ilk tanı ve cerrahiden sonra, genel olarak cerrahiden sonraki yaklaşık 3 ay içinde, klinik sonuçları öngörür, bkz. Şekil 2. Bu sistemin, AJCC evreleme sisteminin 8. baskısı ile, Tablo 6 ve 7, ameliyat sonrası görüntüleme ve serum Tg ile TgAb düzeyleriyle, cerrahinin kapsamına göre uygunsa, birlikte kullanılması amaçlanmıştır. Tiroid nodülleri ve DTK yönetimine ilişkin önceki ATA kılavuzları, 2009 ve 2015 sürümleri, hastaları yapısal hastalık persistansı/nüksü açısından düşük, orta veya yüksek risk olarak sınıflayan üç basamaklı kategorik bir sistem önermekteydi. Güncel sistem ise, bir hastanın gelecekteki yapısal persistans/nüks açısından genel riskini belirlerken dikkate alınması gereken belirli DTK özelliklerini tanımlamaktadır. Daha yüksek nüks riski çoğu zaman tek bir faktöre değil, birlikte bulunan çeşitli faktörlere bağlıdır.

AJCC/Union for International Cancer Control kılavuzlarının 8. baskısı yayımlandığından bu yana, birçok çalışma 7. ve 8. baskı AJCC/UICC evreleme sistemlerini karşılaştırmıştır. Genel olarak 8.

baskı kullanıldığında hastaların %20–30'u, 7. baskıya kıyasla, daha düşük evreye indirilmektedir.595,597,598 Yedinci baskı, daha düşük TNM evreleri, I, II, III, arasında nüksüz sağkalım riskini net biçimde ayıramamış, yalnızca Evre IV daha kötü sağkalımı öngörmüştür. Sekizinci baskı sınıflaması, hastalısız sağkalımı daha uygun biçimde öngörmektedir.595,596,598 Manzardo ve arkadaşları, 8. baskı kullanıldığında 7. baskıya göre evre düşürülmesinin nedenlerini değerlendirmiş ve olguların %48,5'inde bunun hasta yaş sınırındaki değişikliğe, %50,1'inde ise mikroskopik ekstratiroidal yayılım gibi tümör özelliklerindeki değişikliklere bağlı olduğunu bildirmiştir. Sekizinci baskıda Evre I ve II'ye düşürülen hastalarda nüks riski, hem 7. hem 8. baskıda Evre I ve II olarak kalan hastalara göre daha yüksekti. Tümör özellikleri nedeniyle evresi düşürülenlerde, hasta yaşı nedeniyle evresi düşürülenlere göre nüks riski daha yüksekti.597 Chereau ve arkadaşları, 7. baskıdaki T3 DTK tümörlerinde nüks riskini özellikle değerlendirmiştir.



Şekil 4. Diferansiye tiroid karsinomlarının başlıca histolojik alt tipleri. FA, foliküler adenom; FTC, foliküler tiroid karsinomu; PTC, papiller tiroid karsinomu; NIFTP, papiller benzeri nükleer özellikler gösteren noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı; IEFVPTC, papiller tiroid karsinomunun invaziv enkapsüle foliküler varyantı.

Tablo 6. AJCC/UICC TNM Evrelemesi: 8. Baskı TNM27,595

TNM kategorisi	Kod	Açıklama
Primer tümör (pT)	TX	Primer tümör değerlendirilemez
	T0	Primer tümöre ait kanıt yok
	T1	Tiroidle sınırlı, ≤2 cm tümör
	T1a	Tiroidle sınırlı, ≤1 cm tümör
	T1b	Tiroidle sınırlı, >1 cm ancak ≤2 cm tümör
	T2	Tiroidle sınırlı, >2 cm ancak ≤4 cm tümör
	T3	>4 cm tümör veya minimal ekstratiroidal yayılım
	T3a	Tiroidle sınırlı, >4 cm tümör
	T3b	Strap kaslara belirgin ekstratiroidal yayılım
	T4	Boyundaki majör yapılara belirgin ekstratiroidal yayılım
	T4a	Yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus veya rekürren laringeal sinire

TNM kategorisi	Kod	Açıklama
Bölgesel lenf nodu (pN)		invazyon
	T4b	Prevertebral fasyaya invazyon veya karotis/mediastinal damarların sarılması
	NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
	N0	Bölgesel lenf nodu metastazı kanıtı yok
	N0a	Sitolojik veya histolojik olarak benign olduğu doğrulanmış bir veya daha fazla lenf nodu
	N0b	Radyolojik/klinik metastaz kanıtı yok
	N1	Bölgesel lenf nodlarına metastaz
	N1a	Seviye VI veya VII lenf nodlarına metastaz; pretrakeal, paratrakeal, prelaringeal/Delphian veya üst mediastinal lenf nodları; tek taraflı veya iki taraflı olabilir
	N1b	Tek taraflı, iki taraflı veya karşı taraf lateral boyun lenf nodlarına, Seviye I, II, III, IV veya V, ya da retrofaringeal lenf nodlarına metastaz
	Uzak metastaz (M)	M0
M1		Uzak metastaz var

Evreleme

1. <55 yaş

Evre I: Herhangi bir T, herhangi bir N, M0

Evre II: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

2. ≥55 yaş

Evre I: T1–T2, N0/NX, M0

Evre II: T1–T2, N1, M0 veya T3a/T3b, herhangi bir N, M0

Evre III: T4a, herhangi bir N, M0

Evre IVA: T4b, herhangi bir N, M0

Evre IVB: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

a Kategoriler alt gruplara ayrılabilir: tek odaklı tümör için (s), multifokal tümör için (m); sınıflamayı en büyük tümör belirler.

UICC, Union for International Cancer Control.

7. baskıda T3 olarak sınıflanan kanserler arasında, >4 cm olanlar kadar, mikroskopik ekstratiroidal yayılım nedeniyle T3 kabul edilenler de yer alıyordu. Araştırmacılar, mikroskopik ekstratiroidal yayılım gösteren 1 cm kanserlerde nüks riskinin %6, 1–4 cm ve mikroskopik ekstratiroidal yayılım gösteren kanserlerde %18, ekstratiroidal yayılım olmadan >4 cm kanserlerde %12 ve mikroskopik ekstratiroidal yayılım ile >4 cm kanserlerde %48 olduğunu bildirmiştir. 599 AJCC/UICC evrelemesi, hastalığa özgü sağkalımı öngörmek üzere tasarlanmıştır; bu nedenle yapısal persistans/nüksün genel riskini öngörmez.

2025 ATA Nüks Riski. 2015 ATA Nüks Riski sınıflama sisteminin, hastalığa özgü sağkalımı öngören AJCC/UICC TNM evrelemesine göre, yapısal persistans/nüksü daha iyi öngördüğü bildirilmiştir.

Tablo 7. AJCC/UICC TNM 8. Baskıdaki Başlıca Değişiklikler — 7. Baskı ile Karşılaştırıldığında Diferansiye Tiroid Karsinomu 595,596

- A. Evrelemede kullanılan yaş sınırı tanı anında 45'ten 55'e yükseltilmiştir.
- B. Yalnızca histolojik incelemede saptanan minimal ekstratiroidal yayılım, T3 hastalığının tanımından çıkarılmıştır; bu nedenle artık ne T kategorisini ne de toplam evreyi etkiler.
- C. N1 hastalık artık hastayı Evre III'e yükseltmez; tanı anında hasta yaşı <55 ise N1 hastalık Evre I, yaş ≥55 ise Evre II'dir.
- D. T3a, tiroid bezi ile sınırlı >4 cm tümörler için yeni bir kategoridir.
- E. T3b, strap kaslara, sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid veya omohyoid kaslar, belirgin ekstratiroidal yayılım gösteren her boyuttaki tümörler için yeni bir kategoridir.
- F. Önceden lateral boyun lenf nodları, N1b, olarak sınıflanan Seviye VII lenf nodları, santral boyun lenf nodları, N1a, olarak yeniden sınıflandırılmıştır.
- G. DTK'de ileri yaştaki hastalarda uzak metastaz varlığı Evre IVC yerine Evre IVB olarak sınıflanır; anaplastik tiroid kanserinde uzak metastaz ise Evre IVC olarak sınıflandırılmaya devam eder.

PTC'li hastalarda Nüks Riski kategorileri; düşük riskte %1,5, orta riskte %5,4 ve yüksek riskte %25 nüks göstermiştir. 600 T1a PTC değerlendirmesinde de benzer nüks oranları görülmüştür: düşük riskte %1,6, orta riskte %7,4 ve yüksek riskli hastalıkta %22,7. 601 Van Velsen ve arkadaşları, yüksek riskli PTC ve FTC'li hastalarda 2015 ATA Nüks Riski sınıflama sistemini özel olarak incelemiştir. Yüksek riskli DTK'si olan 236 hastayı, %32'si FTC, değerlendirmiş ve 2015 ATA yüksek risk ölçütlerinin tamamının, >3 cm patolojik lenf nodları hariç, nüks ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Hastaların %29'unda mükemmel yanıt, %51'inde yapısal persistans/nüks, %4'ünde biyokimyasal olarak inkomplet yanıt ve %16'sında belirsiz yanıt görülmüştür. Mükemmel yanıt elde edenlerin %14'ünde yapısal nüks gelişmiştir. 602 Lee ve arkadaşları, ATA 2015 nüks riski, AJCC/UICC 8. baskı evrelemesi ve LNR'yi değerlendirmiş ve bu üç değerlendirmenin birlikte kullanılmasının nüks riskini en doğru biçimde öngördüğünü bulmuştur. 460 2015 ATA DTK kılavuzlarından sonra, yapısal persistans/nüksün genel riskini etkilediği bildirilen ek özellikler tanımlanmış ve bazıları daha ayrıntılı hale getirilmiştir. Bu özellikler, PTC, FTC/IEFVPTC ve OTC için 2025 ATA Nüks Riski kategorilerine dahil edilmiştir.

Tümör odaklılığı. 2015 kılavuzlarında, unifokal T1a PTC ile multifokal T1a PTC'nin her ikisi de düşük yapısal persistans/nüks riski kategorisinde yer almıştır. Ancak mikroskopik ekstratiroidal yayılım gösteren multifokal T1a PTC, orta nüks riski kategorisinde yer alır ve T1a PTC'de multifokalitenin, unifokal hastalığa göre, %1–2, daha yüksek yapısal nüks riski, %4–6, taşıdığı bildirilmiştir. 14 Tümör odaklılığının rolünü yönlendiren veriler karışıktır. >1 cm PTC'li 496 hastanın çok değişkenli analizinde, bilateral multifokalitesi olanlarda yapısal nüks %21,4, HR = 4, tek taraflı multifokalitesi olanlarda %12,8 ve unifokal hastalığı olanlarda %6,6 bulunmuştur. 603 Bununla birlikte, ek geriye dönük çok değişkenli analizler bu ilişkiyi desteklememiştir. Bazı çalışmalar, multifokalitenin yapısal nüksün bağımsız bir öngördürücüsü olmadığını, ancak sıklıkla ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazları ve daha ileri TNM evresi gibi diğer yüksek risk belirteçleriyle birlikte görüldüğünü bildirmektedir. 411,413 Wang ve arkadaşları, 2638 PTC'li kişiyi içeren çok merkezli bir çalışmada, multifokal klasik PTC'de nüksü %21,2, unifokal klasik PTC'de ise %14,1 olarak bildirmiştir. Ancak yalnızca T1a PTC değerlendirildiğinde, nüks multifokal

grupta %13,7, unifokal grupta %5,1 bulunmuştur. FVPTC değerlendirildiğinde, multifokalitesi olanlarda %13,7, unifokal hastalığı olanlarda ise %8,2 nüks görülmüştür. Wang ayrıca, ekstratiroidal yayılım, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz gibi hiçbir risk faktörü olmayan intratiroidal tümörlü hastaları incelemiş ve multifokalite, %4,4, ile unifokalite, %4,2, arasında nüks açısından fark bulmamıştır; genel nüks oranları, başka risk faktörleri eşliğindeki multifokaliteye göre çok daha düşüktür.⁴¹³ Buna karşılık Genpeng ve arkadaşları, PTC'li 570 hastanın çok değişkenli analizinde, multifokalitenin tümör kapsül invazyonu, HR 1,5, T kategorisi, HR 1,87, ve N kategorisi, HR 1,8, ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur.⁶⁰⁴ Woo ve arkadaşları, PTC nedeniyle total tiroidektomi uygulanan 1249 hastayı değerlendirmiş ve çok değişkenli Cox regresyon analizinde multifokaliteyi yapısal nüksün bağımsız bir öngördürücüsü olarak bulmuştur, HR 1,986; ayrıca 10 yıllık hastaliksız sağkalım da multifokal tümörlülerde, %93,3, unifokal tümörlü hastalara göre, %97,6, daha düşüktür.⁶⁰⁵ Dört sistematik derleme ve meta-analiz, PTC hastalarında multifokalite ile genel olarak artmış nüks riski arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.^{606–609} Zhang ve arkadaşları, toplam 9665 hastayı içeren 15 çalışmanın meta-analizinde, total tiroidektomi sonrası tek taraflı multifokal kanserlerde yapısal nüks/persistansı %13, unifokal kanserlerde ise %5,7 olarak bildirmiştir.⁶⁰⁷ Kim ve arkadaşları, toplam 33.976 hastayı içeren 26 çalışmayı değerlendirmiş ve \ddagger 3 tümör odağının daha yüksek nüks riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir; birleşik HR 1,95.⁶⁰⁶ Cui ve arkadaşları da 41.616 hastayı içeren 23 çalışmanın sistematik derleme ve meta-analizini yapmış ve multifokalite ile unifokalite karşılaştırıldığında ekstratiroidal yayılım, RR 1,38, santral kompartman lenf nodu metastazı, RR 1,21, lateral kompartman lenf nodu metastazı, RR 1,86, uzak metastaz, RR 1,35, ve ameliyat sonrası nüks, HR 1,76, riskinin arttığını bildirmiştir.⁶⁰⁸ Genel olarak, çoğu çalışma, >1 cm unifokal tümörlerle karşılaştırıldığında multifokalitenin daha yüksek persistans/nüks riskinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermektedir. T1a PTC'de yapısal persistans/nüks öngördürücüsü olarak multifokalite için veriler daha zayıftır.

Vasküler invazyon. Vasküler invazyon, tümör hücrelerinin damar duvarını aşarak invazyon göstermesi ve intravasküler tümöre yapışık fibrin trombus bulunması olarak tanımlanır.⁶¹⁰ Patoloji raporlarında çoğu zaman lenfatik ve vasküler, yani anjioinvazyon, invazyonu ayrı ayrı tanımlamak yerine lymphovascular invasion olarak yer alır. Lenfovasküler invazyon ile lenfatik invazyonun anjioinvazyondan ayrılması patoloğlar arasında hâlâ tartışmalıdır. Bunun başlıca nedeni, rutin hematoksilin-eozin boyamada küçük lenfatiklerin, venlerin ve arterlerin ayırt edilmesinin güç olmasıdır. Bununla birlikte, tiroid parankimi içinde görülen psammoma cisimcikleri ve canlı tümör embolilerinin genel olarak lenfatiklerde bulunduğu kabul edilmektedir. Bu durum, D2-40 gibi lenfatik damara özgü immünboyamalarla gösterilmiştir.

Anjioinvazyon terimi, belirgin kas yapısı ve endotelial örtüsü olan daha büyük ven ve arterlerde kullanıldığında daha uygun ve tanısal olarak daha tekrarlanabilir bir ifadedir. Bu yapılar ETS-related gene, faktör VIII ve/veya CD31 için immünboyamalarla belirginleştirilebilir ya da doğrulanabilir. Tümör kapsülünde, tiroid bezinin periferinde veya psödokapsülde görülen orta-büyük damar çapındaki anjioinvazyon anlamlıdır ve patoloğlar arasında daha tekrarlanabilir şekilde değerlendirilebilir. Bununla birlikte tiroid karsinomunda anjioinvazyon tanı ölçütleri hâlâ tutarlı değildir. Katı anjioinvazyon ölçütlerinin, yani tümör hücrelerinin damar duvarını aşarak invazyon göstermesi, endotelle örtülü olması ve damar duvarına yapışık tümör trombusu bulunması, uzak metastazlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁶¹⁰

Bu güçlükler nedeniyle bazı yazarlar lenfovasküler invazyon teriminin kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte tümör evrelemesi için, sinoptik raporlarda anjiointazyon ile lenfatik invazyonun, intralenfatik psammoma cisimcikleri veya canlı tümör embolileri ya da her ikisi olarak, ayırt edilmesi kritik önemdedir. Wagner ve arkadaşları, 1987–2016 yılları arasında 610 hastayı içeren tek merkezli geriye dönük bir analiz ve çok değişkenli regresyon yapmıştır. Bu çalışmada lenfovasküler invazyon nüksün bağımsız bir öngördürücüsü değildir; ancak diğer olumsuz prognostik faktörlerle ilişkilidir.⁶¹¹ Hem lenfatik hem vasküler invazyon tek bir antite olarak sınıflandırıldığından, bu durum ilişkinin saptanamamasını açıklayabilir. Özellikle vasküler invazyon değerlendirildiğinde, çalışmalar bunun tüm DTK tiplerinde, PTC, FTC ve OTC, nüks riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.^{434,610,612–618}

Papiller tiroid karsinomu. 2015 ATA DTK kılavuzlarında, PTC’de vasküler invazyon %15–30 oranında orta nüks riski ile ilişkilendirilmiştir.¹⁴ Wreesman ve arkadaşları, 698 DTK hastasının geriye dönük çok değişkenli analizinde, vasküler invazyonun lokal nüksün bağımsız bir öngördürücüsü olmadığını, ancak >4 cm tümör boyutu, belirgin ekstrasitroidal yayılım ve uzak metastaz gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu bulmuştur.⁴³⁴ Tüm DTK tiplerini, PTC, FTC, minimal invaziv FTC ve OTC, içeren toplam 11.961 hastalı 26 çalışmanın sistematik derleme ve meta-analizi, vasküler invazyon ile tümör persistansı, OR 2,75, lokorejyonel nüks, OR 4,44, ve uzak nüks, OR 5,08, arasında anlamlı ilişkiler göstermiştir.⁶¹⁹ Vasküler invazyonu olanlarda birleşik nüks oranı %21, olmayanlarda ise %4 bulunmuştur.⁶¹⁹ Yalnızca PTC alt grup analizinde de vasküler invazyon, lokorejyonel ve uzak nüks riskini anlamlı biçimde artırmıştır. Daha yeni literatür, vasküler invazyonun genel olarak orta düzeyde yapısal nüks riski ile ilişkili olduğunu, ancak lokorejyonel nüksten çok uzak metastazı öngördüğünü düşündürmektedir.^{434,610,612–619}

Foliküler tiroid karsinomu. 2015 ATA kılavuzları, yaygın vasküler invazyonu, ≥ 4 damar, olan FTC’yi %30–55 nüks riskiyle yüksek risk kategorisinde, minimal invaziv, <4 damar, FTC’yi ise %2–3 nüks riskiyle düşük risk kategorisinde sınıflandırmaktadır.¹⁴ Son çalışmalar, herhangi bir vasküler invazyonun bile daha agresif davranışla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.⁶²⁰ FTC’de yaygın vasküler invazyonun, lokorejyonel nüksten çok uzak metastaz riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁶²¹ Lee ve arkadaşları, 166 FTC hastasını değerlendirmiş ve çok değişkenli analizde herhangi bir vasküler invazyonun nüks için HR 29,06 ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak <4 damar ve ≥ 4 damar olarak ayrıldığında, ≥ 4 damar için HR 40,57 olarak bulunmuştur.⁴³³ Xu ve arkadaşları, düşük dereceli enkapsüle DTK’li 276 hastayı incelemiş ve PTC’ye göre FTC ve OTC’de yaygın vasküler invazyon oranlarının daha yüksek olduğunu saptamıştır. Fokal, <4 damar, vasküler invazyonu olanlarda nüks oranı %1 iken, yaygın vasküler invazyonu olanların %26’sında nüks gelişmiştir.⁶⁶ Ito ve arkadaşları, 523 FTC hastasını değerlendirerek vasküler invazyonu olmayanlarla, <4 damar ve ≥ 4 damar tutulumlu hastaları karşılaştırmış; vasküler tutulum arttıkça uzak metastatik hastalık riskinde ilerleyici bir artış bulmuşlardır; <4 damar için HR 2,5, p = 0,021, ≥ 4 damar için HR 8,03, p = 0,001.⁶²² Bu bulgu, FTC’yi tüm DTK hastalarından ayrı değerlendiren sistematik derleme ve meta-analiz ile de doğrulanmıştır. FTC alt grup analizinde vasküler invazyon, tümör persistansı, lokorejyonel nüks, uzak nüks ve genel nüks/persistans ile anlamlı biçimde ilişkili bulunmuştur. Fokal, <4 odak, ve yaygın, ≥ 4 odak, vasküler invazyonu karşılaştıran ek alt grup analizinde, yaygın vasküler invazyonun uzak nüks riskini artırdığı ve OR 26,38 olduğu gösterilmiştir.⁶¹⁹

Onkositik tiroid karsinomu. OTC daha önce FTC’nin bir alt grubu olarak kabul edilmekteydi; ancak daha yakın zamanda ayrı bir klinikopatolojik ve genomik antite olarak tanınmıştır. Mayo

Clinic, 173 OTC olgusunu geriye dönük olarak analiz etmiş ve çok değişkenli analizde minimal invaziv OTC'si olanlarda klinik nüks veya ölüme rastlamamıştır. Buna karşılık yaygın invaziv OTC, ≥ 4 damar veya ≥ 4 odak kapsüler invazyon ile birlikte minimal ekstratiroidal yayılım, erkek cinsiyet ve daha yüksek TNM evresi, III–IV, klinik nüks ve OTC'ye bağlı ölüm ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.⁶²³ Bu sonuç, yaygın invaziv tümörlerde nüks artışını bildiren diğer çalışmalarla uyumludur.^{624–626} Wenter ve arkadaşları, 252 FTC hastası ile 126 OTC hastasını karşılaştıran geriye dönük çok değişkenli analizde, nüksün OTC'de %17, FTC'de ise %8 ile anlamlı olarak daha sık olduğunu göstermiştir. OTC, hastalısız sağkalım açısından bağımsız olumsuz prognostik faktördür.⁶²⁷ Bishop ve arkadaşları da OTC ile ilişkili lokorejyonel nüksün, gerçek lenf nodu metastazlarından çok, venöz kanallar içindeki yayılım nedeniyle gelişen yumuşak doku implantları şeklinde daha sık ortaya çıktığını gözlemlemiştir.⁶²⁸

Lenf nodu metastazi. Metastatik lenf nodunun boyutu ve sayısı, yapısal nüks riski değerlendirilirken önemli özelliklerdir.⁶²⁹ 2015 ATA DTK kılavuzlarında, ≤ 5 mikrometastazi olanlar, < 2 mm olarak tanımlanır, düşük nüks riski taşırken; yüksek risk kategorisinde $cN1 > 3$ cm olanlar yer almaktadır.¹⁴ 2015 kılavuzlarından sonra bu parametreleri değerlendiren çok sayıda geriye dönük analiz yapılmıştır. Total tiroidektomi ve lateral kompartman lenf nodu diseksiyonu yapılmış multifokal T1a PTCGR'li 252 hastanın çok değişkenli analizinde, $cN1$ veya > 5 mm lenf nodu metastazi %25,9 nüks riski ile ilişkili bulunmuş, $pN1 > 3$ cm için HR 4,2 ve nüks riski %50 olarak bildirilmiştir.⁶³⁰ N1a PTC'li 398 hastanın çok değişkenli analizinde, $> 3,5$ mm boyut ve ≥ 4 lenf nodu metastazi nüks için HR 3,76 ile ilişkili bulunmuştur.⁴²⁴ Bardet ve arkadaşları, mikro ve makroskopik tümürlü 305 hastayı incelemiştir; makroskopik tümör, ameliyat öncesi klinik muayene veya ultrasonla belirgin olan ve/veya cerrah tarafından açıkça şüphe edilen $cN1/pN1$ olarak tanımlanmıştır. Tümör boyutu > 2 cm olanlarda nüks için RR 2,4, makroskopik tümörlerde RR 4,5 ve mikroskopik tümörlerde RR 2,5 bulunmuştur.⁶³¹ Lee ve arkadaşları da, daha yüksek nüks riskini öngören 3 cm'lik boyut eşliğini sorgulamıştır. N1b tümürlü 324 hastanın çok değişkenli analizinde, > 2 cm lenf nodu metastazları nüks için HR 1,15 ile ilişkilidir.⁴⁵⁶

Lenf nodu metastazi sayısını daha ayrıntılı değerlendiren Furtado ve arkadaşları, 86 hastayı geriye dönük olarak incelemiş ve santral boyunda klinik olarak belirgin ≤ 5 lenf nodu, $cN1$, bulunmasının daha düşük persistan hastalık riski öngördüğünü bildirmiştir. Klinik olarak metastatik üç veya daha az lenf nodu olanlarda nüks oranı %4,6, dört veya beş metastatik lenf nodu olanlarda ise %9 bulunmuştur; $p = NS$.⁴²⁵ Park ve arkadaşları, 1040 PTC hastasını değerlendirmiş ve > 3 lenf nodu metastazının nüksü öngörmede duyarlılığını %63,6, özgülüğünü %77 olarak bildirmiştir.⁶³² Lenf nodu metastazları ile sağkalım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Adam ve arkadaşları, hem SEER, 21.855 hasta, hem de NCDB, 47.902 hasta, verilerini kullanarak metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve altıya kadar artan sayıda metastatik nodun sağkalımı azalttığını göstermiştir; HR 1,12; $p = 0,03$; ancak > 6 nod ek mortalite riski getirmemiştir; $p = 0,75$.⁶³³ Buna karşılık Ruel ve arkadaşları, NCDB'de $cN0$ veya $pN1a$ olan, ≥ 1 cm PTC'li 39.301 hastayı değerlendirmiş ve klinik olarak belirgin tutulmuş lenf nodu olmadığında artmış RAI kullanımı saptamış, ancak genel sağkalım farkı görmemiştir.⁴²³

LNR, bkz. Öneri 20, nüksün potansiyel bir öngördürücüsü olarak öne çıkmıştır. Ancak LNR büyük ölçüde, çalışılan metastatik ve toplam lenf nodu sayısına bağlıdır; bunlardan herhangi birindeki küçük değişiklikler bile LNR'yi belirgin şekilde değiştirebilir. Tüm hastalara aynı işlem uygulanmamıştır; bazılarında klinik olarak belirgin hastalık için terapötik diseksiyonlar yerine profilaktik santral ve/veya lateral boyun diseksiyonu yapılmıştır; bu da hem çıkarılan toplam lenf

nodu sayısını hem de mikroskopik olarak tutulu olabilecek nod sayısını önemli ölçüde etkilemektedir. LNR'yi yapısal nüks için risk faktörü olarak değerlendiren çalışmalar, koşullara göre değişen LNR aralıkları bildirirse de, LNR >0,25–0,5 olduğunda nüks için yüksek HR'yi tutarlı biçimde aktarmaktadır.424,426,427,433,456,457,459,634

LNy, bkz. Öneri 20, yani çıkarılan toplam lenf nodu sayısı, benign veya malign, da nüksün bir öngördürücüsü olarak bildirilmiştir.454 Bu verilere dayanarak, LNy yeterliliği için kabul edilebilir genel asgari beklentiler, santral boyundan en az beş ve lateral boyundan 20 lenf nodunun çıkarılmasıdır. Robinson ve arkadaşları, 1998–2012 NCDB verilerinden 78.724 hastayı incelemiş ve gizli nodal hastalığı öngörmek için çıkarılması gereken lenf nodu sayısının T1b hastalıkta 6, T2'de 9 ve T3'te 19 olduğunu tahmin etmiştir.453 Bu tartışmalı bir alandır; çünkü T1b ve T2 hastalıkta rutin pCLND önerilmemektedir. Görülen lenf nodu sayısı, patolojik incelemenin kapsamına da bağlı olabilir. Bazı yazarlar, PTC'de metastatik odakları saptamak için lenf nodlarının kapsamlı seri histolojik kesitlerle incelenmesini bildirmiştir. Ancak bu yaklaşımın maliyet-yarar dengesi ve prognostik önemi henüz doğrulanmamıştır.635

Ekstranodal yayılım. 2015 ATA DTK kılavuzlarına göre, ekstranodal yayılım ve >3 metastatik lenf nodu içeren pN1 tümörlerde nüks riski %40'tır ve bu durum yüksek risk kategorisini düşündürür.14 Bu bulgu, kılavuzların yayımlanmasından sonra yapılan çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. Roh ve arkadaşları, tiroidektomi yapılan 2071 hastayı değerlendirmiş ve çok değişkenli analizde hem mikro hem makro ekstranodal yayılımın, pozitif nod sayısının >5 olmasının, LNR >0,3'ün ve ATA risk grubunun nüks riskinde artışla ilişkili bağımsız değişkenler olduğunu göstermiştir.431 Chereau ve arkadaşları, 1978–2014 arasında PTC nedeniyle ameliyat edilen 2518 hastayı değerlendirmiş ve ekstranodal yayılım ile lateral boyun kompartmanındaki LNR'nin nüksün bağımsız öngördürücüleri olduğunu bildirmiştir.636 Ekstranodal yayılım ile nüks arasındaki ilişki başka birçok çalışmada da bildirilmiştir.430,456,637 Makroskopik ekstranodal yayılım, sağkalım azalması ile de ilişkilidir.431 Ekstranodal yayılım ve nüksü değerlendiren 23 çalışmanın meta-analizi, ekstranodal yayılımı olan hastalarda tüm nedenlere bağlı ve kansere özgü mortalite ile nüks oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir.429 Bu nedenle ekstranodal yayılım, hem lokorejyonel nüks hem de uzak metastaz açısından yüksek risk öngörücüsü görünmektedir. Ekstranodal yayılımın raporlanması şu anda patoloji sinoptik raporunun bir parçasıdır.

Ekstratiroidal yayılım. 2015 ATA DTK kılavuzlarında ve AJCC/UICC 7. baskı evrelemesinde,638 mikroskopik ekstratiroidal yayılım bir tümörün T3 olarak sınıflandırılması için yeterliydi. AJCC 8. baskı27 kılavuzları artık mikroskopik ekstratiroidal yayılımı TNM evrelemesine dahil etmemektedir. Bu değişiklik, agresif hastalık için başka risk faktörleri bulunmayan küçük tümörlerin daha yüksek evreye çıkarılmasını önlemek için yapılmıştır. Patologlar arasında minimal ekstratiroidal yayılımın tanımlanması ve raporlanmasına ilişkin genel uyum düşüktür; kappa = 0,14.639

Mikroskopik, aynı zamanda minör veya minimal olarak da anılır, ekstratiroidal yayılım düşük risk kategorisindedir ve %3–9 nüks riski ile ilişkilidir; buna karşılık 2015 ATA kılavuzlarına göre subkutan yumuşak dokuya, larenkse, trakeaya, özofagusu veya rekürren laringeal sinire PTC'de yayılım, yani belirgin ekstratiroidal yayılım, %23–40 nüks riski taşır.14 Son kılavuzlardan bu yana minimal ekstratiroidal yayılımın rolü ve nüks riski de tartışılmaktadır. Total tiroidektomi ve CLND yapılan T1a PTC'li 252 hastanın geriye dönük analizinde, kapsüler ekstratiroidal yayılımı olanlarda nüks oranı %3,8, yumuşak dokuya ekstratiroidal yayılımı olanlarda %6,6 ve strap kas tutulumu ile ekstratiroidal yayılımı olanlarda %13,3 bulunmuştur.630 İleriye dönük bir analizde Danilovic ve arkadaşları, PTC'li 596 hastayı ekstratiroidal yayılım derecesine göre incelemiştir. Ekstratiroidal

yayımlı olmayan ATA düşük riskli hastalarda %3, ekstratiroidal yayılımı olmayan ATA orta riskli hastalarda %14, minimal ekstratiroidal yayılımı olanlarda %14 ve belirgin ekstratiroidal yayılımı olanlarda %25 nüks saptamışlardır.420 Li ve arkadaşları, 4045 hastayı geriye dönük olarak değerlendirmiş ve strap kaslara ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda %22,5 nüks bildirmiştir; strap kas invazyonu multifokalite, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş, ancak bağımsız olarak nüksle ilişkili bulunmamıştır.640 Seifert ve arkadaşlarının T1a PTC'li 721 hastada yaptığı geriye dönük inceleme ve çok değişkenli analiz, minimal ekstratiroidal yayılımı olanlarda lenf nodu nüks oranını %13,1, olmayanlarda %1,25; uzak metastatik hastalık oranını ise minimal ekstratiroidal yayılımı olanlarda %7,8, olmayanlarda %1,1 olarak bildirmiştir.641 Strap kas invazyonu ile çevre yapılara belirgin yayılımın etkisini değerlendiren sistematik derleme ve meta-analiz, strap kas invazyonu gösteren tümörlerin, ekstratiroidal yayılımı olmayanlara göre daha yüksek, ancak belirgin invazyon gösterenlere göre daha düşük nüks riski taşıdığı sonucuna varmıştır. Bu analiz 13.639 hastayı içeren altı geriye dönük çalışmayı kapsamaktadır. Strap kas invazyonu olanlarda lokal nüks oranı %5–25,9 olarak bildirilmiştir. Değişkenlik invazyonun yeri ve kapsamına bağlanmıştır. Anlamlı heterojenite bulunmakla birlikte, alt grup analizlerinde bile strap kas tutulumu için daha yüksek nüks riski devam etmiştir. Bu bulguların doğrulanması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.239 Buna karşılık Diker-Cohen ve arkadaşları, 13 çalışmayı içeren bir meta-analizde, minimal ekstratiroidal yayılımın nüks riskinde yalnızca hafif bir artışla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır; >1 cm tümörlerde minimal ekstratiroidal yayılım ile nüks riski %7 bulunmuş ve bu düşük nüks riski kategorisine girmiştir.642

Mikroskopik pozitif cerrahi sınır. Eksik tümör rezeksiyonu ve kalmış makroskopik hastalık, R2, ATA yüksek risk kategorisindedir.14 Ancak mikroskopik pozitif cerrahi sınırların, R1, varlığı 2015 ATA DTK risk sınıflama sisteminin bir bileşeni değildi. Birçok çalışma bu soruyu geriye dönük olarak incelemiş ve çoğu, mikroskopik pozitif sınırlarla lokal persistans/klinik nüks arasında ilişki bulmamıştır.419,422,643 Sanabria ve arkadaşları, 7696 hastayı içeren altı çalışmanın meta-analizini yapmış ve mikroskopik pozitif sınırlarla lokal persistan/nüks hastalık riskinde artış arasında ilişki göstermemiştir.421 Pozitif sınırın yeri, anterior ya da posterior, bildirilen çalışmaların çoğunda belirtilmemiştir; ancak Lang ve arkadaşları 1513 DTK hastasını geriye dönük olarak değerlendirmiş ve bu iki sınırı ayırdıklarında, anterior pozitif sınırı olanlarda %3,6, posterior pozitif sınırı olanlarda ise %11,6 nüks riski bulmuştur. Bu nedenle yazarlar, pozitif posterior sınırın persistan/nüks hastalık için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varmıştır; HR = 22,95; p < 0,0001.419 NCDB'deki >14.000 hastanın geriye dönük incelemesi, mikroskopik pozitif sınırların hem T1a PTC644 hem de 1–4 cm PTC'lerde645 ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mercado ve arkadaşları, diğer olumlu risk faktörlerinden bağımsız olarak, pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda nüksüz sağkalımın %71, negatif sınırı olanlarda ise %90 olduğunu bildirmiştir.646 Yapısal nüksün gerçek riskini belirlemek için, özellikle anterior ve posterior mikroskopik pozitif sınırlar arasındaki farklara odaklanan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PTC alt tipleri. Son ATA DTK kılavuzlarından bu yana, enkapsüle foliküler varyant PTC için NIFTP olarak adlandırılan yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Daha önce NIFTP'ler FVPTC kategorisi içinde enkapsüle varyantlar arasında yer almakta ve bu durum genel nüks riski tahminlerini etkilemiş olabilmektedir. Henke ve arkadaşları, 1943–2009 arasında tiroid kanseri nedeniyle tedavi edilen 1293 hastayı değerlendiren tek merkezli geriye dönük çok değişkenli analiz yapmış ve klasik PTC ile FVPTC'yi karşılaştırmıştır; NIFTP özellikle analiz dışında bırakılmıştır. Yazarlar, tiroid kapsülü ile tiroidle sınırlı tümörlerin FVPTC ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Genel olarak klasik PTC, FVPTC'ye kıyasla daha yüksek nüks riski ile ilişkilidir.647 Tunca ve arkadaşları,

258 klasik PTC ve 153 FVPTC hastasını değerlendirmiş ve benzer bulgular bildirmiştir; klasik PTC'de kapsül invazyonu, mikroskopik ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı oranları FVPTC'ye göre daha yüksektir.648 FVPTC'de multifokalite ve her iki lobun tutulumu oranları daha yüksektir. ≥45 yaş klasik PTC grubunda nüks oranları daha yüksekti; ancak <45 yaş grubunda FVPTC ile karşılaştırıldığında fark yoktu.648 Shi ve arkadaşları, klasik PTC, FVPTC ve PTC'nin uzun hücreli varyantını karşılaştırmış ve nüksün en yüksek uzun hücreli varyantta, %27,3, klasik PTC'de %16,1 ve FVPTC'de %9,1 olduğunu bulmuştur.109 WHO 2022'de FVPTC'nin artık ayrı bir DTK kategorisi kabul edildiği ve IEFVPTC olarak adlandırıldığı unutulmamalıdır, bkz. Patoloji bölümü.

Yaş. Hasta yaşı AJCC evreleme sisteminde yer alır ve mortalitenin bir öngördürücüsü olarak kabul edilir. Ancak ATA Nüks Riski öngördürücüleri arasında yer almamıştır. Tanı anındaki yaşı nüks riski ve tedaviye yanıt üzerindeki rolüne ilişkin veriler çelişkilidir. Çeşitli gruplar, yüksek risk kategorilerinde ATA Nüks Riskine ek olarak ileri yaşın, genellikle >45–55 yıl, nüksün öngördürücüsü olduğunu bildirmiştir.649–652 Alzahrani ve Mukhtar, orta veya yüksek riskli DTK'li 287 hastayı incelemiş ve hasta yaşının ≥55 olmasının tedaviye biyokimyasal veya yapısal olarak inkomplet yanıt verme riskiyle anlamlı şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur.653 İtalyan Tiroid Kanseri Gözlemevi veri tabanını kullanan ileriye dönük kohort çalışmasında Grani ve arkadaşları da, ATA Nüks Riski sınıflama sistemi ile birlikte kullanıldığında persistans ve nüks oranlarını daha doğru öngörebilen bir değişken olarak hasta yaşını bildirmiştir.654 Ancak Pitoia ve arkadaşları, DTK'li 268 hastanın geriye dönük analizinde, tanı yaşının tedaviye yapısal olarak inkomplet yanıtla ilişkili olmadığını bildirmiştir.655 Ayrıca Banerjee ve çalışma arkadaşları, SEER-Medicare veri tabanındaki 9273 tiroid kanserli hastayı tedavisiz sağkalımla ilişkili faktörler açısından değerlendirmiş ve yaş ile ilişki saptamamıştır.656 Tanı anındaki hasta yaşının uzun dönem sonuçların bağımsız bir öngördürücüsü olarak genel etkisini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Somatik genomik test. 2015 ATA kılavuzlarından bu yana, birçok araştırmacı moleküler testlerin tümör agresifliğini, tedaviye yanıtı ve nüksü öngörmedeki rolünü incelemiştir. Birçok çalışma ve meta-analiz, birlikte bulunan BRAFV600E ve TERT promotör mutasyonlarının daha agresif klinik davranış ve daha yüksek nüks riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.657–659 Yakın tarihli bir meta-analiz, PTC'de BRAFV600E ile TERT promotör mutasyonu kombinasyonunun, hastalığa özgü sağkalımın azalması dahil, RR 15,09 [GA 7,75–29,37], daha agresif hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir.657 Bu ilişki, yalnızca BRAFV600E mutasyonu taşıyan hastalara göre daha belirgindir; RR 5,34 [GA 4,20–6,78]. Son dönemde, TERT promotör mutasyonu, BRAFV600E ve rs2853669'un BRAF genotipi TT üçlüsünün, mutasyon bulunmayan tümörlerle karşılaştırıldığında, %8,4, daha da yüksek nüks riski taşıdığı, %76,5, bildirilmiştir.660 RAS mutasyonlarının TERT promotör mutasyonları ile birlikte bulunması da agresiflik ve daha yüksek nüks riskinin anlamlı bir öngördürücüsü olarak gösterilmiştir.254,661,662 Bir çalışmada, Thyroid Cancer Genome Atlas tiroid kanseri veri tabanındaki 19 merkezden 388 PTC hastası değerlendirilmiş ve BRAFV600E, RAS ve TERT promotör mutasyonlarıyla sonuçlar arasındaki ilişki ölçülmüştür. Eşzamanlı RAS ve TERT promotör mutasyonları için düzeltilmiş nüks HR'si 106 [GA 15,3–744,49], eşzamanlı BRAFV600E ve TERT promotör mutasyonları için ise HR 6,59 [GA 1,55–27,94] olarak bildirilmiştir.662

RAS mutasyonlarının EIF1AX mutasyonlarıyla birlikte bulunması da PDTC ve ATC ile ilişkilendirilmiştir.261,663–666 Total veya subtotal tiroidektomi uygulanmış ve moleküler test

sonucu bulunan 764 hastayı içeren çok merkezli geriye dönük incelemede, 42 hastada, %5,5, EIF1AX mutasyonu saptanmıştır; ancak tek başına EIF1AX mutasyonu maligniteyi öngörmemiştir; %38 benign, %14 NIFTP ve %47 malign. Kanserlerin %30'unda agresif özellikler vardı; bunların %83'ü kötü diferansiyeydi. Tüm agresif malignitelere EIF1AX A113_splice site mutasyonu, EIF1AX c.338-2A>T, ekzon 6, bulunmuş ve bunların %50'sinde en az bir ek mutasyon vardı. Yazarlar, RAS ile EIF1AX birlikteliğinin daha agresif davranışla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.666 TP53, PIK3CA ve AKT1 ile birlikte bulunan RAS ve BRAFV600E gibi diğer mutasyon kombinasyonları da daha agresif davranışla ilişkilidir.258 Bazı gruplar, belirli mutasyonları, füzyonları ve kopya sayısı değişikliklerini, histolojiye dayalı ATA Nüks Riski kategorilerine benzer biçimde, moleküler nüks riski kategorilerine ayırmıştır. Öneri 10'da tartışıldığı üzere, bu önerilen moleküler kategoriler, nüksü öngörme açısından 2015 ATA Nüks Riski kategorileriyle benzer performans göstermiştir.268

Başka bir çalışma, TCGA'nın RNA-Seq ekspresyon veri setine bir algoritma uygulamış ve 7.500.000'den fazla gen kombinasyonunda progresyonsuz sağkalımı değerlendirmiştir.257 Toplamda prognozla ilişkili 82 gen tanımlanmış ve bunlar üç gruba ayrılmıştır. En yüksek nüks riski taşıyan grupta BRAFV600E mutasyonu oranı >%50 idi; TERT promotör mutasyonu taşıyanların tamamı da bu kategoride yer alıyordu. Bu grupta ayrıca en düşük tümör diferansiyasyon skorları, yüksek düzeyde immün hücre infiltratı ve immün düzenleyici moleküllerin en yüksek ekspresyonu vardı. Başka bir çalışmada ise hücre döngüsü, diferansiyasyon, ekstraselüler matriks ve immün hücre infiltratı belirteçlerinden oluşan gen ekspresyonuna dayalı bir skor, Molecular Aggression and Prediction, MAP, bildirilmiştir.667 Pozitif MAP skoru daha agresif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Yazarlar, genomik değişikliklerle birlikte pozitif MAP skorunun nüks ve agresifliği daha iyi öngörebileceğini önermiştir. Bu raporlar, tümör mikroçevresinin de DTK nüksünde önemli rol oynadığına ilişkin giderek artan kanıtların bir bölümünü göstermektedir. Tümör mikroçevresi değişikliklerinin, genomik değişikliklerle birlikte ya da onlardan bağımsız olarak, DTK biyobelirteci olarak öngördürücü rolünü değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel olarak bu yayınlar, belirli moleküler değişikliklere ve tümör mikroçevresi bulgularına sahip tümörlerin davranışına ışık tutmaktadır, bkz. Tablo 8.36,53,54,133,261,269,665,668–703 Moleküler nüks riski verisi elde edilmişse, ATA Nüks Riski kategorileri, ameliyat sonrası Tg düzeyleri ve görüntüleme ile birlikte değerlendirilmelidir. Histolojik örneklerin ameliyat sonrası rutin genomik analizinin 2025 ATA Nüks Riski kategorilerinin doğruluğunu artırıp artırmadığını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde nüks riskini belirlemede temel yaklaşım, 2025 ATA Nüks Riski kategorisi, AJCC evrelemesi, görüntüleme ve laboratuvar sonuçlarının birlikte kullanılması olmalıdır. RAI'ye dirençli ilerleyici DTK hastalarının tedavisini yönlendirmek için somatik genomik test kullanımına Öneri 61'de değinilmektedir.



Papillary Carcinoma	Mutations: <ul style="list-style-type: none"> ■ BRAFV600E ■ RAS ■ BRAF (Non V600E) Fusions: <ul style="list-style-type: none"> ■ BRAF, RET, ALK, NTRK 1/3 Other: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tq gain, 22q loss 	Mutations: <ul style="list-style-type: none"> ■ TERT promoter (C228T/C250T) ■ TP53, RBM10, CDKN2B, PIK3CA, PLEKSHIP, AKT1 Other: <ul style="list-style-type: none"> ■ CDKN2A and CDKN2B loss ■ Increased APOBEC activity ■ Global DNA hypomethylation
Follicular Carcinoma	Mutations: <ul style="list-style-type: none"> ■ RAS ■ DICER1, EIF1AX, PTEN, GNAS ■ BRAF (Non V600E) Fusions: <ul style="list-style-type: none"> ■ PPARγ, THADA Other: <ul style="list-style-type: none"> ■ 7q gain, 22q loss 	Mutations: <ul style="list-style-type: none"> ■ TERT promoter (C228T/C250T) ■ TP53, RBL, RBM10 ■ CCNE1 Other: <ul style="list-style-type: none"> ■ CDKN2A and CDKN2B loss ■ Global DNA hypomethylation
Oncocytic Carcinoma	Mutations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Mitochondrial DNA ■ RAS, DAXX, ARHGAP35, APC, FAT1, CDKN1A ■ PTEN, GNAS Fusions: <ul style="list-style-type: none"> ■ PRKAB1, VPRREB3, PANX1 Other: <ul style="list-style-type: none"> ■ Chromosomal loss, near haploid with or without genome wide duplication 	Mutations: <ul style="list-style-type: none"> ■ TERT promoter (C228T/C250T) ■ TP53, FAT1, AGAP2, MTOR, AKT2, MT2C ■ KEAP1, TBX3, CDKN1B, NFI, PDGFRA, CD274 ■ JAK2 Other: <ul style="list-style-type: none"> ■ CDKN2A and CDKN2B loss

Tablo 8. DTK ile İlişkili Genomik Değişiklikler ve Olay Kombinasyonları

Cinsiyet. Erkek cinsiyet, ileri evre DTK'nin daha yüksek prevalansı ile ilişkilendirilmiştir.704 Bu nedenle cinsiyetin nüks riskindeki rolüne ilişkin sorular vardır. Çok değişkenli analiz, cinsiyetin hastalığa özgü sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olmadığını bildirmiştir.704 Park ve arkadaşları, 2009–2015 yılları arasında Seul, Kore'de DTK'li 5566 hastayı değerlendirmiş ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek nüks oranı bildirmiştir.705 Ancak eşleştirme ve çok değişkenli analizden sonra, erkek cinsiyetin DTK nüksü için bağımsız prognostik faktör olmadığı görülmüştür. Bağımsız bir ilişki bulunmadığından, cinsiyet ATA Nüks Riski öngörü modelindeki değişkenlerden biri değildir.

Vücut kitle indeksi. Fazla kilo, obezite ve yüksek vücut kitle indeksi, BMI, DTK için risk faktörleri olarak öne çıkmıştır. BMI ile PTC'nin klinikopatolojik özelliklerinin rolünü değerlendiren iki sistematik derleme ve meta-analiz, obezitenin daha büyük tümör boyutu, artmış multifokalite oranları, ekstrasitroidal yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkilerin BMI arttıkça güçlendiğini göstermiştir.706–708 İtalyan Tiroid Kanseri Gözlemevi veri tabanını kullanan ve 40 merkezden 4713 tiroid kanserli hastayı içeren ileriye dönük kohort çalışmasında Grani ve arkadaşları, vücut kompozisyonunun tedaviye yanıtı öngördüğünü, ancak hasta kümesine ya da kohortuna göre farklı etkiler gösterdiğini bildirmiştir; bazı gruplarda koruyucu görünürken, bazılarında sonucu olumsuz etkileyen bir risk faktörü gibi davranmıştır.654 Daha geniş bel çevresi ve erişkinlikte kilo artışının da nüks açısından daha yüksek risk taşıyan tiroid kanserleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.709 Şu anda ATA Nüks Riski öngördürücüleri arasında yer almasa da, fazla kilo ve obezite gelecekteki algoritmalarda rol oynayabilir.

Cerrahiye klinik yanıt nasıl değerlendirilmelidir?

• ÖNERİ 29

ATA Yanıt Ölçütleri, ek tedavinin veya izlemin yoğunluğunu belirlemeden önce, ATA Nüks Riski tahminleri ile birlikte, cerrahiye yanıtı sınıflandırmak için kullanılmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

ATA Nüks Riski ve tümör evreleme tahminleri, hastanın klinik nüks riski ve hastalığa özgü mortalite riski hakkında önemli bilgi sağlasa da, tedaviye verilen yanıtla göre tedavinin bireyselleştirilmesi için tasarlanmamıştır. 2015 kılavuzlarında ATA, tedaviye verilen bireysel yanıtla gerçek zamanlı, dinamik bir risk sınıflama şemasına dahil eden bir sistem önermiştir; bunun amacı devam eden yönetimde bireyselleştirilmiş bir yaklaşım sağlamaktır.710,711 Başlangıçta uzun dönem takipte kullanılmak üzere önerilmiş olsa da, çalışmalar artık başlangıç sınıflama sistemlerine göre ilk başta orta veya yüksek nüks riski grubunda kabul edilen birçok hastanın, başlangıç tedavisine mükemmel yanıt vermeleri temelinde daha sonra düşük nüks riskine yeniden sınıflandırılabilirdiğini göstermiştir.712–728

Düşük nüks riskli hastalarda RAI kullanımının azalması ve total tiroidektomi yerine lobektominin daha sık uygulanması nedeniyle, ilk değerlendirmeyi başlangıç tedavisinden sonraki 3 ay içinde yapmayı öneriyoruz. Böylece bu değerlendirme, RAI kullanımı ve/veya uygulanacak dozun bireyselleştirilmesi konusunda hasta ve hekimin karar sürecini yönlendirebilir. Örneğin yüksek nüks riski taşıyan çok sayıda lenf nodu bulunan bir hasta, TgAb yokluğunda ve levotiroksin, LT4, kullanımı sırasında, yüksek duyarlılıklı bir testte, örneğin alt saptama sınırı 0,1 ng/mL, serum Tg saptanamaz ise ve boyun ultrasonunda ameliyat sonrası rezidüel hastalık görülüyorsa daha düşük dozla tedavi edilebilir. Tersine, aynı hastada yüksek Tg düzeyi bulunması akciğer görüntülemesini gündeme getirerek metastazların saptanmasına yol açabilir ve böylece tedavi hedeflerini değiştirebilir. Bunun başlangıç yaklaşımı olarak desteklenmesi için daha fazla ileriye dönük sonuç çalışmasına ihtiyaç vardır; ancak ATA'nın dinamik risk sınıflama şemasını kullanan geriye dönük veriler takip döneminde bu yaklaşımı desteklemektedir. Tedaviye yanıt değişkenlerini kullanarak güncellenmiş risk tahminlerini içeren risk sınıflama sistemlerinde açıklanan varyans oranları, %62–84, başlangıç sınıflama sistemlerinde görülen oranlardan anlamlı biçimde daha yüksektir.712,729 Bu veriler, zaman içinde yeni verilere yanıt veren sistemlerle uzun dönem sonuçların daha güvenilir biçimde öngörülebileceğini göstermektedir.710,712

Burada sunulan dört yanıt kategorisinin kavramı ve ilk doğrulaması Tuttle ve arkadaşları712 tarafından tanımlanmış, ardından Vaisman ve arkadaşları730 tarafından değiştirilmiştir. İlk haliyle bu klinik sonuçlar, ilk 2 yıllık takipte başlangıç tedavisine verilen en iyi yanıtla tanımlıyordu710,712; ancak artık takip sürecinin herhangi bir anındaki klinik durumu tanımlamak için de kullanılmaktadır. Bu tanımların ameliyat sonrası döneme uygulanması Tablo 9'da özetlenmiştir. Yukarıdaki Tanımlar bölümünde açıklandığı gibi, tümör rezeksiyonunu takiben yanıt şu şekilde sınıflandırılır:

- A. **Mükemmel yanıt:** Hastalığa ait klinik, biyokimyasal veya yapısal kanıt yoktur.
- B. **Belirsiz yanıt:** Güvenle benign veya malign olarak sınıflandırılmayan nonspesifik biyokimyasal veya yapısal bulgular vardır. Bu kategori, yapısal hastalığa ilişkin kesin kanıt olmadan stabil veya azalan TgAb düzeyleri olan hastaları da içerir.
- C. **Biyokimyasal olarak inkomplet yanıt:** Lokalize edilebilen hastalık olmadan anormal Tg veya yükselen TgAb düzeyleri vardır.
- D. **Yapısal olarak inkomplet yanıt:** Görüntüleme de persistan veya yeni saptanan lokorejyonel ya da uzak metastazlar vardır.

Ameliyattan sonra Tg düzeyleri ne zaman ölçülmelidir?

• ÖNERİ 30

A. Total tiroidektomiden 6–12 hafta sonra, tiroid hormonu tedavisi altında veya TSH stimülasyonu sonrası, ameliyat sonrası serum Tg düzeyi ölçülmesi önerilir. Bu ölçümler, klinik yönetime ilişkin

ek kararları yönlendirebilir.
(Güçlü öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Tablo 9. Başlangıç Tedavisi Sonrası Müdahale Türüne Göre Yanıt Ölçütleri

Tedaviye yanıt	RAI ablasyonu veya tedavisi ile total tiroidektomi ve/veya boyun diseksiyonu sonrası	RAI ablasyonu olmadan total tiroidektomi ve/veya boyun diseksiyonu sonrası	Hemitiroidektomi sonrası	TSH hedefi
Mükemmel	Stimüle edilmemiş Tg <0,2 veya stimüle Tg <1 ve görüntüleme negatif	Stimüle edilmemiş Tg <2,5	Karşı lobda normal veya düşük riskli nodüller ya da benign biyopsili karşı lob nodülleri VE görüntülemelerde anormal lenf nodu olmaması	TSH normal referans aralığında
Belirsiz	Görüntülemelerde nonspesifik bulgular veya stimüle edilmemiş Tg 0,2–1 veya stimüle Tg 1–10 veya stabil/azalan TgAb düzeyleri	Görüntülemelerde nonspesifik bulgular veya stimüle edilmemiş Tg 2,5–5 veya stabil/azalan TgAb düzeyleri	Yoktura	TSH normal referans aralığındab
Biyokimyasal olarak inkomplet	Stimüle edilmemiş Tg >1 veya stimüle Tg >10 veya artan TgAb düzeyleri ve görüntüleme negatif	Stimüle edilmemiş Tg >5 veya artan TgAb düzeyleri ve görüntüleme negatif	Yoktura	TSH normal referans aralığının altındac
Yapısal olarak inkomplet	Hastalığa ait yapısal kanıt, şüpheli görüntüleme veya biyopsi ile doğrulanmış lokal ya da uzak metastatik hastalık	Hastalığa ait yapısal kanıt, şüpheli görüntüleme veya biyopsi ile doğrulanmış lokal ya da uzak metastatik hastalık	Hastalığa ait yapısal kanıt, şüpheli görüntüleme veya biyopsi ile doğrulanmış lokal ya da uzak metastatik hastalık	TSH normal referans aralığının altındac

a Hemitiroidektomi uygulanmış hastalarda Tg düzeyleriyle ilgili özel yorumlar için bkz. Öneri 48.

b En uygun TSH hedef aralığına ilişkin veriler kesin değildir.

c En uygun TSH hedef aralığına ilişkin veriler kesin değildir ve/veya çelişkilidir. Rezidüel hastalık progresyonu veya yeni nüks gelişimi varsa, TSH'yi normal referans aralığının altına hedeflemek makul olabilir. Ancak atriyal fibrilasyon ve osteoporoz gibi komorbiditeler karar sürecine dahil edilmelidir.

RAI, radyoaktif iyot; Tg, tiroglobulin; TgAb, anti-tiroglobulin antikor; TSH, tirotropin.

B. Normal TSH ile birlikte tiroid lobektomisinden 6–12 hafta sonra tek sefer serum Tg ölçümü, beklenmedik şekilde yüksek olmadığını doğrulamak için yararlı olabilir; ancak belirli bir eşik değeri belirsizdir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Serum Tg ölçümü, tiroid kanseri tümör yükünü değerlendirmede, tedaviye yanıtı belirlemede ve kanser nüksünü izlemde temel bir araçtır. Test yöntemleri ve antikor etkileşimine ilişkin ayrıntılar Öneri 47'de yer almaktadır. Normal tiroid dokusu da, DTK gibi, dolaşıma salınan Tg üretir. Bu nedenle normal tiroid dokusunun ürettiği Tg, DTK'nin ürettiği Tg'den ayırt edilemez. Tiroidektomi planlanan 50 hastayı içeren ileriye dönük bir çalışmada, ameliyat öncesi serum Tg düzeyi, sonradan tiroid kanseri saptanan hastalarda benign hastalığı olanlara göre daha düşük bulunmuştur; muhtemelen benign hastalık nedeniyle ameliyat edilenlerde tiroid bezleri daha büyük olduğu için. Serum Tg'nin kanser persistansı veya nüksünü saptamada kullanılabilmesi en uygun zemin, total tiroidektomi ve ablatif RAI tedavisi ile tüm normal tiroid dokusunun çıkarıldığı durumdur. Düşük riskli birçok DTK hastasında RAI'nin daha seyrek kullanılması ve total tiroidektomi yerine lobektominin daha sık uygulanması, daha fazla normal tiroid dokusu kaldığında serum Tg'nin tümör belirteci olarak kullanımına ilişkin soruları artırmıştır.

Tedavi kararlarını yönlendirmek amacıyla ameliyat sonrası dönemde serum Tg ölçümü önerilmektedir. İlk ameliyat sonrası serum Tg ölçümünün zamanlaması, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1 yıla kadar çoklu zaman noktalarında ardışık serum Tg düzeyi ölçümleri yapan bir çalışmaya dayanmaktadır.²⁴³ Ameliyat öncesi serum Tg düzeyleri, benign ve malign hastaları ayıramamıştır. Benign ve malign hastalığı olanlarda tiroidektomi sonrası serum Tg'nin en düşük düzeye ulaşma medyan süresi 12 hafta olarak bulunmuştur; bu süre daha önce düşünülenenden daha uzundur.

DTK tedavisi sonrasında serum Tg ölçümü, rezidüel tümörün çok duyarlı biçimde saptanmasını sağlayabilir. Serum Tg, hasta ötiroid durumdayken ölçülebilir; bu durum ya tiroid lobektomisi sonrası yeterince işlev gören rezidüel lob varlığında, LT4 replasmanı ile, ya da TSH baskılayıcı dozlarda LT4 tedavisi sırasında söz konusudur. Serum Tg'nin ölçüldüğü diğer durum ise TSH-stimüle ölçümdür; bu, atiroid hastada LT4 replasmanını kesip, geçici LT3 verilerek ya da verilmeden, endojen TSH'nin yükselmesine izin vererek, genellikle >30 mIU/mL, veya dışarıdan rekombinant insan TSH, rhTSH, vererek sağlanır. TSH, Tg üretimini uyarır; bir hastada bazal durumda referans aralığında olan Tg, TSH yükseldiğinde artabilir.

Hem stimüle Tg hem de bazal Tg düzeyi ameliyat sonrasında persistan hastalığı saptamak ve nüksü öngörmek için kullanılmıştır; ancak stimüle Tg'nin bazal Tg'ye üstünlüğü tutarlı şekilde gösterilmemiştir. Geriye dönük gözlemsel bir çalışma, 1093 DTK hastasında RAI ablasyonu öncesi TSH-stimüle serum Tg ve RAI sonrası TSH-stimüle serum Tg düzeylerini değerlendirmiştir.⁷³¹ Endojen pre-ablatif TSH-stimüle Tg ve rekombinant TSH ile elde edilen post-ablatif stimüle Tg düzeyleri ile serum Tg düşüş indeksinin hastalık progresyonu ve nüksü öngördüğü bulunmuştur. RAI almamış hastalarda stimüle edilmemiş serum Tg'nin kullanımı, 570 DTK hastasını içeren geriye dönük bir seride incelenmiştir; bunların 187'sine lobektomi, 320'sine ise total tiroidektomi yapılmış ancak RAI verilmemiştir.⁷³² Ortalama 8 yıllık takipte, total tiroidektomi sonrası serum Tg <0,2 ng/mL olan hastalar ile lobektomi sonrası serum Tg <30 ng/mL olan hastalarda mükemmel yanıt ve yapısal nüks kanıtı olmaması bildirilmiştir. Yüksek serum Tg varsa ek RAI verilen 100 DTK hastasını içeren bir çalışmada, hastaların %62'sinde ilk yılda tam yanıt elde edilmiştir. Hastalar daha sonra ortalama 96 ay takip edilmiştir. Yazarlar, persistan olarak yüksek serum Tg için ek RAI verilmesinin daha iyi uzun dönem sonuçlarla ilişkili olduğunu belirtmiştir. Başka küçük bir çalışmada, DTK'li 63 hastada tiroidektomi sonrası ancak RAI öncesinde endojen TSH-stimüle serum Tg ölçülmüş ve 4,4 ng/mL'nin altındaki TSH-stimüle Tg'nin başarılı RAI ablasyon yanıtını öngördüğü bulunmuştur.

Ameliyat sonrası serum Tg ile DTK sağkalımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı azdır. Total tiroidektomi ve RAI ablasyonu yapılan 1093 DTK hastasını içeren gözlemsel bir çalışmada, RAI öncesi tiroid hormonu kesilmesine bağlı stimüle serum Tg ile ATA risk sınıflamasının 10 yıllık sağkalımla ilişkisi incelenmiştir.733 Başlangıç ATA yüksek risk sınıfı, hasta yaşının >55 olması ve ablasyon öncesi Tg'nin ≥ 30 ng/mL olması, 10 yıllık sağkalımın azalmasıyla ilişkili başlıca faktörlerdi. Stimüle Tg'si ≥ 30 ng/mL olan hastalarda 10 yıllık sağkalım %78 iken, stimüle Tg'si <30 ng/mL olanlarda %95'ti.

Serum Tg'nin, tiroid lobektomisi sonrası DTK hastalarında nüksü öngördüğü gösterilememiştir. Düşük riskli PTC'li 208 hastayı içeren bir kohort çalışmasında, lobektomi yapılan ve LT4 tedavisi gerektirmeyen hastalarda serum Tg izlenmiştir.734 Ameliyat sonrası serum Tg, Tg/TSH oranı ve boyun ultrasonu düzenli olarak, medyan 6,9 yıllık izlem boyunca takip edilmiştir. Ortalama serum Tg ve Tg/TSH oranı zamanla kademeli olarak artmış, ancak tümör nüksü olan 19 hastada serum Tg veya Tg/TSH oranı açısından fark görülmemiştir. Nüks gelişenlerin biri dışında tümünde Tg <30 ng/mL bulunmuştur; bu değer nüks olmayanlarla benzerdir. Yazarlar, serum Tg düzeyinin lobektomi sonrası PTC hastalarında hastalık nüksünü öngörmediği sonucuna varmıştır. Geriye dönük bir çalışmada, lobektomi yapılan 167 PTC hastası serum Tg ve TgAb ölçümleri ile izlenmiştir.735 İki yıllık takipte serum Tg hastaların %42'sinde azalmış, %22'sinde stabil kalmış ve %36'sında yükselmiştir. Altı buçuk yıllık takip sonunda, 18 hastada karşı lobdaki PTC nedeniyle veya metastatik hastalık nedeniyle tamamlama tiroidektomisi gerekmiş, ancak serum Tg yalnızca 18 hastanın 3'ünde yükselmiştir. Yazarlar, başlangıçta lobektomi yapılan PTC hastalarında serum Tg düzeyinin nüksü saptamada yararlı olmadığı sonucuna varmıştır.

Tiroid lobektomisi ve RAI uygulanmamış total/neredeyse total tiroidektomi sonrası serum Tg'nin tanısal doğruluğunu anlamının öneminden dolayı, kılavuz görev gücünün bir alt grubu bu soruyu değerlendirmek için sistematik derleme başlatmıştır.16 Ameliyat sonrası farklı durumlarda serum Tg'nin tanısal doğruluğunu inceleyen toplam 37 çalışma dahil edilme ölçütlerini karşılamıştır. Parsiyel tiroidektomi sonrası serum Tg ölçümü, DTK nüksü veya metastazını tanımda yeterince doğru bulunmamıştır. Total/neredeyse total tiroidektomi sonrasında RAI verilmemiş hastalarda çalışma sayısı azdır ve nüks/metastaz oranları çok düşüktür; ancak serum Tg düzeyleri genellikle stabil ve düşüktür. RAI almayan hastaların çoğu daha düşük nüks riski grubunda olduğundan, bu gruptaki serum Tg değerlerini RAI alan hastalardaki ölçümlerle karşılaştırmak güçtür. Sistematik derleme, tedavi protokolleri ve yaklaşımlar arasında belirgin değişkenlik olduğunu, ancak total veya neredeyse total tiroidektomi sonrası RAI almamış hastalarda LT4 tedavisi sırasında 1–2,5 ng/mL'ye kadar serum Tg düzeylerinin genel olarak düşük persistan veya metastatik hastalık riskini işaret ettiğini göstermiştir.

Son olarak, lobektomi sonrası Tg izlemi için kesin bir eşik değeri destekleyen veri bulunmadığı kabul edilmekle birlikte, görev gücü oybirliğiyle normal TSH ile ameliyattan yaklaşık 12 hafta sonra tek bir Tg değeri ölçmenin, beklenmedik şekilde belirgin yükseklik olmadığını doğrulamak açısından akılcı olduğunu düşünmüştür; böyle bir durumda ileri görüntüleme uygun olur. Lobektomi sonrası hastaların izlenmesinde en uygun yaklaşımı netleştirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Primer rezeksiyon sonrası ultrason ve diğer görüntüleme yöntemlerinin, BT, MRG, 18FDG-PET-BT, rolü nedir?

• ÖNERİ 31

A. Tiroid yatağını ve santral ile lateral servikal lenf nodu kompartmanlarını değerlendirmek için ultrason, çoğu DTK olgusunda tercih edilen görüntüleme ile izlem yöntemidir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Ameliyat sonrası serum Tg düzeyi mükemmel yanıt aralığının üzerindeyse, bkz. Tablo 9, ve/veya TgAb varsa, RAI uygulamadan önce servikal ultrason ve/veya kesitsel görüntüleme yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

C. Başlangıç tedavisinin tamamlanmasından 6–12 ay sonra, tiroid yatağı ile santral ve lateral servikal lenf nodu kompartmanlarını değerlendirmek amacıyla servikal ultrason yapılmalıdır. Bundan sonraki zamanlama ve sıklık, hastanın rezidüel ya da nüks hastalık riski ve tedaviye yanıtına göre belirlenir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

D. En kısa çapı <8–10 mm olan şüpheli lenf nodları veya lezyonlar, büyümedikçe ya da rekürren laringeal sinir, trakea, özofagus veya büyük damarlar gibi yaşamsal yapıları tehdit etmedikçe, İİA yapılmadan izlenebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

E. Nüks veya metastatik DTK'nin sitolojik tanısı tedavi kararlarını etkileyecek veya yönetimi değiştirecekse, ultrasonografik olarak şüpheli ve en kısa çapı \geq 8–10 mm olan lenf nodları veya lezyonlar, sitoloji için İİA ve iğne yıkama sıvısında Tg ölçümü ile değerlendirilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

F. Total tiroidektomi sonrası DTK hastalarında Tg, ya da TgAb, düzeyleri yükselirse ve servikal ultrason yapısal hastalık göstermiyorsa veya yalnızca minimal tümör yükü gösteriyorsa, yaygın metastaz bölgelerini, örneğin akciğer ve kemik, değerlendirmek için ek kesitsel görüntüleme yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

G. Total tiroidektomi sonrası OTC ve PDTC hastalarında Tg, ya da TgAb, düzeyleri yükselirse ve servikal ultrason yapısal hastalık göstermiyorsa veya yalnızca minimal tümör yükü gösteriyorsa, 18FDG-PET/BT düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Servikal ultrason yüksek frekanslı prob, 10 MHz, ile yapılır ve DTK'li hastalarda servikal metastazların saptanmasında oldukça duyarlıdır.^{736–738} Bu çalışmalar esas olarak PTC'li hastaları değerlendirmiştir; düşük riskli FTC'li hastaların izleminde boyun ultrasonunun yararı iyi tanımlanmamıştır. Boyun ultrasonu, tüm lenf nodu kompartmanlarını ve tiroid yatağını incelemelidir. Tiroid bezi yerindeyken ultrasonun santral kompartmandaki sınırlılıkları⁷³⁸, tiroidektomi sonrası santral boyun nükslerinin saptanmasını engellememelidir; ancak ultrason tiroid yatağı nüksünü veya nodal progresyonu benign bez kalıntılarından ayıramayabilir.^{739,740} Tiroid yatağında en kısa çapı <6 mm olan kitleler nadiren maligndir; noktasal ekojenite kaygı vericidir.⁷⁴¹ İlk yıl içinde, tiroid hormonu tedavisi altında serum Tg düzeyi düşük olan ve başka şüpheli bulgusu bulunmayan hastalarda, ultrason anormalliği saptanırsa takip yapılmalıdır. Ultrasonun etkinliği operatöre bağımlıdır; bu nedenle ekip üyelerinden bazılarının ultrason uygulama konusunda kendine güvenmemesi sık görülen bir durumdur.^{171,742} Ultrasonun en iyi radyologlar, endokrinologlar, sitopatologlar ya da cerrahlar tarafından mı yapıldığı merkezden merkeze

değişebilir. Total tiroidektomi sonrası serum Tg ölçümleri ve ilk takip boyun ultrasonuna göre düşük nüks riskli kabul edilen PTC hastalarında, yüksek oranda yalancı pozitif bulgu görülebilir ve bu da ek, sonuç vermeyen testlere yol açabilir.743 Biyokimyasal veya ultrasonografik nüks kanıtı bulunmayan genç hastalarda 12. ay sonrası takibin yararı, yapısal nüks sıklığının düşüklüğü nedeniyle sorgulanmış olsa da,744 PTC'li 253 hastanın 10 yıllık takibinde 11 nüksün 5'i total tiroidektomiden 20 ila 60 ay sonra gelişmiştir.736 Ultrason bulguları ile cerrahi patoloji arasındaki korelasyonu inceleyen çalışmalar745, en kısa çapı $\geq 8-10$ mm olan lenf nodlarında kistik görünüm veya hiperekojen odakların, DTK öyküsü olan hastalarda malign kabul edilmesi gerektiğini göstermiştir. Ayrıca periferik vaskülarite de malignite açısından kaygı vericidir ve yüksek duyarlılık/özgüllük taşır. Böyle bulgularda İİA biyopsisi gereklidir. Hiperekojen hilus ve santral vaskülarite rahatlatıcı bulgulardır. Yuvarlak şekil, hipoeoik görünüm veya tek başına hiperekojen hilusun kaybı ise İİA biyopsisi için yeterli gerekçe oluşturmaz.

Boyun ultrasonunun yorumu, ek klinik ve biyolojik bilgileri de yansıtmalıdır. Nüks riski başlangıç lenf nodu durumu ile yakından ilişkilidir. Lenf nodu nükslerinin çoğu zaten tutulu kompartmanlarda ortaya çıkar; tutulu lenf nodu sayısı arttıkça, ekstranodal yayılım gösteren nod sayısı arttıkça746, makroskopik lenf nodu metastazları mikroskopik metastazlara göre daha sık oldukça629,747 ve metastatik LNR yükseldikçe748,749 risk artar. Total tiroidektomi sonrası düşük ve orta riskli hastalarda, serum Tg düzeyi saptanamaz ise lenf nodu nüks riski düşüktür, $<2\%$; saptanabilir ya da yüksek serum Tg düzeyi olanlarda ise çok daha yüksektir.750,751 Bir gram DTK, tiroid hormonu tedavisi sırasında serum Tg'yi yaklaşık 1 ng/mL ve TSH stimülasyonu sonrası yaklaşık 2–10 ng/mL artırmalıdır.750 Boyun ultrasonu, serum Tg düzeyi düşük veya saptanamaz olabilen hastalarda, 2–3 mm çapındaki tutulu nodları bile saptayabilir; ancak en küçük çapı $\geq 8-10$ mm olduğunda erken saptamanın yararı gösterilmemiştir.

Nüks eden kanserin tanısı klinik kararları etkileyecekse, en kısa çapı $\geq 8-10$ mm olan şüpheli lenf nodları için genellikle sitoloji ve aspire edilen sıvıda Tg ölçümü amacıyla İİA biyopsisi yapılmalıdır. Ultrason rehberliği, küçük lenf nodlarında ve boyunda derin yerleşimli olanlarda İİA sonuçlarını iyileştirir. Bununla birlikte yalnızca İİA sitolojisi, hastaların 20% 'sine kadarında tiroid kanserini kaçırmaktadır.752,753 Sitoloji ile birlikte aspire edilen sıvıda Tg ölçümünün, serum TgAb varlığında da geçerliliğini koruyarak, duyarlılığı artırdığı Öneri 7'de açıklanmıştır.220,752–756

Aspire edilen sıvıdaki Tg ölçümü, çoğu hastada aynı gün, İİA öncesinde alınan serum Tg ölçümü ile karşılaştırılmalıdır. Tg için İİA teknik açıdan güçtür ve standartlaştırılmamıştır. İğne kalınlığı, sulandırıcı hacmi, işlem süresi ve ponksiyon sayısındaki farklılıkların tümü doğruluğu ve tekrarlanabilirliği sınırlayabilir.757,758 Şüpheli morfolojisi olmayan nodlar ile küçük ancak kaygı verici nodlar, $<8-10$ mm, bekleyici yaklaşımla izlenebilir.

Nüks eden DTK'li hastaların çoğunda hastalık yalnızca lenf nodlarında bulunur. Servikal bölge dışındaki metastazların en sık yerleri akciğer ve kemiktir ve bunlar toplamın 80% 'inden fazlasını oluşturur; çoğunluğu pulmoner metastazlardır.759 Karın içi ve retroperitoneal hastalık bilinen fakat nadir durumlardır. Deri metastazları muayene ile saptanabilir. Bu nedenle, servikal lenf nodlarında veya tiroid yatağında ultrasonla saptanan kanser yoksa, uzak hastalık taraması için başlangıç kesitsel görüntüleme akciğer ve kemik dışındaki bölgelere yöneltilmemelidir.

Tiroidektomi sonrası DTK'nin primer yönetiminde RAI'nin rolü nedir?

• ÖNERİ 32

A. ATA düşük riskli DTK hastalarında total tiroidektomi sonrası kalan doku ablasyonu rutin olarak

önerilmez.

(Güçlü öneri, yüksek kesinlikte kanıt)

B. Total tiroidektomi sonrası, ATA düşük-orta ve orta-yüksek nüks riski taşıyan DTK hastalarında RAI adjuvan tedavisi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

C. Total tiroidektomi sonrası, ATA yüksek riskli DTK hastalarında RAI adjuvan tedavisi rutin olarak önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

D. Başlangıçta uzak metastazlı DTK tanısı alan hastalarda, total tiroidektomi sonrası RAI tedavisi rutin olarak önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

RAI kullanımını ve tedavi hedeflerine ilişkin önerilerimiz Martinique kılavuzlarından uyarlanmıştır⁷⁶⁰ ve Tablo 10'da özetlenmiştir. Önemli tanımlar şunlardır:

Kalan doku ablasyonu. Tiroid yatağındaki rezidüel benign tiroid dokusunun ortadan kaldırılması, böylece tedavi izleminin kolaylaştırılması.

Adjuvan tedavi. Nüks riskini azaltmak amacıyla verilen ek RAI.

Bilinen hastalığın tedavisi. Bilinen rezidüel/metastatik hastalık alanlarının tedavisi.

Ameliyat sonrası RAI uygulaması, kalan doku ablasyonu, adjuvan tedavi veya bilinen rezidüel hastalığın tedavisi amacıyla kullanılabilir. RAI'nin uygun olup olmadığına karar verilirken çeşitli hasta ve tümöre özgü özellikler dikkate alınmalıdır. Bunlar arasında tiroid kanserinin histopatolojisi, eşlik eden komorbiditeler, serolojik biyobelirteçler ve metabolik işlev paneli, tedavi sonrası izolasyon önerilerinin ve takip değerlendirmesinin lojistik uygulanabilirliği ile hasta kaygıları ve tercihleri yer alır.

Görüntüleme ve moleküler genetik profil özellikleri, RAI'ye iyi yanıt veya tedavi direnci ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle RAS mutasyonları ve RET füzyonları taşıyan tümörlerde RAI tedavisine daha olumlu yanıt gözlenirken, BRAFV600E, TERT promotörü ve/veya TP53 mutasyonları taşıyan DTK'lerde direnç daha sık görülür.^{761–763} BRAFV600E ile birlikte TERT promotörü veya TP53 mutasyonlarının varlığı, 13II tutulumu kaybı ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.^{764,765} Bu bulgular, daha yüksek 13II dozları vermenin ötesinde, diferansiyasyonun yeniden kazandırılması tedavisi gibi, bkz. Öneri 74, RAI direncini aşmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesini teşvik etmiştir.⁷⁶⁶

ATA düşük risk. Özellikle cerrahi sonrası mükemmel yanıt kategorisine giren hastalarda, ATA düşük riskli tiroid kanserinde RAI'nin klinik yarar sağlamadığına ilişkin kanıt giderek artmaktadır. Çok merkezli geriye dönük bir çalışma, ATA düşük riskli DTK'li 1298 hastayı medyan 10,3 yıl izleyerek, genel ya da hastaliksız sağkalım açısından RAI tedavisinin yararı olmadığını göstermiştir.⁷⁶⁷ National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group da Evre I ve II DTK hastalarında RAI tedavisinin hastalığa özgü ve hastaliksız sağkalımı etkilemediğini bulmuştur.^{768,769} Bununla birlikte, bu kohortta hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin düşük görülme sıklığı nedeniyle, RAI'ye bağlı sonuçların gerçekten belirlenmesinin çalışmalar açısından sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Bu çalışmaların sonucunda 2015 ATA kılavuzları, Evre I ve II DTK'de RAI'nin rutin verilmemesi gerektiği sonucuna varmıştır. O tarihten sonra, düşük riskli DTK hastalarında RAI uygulamasını değerlendiren birkaç ileriye dönük çalışma yayımlanmıştır.

Randomize Faz III bir çalışma, ESTIMABL2, düşük riskli DTK'li 776 hastayı değerlendirmiştir; bu hastalara total tiroidektomi ve gerektiğinde profilaktik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır, pT1a N0 ve tümör odaklarının çap toplamı ≤ 10 mm, pT1b N0.770 Cerrahiden 2 ila 5 ay sonra, ultrasonla şüpheli lateral boyun lenf nodu saptanmaması koşuluyla, hastalar takip grubu, RAI yok, veya ablasyon grubu, rhTSH sonrası 1,1 GBq, olarak randomize edilmiştir. 730 hastanın analizinde, olaysız hasta oranı RAI verilmeyen grupta %95,6, RAI verilen grupta %95,9 bulunmuş ve aşağı olmama ölçütü sağlanmıştır. Bu Faz III çalışma, düşük riskli DTK hastalarında sistematik adjuvan ameliyat sonrası RAI uygulamasına kıyasla takip stratejisinin aşağı olmadığını göstermiştir.770 Bu çalışmaların potansiyel sınırlamalarından biri, takip süresinin görece kısa olmasıdır.

Ameliyat sonrası risk değerlendirmesine dayanarak düşük riskli hastalarda seçilmiş durumlarda RAI kullanılıyorsa, yan etki potansiyelini azaltmak için 1,1–1,85 GBq, 30–50 mCi, düşük doz 131I uygulanmalıdır. Bu sonuç, başka bir açık etiketli, randomize kontrollü faktöriyel çalışma olan HiLo ile de desteklenmiştir. Bu çalışmada 438 hasta eşit olarak iki gruba ayrılmış; biri düşük aktiviteli RAI, 1,1 GBq, diğeri yüksek aktiviteli RAI, 3,7 GBq, 100 mCi, almış ve medyan 6,5 yıl takip edilmiştir. Yazarlar, kümülatif nüks oranlarının düşük ve yüksek aktivite grupları arasında benzer olduğunu göstermiştir; 3 yılda sırasıyla %1,5 ve %2,1; 5 yılda %2,1 ve %2,7; 7 yılda %5,9 ve %7,3; HR 1,10 [GA 0,47–2,59]; p = 0,83.771 Bu sonuç, düşük riskli DTK hastalarında düşük doz RAI kullanımının, nüks riski açısından daha yüksek RAI dozuna göre aşağı olmadığını düşündürmektedir.763 ESTIMABL1 çalışmasının 5 yıllık takip sonuçlarında da benzer bulgular görülmüştür.764

ATA orta risk, düşük-orta ve yüksek-orta. RAI etkinliğini risk grubuna özgü olarak değerlendiren veriler sınırlı olsa da, ATA orta riskli DTK hastalarında RAI adjuvan tedavisi düşünülmelidir. 2015 ATA kılavuzlarında özetlenen veriler, bu hasta grubunda RAI'nin en büyük potansiyel yararının olumsuz tiroid kanseri histopatolojileri, santral boyun dışındaki metastatik nodlar dahil yaygın nodal hastalık, ameliyat sonrası Tg düzeyi ve ileri yaş hastalarda görülebileceğini düşündürmüştür.772 2025 kılavuzlarında bu kategori, orta kategorideki tüm ölçütler aynı nüks riskini öngörmediği için, düşük-orta ve yüksek-orta olarak ikiye ayrılmıştır, bkz. Şekil 2 ve Öneri 28. RAI uygulamasının potansiyel yararı bireysel hastada değerlendirilirken bu alt kategoriler dikkate alınmalıdır. RAI alan ve iyot tutan nüks/persistan hastalık riski daha yüksek olan hastalarda, geriye dönük çalışmalara göre, daha iyi sonuçlar beklenmektedir. SEER verilerinden elde edilen çok değişkenli düzeltilmiş analizler, uzun hücreli, diffüz sklerozan ve insüler varyant gibi daha agresif histolojilerde ameliyat sonrası RAI tedavisinin daha iyi genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir.773,774 SEER verileri ayrıca nod pozitif erişkin PTC hastalarında veya primer tümör >4 cm olduğunda ya da ekstratiroidal yayılım kanıtı bulunduğu pT3 nod negatif PTC'de RAI tedavisinin genel sağkalımı artırdığını düşündürmektedir.775 Bu çalışma, genel sağkalımın en yüksek <45 yaş hastalarda olduğunu ve RAI durumundan bağımsız olarak 6,8 yıllık medyan takip sonunda hastaların >%98'inin hayatta olduğunu göstermiştir. 65 yaş üzerindeki bireylerde sağkalım daha kötüdür; T3 nod-negatif veya nod-pozitif PTC'si olanlarda takip sonunda RAI alanların %73'ü, almayanların %69'u hayatta bulunmuştur775; bu yaşlı alt grupta tedavi edilenlerle edilmeyenler arasındaki %4'lük mutlak risk farkı istatistiksel olarak anlamlıdır. Lamartina ve arkadaşları, RAI'nin hastalık nüksüne etkisi konusunda çelişkili sonuçlar bildirmiştir; sistematik derlemede 11 randomize olmayan çalışma yarar gösterirken, 13 çalışma yarar göstermemiştir.776

Yakın tarihli çalışmalar, bu risk grubunda RAI verilmesini destekleyen kılavuz önerilerini doğrulamaktadır. Yakın tarihli bir NCDB analizinde, total tiroidektomi sonrası RAI alan veya almayan orta riskli DTK'li toplam 21.870 hasta incelenmiş ve ortalama 6 yıl izlenmiştir. Bunların 15.418'i, %70,5, RAI almış, 6452'si, %29,5, almamıştır. Demografik ve klinik faktörlere göre düzeltilmiş çok değişkenli lojistik regresyon modelinde, RAI tedavisi ölüm riskinde %29 azalma ile ilişkili bulunmuştur; hazard oranı 0,71 [GA 0,62–0,82; p < 0,001]. 45 yaş altındakilerde RAI kullanımı ölüm riskinde %36 azalma ile ilişkilidir; hazard oranı 0,64 [GA 0,45–0,92; p = 0,016]. Önceki literatürden farklı olarak bu çalışma, hem genç, <45 yaş, hem de yaşlı, >65 yaş, orta riskli DTK hastalarında RAI ile daha iyi genel sağkalım göstermiştir.⁷⁷⁵ Benzer şekilde Verburg ve arkadaşları, 11 geriye dönük kohort çalışmasını sistematik derlemede değerlendirmiş; bazıları T1a PTC'de bile RAI yararı gösterirken, bazıları yarar göstermemiştir. Yazarlar, aksi yönde sonuç verecek ileriye dönük randomize çalışmalar yapılmadıkça, primer tümör çapı 1 cm'yi aşan tüm orta riskli DTK hastalarında 131I uygulamasının düşünülmesi gerektiği sonucuna varmıştır.⁷⁷⁷

Bir başka kıyas noktası, ilk basamak RAI tedavisi için selumetinib ile rediferansiyasyon tedavisini inceleyen ileriye dönük randomize Adjuvant Selumetinib for Differentiated Thyroid cancer, Remission After RAI, ASTRA, çalışmasıdır. Bu çalışmada, rediferansiyasyon tedavisi uygulanmadan tedavi edilen hastaların %62'sinde 18 ay sonunda persistan veya nüks yapısal hastalık bulunmuştur; bu durum böyle bir tedavinin etkinliği konusunda kaygı yaratmıştır.⁷⁷⁸ Bununla birlikte, bu çalışma tek başına RAI etkinliğini değerlendirmek üzere tasarlanmamıştır. Son olarak Tian ve arkadaşları, RAI verilen 1349 hasta ile verilmeyen 138 hastayı geriye dönük olarak karşılaştırmış ve RAI almamanın yapısal ve biyokimyasal nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve RAI almayan grupta nüksüz sağkalımın daha kötü olduğunu göstermiştir.⁷⁷⁹ Orta riskli ya da özellikle düşük-orta veya yüksek-orta risk olarak sınıflandırılabilen hastalarda RAI'yi değerlendiren çalışma sayısı azdır; bu da güçlü öneri vermeyi sınırlar. Bu hasta grubunda, somatik genomik testi de içeren ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Olası sağkalım ve hastalısızlık yararları ile sınırlı yan etkiler dikkate alınarak, orta riskli hastalarda genel olarak 1,1–3,7 GBq, 30–100 mCi, 131I aktivitesiyle RAI adjuvan tedavisi düşünülmalıdır.

ATA yüksek risk. Önceki birçok çalışma, 2015 ATA kılavuzlarında önerildiği gibi, yüksek riskli hastalarda RAI'nin genel yararını ve gerekliliğini göstermiştir. SEER verileri, uzak metastazı olan PTC hastalarında, uzak metastazın >45 yaş, >2 cm tümör boyutu ve başlangıç tanısında metastatik lenf nodları ile birlikte bulunduğu durumlarda, ameliyat sonrası RAI tedavisinin daha iyi genel sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir.⁷⁸⁰ SEER verileri, uzak metastazı bulunan FTC hastalarında ameliyat sonrası RAI verilenlerin, RAI almayan benzerlerine göre iki kat genel sağkalıma sahip olduğunu göstermiştir.⁷⁷³ Bu nedenle öneri, ATA yüksek riskli DTK hastalarında ameliyat sonrası RAI verilmesi yönündedir. Bu hasta grubu için, dozimetri yoksa, önerilen 131I aktivitesi 3,7–5,55 GBq, 100–150 mCi, olmalıdır. Daha yüksek dozlar, özellikle 7,4 GBq, 200 mCi, üzeri için, yan etki riskini azaltmak amacıyla dozimetri önerilir. RAI, şüphe edilen mikroskopik rezidüel hastalığın başlangıç adjuvan tedavisi amacıyla veriliyorsa, bilinen uzak metastaz yokluğunda genellikle 5,55 GBq, 150 mCi, ye kadar aktiviteler önerilmektedir.

Bilinen uzak metastazı olan hastalar. Başlangıçta uzak metastazlı DTK tanısı alan hastalarda, total tiroidektomi sonrası RAI tedavisi rutin olarak önerilir. Bu kohortta tümör kontrolü sağlamak amacıyla en az 3,7 GBq, 100 mCi ve sıklıkla daha yüksek, 131I aktivitesi önerilir. Metastatik DTK hastalarında 131I dozunu seçmek için iki ana yaklaşım vardır: ampirik tedavi ve dozimetriye dayalı tedavi. İlk yaklaşımda en sık verilen aktiviteler 3,7 GBq, 100 mCi, 5,6 GBq, 150 mCi ve 7,4 GBq,

200 mCi, olup doz; hasta özellikleri, nükleer tıp hekiminin deneyimi ve hasta tercihlerine göre seçilir. Alternatif strateji, maksimum tolere edilen aktivite, MTA, veya lezyon dozimetrisi yöntemlerini kullanan dozimetri yaklaşımıdır.781 MTA dozimetrisinin amacı, daha yüksek toksisite riski ile ilişkili ampirik eşikleri aşmadan verilebilecek en yüksek dozu belirlemektir; bunlar kana 2 Gy veya daha fazla doz verilmesi ya da yaygın akciğer metastazı olanlarda 4,5 GBq veya 3,0 GBq tüm vücutta tutulan aktivite sınırlandırıcıdır. 5,55–7,4 GBq, 150–200 mCi, üzerindeki aktivitelerin rutin kullanımı MTA'yı aşabilir. Tuttle ve arkadaşları782, görünüşte normal böbrek fonksiyonlu hipotiroid 328 hastada, rutin klinik bakım kapsamında yapılan 535 dozimetri çalışmasını geriye dönük incelemiştir. 9,25 GBq, 250 mCi, uygulanmasının, <70 yaş hastaların %22'sinde ve ≥70 yaş hastaların %50'sinde MTA'yı aşacağını bulmuşlardır. MTA'nın 9,25 GBq'nin altına düşmesi ile ilişkili faktörler arasında dozimetri anında yaşın >45 olması, kadın cinsiyet, subtotal tiroidektomi ve 131I tutan yaygın bilateral pulmoner metastazlar yer almıştır. Sonuç olarak, ileri yaşta tiroid kanserli hastalarda ve 131I tutan yaygın bilateral akciğer metastazı olanlarda, böbrek fonksiyonu normal olsa bile, sabit doz RAI stratejilerine göre dozimetri eşliğinde RAI tedavisinin daha uygun olabileceğini önermişlerdir.782 Bu sonuçlar Kulkarni ve arkadaşları783 tarafından da desteklenmektedir.

Klubo-Gwiedzinska ve arkadaşları, dozimetri ile ampirik tedavinin tedavi etkinliği ve yan etkilerini karşılaştırmıştır.784 Bu geriye dönük çalışmada, yazarlar dozimetri grubunda daha düşük progresyon oranı ve daha yüksek remisyon oranı bulmuştur. Deandreis ve arkadaşları, 131I tutan metastatik DTK'li 352 hastayı geriye dönük olarak incelemiştir; hastalar, tek merkezde ya 3,7 GBq sabit ampirik aktivite ile, GR, n = 231, ya da tüm vücut/kan klirensi dozimetrisine dayalı 2,7–18,6 GBq kişiselleştirilmiş aktivite ile, n = 121, tedavi edilmiştir.778 Beş yıllık genel sağkalım açısından fark saptanmamış ve lezyon dozimetrisi olmadan yalnızca tüm vücut dozimetrisinin, 131I tutan uzak metastazlı DTK hastalarının yönetiminde sabit ampirik RAI aktivitesine göre genel sağkalım avantajı sağlamadığı sonucuna varılmıştır.778 Metastatik DTK'de ideal RAI dozunu değerlendirecek ileriye dönük klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar tamamlanana kadar önerilen aktivite 3,7–7,4 GBq, 100–200 mCi, olup, özellikle ileri yaş hastalarda ve/veya yaygın akciğer metastazı veya böbrek yetmezliği olanlarda, uygun olgularda dozimetri düşünülmelidir.

OTC tedavisinde radyoyot verilmeli midir?

• ÖNERİ 33

OTC'de sonuç verileri sınırlıdır; bu nedenle RAI kullanımıyla ilgili özel öneriler kesin değildir. Eğer RAI ampirik olarak verilmeyecekse, tanısal tüm vücut sintigrafisi ile iyot tutulumu değerlendirilmesi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt)

Çeşitli küçük geriye dönük çalışmalar, OTC'li hastalarda RAI tedavisinin etkisini değerlendirmiş ve tutarsız sonuçlar bildirmiştir. Uzak metastazlı 32 OTC hastasını içeren bir derlemede, RAI verilen 30 hastanın, %94, %53'ünde iyot tutulumu gösterilmiştir; çalışmada incelenen 8,3 yıl boyunca medyan RAI tedavi sayısı 4, aralık 1–10 doz, kümülatif medyan aktivite ise 34,1 GBq, 922 mCi, aralık 8,5–56,4 GBq, 230–1523 mCi, olarak bildirilmiştir.785 Biri 239 hastalı786, diğeri 2799 hastalı787 iki büyük çalışma, OTC hastalarında RAI'nin sağkalım üzerindeki etkisini karşılaştırdığında çelişkili sonuçlar vermiştir. Oluic ve arkadaşları, RAI'nin genel sağkalım veya hastalığa özgü sağkalım üzerinde etkisi olmadığını; tek değişkenli analizde hastaliksız sağkalım üzerinde etkisi olabileceğini, ancak çok değişkenli analizde bu etkinin kalmadığını bildirmiştir.786 Yang ve arkadaşları ise RAI'nin genel sağkalımı iyileştirdiğini, ancak hastalığa özgü sağkalımı

etkilemediğini bildirmiştir.787 NCDB’de OTC’li 1909 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların %60,9’una RAI verilmiş ve 5 ile 10 yıllık genel sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir.788

Buna karşılık aşağıda özetlenen üç geriye dönük çalışma, OTC’li hastalarda RAI yararı göstermemiştir. Elli yıllık takip verisi sunan tek merkezli bir incelemede, total tiroidektomi sonrası 48 OTC hastasının %41’i RAI almış, ancak bunun hastalısız sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir.625 OTC’li 172 hastayı içeren bir SEER veri tabanı incelemesinde, RAI tedavisi alan hastaların, %33, sağkalımı üzerinde RAI’nin etkisi olmadığı görülmüştür.789 OTC’li 89 hastayı içeren üçüncü çalışmada da RAI tedavisinin, bunu alan hastaların, %16, sağkalımı üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir. Aynı raporda, uzak metastazı olan tüm hastalara başlangıçta iyot WBS yapılmış; kemik metastazı olan 33 hastanın yalnızca 3’ünde, %9, ve akciğer metastazı olan 27 hastanın yalnızca 2’sinde, %7, tutulum saptanmıştır.790 Düşük-orta ve yüksek-orta veya yüksek riskli OTC hastalarında izlemde Tg düzeylerinin daha kullanışlı hale gelmesi, bireysel hastalarda RAI uygulanması için olası bir gerekçe oluşturabilir. Sonuç olarak, mevcut veriler RAI konusunda kesin bir öneri verilmesini engellemektedir; daha fazla araştırma gereklidir.

Hastalar RAI uygulaması için nasıl hazırlanmalıdır?

• ÖNERİ 34

A. RAI kalan doku ablasyonu veya adjuvan tedavisi planlanan DTK hastalarında, rhTSH ile hazırlık, tiroid hormonu kesilmesine göre tercih edilir.

(Güçlü öneri, yüksek kesinlikte kanıt)

B. Herhangi bir risk düzeyindeki DTK hastalarında, RAI uygulaması öncesinde tiroid hormonu kesilmesini engelleyebilecek belirgin komorbiditeler varsa, rhTSH ile hazırlık düşünülmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

C. RAI tedavisi veya tanısal test öncesinde tiroid hormonu kesilmesi planlanıyorsa, LT4 3–4 hafta kesilmelidir. LT4 4 hafta kesilecekse, ilk haftalarda LT4 yerine liotironin, LT3, verilmesi düşünülmelidir. Böyle durumlarda LT3 en az 2 hafta önceden kesilmelidir. Radyoizotop verilmeden önce TSH yükselmesinin derecesini değerlendirmek amacıyla serum TSH ölçülmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

D. RAI tedavisi veya tanısal test için hazırlıkta TSH >30 mIU/L hedeflenmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

E. Bilinen uzak metastazı olan hastalarda hazırlık için hem LT4 kesilmesi hem de rhTSH kullanılabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Erken gözlemsel araştırmalar, RAI ablasyonu/edavisi veya sintigrafi öncesinde TSH stimülasyonunun gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Başarılı RAI tutulumu için TSH’nin >30 mIU/L düzeyine ulaşması önerilir. TSH stimülasyonu ya tiroid hormonu kesilmesiyle ya da rhTSH ile sağlanabilir. Lee ve arkadaşları, DTK’li 291 hastayı üç gruba randomize ettikleri açık etiketli, tek merkezli bir çalışma bildirmiştir: a LT4’ün 4 hafta kesilmesi, n = 89; b LT4’ün 4 hafta kesilmesi ve ilk 2 haftada LT3 ile değiştirilmesi, n = 133; c rekombinant insan TSH, ilk rhTSH enjeksiyonundan radyoizotop verilene kadar birkaç gün LT4 kesilerek, n = 69.791 Tüm hastalara kalan doku ablasyonu için 1,1 GBq, 30 mCi, RAI verilmiş ve ablasyon öncesi 2 hafta düşük iyot diyeti önerilmiştir. Başlangıç özellikleri, ablasyon öncesi idrar iyot ölçümleri dahil, gruplar arasında

dengeliydi. Tüm hastalarda ablasyon öncesi TSH >30 bulunmuş ve ortalama değerler arasında anlamlı fark yoktu. Birincil sonuç olan 12. ayda başarılı kalan doku ablasyonu oranı gruplar arasında farklı değildi; %91,0–91,7 aralığında. Çift kör olarak uygulanan anketler, RAI ablasyonu hazırlık döneminde LT4 kesilen grup ile LT4 kesilip başlangıçta LT3 ile değiştirilen grup arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı fark olmadığını; ancak bu iki grupta da ablasyon öncesi yaşam kalitesinin rhTSH grubundan belirgin biçimde daha kötü olduğunu göstermiştir.⁷⁹¹ Dolayısıyla doğrudan LT4 kesilmesi veya ilk haftalarda LT3 ikamesiyle LT4 kesilmesi, benzer kısa dönem yaşam kalitesi ve hipotiroidi semptomlarıyla ilişkilidir; kalan doku ablasyon başarısı ise tüm hazırlık yöntemlerinde karşılaştırılabilir görünmektedir.

Uzun dönem sonuçlar açısından bakıldığında, tiroid hormonu kesilmesi sonrası ve RAI öncesi en uygun TSH düzeyi konusunda bazı belirsizlikler vardır. RAI verilmeden önce hangi belirli TSH düzeyinin kalan doku ablasyon başarısıyla daha fazla ilişkili olduğuna dair gözlemsel kanıtlar çelişkilidir.^{792,793} Fallahi ve arkadaşları, LT4 ve LT3 kesilmesini takiben RAI öncesi TSH düzeyinin >25 mIU/L olmasının, RAI aktivitesi, başlangıç serum Tg, LT4 üzerindeki TSH, hasta cinsiyeti, yaşı, histoloji, başlangıç RAI tutulumu ve cerrahinin kapsamı için düzeltme yapıldıktan sonra, başarılı kalan doku ablasyonu olasılığında anlamlı artışla ilişkili olduğunu bildirmiştir; OR 2,36 [GA 1,28–4,35]; p = 0,006.⁷⁹² Daha yakın tarihli bir geriye dönük çalışmada ise 689 hasta üç gruba ayrılmıştır; TSH <30, 30–70 ve ≥70 mIU/L; 6–8 aylık takipte RAI yanıtı değerlendirilmiştir. RAI öncesi TSH'nin 30–70 mIU/L olmasının, <30 mIU/L'ye göre daha yüksek tam yanıt oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁷⁹⁴ Ancak uzak metastazı olmayan ve ameliyat sonrası adjuvan RAI için yönlendirilen 1873 hastayı içeren başka bir geriye dönük çalışmada Vrachimis ve arkadaşları, RAI anındaki TSH düzeylerinin ablasyon başarısı, nüksüz sağkalım veya DTK'ye bağlı mortalite ile ilişkili olmadığını bildirmiştir.⁷⁹⁵ Bu son çalışmadaki hastaların çoğu, yaklaşık %80'i, düşük riskli olduğundan, bulgular diğer risk gruplarına genellenmemelidir.

rhTSH, şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi ve Health Canada tarafından, totale yakın ya da total tiroidektomi yapılmış ve uzak metastaz kanıtı olmayan DTK hastalarında RAI kalan doku ablasyonu hazırlığı için onaylanmıştır. Yardımcı kullanım amaçlı gözlemsel bir çalışmanın verileri, rhTSH'nin endojen TSH yükselmesi oluşturamayan hastalarda serum TSH'yi yükselttiğini ve belirgin tıbbi ya da psikiyatrik komorbiditeleri olanlarda hipotiroidiyle ilişkili komplikasyon riskini azalttığını düşündürmektedir.⁷⁹⁶ Bu nedenle, belirgin tıbbi, merkezi sinir sistemi veya solunum yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, ya da psikiyatrik hastalığı olan ve hipotiroidi durumunun ciddi komplikasyonlara yol açabileceği hastalarda rhTSH tercih edilen yaklaşımdır.⁷⁹⁶

Uzak metastaz kanıtı bulunmayan bu tür hastalarda adjuvan tedavi amacıyla RAI öncesi rhTSH ile hazırlık da, tiroid hormonu kesilmesine kıyasla benzer etkinlik ve daha az yan etki gösteren veriler nedeniyle, tercih edilen yöntemdir. Düşük ve orta riskli DTK hastalarında rhTSH ile tiroid hormonu kesilmesini karşılaştıran birçok randomize kontrollü çalışma, kalan doku ablasyonu sonuçlarını ölçmüş ve iki yöntem arasında fark olmadığını göstermiştir.⁷⁹⁷ Yedi klinik çalışmadaki 1535 hastayı kapsayan meta-analiz, kalan doku ablasyon başarısının rhTSH ile tiroid hormonu kesilmesi arasında anlamlı farklılık göstermediğini ileri sürmüştür; risk oranı 0,97 [GA 0,94–1,01].⁷⁹⁷ Birleşik analiz, ablasyon gününde yaşam kalitesinin rhTSH grubunda daha iyi olduğunu, ancak 3 ay sonra gruplar arasında fark kalmadığını göstermiştir.⁷⁹⁷ Yukarıda sözü edilen altı randomize kontrollü çalışmayı içeren başka bir meta-analiz de, kalan doku ablasyon başarısının rhTSH ile hazırlananlar ile tiroid hormonu kesilenler arasında farklı olmadığını göstermiştir.⁷⁹⁸ Tiroid

hormonu kesilen hastalarda, hipotiroidi semptomlarına bağlanan daha kötü sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi sonuçları bildirilmiştir.798–800

Uzak metastazlı DTK hastalarında rhTSH ile tiroid hormonu kesilmesini karşılaştıran ileriye dönük veri yoktur. Bununla birlikte, akciğer ve/veya kemiklere iyot tutan metastatik hastalığı olan 175 hastanın geriye dönük analizinde, tüm RAI tedavileri için yalnızca rhTSH ile hazırlananlar, tüm tedaviler için tiroid hormonu kesilenler veya ilk tedavi için tiroid hormonu kesilip sonraki tedavilerde rhTSH kullanılanlar arasında, ortalama 5,5 yıllık takip sonunda, genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır.801 Bu çalışmada tüm hastalarda tüm vücut ve kan dozimetri çalışmaları yapılmıştır; bu nedenle sonuçlar sabit doz RAI'ye genellenmemelidir. Çalışmadaki önemli grup farkları arasında alınan kümülatif RAI aktivitelerindeki farklar ve tiroid hormonu kesilen gruplarda daha uzun takip bulunmakta olup, bunlar bulguları etkilemiş olabilir.801 Yazarlar çok değişkenli analizde genel sağkalım öngördürücülerini değerlendirmiş ve tirotropin stimülasyon yönteminin anlamlı olmadığını bildirmiş olsa da, model tüm değişkenleri içermemiştir. Uzak metastatik hastalığı olan 56 hastada, RAI öncesi rhTSH veya tiroid hormonu kesilmesiyle hazırlık sonrası tedavi yanıtlarını RECIST 1.1 ölçütlerine göre karşılaştıran iki merkezli geriye dönük analizde de, yaklaşık 6 yıllık ortalama takip sonunda gruplar arasında fark saptanmamıştır.802 Ancak dozimetri kullanımı ve ortalama kümülatif RAI aktivitesi gibi önemli başlangıç farkları vardı. Kserostomi, lökopeni veya trombositopeni oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Toplam mortalite rhTSH grubunda %20, 3/15, tiroid hormonu kesilen grupta %7,3, 3/41; p = 0,188, olarak bulunmuştur802; ancak çalışma bu önemli sonuç için farkları değerlendirecek kadar büyük olmayabilir. Bulgular sabit doz RAI rejimlerine kolayca genellenemez; çünkü rhTSH grubunun %80'i, tiroid hormonu kesilen grubun ise %46'sı dozimetriye dayalı RAI tedavisi almıştır. Yüksek riskli DTK hastalarında klinik uygulamayı yönlendirmek için, RAI öncesi rhTSH ile tiroid hormonu kesilmesini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

rhTSH'nin tercih edilen hazırlık yöntemi olduğu bir başka durum, daha önce kafa travması/cerrahisi/radyoterapisi nedeniyle hipofiz fonksiyonu sınırlı olan hastalar ve obez hastalardır. Bu durumlarda tiroid hormonu kesilmesine rağmen TSH yükselmesi yetersiz kalabilir. Salgılayan metastatik DTK ve büyük tiroid kalıntılarının da hormon kesilmesine yetersiz TSH yanıtına yol açabileceği dikkate alınmalı; bu nadir olasılık dışlanmalıdır.

RAI öncesinde düşük iyot diyeti önerilmeli midir?

• ÖNERİ 35

RAI kalan doku ablasyonu veya tedavisi uygulanacak hastalarda yaklaşık 1–2 hafta süreyle düşük iyot diyeti kullanılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

RAI'nin herhangi bir kullanımında düşük iyot diyetinin etkinliğe etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır; bu nedenle önerinin gücü sınırlıdır. Düşük iyot diyeti genel olarak günlük iyot alımının <50 mcg/gün ile sınırlandırılması olarak tanımlanır. RAI verilmeden önceki değerlendirme, hastanın düşük iyot diyetine uyduğunu doğrulamak ve RAI görüntüleme/tedavisi için en uygun zamanı belirlemek amacıyla, diğer bilinen yüksek doz iyot kaynaklarını, örneğin son 3 ayda intravenöz kontrast kullanımı veya amiodaron, dışlayan bir dizi soruyu içermelidir. Uzun dönem iyot durumunu belirlemede idrar iyotu kullanılmamalıdır; ancak son birkaç gündeki iyot alımının göstergesi olarak, hastanın düşük iyot diyetine uyumunu doğrulamak veya amiodaron ya da IV kontrastın temizlenmesini göstermek için kullanılabilir.

Bununla birlikte düşük iyot diyetinin kalan doku ablasyonu sonucuna gerçek etkisi konusunda çözülmemiş sorular vardır⁸⁰³ ve en iyi mevcut kanıt büyük ölçüde tarihsel kontrollerle yapılan geriye dönük analizlerle sınırlıdır.^{804,805} 120 hastayı içeren bir çalışmada, 4 günlük düşük iyot diyeti, buna ek olarak 1 hafta deniz ürünü kısıtlaması, normal diyete kıyasla daha yüksek başarılı kalan doku ablasyonu oranı ile ilişkili bulunmuştur; sonuç, boyunda aktivite olmaması ve stimüle Tg <2 ng/mL olarak tanımlanmıştır.⁸⁰⁴ Daha katı bir düşük iyot diyetiyle, tuz/vitamin/deniz ürünü kısıtlaması içeren daha az katı bir diyetin 10–14 gün süreyle karşılaştırıldığı 94 hastalık bir çalışmada ise, görsel olarak negatif WBS ile tanımlanan başarılı ablasyon oranı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.⁸⁰⁵ Terapötik RAI uygulamasından önce düşük iyot diyetinin ideal katılığı ve süresi, eğer gerekli ise, bilinmemektedir. 46 hastayı içeren randomize kontrollü bir çalışmada, RAI sintigrafisi öncesi 2 hafta ile 3 hafta düşük iyot diyeti uygulayan hastalarda, tutulum artışı ve idrar iyot atılımındaki azalma arasında anlamlı fark saptanmamıştır⁸⁰⁶; bu da diyeti 2 haftanın ötesine uzatmanın pek gerekmediğini düşündürmektedir. Düşük iyot diyeti özel olarak önerilmemiş hastalarda, idrar iyot atılımı ile başarılı tiroid ablasyonu oranı arasında ilişki bulunmadığı da bildirilmiştir⁸⁰⁷; ancak bu çalışmada özel düşük iyot diyeti karşılaştırma grubu olmadığından, bulguların genellenebilirliği sınırlı olabilir. Dikkat çekici olarak, yüksek idrar iyotu ve aşırı iyot alımı, kalan doku ablasyonu başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir.⁸⁰⁸ Daha yeni çalışmalar, düşük iyot diyetinin en uygun süresi olarak 1–2 haftayı desteklemektedir.^{809–811}

Düşük iyot diyeti zahmetli veya tatsız olabilse de, ciddi yan etkiler nispeten seyrek⁸⁰³; olası yaşamı tehdit eden hiponatremi olguları, en sık şu hastalarda bildirilmiştir: i ileri yaşta olan ve tiroid hormonu kesilenler, ii metastatik hastalığı olanlar, iii eş zamanlı tiyazid diüretik kullananlar ve iv düşük iyot diyetini bir haftadan daha uzun sürdürenler.⁸¹² Düşük iyot diyeti sırasında iyotsuz tuzun da kısıtlanmaması önemlidir; çünkü özellikle tiroid hormonu kesilen hastalarda bu durum hiponatremi ile ilişkili olabilir.

Tanısal radyoiyot WBS ne zaman ve nasıl yapılmalıdır?

• ÖNERİ 36

RAI tedavisi uygulanacak hastalarda, tedavi planlamasını yönlendirmeye yardımcı olmak amacıyla, terapötik, ablatif, adjuvan veya tedavi amaçlı, uygulamadan önce ameliyat sonrası tanısal ¹²³I veya düşük doz ¹³¹I WBS düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

RAI, DTK'li hastalarda hem görüntüleme hem tedavi sağlayan theranostic bir ajandır. RAI ile görüntüleme, ¹²³I veya düşük doz ¹³¹I WBS kullanılarak yapılır. ¹²⁴I pozitron emisyon tomografisi gibi diğer yöntemler araştırma amaçlı kullanılmaktadır. ¹²³I ile WBS için çeşitli yöntemler önerilmiş ve uygulanmıştır. Birçok durumda, daha düşük radyasyon dozu ve sonraki terapötik doza ait tutulumu azaltabileceği düşünülen stunning konusunda daha az kaygı nedeniyle ¹²³I tercih edilebilir.⁸¹³ Bununla birlikte bu kavram tartışmalıdır ve muhtemelen tanısal ¹³¹I dozunun tiroid dokusunda yarattığı hasarla ilişkilidir.^{814,815} Bazı durumlarda ise daha düşük maliyet nedeniyle ¹³¹I tercih edilebilir. Pratikte her iki seçenek de makul kabul edilmektedir⁸¹⁶; ancak mümkünse ¹²³I tercih edilebilir.⁸¹⁷ Yapıldığında tanısal WBS, RAI tedavisine benzer hasta hazırlığı sonrasında uygulanmalıdır.⁸¹⁸ Bu sintigrafilerin teknik çekim parametreleri, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging uygulama kılavuzlarında özetlenmiştir.⁸⁰⁹ Tanısal WBS, ya izlem amacıyla ya da RAI tedavi protokollerinin bir parçası olarak yapılabilir.

WBS'nin yaygın endikasyonlarından biri, izleyen RAI tedavisini yönlendirmektir. Genel olarak WBS, tüm vücut görüntülerini ve tiroid yatağındaki tutulum ölçümünü içerir. Bu sintigrafiler; i tiroid yatağında kalan aktivite ve ii bölgesel veya uzak metastatik hastalık varlığı hakkında yararlı bilgi sağlayabilir. Bu bilgiler daha sonra diğer bölümlerde ayrıntılandırılan standart klinik ve laboratuvar parametreleriyle birlikte tedavi dozunu belirlemede kullanılabilir. Tedavi öncesi tanısal WBS'nin değeri, tanısal WBS'nin RAI tedavisi sırasında yönetim değişikliğine yol açabileceğini gösteren önceki çalışmalarla belgelenmiştir.819–822 Örneğin Van Nostrand ve arkadaşları, 355 hastalık bir kohortta, %29'unda tedavi öncesi yönetimi değiştirecek WBS bulguları saptamıştır.823 Tek merkezli bir çalışmada Chen ve arkadaşları, tedavi öncesi 123I sintigrafisinin 122 hastanın 31'inde, %25, kritik bilgi sağladığını göstermiştir.824 Daha yakın zamanda Song ve arkadaşları, geriye dönük incelemede, tedavi öncesi sintigrafinin seçilen RAI aktivitesini olguların %49'unda değiştirdiğini bulmuştur.825 Yüksek doz aktivitelerin düşünüldüğü durumlarda tedavi öncesi görüntüleme özellikle önemlidir. Bunun nedeni, 7,4 GBq, 200 mCi, gibi daha yüksek aktivitelerin bazı hastalarda, örneğin yaşlılar ve böbrek işlev bozukluğu olanlarda, güvenli MTA sınırlarını aşabilmesidir.782 Bu yüksek dozlarda, güvenli MTA'nın daha iyi belirlenmesi için, kan temelli dozimetri ile birlikte tedavi öncesi görüntüleme güçlü biçimde önerilir.

Genel olarak tedavi öncesi WBS kullanımının sağlayabileceği yönetim değişiklikleri şunları içerir: i >%15 tutulum gösteren çok büyük tiroid kalıntılarının saptanması; bu durum ek cerrahi gerektirebilir, ii önemsiz tiroid kalıntısının saptanması; bu bulgu Tg <1 ng/mL ile birlikteyse RAI gereksinimini ortadan kaldırabilir veya doz azaltımına yol açabilir ve iii klinik olarak beklenmeyen nodal veya uzak metastatik hastalığın saptanması. Bu bulgular, RAI tedavisine karar verilmesini etkileyebilir ve seçilen aktivitenin değiştirilmesine neden olabilir.

Tedavi sonrası WBS yapılmalı mıdır?

• ÖNERİ 37

RAI tedavisi sonrasında tedavi sonrası sintigrafiler yapılmalıdır.
(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

Terapötik 131I verildiğinde, genellikle tedavi sonrası WBS alınmalıdır; çünkü bu inceleme dokuların iyot duyarlılığı ile rezidüel veya metastatik hastalığın varlığı ya da yokluğu hakkında kritik prognostik bilgi sağlar. Bu görüntüleme, tedavi amacıyla verilmiş olan RAI dozunu kullanır; ek radyofarmasötik verilmez. Tedavi sonrası görüntüleme, genellikle tedaviden 2–10 gün sonra, serum Tg negatif olan hastalarda bile hastalık bölgelerini ortaya koyabilir.826 Örneğin Park ve arkadaşları, ameliyat sonrası 824 hastalık bir kohortta, serum Tg ölçümleri negatif olmasına rağmen 52 hastada, %6,3, tedavi sonrası sintigrafide fonksiyon gösteren metastazlar bulunduğunu bildirmiştir.827 Tedavi sırasında, tedavi öncesi tanısal sintigrafiye göre daha yüksek 131I aktiviteleri verildiğinden, tedavi sonrası sintigrafide ek hastalık bölgeleri saptanabilir. Fatourehci ve arkadaşları, 117 tedavi sonrası sintigrafinin %13'ünde, tedavi öncesi sintigrafide görülmeyen anormal tutulum bulunduğunu ve %9'unda gözlenen farklı biyodağılıma bağlı yönetim değişikliği yapıldığını göstermiştir.828 Bu nedenle RAI tedavisinden sonra tedavi sonrası sintigrafi yapılmalıdır.

WBS ile birlikte SPECT/BT yapılmalı mıdır?

• ÖNERİ 38

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi ile bilgisayarlı tomografi, SPECT/BT, mevcutsa tanısal

veya tedavi sonrası WBS ile birlikte yapılabilir.
(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

SPECT/BT, radyoaktif madde tutulum alanlarının daha hassas lokalizasyonunu sağlar. Bunun nedeni, radyoaktivite dağılımının tomografik haritasının BT haritası üzerine hassas biçimde bindirilebilmesi ve böylece yalnızca planar görüntülemeye göre daha doğru yer tayininin yapılabilmesidir. Birçok durumda SPECT/BT'nin sağladığı daha doğru görüntüleme, benign ve malign RAI tutulum odaklarının ayırt edilmesini mümkün kılar. Örneğin Tharp ve arkadaşları, SPECT/BT'nin 71 hastanın 41'inde, %57, bölgesel veya uzak metastatik hastalığın lokalizasyonunu tanımlayarak veya benign varyantları ayırt ederek, tek başına planar görüntülemeye göre ek tanısal değer sağladığını bulmuştur.^{829–831} Benzer bulgular, sistematik derlemeler dahil birçok çalışmada yinelenmiştir.^{819,832–836} SPECT/BT tanısal bilgi sağlamada daha doğru olmakla birlikte, tüm merkezlerde bulunmayabilir ve görüntüleme süresi ile maliyeti hafifçe artırır. Yine de mevcutsa, sağladığı ek bilgi nedeniyle düşünülmelidir.

Hastalar radyasyon güvenliği konusunda nasıl bilgilendirilmelidir?

• ÖNERİ 39

Hastalara, tedavinin yapıldığı ülkedeki kılavuzlarla uyumlu şekilde, örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde Nuclear Regulatory Commission rehberleri, RAI hazırlığı başlamadan önce ailelerine ve topluma maruziyeti en aza indirmek amacıyla sözlü ve yazılı talimat verilmelidir. (İyi Uygulama Bildirimi)

RAI uygulaması genellikle ayaktan tedavi şeklinde yapılır. Bu bağlamda, hastaların ailelerine ve topluma radyasyon maruziyetini en aza indirmek için doğru bilgi verilmesi zorunludur. Örneğin ABD'de RAI tedavisi sonrası taburculuk, U.S. Nuclear Regulatory Commission tarafından düzenlenmektedir; bu, Code of Federal Regulations Title 10, Part 35, Section 35.75'te belirtilmiştir. DTC nedeniyle RAI alan tüm hastalar bu düzenlemelere tabidir. Bu gerekliliklerin ötesinde, radyasyon güvenliği ilkeleri ALARA, yani mümkün olduğunca düşük, prensibine dayanır. Bu konu ATA837, Nuclear Regulatory Commission⁸³⁸, SNMMI⁸³⁹, National Council on Radiation Protection and Measurements⁸⁴⁰ ve International Commission on Radiological Protection⁸⁴¹ tarafından kapsamlı biçimde ele alınmıştır. ¹³¹I hem gama hem beta radyasyonu yaydığından, vücut sınırları yoluyla radyasyon maruziyeti ve kontaminasyon potansiyeli vardır. Hastanın başkalarını korumak için ne kadar süre önlem alması gerektiğini hesaplamak için modeller kullanılabilir. Hangi modelin maruziyeti en doğru öngördüğü konusunda bazı tartışmalar vardır.⁸⁴² Genel olarak başlıca parametreler biyolojik yarı ömür, hastalığın yaygınlığı ve ¹³¹I tutulumu ile belirlenir, maruziyet süresi, kaynaktan uzaklık ve korumadır. Sıklıkla kullanılan temel varsayımlardan biri, hastadan <1 m mesafede geçirilen sürenin, occupancy factor, <0,25 olmasıdır. Son veriler, daha geleneksel modellerin vücut sınırları veya atıklardan kaynaklanan radyasyon kontaminasyonunu olduğundan fazla tahmin ettiğini göstermektedir.⁸⁴³ Önlemlerin süresi, uygun model kullanılarak yapılan hesaplamalara göre belirlenmelidir. Emzirme ve laktasyon tedaviden önce sonlandırılmalıdır, bkz. Öneri 43. Genel olarak hastanın eve taburcu edilmesi tercih edilir; otelde kalması önerilmez. Bu talimatlar hastalara yazılı olarak verilmelidir ve tıbbi kayıtlara geçirilmelidir. Bu talimatlara ve düzenlemelere uyulursa, RAI alan hastaların ailelerine, arkadaşlarına, topluma ve sağlık personeline radyasyon maruziyeti minimum olur.

RAI'nin tükürük bezleri ve lakrimal kanallar üzerindeki yan etki riskleri hakkında hastalara nasıl danışmanlık verilir ve bu riskler nasıl azaltılır?

• ÖNERİ 40

A. Hastalara, RAI tedavisinin akut ve kronik tükürük bezi morbiditesi, lakrimal kanal darlığı ve olası ikincil malignite riski ile ilişkili olabileceği anlatılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. RAI sonrası tükürük bezi yan etkilerinin önlenmesi için hidrasyon dahil genel önlemler önerilir.⁸⁴⁴

(İyi Uygulama Bildirimi)

C. Kserostomisi olan hastalar diş çürüğü açısından artmış risk taşıyor ve koruyucu stratejileri diş hekimleriyle görüşmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

D. Sıklıkla aşırı göz yaşarması, epifora, ile ortaya çıkan ancak enfeksiyona da yatkınlık oluşturan nazolakrimal akım tıkanıklığında cerrahi düzeltme düşünülmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Tükürük bezi epiteli Na/I simporterini, NIS, eksprese eder. Bu nedenle RAI tedavisi sonrasında tükürük bezi yan etkilerinin sık görülmesi şaşırtıcı değildir; hem akut hem kronik toksisite tanımlanmıştır. Bu yüzden tedavi öncesinde hastalara, RAI uygulamasını izleyen haftalarda tükürük bezi şişliği, tükürük bezi ağrısı ve ağız kuruluğu gibi belirtilerle belirgin morbidite gelişebileceği anlatılmalıdır. Daha nadiren, sekeller kronikleşebilir ve ciddi ağız kuruluğu, diş çürüğünde artış ve tat almanın bozulması ile ilişkilidir.

Grewal ve arkadaşları, RAI ablasyonunu izleyen ilk yılda, 262 hastalık bir kohortta, %66 kadın, %93 PTC; tek oral uygulama, medyan 5,21 GBq, 141 mCi, akut tükürük bezi yan etkilerinin %39 oranında görüldüğünü bildirmiştir.⁸⁴⁴ Bu olumsuz etkilerin çoğunda iyileşme olmuştur; medyan 7 yıllık takip sonunda kalıcı yan etkiler kohortun %5'inden azında görülmüştür. Bu grupta doz-yanıt ilişkisi saptanmıştır. Verilen RAI aktivitesi ile tükürük bezi şişliği gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı doz-yanıt ilişkisi bulunmuştur, $p = 0,001$; lojistik doz-yanıt eğrisi; ancak ağız kuruluğu, $p = 0,63$, tat değişikliği, $p = 0,27$, veya tükürük bezi ağrısı, $p = 0,152$, ile böyle bir ilişki gösterilmemiştir. 1,1 GBq, 30 mCi, alan hastaların %14'ünde tükürük bezi yan etkileri gelişirken, 2,8 GBq, 75 mCi, aktivite alanların %40'ında semptom görülmüştür; $p = 0,046$. Tiroid hormonu kesilerek hazırlanan hastalar, rhTSH ile hazırlananlara göre daha yüksek 131I aktivitesi almış olsa da, tiroid hormonu kesilmesi tükürük bezi şişliği oranının daha düşük olmasıyla ilişkili bulunmuştur; %10'a karşı %20; $p = 0,017$. RAI hazırlık tipine göre ağız kuruluğu, tat değişikliği veya tükürük bezi ağrısı gelişimi açısından fark bulunmamıştır.⁸³⁸

Bazı merkezler RAI sonrası tükürük akışını artırmak için ekşi pastil kullanımını önermektedir; ancak bazı gruplar bunun zararlı olabileceğini düşünmektedir⁸⁴⁵ ve C vitamini tabletleri ile tükürük bezine ulaşan radyasyon dozunda azalma olduğuna dair kanıt yoktur.⁸⁴⁶ Bu nedenle RAI sonrası tükürük akışını artırmak için ekşi şekerlerin rolü belirsizdir. Yakın tarihli bir çalışmada, parasempatomimetik bir ilaç olan betanekolün, tiroid ablasyonu sonrası akut kserostomi ve siyaladenit semptomlarını azaltmada umut verici olduğu bildirilmiştir.⁸⁴⁷ Bu ilaç, baş-boyun bölgesine dıştan radyasyon sonrası gelişen kserostomi ve siyaladenitin önlenmesinde de umut vadetmiştir.⁸⁴⁸ Tükürük bezi ağrısı ve şişliği, radyasyona bağlı siyaladenit, için çoğu hasta nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara iyi yanıt verir; ancak şiddetli semptomlarda bazen kısa süreli steroid gerekir.

Kümülatif doza bağlı erken ve geç komplikasyonlar, örneğin tükürük bezi hasarı, diş çürüğü,⁸⁴⁹ nazolakrimal kanal tıkanıklığı,⁸⁵⁰ ikincil maligniteler^{851–855} ve nadiren uzun süreli disfaji⁸⁵⁶, gelişme olasılığı vardır. Bu nedenle RAI tedavisinin ve tekrarlanan kullanımının yararlarının potansiyel risklerinden ağır bastığından emin olunması önemlidir. Muhtemelen tamamen güvenli kabul edilebilecek bir RAI aktivitesi yoktur; benzer şekilde seçilmiş durumlarda kullanılamayacak belirli bir maksimum kümülatif doz da yoktur. Genel olarak tek seferlik ve toplam aktiviteler arttıkça yan etki riski artar.

Akut geçici tat kaybı veya tat değişikliği ve siyaladenit için, tükürük bezlerini korumaya yönelik önerilen önlemler arasında hidrasyon, ekşi şekerler, amifostin ve kolinerjik ajanlar yer almıştır⁸⁵⁷; ancak bu yöntemlerin lehine veya aleyhine öneri yapmaya yeterli kanıt yoktur. Bir çalışma, RAI tedavisinden sonraki ilk bir saat içinde verilen ekşi şekerlerin, kullanıma tedaviden 24 saat sonra başlanmasına kıyasla, tükürük bezi hasarını artırabileceğini düşündürmüştür.⁸⁴⁵ Başka bir çalışma, 123I uygulamasından sonraki 20 dakika içinde limon dilimi kullanımının tükürük bezlerinde emilen radyasyon dozunu artırdığını göstermiştir.⁸⁵⁸ Öte yandan, başka çalışmalar limon suyunun erken kullanımının ve çoklu dozlarının parotis bezlerine ulaşan radyasyon maruziyetini geçici olarak azalttığını bildirmiştir.^{859,860} Bu nedenle tükürük bezlerini korumak amacıyla sialogog kullanımının tam rolü ve ayrıntıları belirsizliğini korumaktadır. Ağrılı siyaladeniti olan hastalar, buzun lokal uygulanmasıyla rahatlayabilir. Kserostomi ve diş çürüğü gibi kronik tükürük bezi komplikasyonlarında, kolinerjik ajanlar tükürük akışını artırabilir.⁸⁵⁷ Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen radyoiod ilişkili siyaladenitli hastalarda girişimsel sialendoskopinin etkili olduğu çeşitli küçük çalışmalarla gösterilmiştir.^{861–863}

Hastalar, RAI tedavisi sonrası ikinci primer malignite riski konusunda nasıl bilgilendirilmelidir?

• ÖNERİ 41

Hastalara, DTK için RAI tedavisi sonrasında ikinci primer malignite riskleri anlatılmalıdır. RAI'ye atfedilebilir mutlak risk artışı küçük görünmektedir ve ikinci primer malignite için ek taramayı gerektirmez.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Uzun dönem takip çalışmaları, RAI sonrası DTK'den sağ kalanlarda ikinci primer malignite riskinin, örneğin meme, kolorektal, böbrek, tükürük bezi kanserleri ve lösemi, düşük olduğunu bildirmektedir.^{851,852,864–866} RAI sonrasında ortaya çıkan ek ikinci primer malignite riski düşük görünmektedir⁸⁶⁴ ve artmış kanser taramasını haklı çıkarmaz. Bir meta-analiz, RAI alan ve almayan DTK hastalarını karşılaştırdığında RR'yi 0,98 bulmuş; akut miyeloid lösemi insidansında artış, multipl miyelom insidansında azalma ve solid tümör riskinde değişiklik olmadığını bildirmiştir.⁸⁶⁷ İki büyük çok merkezli çalışmanın meta-analizi, ikinci primer malignite riskinin RAI almayan DTK hastalarına göre anlamlı biçimde arttığını göstermiştir; RR 1,19 [GA 1,04–1,36]; $p < 0,010$; ancak RAI'ye atfedilebilir mutlak risk artışı küçüktür.⁸⁵³ Lösemi riski, RAI ile tedavi edilen DTK hastalarında artmıştır; RR 2,5 [GA 1,13–5,53]; $p < 0,024$.⁸⁵³ SEER kaydından yapılan bir çalışma, RAI ile tedavi edilen hastalarda kronik ve akut miyeloid lösemi riskinde küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir.⁸⁶⁸ Lösemiye ait ek risk, <45 yaş hastalarda daha yüksektir; standartlaştırılmış insidans oranı, SIR, <45 yaş için 5,32 [GA 2,75–9,30], daha yaşlı bireylerde ise 2,26 [GA 1,43–3,39].⁸⁶⁹ 30 yaş altı erişkin ve çocukları kapsayan toplum temelli bir çalışma, 3,7 GBq, 100 mCi, veya üzeri RAI sonrası solid tümör insidansında artış göstermiştir.⁸⁷⁰ İkinci primer malignite riski verilen 131I aktivitesiyle ilişkili görünmektedir⁸⁵²; 10.000 kişi-yıl

takipte GBq başına 14,4 solid kanser ve 0,8 lösemi ek mutlak risk bildirilmiştir; 1 GBq = 27 mCi. Pasqual ve arkadaşları, çocukluk veya genç erişkinlik döneminde tanı alan DTK için verilen RAI tedavisinin hem lösemi hem de çeşitli solid tümörlerin artmış riskiyle ilişkili olduğunu öne sürmüştür.866 Teng ve arkadaşları ile Seo ve arkadaşlarının çalışmaları da 5,5 GBq, 150 mCi, üzeri dozlarda artmış lösemi riski bildirmiştir.871 Ayrıca DTK'li kadınlarda meme kanseri riskinin artmış olduğu görünmektedir; ancak bunun RAI'ye mi yoksa başka faktörlere mi bağlı olduğu belirsizdir.851,855,872,873 Reinecke ve arkadaşları, sistematik derlemede, RAI alan DTK hastalarında ikinci primer malignite riskinin, RAI almayanlara göre, 1,14–1,84 arasında değiştiğini bildirmiş; ancak kanıt kalitesini çok düşük olarak değerlendirmiştir.864 İkinci hematolojik malignite riski daha yüksektir, 1,30–2,50 aralığında, ve kanıt kalitesi düşük kabul edilmiştir.864 Genel olarak, çok sayıda hastayı içeren çalışmalardan elde edilen kanıtlar, RAI sonrası doza bağlı küçük bir ikinci primer malignite artışı olduğunu düşündürmektedir. Hangi hasta alt gruplarının bu açıdan daha yüksek ya da daha düşük risk taşıdığını belirlemek ve risk değerlendirmesini daha bireysel hale getirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle uzun süreli tiroid hormonu kesilmesinden sonra laksatif kullanımı bağırsak radyasyonunu azaltabilir; güçlü oral hidrasyon ise mesane ve gonad maruziyetini azaltır.809,839,874

RAI tedavisi alan hastalara başka hangi testler yapılmalıdır?

• ÖNERİ 42

Terapötik RAI verilen hastalarda başlangıçta tam kan sayımı ve böbrek fonksiyon değerlendirmesi yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Yayımlanmış veriler, uygulanan aktiviteler kemik iliğine 200 cGy'nin altında kaldığında, lökosit ve trombosit sayılarında yalnızca minimal ve geçici etkiler görüldüğünü göstermektedir.875 RAI sonrası kan sayımında geçici anormallikler oluşabilir⁸⁷⁰; ancak bunlar genellikle başlangıç düzeyine döner. Birden fazla RAI tedavisi alan bazı hastalarda lökosit ve/veya trombositlerde kalıcı hafif düşüşler görülebilir. Kemik iliğine ulaşan radyasyon çeşitli faktörlerden etkilenir; bunlardan biri de böbrek fonksiyonudur. Böbrekler iyodun vücuttan atılmasının başlıca yoludur ve tiroidektomi yapılmamış bireylerde yapılan fizyolojik radyoizotop araştırmaları, böbrek yetmezliğinin RAI atılımını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir.871 Belirgin böbrek yetmezliği olan hastalarda dozimetriye dayalı tedavi düşünülmelidir. Üreme çağındaki kadınlarda, RAI verilmeden önce gebelik testi negatif olmalıdır, bkz. Öneri 43.

Hastalar RAI tedavisi, gebelik, emzirme ve gonadal işlev konusunda nasıl bilgilendirilmelidir?

• ÖNERİ 43

A. RAI tedavisi alacak üreme çağındaki kadın hastalarda, RAI verilmeden önce gebelik taraması negatif olmalı ve tedavi sonrasında en az 6 ay gebelikten kaçınılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. RAI emziren kadın hastalara verilmemelidir. Klinik duruma bağlı olarak, laktasyon dönemindeki kadınlarda emzirme veya süt sağımı en az 3 ay önce kesilene kadar RAI tedavisi ertelenmelidir. Yakın zamanda emzirmiş kadınlarda, tedavinin ertelenmesini gerektirebilecek meme tutulumunu saptamak amacıyla tanısal ¹²³I sintigrafisi yapılabilir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

C. Kümülatif radyoaktif aktivitesi >14,8 GBq, 400 mCi, alacak erkek hastalara infertilite açısından olası riskler anlatılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

D. RAI alacak kadın hastalara, bu tedavinin gelecekteki fertilitiyi etkilediğinin gösterilmediği anlatılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Kadın hastalarda RAI tedavisinden önce gebelik testi yapılmalıdır. 131I ile tedavi, gelişmekte olan embriyo ve fetusa doğrudan radyasyon etkisi ile yaklaşık 12. gebelik haftasından sonra gelişen fetal tiroid bezinde yoğunlaşır hasar oluşturma potansiyeli nedeniyle gebelikte kontrendikedir.

Plasentada NIS ekspresye edilir ve iyot anneden gelişmekte olan fetusa taşınır; gebelikte dolaşımdaki 131I'nin böbrek, mesane ve kemik iliği üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, overler üzerinde de bilinen radyasyon etkileri vardır.^{876–878} Geçici amenore/oligomenore, DTK için RAI alan menstruasyon gören kadınların %8–27'sinde ilk yıl içinde görülür.⁸⁷⁹ İncelenen hasta sayıları az olmakla birlikte, uzun dönem infertilite, düşük ve fetal malformasyon oranları kadınlarda RAI sonrası artmış görünmemektedir.^{879–881} Yakın tarihli büyük bir geriye dönük kohort çalışması, RAI tedavisinin çocuk sahibi olma zamanını geciktirdiğini ve ileri yıllarda doğum oranlarını düşürdüğünü göstermiştir; ancak bunun üreme tercihi mi yoksa üreme sağlığı mı ile ilişkili olduğu açık değildir.⁸⁸² Başka büyük bir geriye dönük çalışma, düşük oranındaki artış nedeniyle RAI sonrasında gebeliğin 1 yıl ertelenmesi gerektiğini düşündürmüştür⁸⁸³; ancak bu bulgu sonraki bir çalışmada doğrulanmamıştır.⁸⁸⁴ Hipertiroidi veya tiroid kanseri için RAI sonrasında en az 6 ay gebelikten kaçınılması yönünde uzun süredir devam eden bir öneri vardır. Çeşitli gözlemsel çalışmalar, 131I tedavisi sonrası gebelik zamanlamasına ilişkin önerilere temel oluşturmaktadır. Kore Health Insurance Review and Assessment veri tabanını kullanan büyük geriye dönük toplum temelli kohort çalışmasında, çocuk doğurma çağındaki 111.459 kadın arasından tiroid kanseri tanısı aldıktan sonra gebelik yaşayan 10.842 kadın belirlenmiştir. Cerrahinin ya da cerrahi artı RAI'nin obstetrik komplikasyonlar ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Genel olarak, RAI verilmesinden 6 aydan sonra gebelik gerçekleştiğinde değerlendirilen sonuçlar açısından fark bulunmamıştır. Gebelik 6 aydan önce gerçekleştiğinde ise doğacak çocuklarda konjenital malformasyonlarda küçük ama anlamlı artış görülmüştür; OR 1,74 [GA 1,01–2,97].⁸⁸⁵

RAI ayrıca laktasyon dönemindeki meme dokusunda da yoğunlaşır. Bu nedenle RAI emziren kadınlara verilmemelidir.^{837,886–890} Anne memesine radyasyon dozunu azaltmak için, RAI tedavisinden 3 ay önce emzirmenin sonlandırılması önerilir. Daha acil tedavi arzu ediliyorsa özellikle yakın zamanda emzirmiş kadınlarda, tedavinin ertelenmesini gerektirebilecek meme tutulumunu saptamak amacıyla tanısal 123I sintigrafisi kullanılabilir.⁸²³ Dopaminerjik ilaçlar, yakın zamanda emzirmiş kadınlarda meme maruziyetini azaltmada yararlı olabilir; ancak doğum sonrası laktasyonu baskılamak amacıyla rutin kullanımda kardiyovasküler, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar dahil, ciddi fakat nadir, yan etkiler nedeniyle dikkatli olunmalıdır.⁸⁹¹

Erkeklerde RAI tedavisi, sperm sayısında geçici azalma ve serum follikül stimüle edici hormon, FSH, düzeylerinde artış ile ilişkili olabilir.^{892,893} Ortalama 1,256 GBq, 33,9 mCi, 131I ablasyon dozu alan tiroidektomili erkek hastaları içeren küçük bir çalışmada testislere ulaşan toplam, beta ve gama, doz 30 ile 43 uGy/MBq arasında ölçülmüştür.⁸⁹⁴ RAI tedavisi erkeklerde serum testosteron düzeylerini etkilemez; ancak serum FSH düzeylerinde geçici artış ve inhibin B düzeylerinde azalma ile ilişkilidir.^{895–897} Genel olarak serum FSH ve inhibin B düzeyleri son RAI uygulamasından 18 ay içinde normale döner. 131I tedavisi sonrası normokinetik sperm sayısında azalma da bildirilmiş,

ancak 12. ayda tekrar değerlendirildiğinde normale döndüğü gösterilmiştir.⁸⁹⁵ Uzunlamasına ileriye dönük çok merkezli bir çalışma, spermde DNA parçalanması göstermemiş; ancak 3,7 GBq'lık tek bir 131I ablasyon dozundan 3 ay sonra kromozomal anormalliklerde istatistiksel olarak anlamlı artış saptamıştır.⁸⁹⁶ Kromozomal anormalliklerdeki hafif artış tedaviden 13 ay sonra da sürmüştür.⁸⁹⁶ Veriler sınırlı olmakla birlikte, 131I alan erkeklerin gebelik denemesi veya yardımcı üreme amacıyla sperm örneği vermeden önce en az 120 gün, spermin yaşam süresi, beklemleri önerilmiştir.⁸⁹⁸

Daha yüksek kümülatif aktiviteler, 18,5–29,6 GBq, 500–800 mCi, alan erkeklerde serum FSH düzeylerinde kalıcı yükselme riski artmaktadır; ancak orta düzey RAI aktivitelerinde, yaklaşık 7,4 GBq, 200 mCi, fertilité ve sonraki gebeliklerde düşük ya da konjenital anomali riski değişmemektedir.⁸⁹⁹ Tek bir ablasyon dozu RAI ile kalıcı erkek infertilitesi olası değildir; ancak çoklu tedavilerle kümülatif hasar teorik olarak mümkündür. Kümülatif RAI aktivitesi \leq 14,8 GBq, 400 mCi, alan erkeklerde sperm bankacılığı düşünülmesi önerilmiştir.⁸⁹³ Gonadal radyasyon maruziyeti iyi hidrasyon, mesanenin sık boşaltılması ve konstipasyondan kaçınma ile azaltılır.⁹⁰⁰

Tiroid kanseri tedavisi öyküsü olan 64 kadın ile bunlara eşleştirilmiş 320 kontrol kadını kapsayan geriye dönük bir çalışmada, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonuçları karşılaştırılmış ve tedavi başarısı veya gebelik sonuçları açısından fark bulunmamıştır.⁹⁰¹ RAI tedavisinin, over rezervinde anlamlı azalma oluşturarak, uzun dönem over fonksiyonunu etkileyebildiği kabul edilmektedir.^{902–904} Sistematik derleme ve meta-analiz, RAI alan ve almayan tiroid kanseri hastalarında gebelik oranlarını ve menopozdaki over fonksiyonunu kontrollerle karşılaştıran 36 çalışmayı incelemiştir. Gebelik oranlarında fark bulunmamış; ancak RAI'den 1 yıl sonra anti-Müllerian hormon düzeylerinde hafif azalma ve menopoz yaşında hafif erkene kayma bildirilmiştir; ortalama 49,5 yaşa karşı kontrollerde 51 yaş.⁸⁷⁹

DTK hastalarında, kemoterapi ile birlikte veya tek başına, radyoterapinin rolü nedir?

ÖNERİ 44

A. Lokorejyonel hastalık progresyonu açısından yüksek risk özellikleri bulunan, örneğin agresif histolojik alt tip, belirgin ekstratiroidal yayılım, pozitif cerrahi sınırlar ve visseral veya yumuşak doku invazyonu, DTK hastalarında adjuvan eksternal beam radyoterapi, EBRT, seçilmiş olgularda düşünülebilir; özellikle beklenen hastalık progresyonu kurtarma cerrahisi ile yönetilemeyecekse. Lokorejyonel nüksüz sağkalımı iyileştirme olası yararı, genel sağkalımda iyileşme gösteren veri bulunmaması ve klinik olarak anlamlı toksisite riskleri ile birlikte tartılmalıdır.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Ameliyat sonrası dönemde makroskopik rezidüel hastalığı olan veya lokal ileri, rezeke edilemeyen hastalıkla başvuran DTK hastalarında, lokorejyonel kontrolün iyileşmesinden yarar görebilecek seçilmiş olgularda, eş zamanlı kemoterapi ile birlikte veya tek başına EBRT düşünülebilir. Eş zamanlı kemoterapi ile birlikte veya tek başına EBRT, lokorejyonel kontrolü artırabilir; ancak akut ve uzun dönem tedavi ilişkili toksisiteye de yol açar.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Cerrahi, DTK tedavisinin temel unsurudur; bunun nedenlerinden biri lokorejyonel hastalık kontrolünü sağlamak ve özellikle larenks, trakea, özofagus ve rekürren laringeal sinirler gibi kritik anatomik yapıları ilgilendiren nüks riskini azaltmaktır. Cerrahi, RAI ile birlikte veya tek başına, birçok DTK hastasında lokorejyonel kontrol sağlar. Progresyon için risk faktörleri arasında ileri hasta yaşı, olumsuz histoloji, makroskopik pozitif cerrahi sınırlar veya makroskopik rezidüel

hastalık, rekürren laringeal sinir, trakea veya larenks üzerinden tümör disseksiyonu yapılması ve belirgin ekstratiroidal yayılım yer alır.905–907 Lokorejyonel nüks, DTK hastalarında morbiditeye ve hatta mortaliteye anlamlı katkıda bulunabilir. Uzak metastazlı hastalarda lokorejyonel progresyonun etkisi, genel prognoz bağlamında değerlendirilmelidir.

EBRT'nin lokorejyonel nüks veya progresyon riskini azaltmadaki rolü tartışmalıdır; bunun temel nedeni boyuna uygulanan EBRT'nin yol açtığı morbidite ve sonuçlarda iyileşme gösteren güçlü verilerin bulunmamasıdır. EBRT'nin yararlarını toksisiteleriyle birlikte değerlendiren klinik çalışmalardan ileriye dönük veriler sınırlıdır. Lokal invaziv DTK'de tiroidektomi sonrası RAI artı EBRT ile yalnızca RAI'yi karşılaştıran tek çok merkezli randomize çalışma başlatılmıştır.908 Bu çalışma, yalnızca 45 hasta kaydedildikten sonra yavaş hasta alımı nedeniyle 2003 yılında kapatılmıştır. Birkaç tek merkezli geriye dönük inceleme, çoğunlukla eş zamanlı kemoterapi olmaksızın, lokorejyonel progresyon için farklı risk faktörleri taşıyan heterojen DTK hasta gruplarında EBRT'nin rolünü incelemiştir.909–919 EBRT verilmesine yol açan yüksek risk faktörleri genel olarak agresif histolojik alt tip, belirgin ekstratiroidal yayılım, pozitif cerrahi sınırlar, visseral veya yumuşak doku invazyonu ve lenf nodu tutulumudur. Verilen radyasyon dozu çoğunlukla 6000–6600 cGy aralığındadır. Radyasyonun daha hassas uygulanmasını sağlayan intensity-modulated radiation therapy, IMRT, yaygın benimsendikten sonra, 3 boyutlu konformal radyoterapinin yerini standart yaklaşım olarak almıştır.920 IMRT'nin başlıca avantajı normal yapılara verilen radyasyon dozunu azaltmasıdır; ancak akut ve geç dönem radyasyona bağlı yan etkiler yine de görülmektedir. Derece 2 veya altındaki akut mukozit, özofajit, kserostomi, disfaji, dermatit ve yorgunluk oldukça yaygındır; buna karşılık disfaji, gastrostomi tüpüne bağımlılık ve trakeostomi gibi derece 3 veya üzeri akut ve uzun dönem toksisiteler nadirdir.910,912–914,918 Tek merkezli incelemelerde, 4–10 yıla uzanan çeşitli zaman dilimlerinde lokorejyonel nüksüz, hastalığa özgü ve genel sağkalım oranları sırasıyla %79–95, %71–76 ve %65–93 aralığında bildirilmiştir.

EBRT verilen hastaları eşleştirilmiş tarihsel kontrollerle karşılaştıran tek merkezli geriye dönük incelemelerde, tedavi ile lokorejyonel nüksüz sağkalımın arttığı görülmüştür. Ancak muhtemelen uzak metastaz oranlarının benzer olması nedeniyle genel sağkalımda fark saptanmamıştır.910,912,914,918 Cerrahi ve RAI sonrası IMRT'nin değerlendirildiği, lokorejyonel olarak ileri, pT4 veya N1b, hastalığı olan 65 hastalık tek merkezli bir Faz II çalışma yapılmıştır.911 Derece 3 veya üzeri akut ya da uzun dönem radyasyon ilişkili yan etki bildirilmemiştir. Çalışmada tedavi edilen hastaların sonuçları, aynı dönemdeki eğilim skoru ile eşleştirilmiş kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Dört yıllık lokorejyonel nüksüz sağkalım, IMRT alanlarda %100, kontrollerde %84,6 bulunmuştur; $p = 0,002$. Dört yıllık genel sağkalım ise her iki grupta da %100'dür. Yüksek riskli DTK'de adjuvan EBRT'yi araştıran randomize kontrollü çalışma bulunmaması nedeniyle, 1988–2013 SEER verilerinden 870 lokal ileri T4 PTC olgusunda gözlemsel verilerin karşılaştırmalı etkinlik analizi yapılmıştır.921 Dikkat çekici olarak, EBRT daha kötü genel sağkalım, HR 1,60 [GA 1,18–2,16], ve hastalığa özgü sağkalım, HR 1,58 [GA 1,09–2,30], ile ilişkili bulunmuştur. Sistemik derlemeler ve NCDB incelemeleri de yayımlanmıştır.920,922,923 Yüksek riskli DTK'de adjuvan EBRT ile lokorejyonel nüksüz sağkalımın iyileşebileceğine işaret eden verilere rağmen, hastalığa özgü veya genel sağkalımda iyileşme gösterilememiştir. Adjuvan EBRT, özellikle agresif lokorejyonel nüks açısından yüksek risk taşıyan ve cerrahi kurtarma ile yönetilmesi mümkün görünmeyen seçilmiş olgularda uygun olabilir; ancak güncel veriler, akut ve uzun dönem tedavi ilişkili yan etkilerin hasta yaşam kalitesini etkileyebilmesi ve ileride oluşacak nükslerde revizyon boyunu cerrahisini daha da zorlaştırabilmesi

nedeniyle, yüksek riskli lokal ileri DTK hastalarında adjuvan EBRT'nin standart bakım olarak benimsenmesini desteklememektedir.

Ameliyat sonrası makroskopik rezidüel hastalığı bulunan veya rezeke edilemeyen lokorejyonel hastalıkla başvuran DTK hastalarında, birkaç geriye dönük inceleme, eş zamanlı kemoterapi ile birlikte veya tek başına EBRT'nin lokorejyonel progresyon riskini azaltabileceğini düşündürmektedir.917,919,924,925 Makroskopik hastalığın tedavisinde en sık uygulanan yaklaşım 7000 cGy IMRT olup, 5000 cGy üzerindeki dozların lokorejyonel kontrolü iyileştirdiğine dair kanıt vardır.917,919,924 Eş zamanlı kemoterapi şemalarında doxorubicin, cisplatin, cisplatin/etoposid ve taksanlar değişen şekillerde kullanılmıştır.917,924 Tedaviye bağlı akut ve uzun dönem toksisiteler, tek başına radyoterapi ile karşılaştırıldığında kemoradyoterapide kabul edilebilir bulunmuştur; ancak ses kısıklığı, dermatit ve gastrostomi tüpü yerleştirilme oranları kemoradyoterapide daha yüksek olabilir.905,912 Bu raporlarda, kemoradyoterapi ile lokorejyonel kontrolün, tek başına radyoterapiye göre daha iyi görüldüğü ve 3–4 yılda kemoradyoterapide %86–90, yalnızca radyoterapide ise %69–73 aralığında olduğu bildirilmiştir.

Genel sağkalımdaki farklılıklara ilişkin veriler çelişkilidir. Çok merkezli bir geriye dönük inceleme, başlangıçta rezeke edilemeyen DTK ile başvuran hastaların sonuçlarını değerlendirmiştir.925 Hastalar EBRT, uzak metastazlara yönelik lokorejyonel tedavi, sitotoksik kemoterapi ve/veya sorafenib, pazopanib veya lenvatinib gibi multikinaz inhibitörleri ile tedavi edilmiştir. On üç hasta başlangıçta EBRT ile tedavi edilmiş ve bunların altısında hastalık stabilizasyonu sağlanmıştır. Yedi hastada ilk basamak MKI tedavisi başlanmış ve genel yanıt oranı %29 bulunmuştur. Sitotoksik kemoterapiye yanıt bildirilmemiştir. MKI alan ve almayanlar ya da EBRT alan ve almayanlar arasında genel veya hastalığa özgü sağkalım farkı görülmemiştir. Yazarlar, başlangıçta verilen MKI tedavisinin rezeke edilemeyen DTK ile başvuran hastalarda umut verici bir seçenek olabileceği sonucuna varmış, ancak daha kesin verilere ihtiyaç olduğunu belirtmiştir. Modern dönemde IMRT'nin kemoterapi ile birlikte veya tek başına kullanıldığı tek merkezli bir Faz II çalışma da yayımlanmıştır.926 Makroskopik rezidüel veya rezeke edilemeyen DTK'si olan 27 hasta çalışmaya alınmıştır. İlk 8 hasta yalnızca IMRT, 7000 cGy, almış; daha sonra protokol değiştirilerek kalan 19 hasta için haftalık doxorubicin eklenmiştir. Hastaların üçte birinde derece 3 veya üzeri akut tedavi ilişkili yan etkiler görülmüştür. Kemoradyoterapi, yalnızca IMRT'ye göre, derece 2 veya üzeri akut dermatit, %89,5'e karşı %50,0; $p = 0,04$, mukozit, %73,7'ye karşı %25,0; $p = 0,03$, ve disfaji, %63,2'ye karşı %12,5; $p = 0,03$, oranlarında artışla ilişkili bulunmuştur. Uzun dönem yan etkiler açısından fark saptanmamıştır; ancak kemoradyoterapi alan iki hastada larengeal ödem nedeniyle trakeostomi, iki hastada gastrostomi, yalnızca IMRT alan iki hastada ise lokorejyonel nüks sonrası trakeostomi gerekmiştir. İki yıllık lokorejyonel kontrol kemoradyoterapide %100, yalnızca IMRT'de %50 bulunmuştur; $p = 0,001$. Çalışmaya alınırken uzak metastazı olmayan hastalarda, 2 yıl içinde %23,5'inde uzak metastaz gelişmiş ve bu açıdan iki grup arasında fark görülmemiştir. İki yıllık genel sağkalım tüm 27 hastada %77,3 bulunmuş, iki grup arasında fark saptanmamıştır. Yazarlar, daha iyi lokorejyonel kontrol sağladığı için kemoradyoterapiyi umut verici kabul etmiştir; ancak artmış toksisite ve bu küçük tek merkezli Faz II çalışmada genel sağkalım farkı bulunmaması nedeniyle, makroskopik rezidüel veya rezeke edilemeyen DTK'si olan tüm hastalar için kemoradyoterapi önerilemez. Reseğe edilemeyen lokorejyonel hastalıkla başvuran veya tiroidektomi sonrası makroskopik rezidüel hastalığı bulunan hastalarda, kemoterapi ile birlikte veya tek başına IMRT'nin klinik yararlarını değerlendiren randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uzun Dönem Yönetim

Ve İleri Evre DTK Yönetimi

DTK hastalarının uzun dönem yönetiminde uygun yaklaşımın özellikleri nelerdir?

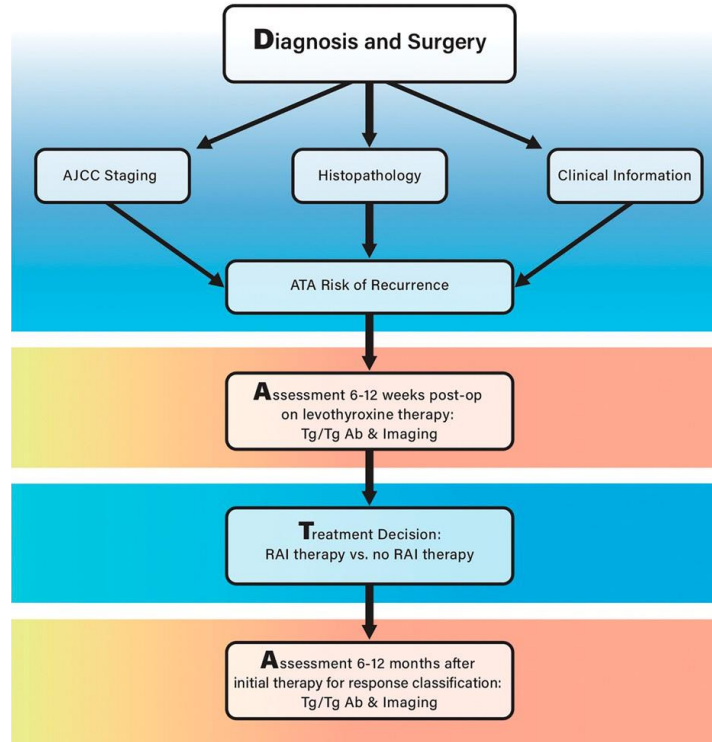
DATA çerçevesi kullanıldığında, hastalısız olduğu düşünülen hastalarda olası klinik nüksün izlenmesi ve şüpheli ya da tanı almış rezidüel tiroid kanseri olanlarda progresyonun belirlenmesi temel hedeflerdir, bkz. Şekil 5. Yüksek özgüllüğe sahip testler, hastalık nüksü yaşama olasılığı düşük hastaların tanımlanmasını sağlar; böylece daha güvenli ve daha maliyet-etkin, daha az agresif yönetim stratejileri uygulanabilir. Düşük riskli ve uzun yıllar boyunca kalıcı mükemmel yanıt gösteren hastalarda, klinik nüks oranlarının düşüklüğüne dayanarak izlem azaltılabilir. Nüks riski daha yüksek olan hastalar ise daha yakın izlenmelidir; çünkü nüks hastalığın erken saptanması, mükemmel yanıt elde etme şansını en fazla artıran durumdur. Hasta ile danışılarak, yan etkiler ve mali etkiler de dikkate alınarak ortak karar verme modeli benimsenmelidir.

DTK nedeniyle tedavi edilen hastalarda uygun TSH baskılama derecesi ne olmalıdır?

• ÖNERİ 45

TSH'yi referans aralığının altına baskılama kararları, olası yararlar ve riskler temelinde bireyselleştirilerek verilmelidir; yüksek riskli hastaların, düşük riskli hastalara göre, TSH'nin normal altı aralıkta olmasından daha fazla yarar görme olasılığı bulunduğu kabul edilmelidir, bkz.

DATA Framework for Initial Therapy



Tablo 9.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

TSH'nin referans aralığının altına baskılanması ne kadar süre sürdürülmelidir?

ÖNERİ 46

A. Biyokimyasal veya yapısal nüks kanıtı olmayan düşük veya orta riskli hastalarda uzun dönem TSH baskılanması önerilmez.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. TSH baskılanmasının riskleri ve yararları ile TSH hedefleri zaman içinde yeniden değerlendirilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

DTK hücreleri membranlarında TSH reseptörü taşır ve TSH uyarısına birkaç tiroid spesifik proteinin, örneğin Tg ve NIS, ekspresyonunu artırarak ve hücre büyüme hızını yükselterek yanıt verir.⁹²⁷ LT4'ün fizyolojik üstü dozları kullanılarak TSH'nin baskılanması, tarihsel olarak, nüks riskini azaltmak veya hastalık progresyon hızını düşürmek amacıyla DTK hastalarının tedavisinde kullanılmıştır.^{768,928–931} TSH baskılanmasının bazı durumlarda yararlı olabileceğine ilişkin fizyolojik bir gerekçe bulunmakla birlikte, hangi hastaların TSH baskılanması alması ya da almaması gerektiği ve en uygun baskılama derecesi konusunda bulgular karışıktır, bkz. Tablo 9. DTK yönetiminde TSH baskılanmasının rolünü değerlendiren mevcut çalışmaların çoğunda, bazı çalışmalarda küçük örneklem büyüklüğü ve birçoğunda düşük olay oranları gibi önemli sınırlılıklar vardır. Mevcut çalışmaları karşılaştırmak ve değerlendirmek; takip süresinin değişkenliği, çalışma kohortlarındaki hastalık şiddetinin farklılığı ve TSH'nin farklı sınıflandırılma yaklaşımları nedeniyle güçtür.

NTCTCSG tarafından TSH düzeyleri ve DTK sonuçları üzerine birkaç yayın yapılmıştır.^{365,768,769,929} NTCTCSG'nin en güncel çalışması 2015'te yayımlanmıştır. Tiroid hormonu baskılanma derecesi ile ilişkili olduğu bildirilen belirli aralıklarla ortalama TSH kategorileri oluşturulmuştur: agresif baskılama, saptanamaz ile normal altı TSH arası; orta düzey baskılama, normal altı ile normal TSH arası; ve baskılama olmaması, normal ile yüksek TSH arası. Medyan 6 yıllık takibi olan bu çalışma, DTK'li 3238 hastada, tüm evrelerde, ortalama TSH'nin orta düzey baskılama aralığında, yani normal altı ile normal TSH, olmasıyla genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımda iyileşme olduğunu; TSH düzeylerinin ortalama olarak saptanamaz normal altı aralığa çekilmesiyle ise hiçbir evrede ek iyileşme olmadığını göstermiştir.³⁶⁵

Veriler çelişkili olsa da, TSH baskılanmasını destekleyen kanıtlardan biri 2002 tarihli bir meta-analizden gelmiştir. Bu analizde tiroid kanserli 4174 hasta tanımlanmış, bunların 2880'i TSH baskılanması altındaydı; baskılanma TSH'nin normal alt sınırın, yani 0,4–0,5 mIU/L'nin, altında olması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışma, TSH baskılama tedavisi ile majör olumsuz klinik olayların, progresyon, nüks veya ölüm, görülme sıklığında azalma arasında ilişki göstermiştir; RR = 0,73 [GA 0,60–0,88]; p < 0,05.⁹²⁸ Daha yakın tarihli tek merkezli geriye dönük gözlemsel bir çalışmada, medyan 8,85 yıllık takibi olan ardışık 366 DTK hastasında, serum TSH düzeyleri ile nüks eden hastalık ve kansere bağlı mortalite riski arasında pozitif ilişki saptanmış; hastaliksız sağkalım ile nüks veya ölümü ayıran eşik değer 2 mIU/L olarak bildirilmiştir.⁹³² Ortalama 95 aylık takibi olan 141 hastalık geriye dönük bir çalışmada, sürekli baskılanmış TSH, yani TSH \leq 0,05 mIU/L, serum TSH'nin sürekli \geq 1 mIU/L olduğu duruma göre daha uzun nüksüz sağkalımla ilişkili bulunmuş ve çok değişkenli analizde TSH baskılanma derecesi nüksün bağımsız öngördürücüsü olmuştur.⁹³³ DTK'ye bağlı uzak metastazı bulunan 157 hastanın geriye dönük dosya incelemesinde, medyan TSH düzeyinin \leq 0,1 mIU/L olmasının, baskılanmamış TSH'ye kıyasla, tiroid kanserine özgü sağkalımı iyileştirdiği; ancak TSH'nin $<$ 0,03 mIU/L'ye baskılanmasının, \leq 0,1 mIU/L'ye kıyasla, ek yarar sağlamadığı görülmüştür.⁹³⁰

TSH baskılanmasının yararlarını sorgulayan çalışmalar da vardır. Total tiroidektomi ve RAI ile tedavi edilen 867 orta ve yüksek riskli DTK hastasını içeren bir kohort çalışması, TSH baskılanmasının 5 yıllık progresyonsuz sağkalımla ilişkili olmadığını bulmuştur.⁹³⁴ Benzer bir geriye dönük seride, ablasyon öncesi Tg <1 ng/mL olan 166 orta ve yüksek riskli hastada, TSH'nin <0,1 mIU/L, 0,1–0,5 mIU/L, 0,5–2,0 mIU/L veya >2,0 mIU/L olmasına göre hastalık nüks riski farklı bulunmamış; medyan 5,8 yıllık takipte yalnızca dört hastada nüks görülmüştür.⁹³⁵

Aşağıda açıklandığı gibi, lobektomi geçirmiş düşük riskli hastalarda TSH hedefleri ve tiroid hormonu kullanımı konusunda da çelişkili veriler vardır. Küçük bir randomize kontrollü çalışma, PTC'li 218 hastada TSH düzeylerini baskılı tutmak amacıyla LT4 verilen grup ile TSH düzeyleri normal aralıkta tutulan 215 hastanın sonuçlarını karşılaştırmıştır.⁹³⁶ Bu çalışmadaki hastaların çoğuna total tiroidektomi veya RAI uygulanmamış, Tg düzeyleri izlenmemiş veya bildirilmemiştir.⁹³⁶ Çalışma, normal TSH düzeyleri olan kohort, TSH 0,4–5 mIU/L, ile baskılanmış TSH düzeyleri olan kohort, TSH <0,01 mIU/L, arasında hastaliksız sağkalım açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir. T1a PTC, uzak metastaz, \geq 80 yaş, Graves hastalığı, iskemik kalp hastalığı/aritmi veya ağır osteoporozu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Düşük riskli hastalık nedeniyle tiroide lobektomi uygulanmış 1528 hastayı geriye dönük inceleyen başka bir çalışma, 5,6 yıllık takipte yalnızca %1,4 oranında nüks bildirmiştir.⁹³⁷ TSH düzeyleri <0,5, 0,5–1,9, 2,0–4,4 veya >4,5 mIU/L olan hastalar arasında nüks açısından fark bulunmamıştır. DTK nedeniyle lobektomi yapılan düşük, orta ve yüksek riskli 2297 hastayı içeren ayrı bir geriye dönük çalışma da, medyan 70 aylık takipte, ortalama TSH düzeylerinin nüks riskini etkilemediğini göstermiştir.³⁹² Buna karşılık düşük veya orta riskli PTC nedeniyle tiroide lobektomi yapılan 1047 hastanın geriye dönük çalışması, 1. yıldaki TSH düzeyinin nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve TSH >1,85 mIU/L olduğunda nüksün daha sık görüldüğünü bildirmiştir.⁹³⁸ Orta ve yüksek riskli DTK hastalarında TSH baskılanmasının rolünü değerlendiren 2024 tarihli sistematik derleme ve meta-analiz ise, progresyonsuz sağkalım, hastaliksız sağkalım ve nüksüz sağkalımın, TSH baskılanan ve baskılanmayan gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini bulmuştur.⁹³⁹

Tiroid hormonu replasmanından kaçınma isteği, düşük riskli bazı hastaların total tiroidektomi yerine lobektomiye seçme nedenlerinden biri olduğundan, uygun TSH hedefi tedavi kararları açısından önemlidir. Tiroid kanseri nüksü açısından düşük veya orta riskli hastalarda, total tiroidektomi ya da tiroid lobektomisi sonrasında, hedef TSH normal referans aralığındadır, bkz. Tablo 9. Önceki çalışmalar, TSH hedefi normal aralıkta tutulursa lobektomi uygulanan hastaların yaklaşık %70–80'inin tiroid hormonu desteği almadan izlenebileceğini göstermektedir.^{940,941} Buna karşılık hedef TSH düzeyi 0,5–2,0 mIU/L olursa lobektomi yapılan hastaların yalnızca %20–30'u tiroid hormonu desteğinden kaçınabilmektedir.^{388,942} TSH normal referans aralığının üzerindeyse, total tiroidektomi veya tiroid lobektomisi sonrasında, tiroid hormonu tedavisi başlanmalıdır. Tiroid hormonu replasman tedavisine en sık lobektomiden sonraki ilk 2 yıl içinde başlanır; ancak hastaların dörtte birine kadarında tedavi daha geç dönemde başlanmaktadır.⁹⁴³

Aktif izlem sırasında TSH baskılanmasının rolünü araştıran yakın tarihli çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir.^{944,945} T1a PTC'si olan ve aktif izlem tercih eden 322 hastayı içeren bir çalışmada, ortalama TSH düzeyi ile tümör büyümesi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.⁹⁴⁴ Ancak aktif izlem uygulanan T1a PTC'li 234 hastanın çok merkezli geriye dönük çalışmasında, zaman ağırlıklı ortalama TSH düzeyleri kullanılmış ve <50 yaş hastalarda zaman ağırlıklı ortalama TSH >1,74 mIU/L olmasının hastalık progresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür; progresyon, tümör hacminde \geq %50 artış, boyutta \geq 3 mm artış veya yeni lenf nodu metastazı olarak

tanımlanmıştır.945 Buna ek olarak Kore'deki üç referans hastanesinden 699 katılımcıyı içeren ileriye dönük bir çalışma, aktif izlemde serum TSH'nin 7 mU/mL veya daha yüksek olmasının tümör progresyonunu öngördüğünü göstermiştir.946 LT4 verilen yalnızca bir alt grubun bulunduğu ve düşük riskli papiller tiroid mikrokarsinomu nedeniyle aktif izlem yapılan 2509 hastalık bir çalışma da, LT4 tedavisinin tümör büyümesini azaltmakla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.947 Ancak daha fazla araştırma gereklidir.

Bir hastayı tiroid hormonu replasmanı ile tedavi ederken, hedef TSH düzeyinin aşırı veya yetersiz tedavi oluşturmadan tutarlı biçimde korunabilmesi gibi pratik konular ile TSH baskılanmasının yarar ve risklerinin dengelenmesi gibi klinik açıdan önemli konular mutlaka dikkate alınmalıdır. Gerçek yaşam koşullarında belirli TSH hedeflerinin tutturulması ve korunmasının zor olabileceği kabul edilmelidir.948–950 Örneğin 2015 ATA kılavuzlarındaki hedef TSH düzeyleri kullanıldığında, 21 tıp merkezinde tedavi edilen 1125 DTK hastasının yalnızca %29'unda TSH düzeyi hedeflenen normal referans aralığında bulunmuştur; buna karşın hastaların %82,8'inde tedaviye iyi veya orta düzey uyum vardır. Hastaların yaklaşık %50'si aşırı tedavi edilmiş, %20'si ise yetersiz tedavi almıştır.950 Baskılanmış TSH'nin olası yararı, nüks veya ölüm açısından yüksek riskli hastalarda daha fazladır. Yarar ve riskler değerlendirilirken, hastalık progresyonu olanlarda yarar daha belirgin olabilir. Buna karşılık nüks riski düşük olan hastalarda TSH baskılanmasının riskleri, olası yararını aşabilir, bkz. Tablo 9. TSH baskılanmasının bilinen bazı olumsuz etkileri, endojen subklinik hipertiroidi ya da tiroid kanseri dışındaki hastalarda görülen ekzojen subklinik hipertiroidi çalışmalarından elde edilmiştir. Bu çalışmalara göre düşük TSH'nin bilinen olumsuz sonuçları arasında iskemik kalp hastalığı olanlarda anjınının kötüleşmesi, özellikle yaşlı hastalarda atriyal fibrilasyon ve inme riskinde artış, kardiyovasküler mortalite artışı ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz ve muhtemelen kırık riskinde artış yer alır.951–955

Benzer riskler, özellikle ileri yaş kadınlarda kemik sağlığı açısından, tiroid kanserinde TSH baskılanmasını değerlendiren çalışmalarda da bulunmuştur.956–961 Yarar ve riskleri dengelemenin önemi, total tiroidektomi uygulanmış ve nüks açısından düşük-orta riskli 771 hastalık bir çalışmada açıkça görülmektedir.962 Bu kohortun %5,6'sında tiroid kanseri nüksü, %3,9'unda osteoporoz, %2,3'ünde atriyal fibrilasyon tanısı vardır. Nüks riski benzer olmasına rağmen, TSH $\leq 0,4$ mIU/L olan hastalarda atriyal fibrilasyon ve osteoporoz riski daha yüksektir.962 Bir gözlemsel çalışma, DTK hastalarında kontrol popülasyonuna göre tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalite riskinin arttığını göstermiştir.963 Yazarlar ayrıca serum TSH $< 0,02$ mIU/L olduğunda sağkalımın daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bireysel hastalar için en uygun TSH hedefleri, özellikle agresif TSH baskılanmasıyla kötüleşebilecek tıbbi durumları olanlarda, TSH baskılanmasının olası yararı ile subklinik tirotoksikozun oluşturabileceği zararı dengelemelidir.

DTK takibinde serum Tg ölçümünün rolü nedir?

• ÖNERİ 47

A. Serum Tg, BCR457 standardına göre kalibre edilmiş bir testle ölçülmelidir. Serum Tg'nin her ölçümünde Tg antikorları nicel olarak değerlendirilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Tedaviye yanıtı izlemek ve nüksü belirlemek amacıyla, total tiroidektomi sonrası, RAI ile veya RAI olmadan, serum Tg, tiroid hormonu tedavisi altında, ölçülmelidir; ancak öngörü değeri RAI sonrasında daha yüksektir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

C. Tiroksin tedavisi sırasında ilk takip döneminde serum Tg ölçümü her 6–12 ayda bir yapılmalıdır. ATA orta-yüksek veya yüksek riskli hastalarda daha sık serum Tg ölçümü uygun olabilir. (İyi Uygulama Bildirimi)

D. Lobektomi sonrası hastalarda tiroid hormonu tedavisi altında ilk takip döneminde serum Tg ölçümü rutin olarak önerilmez, bkz. Öneri 30. (Koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt)

E. Dolaşımda anti-Tg antikorları bulunan hastalarda, aynı test kullanılarak seri TgAb düzeylerindeki eğilimler hastalığın izlenmesinde yararlı olabilir. Güncel Tg immüno-metrik testleri, IMA, ve radyoimmünoassayler, RIA, çoğu zaman TgAb'den etkilenir; Tg liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS, ise düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle dolaşımda TgAb bulunan hastaların izleminde bunlara tek başına güvenilmemelidir. Bu popülasyonda temel izlem yöntemi görüntülemidir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Serum Tg, DTK hastalarında, Öneri 30'da tartışıldığı gibi, total veya totale yakın tiroidektomiden 6–12 hafta sonra ölçülmelidir.243 Serum Tg, total tiroidektomi uygulanan hastalarda, ablatif RAI verilmiş olsun ya da olmasın, tümör nüksünü izlemek için kullanılabilir; ancak duyarlılık RAI verilmiş DTK hastalarında daha yüksektir ve lobektomi ile tedavi edilen hastalarda daha sınırlıdır.16

Serum Tg, immüno-metrik testlerle, bunlar arasında kompetitif RIA ve IMA, veya LC-MS/MS testleri ile ölçülür.964 Duyarlılık ve özgüllüğe ek olarak bu testler; uygulanma kolaylığı, gerekli cihazlar ve anti-Tg otoantikorları, TgAb, ile heterofil antikorlardan, HAb, etkilenme açısından farklılık gösterir.964 Klinik laboratuvarların çoğu, Tg'nin farklı bir epitopunu hedefleyen katı faz antikoru ile işaretli antikoru kullanan ve yüksek kapasiteli otomatik cihazlarda hızla uygulanabilen Tg-IMA yöntemini kullanır. Tg testlerinin, artık BCR-457 olarak bilinen, European Commission Institute for Reference Materials'a izlenebilir Certified Reference Material-457 standardına göre kalibre edilmesi önerilir.965 Bu Tg standardının kullanılması, testler arası geniş değişkenliği belirgin biçimde azaltmıştır; yine de bu standartlarla bile, TgAb-negatif hasta kohortunda ortalama Tg konsantrasyonu iki kata kadar değişebilmiştir.966 BCR-457 standardı bez kaynaklı Tg preparatıdır ve dolaşımdaki Tg'nin saptanmasında, glikozilasyon ve iyot heterojenliği dahil, çeşitli Tg özellikleri epitop farklılıklarına yol açabilir.967 Tg saptanmasındaki bu yapısal değişkenlik ve ameliyat sonrası takipteki önemi nedeniyle, seri ölçümlerin mümkünse aynı üreticiye ait testle ve aynı laboratuvarında yapılması önerilir.

İmmüno-metrik testler TgAb etkilenmesine açıktır; bu antikorlar sıklıkla serum Tg ölçümünün yalancı düşük çıkmasına neden olur. Dahası, TgAb testlerindeki değişkenlik, aslında mevcut fakat saptanmayan antikorlara bağlı olarak, yanıltıcı şekilde saptanamaz serum Tg ile birlikte yalancı negatif antikor sonuçları doğurabilir.968 TgAb testleri de, Tg testleri gibi, benzer değişkenlik ve uyumsuzluk gösterir969; hem Tg hem TgAb testleri HAb'den etkilenebilir.970

TSH ile stimüle serum Tg ölçümleri, persistan veya nüks eden DTK için duyarlılığı artırmak amacıyla önerilmiştir. Bununla birlikte çoğu çalışma, total tiroidektomi sonrası LT4 kullanan hastalarda, duyarlılığı 0,1 ng/mL veya daha düşük olan testlerle ölçülen bazal serum Tg'nin yeterince duyarlı olduğunu göstermiştir.971 2013'e kadar yayımlanan çalışmaların meta-analizi, modern yüksek duyarlılıklı testlerle saptanamaz bazal Tg düzeyinin yüksek negatif öngörü değerine sahip olduğunu ve TSH stimülasyonunun gerekli olmadığını göstermiştir. Yazarlar, Tg düzeyleri

saptanabilir olduğunda TSH stimülasyonu önermiştir.⁹⁷² Bunu izleyen ve 2003–2018 arasında yayımlanan çalışmaların sistematik derleme ve meta-analizi, total veya totale yakın tiroidektomi yapılmış, RAI verilmiş veya verilmemiş DTK hastalarının takibinde LT4 üzerindeki serum Tg'nin negatif öngörü değerini incelemiştir.⁹⁷³ Tiroid hormonu tedavisi altındaki serum Tg'nin tanisal performansı, hem Tg ölçümü sırasında hem de takipte yapısal nüks açısından anatomik görüntüleme ile karşılaştırılmıştır. Tiroidin tedavisi altında Tg saptanamaz olduğunda negatif öngörü değeri %99,4 bulunmuş ve bu, klinik duyarlılığın yeterli olduğunu desteklemiştir.

RAI verilmiş veya verilmemiş total tiroidektomi uygulanmış DTK hastalarında, düşük veya saptanamaz bazal serum Tg, hastalık durumunun güvenilir bir göstergesidir. Düşük riskli DTK nedeniyle total tiroidektomi uygulanmış, ancak ablatif RAI almamış hastaların yer aldığı geriye dönük bir seride, LT4 altında stimüle edilmemiş Tg <0,5 ng/mL düzeyine tedaviden 2 yıl sonra tüm hastalarda ulaşıldığı gösterilmiştir.⁹⁷⁴ 1996–2012 yılları arasında 3176 servikal ultrason yapılan 773 DTK hastasını inceleyen geriye dönük veri tabanı çalışmasında⁹⁷⁵, ultrasonu izleyen 6 ay içinde sonuçlar daha ileri değerlendirmeye göre doğru veya yanlış olarak sınıflanmış ve duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerleri hesaplanmıştır. On yıl sonunda, bazal Tg <1 ng/mL olan hastalarda ne gerçek pozitif ne de yalancı negatif ultrason saptanmıştır.

DTK hastalarının yaklaşık %20'sinde TgAb bulunur; bu nedenle serum Tg ölçümünde en uygun yaklaşımı belirleme, TgAb'nin bozucu etkisini azaltma, TgAb'nin DTK'nin ilk değerlendirmesindeki anlamını ve tümör nüksü prognozu üzerindeki etkisini anlama amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.^{976,977} Özellikle TgAb varlığında, serum Tg ölçümünün duyarlılık ve doğruluğunu artırmak için çeşitli yaklaşımlar önerilmiştir.⁸⁴⁹ Çeşitli Tg testlerini karşılaştıran ve TgAb'nin bunlar üzerindeki etkisini değerlendiren çok merkezli geriye dönük bir seride, Evre I–IV DTK'li 495 hasta incelenmiştir; bunların %89'u PTC'dir.⁸⁵⁰ Çalışma, dört Tg immünoassay, IA, iki Tg RIA ve iki Tg LC-MS/MS testini, TgAb varlığına göre karşılaştırmıştır. TgAb pozitifliği hastaların %27–58'inde saptanmıştır. TgAb-negatif örneklerde Tg IMA en duyarlı ve en özgül test bulunmuştur. TgAb varlığında Tg düzeyleri Tg IMA ile olduğundan düşük ölçülmüştür. Tg LC-MS/MS, TgAb varlığında Tg'yi ölçebilme olasılığı en yüksek yöntem olarak değerlendirilmiş ve en doğru yöntem kabul edilmiştir. TgRIA, TgAb pozitif örneklerde Tg'yi ölçebilmiştir; ancak yalancı pozitif sonuçlar görülmüştür. Tg LC-MS/MS ölçümünün yararını belirlemek için yapılan bir çalışma, tiroidektomi uygulanmış ve Tg hem immünoassay hem de LC-MS/MS ile, aralarında 1 aydan fazla olmayacak şekilde, ölçülmüş DTK hastalarını ve TgAb ile HAb varlığını incelemiştir.⁸⁵¹ Araştırmacılar, anlamlı sıklıkta, TgIMA'nın yalancı yüksek ama Tg LC-MS/MS'nin saptanamaz olduğu durumlar gözlemlemiştir. Bununla birlikte Tg LC-MS/MS, HAb etkilenmesini dışlamak için yararlı bulunmuştur. Bu çalışmada Tg LC-MS/MS, TgAb varlığında ve yapısal hastalığı olan hastalarda düşük serum Tg düzeylerini saptamada etkili olmamış; araştırmacılar güncel hiçbir test tasarımının TgAb varlığında serum Tg'yi etkili biçimde ölçemediği sonucuna varmıştır. Yaklaşık 5 ng/mL serum Tg eklenerek düşük doğal konsantrasyonlu örneklerde geri kazanımı artırmayı amaçlayan Tg mini-recovery sistemi, DTK'li 798 hastaya ait 1120 örnekte değerlendirilmiştir; hastaların %20'si TgAb pozitifdir.⁹⁷⁸ Mini-recovery sisteminin uygulanması çoğu hastada genel klinik yarar sağlamamıştır. Bu nedenle klinik serilerde, dolaşımda TgAb bulunan hastaların izleminde hiçbir Tg test sisteminin tam doğruluk sağladığı net değildir.

Seri takipte TgAb ölçümünün anlamı, ablatif RAI verilmiş veya verilmemiş hastalarda değerlendirilmiştir. Dikkat çekici bir çalışmada, tümü <1 cm tümöre sahip ve ablatif RAI verilmeden total tiroidektomi uygulanan 107 DTK ve pozitif TgAb hastası 6 yıl izlenmiştir.⁹⁷⁹

Çoğu hastada TgAb düzeyleri düşmüş ve tümör nüksü görülmemiştir. TgAb düzeyleri RAI olmadan da azalmıştır. Total tiroidektomi uygulanmış ve ablatif RAI verilmiş veya verilmemiş 432 DTK hastasını içeren bir veri tabanının geriye dönük incelemesinde, medyan 53 aylık takip boyunca 106 hastada, %24,5, saptanabilir TgAb bulunmuştur.980 Bu seride hastalar ATA düşük, %53,7, orta, %26,8 ve yüksek, %19,4, risk gruplarından oluşmaktadır. TgAb pozitif hastalardaki hastalık progresyonu, TgAb negatif olanlarla karşılaştırılmıştır. Başlangıç TgAb pozitifliği ile hastalık progresyonu arasında ilişki bulunmamış, ayrıca düşük risk grubunda tedaviye yanıtla da ilişki saptanmamıştır. Mutlak düzeyden çok TgAb'de yükselen eğilim, orta ve yüksek riskli gruplarda yapısal olarak inkomplet yanıt riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Total tiroidektomi uygulanmış, RAI verilmemiş ve TgAb'li 41, TgAb'siz 111 olmak üzere toplam 152 DTK hastasını içeren ileriye dönük bir çalışma, medyan 2,3 yıl izlemde her iki grup arasında genel nüks riskinin benzer olduğunu ve serum TgAb düzeylerinin zamanla ya azaldığını ya da stabil kaldığını, yalnızca iki hastada arttığını göstermiştir.981

Total tiroidektomi ve ablatif RAI uygulanmış, TgAb pozitif 110 hastalık bir çalışmada982, ilk 6–12 ay içinde TgAb artışı, <55 yaş hastalarda daha kötü hastalık sonuçları için risk faktörü olarak bulunmuş; TgAb düzeylerinin negatif hale gelme medyan süresi ameliyattan sonra 15,8 ay olmuştur. 34 çalışmayı içeren bir meta-analiz, TgAb düzeylerinin DTK için güvenilir bir prognostik belirteç olup olmadığını değerlendirmiştir.981 Dahil edilen çalışmalarda, TgAb durumu bilinen DTK hastaları ve prognostik sonuçlar yer almıştır. TgAb pozitif hastalarda, TgAb negatif hastalara kıyasla, lenf nodu metastazı ve kanser persistansı riski daha yüksek bulunmuş; tümör boyutu, ekstratiroidal yayılım riski veya kanser mortalitesi açısından fark saptanmamıştır. Kalıcı veya artan TgAb düzeyleri olan hastalarda, azalan TgAb düzeylerine sahip hastalara göre, kanser persistansı ve kanser mortalitesi riski daha yüksektir. Total tiroidektomi sonrası serum Tg IMA düzeyi >1 ng/mL olarak kalıcı yükselmemiş ve RAI tutan hastalığı bulunmayan, buna rağmen TgAb düzeyi yüksek 76 DTK hastasını değerlendiren geriye dönük bir çalışma, TgAb değişiklikleri ile klinik sonuç arasındaki ilişkiyi incelemiştir.983 Ameliyat sonrası yüksek TgAb düzeyleri ve santral kompartman lenf nodu metastazları, inkomplet yanıt için risk faktörleri olarak bulunmuş; düşük TgAb düzeyleri ise mükemmel sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Düşük TgAb düzeyi olan hastalarda sonuçlar mükemmeldir ve nüks gelişen hastalarda başlangıç TgAb düzeyleri çok yüksektir; >1000 IU/mL. Ameliyat öncesi TgAb pozitifliği bulunan 405 DTK hastasını içeren bir çalışma, yüksek TgAb düzeylerinin nodal metastaz ve ektranodal yayılım için risk faktörü olduğunu; yüksek tiroid peroksidaz antikoru, TPO Ab, düzeylerinin ise daha düşük patolojik tümör ve nodal evre ile ilişkili olduğunu göstermiştir.984

Başlangıçta TgAb negatif olan DTK hastalarında de novo TgAb gelişiminin önemi de incelenmiştir. NTCTCSG, 1996–2012 DTK kayıtlarından, ilk ameliyat sonrası takipte ve bunu izleyen 3 yıl boyunca persistan hastalık kanıtı göstermeyen başlangıç TgAb-negatif hastalarda de novo TgAb saptanmasının önemini değerlendirmiştir.985 Genel olarak de novo TgAb, DTK hastalarının %5'inde saptanmış ve bu hastalarda yapısal nüks açısından TgAb negatif kalmaya devam edenlere göre fark bulunmamıştır. De novo TgAb grubunda yapısal nüks gelişen altı hastanın hiçbirinde nüks saptandığı sırada TgAb pozitifliği yoktur; TgAb pozitifliği medyan 2,1 yıl sonra gelişmiştir. Başka bir geriye dönük çalışma, ablasyon öncesi TgAb negatif olan 119 DTK hastasını tanımlamış ve bunların 14'ünde, %11,7, de novo TgAb geliştiğini değerlendirmiştir.986 De novo TgAb gelişen hastalarda, TgAb negatif hastalarla karşılaştırıldığında hastaliksız sağkalım açısından fark yoktur; ancak 14 hastanın 2'sinde yapısal nüks görülmüştür.

Sınırlı sayıdaki DTK hastasında yapısal hastalık bulunmasına rağmen serum Tg saptanamaz ve yalnızca TgAb düzeyleri yüksektir. Serum Tg negatif ve TgAb pozitif akciğer metastazlı 47 PTC hastasını tarihsel kontrollerle karşılaştıran geriye dönük inceleme, bu hastalarda 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranlarının daha düşük olmadığını göstermiştir.987 Kötü prognoz en güçlü öngördürücüsü, akciğer metastazlarında 131I tutulumu kaybıdır. Son olarak, Öneri 30'da belirtildiği gibi, serum Tg'nin tiroid lobektomisi sonrası DTK hastalarında nüksü öngördüğü gösterilememiştir; ancak bu konu bugüne kadar yeterince çalışılmamıştır.

Düşük riskli DTK hastalarında izlem azaltılabilir veya sonlandırılabilir mi?

• ÖNERİ 48

1. Total tiroidektomi ve RAI ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastalarında, başlangıç tedavisinden 5–8 yıl sonra kalıcı mükemmel yanıt varsa, rutin ultrason sonlandırılabilir ve hastalar daha sonra yalnızca biyokimyasal belirteçlerle 1–2 yılda bir izlenebilir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)
2. Total tiroidektomi ve RAI ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastaları, 10–15 yıl boyunca kalıcı mükemmel yanıt gösteriyorsa, tiroid kanseri için rutin biyokimyasal izlemin sürdürülmesine gerek yoktur ve tam remisyon elde etmiş kabul edilmelidir. (İyi Uygulama Bildirimi)
3. Yalnızca total tiroidektomi ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastalarında, başlangıç tedavisinden 5–8 yıl sonra kalıcı mükemmel yanıt varsa, rutin ultrason sonlandırılabilir ve hastalar daha sonra yalnızca biyokimyasal belirteçlerle 1–2 yılda bir izlenebilir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)
4. Yalnızca total tiroidektomi ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastaları, 10–15 yıl boyunca kalıcı mükemmel yanıt gösteriyorsa, tiroid kanseri için rutin biyokimyasal izlemin sürdürülmesine gerek yoktur ve tam remisyon elde etmiş kabul edilmelidir. (İyi Uygulama Bildirimi)
5. Lobektomi ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastalarında, başlangıç ultrasonu negatif ise, sonraki ultrasonlar başlangıç tedavisinden sonraki 5–8 yıl boyunca her 1–3 yılda bir yapılmalıdır. Rezidüel lobdaki nodüller, ATA tiroid nodülü kılavuzlarına göre izlenmelidir. (İyi Uygulama Bildirimi)
6. Lobektomi ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastalarında, ameliyat sonrası Tg belirgin şekilde...

Tam remisyonun tanımı. Tam remisyon, onkolojide, tedaviye yanıt olarak kanserin tüm bulgularının ortadan kalkmasını tanımlamak için kullanılan terimdir. Bu durum her zaman kanserin tamamen iyileştiği veya geri dönmeyeceği anlamına gelmez.988 Hastaların tam remisyonda olduğunun belirlenmesi, hem hastalar hem klinisyenler için psikolojik, finansal ve tıbbi değer taşır.

Nüks riski zaman içinde azaldıkça, DTK hastalarının çoğunun tam remisyona ulaşacağı düşünülebilir; ancak bu terim önceki ATA DTK kılavuzlarında yer almamıştır. Tiroid kanserinde bu terimi net biçimde tanımlayacak veriler yoktur ve bu durum, tiroid kanseri yönetimindeki heterojenlik ile izlem ve tedaviye yanıt farklılıkları nedeniyle daha da karmaşık hale gelmektedir. Bununla birlikte, düşük riskli DTK hastalarında düşük nüks oranları ve çok iyi sağkalım verileri, zaman içinde izlem yoğunluğunun azaltılması genel kavramını desteklemektedir. Aşağıda özetlendiği gibi, veriler en güçlü şekilde total tiroidektomi ile tedavi edilen düşük riskli DTK hastalarında, özellikle RAI de alanlarda, mevcuttur. Lobektomi ile tedavi edilen hastalarda veriler

daha sınırlıdır; bu da sayısı giderek artan bu hasta grubu için daha fazla araştırma gereksinimine işaret eder. Gereksiz takip ve girişimlerden daha iyi kaçınabilmek için uzun dönem izleme rehberlik edecek doğrulama çalışmaları tüm gruplar için kritik olacaktır. Önerilen yaklaşım Tablo 11’de özetlenmiştir.

Düşük riskli DTK’de uzun dönem izlemin azaltılmasına giriş. Total tiroidektomi ile tedavi edilmiş ve kalıcı mükemmel yanıt elde etmiş düşük riskli PTC hastalarında, uzun dönem prognozun son derece iyi olması nedeniyle yaşam boyu tiroid kanseri izlemi muhtemelen gereksizdir. Yaşam boyu biyokimyasal değerlendirmeler ve boyun ultrasonları, özellikle tedaviden uzun süre sonra nüks riskinin son derece düşük olduğu dikkate alındığında, birçok hastada haklı gösterilemeyecek finansal ve psikolojik yük oluşturur.989,990 Yaşam boyu izlem ile daha kısa bir takip süresini karşılaştıran çalışma yoktur ve izlemin ne zaman kesileceğine ilişkin kesin zamanlama açık değildir. Aşağıda özetlenen son veriler, total tiroidektomi uygulanmış düşük ve orta riskli PTC hastalarında, biyokimyasal olarak mükemmel yanıt varsa, yaşam boyu ultrason izleminin gerekli olmadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte ultrason izleminin sürdürülmesinin uygun olduğu hastalar da vardır. Klinik veya radyolojik nüks öyküsü bulunanlar ile biyokimyasal veya görüntüleme değerlendirmelerinde belirsiz ya da şüpheli sonuçları olan hastalar ultrason ile izlenmeye devam etmelidir. Bu veriler yalnızca PTC hastaları ile sınırlıdır.

FTC veya OTC hastalarında izlemin azaltılmasına ilişkin veri daha azdır; ancak saptanamaz Tg düzeyleri ve negatif görüntüleme bulunan düşük riskli FTC veya OTC hastalarında da nüks oranlarının çok düşük olduğu, Öneri 28’de belirtildiği gibi, unutulmamalıdır. Düşük riskli FTC veya OTC hastalarında görüntülemenin rolü iyi çalışılmamıştır. Bazı OTC’lerin lokal yayılım eğilimi nedeniyle bu hastalarda ilk yıldan sonra da ultrason düşünmek makuldür. FTC hastalarında ultrasonun değeri belirsizdir. Tiroid lobektomisi ile tedavi edilen hastalarda Tg ölçümüne ilişkin yaklaşım Öneri 30 ve 47’de tartışılmıştır.

Total tiroidektomi sonrası düşük riskli DTK hastalarında ultrason izlemi. Boyun ultrasonu, boyunda rezidüel ve/veya nüks eden yapısal hastalığı tanımak amacıyla önerilir ve uzun süredir lokorejyonel nükslerin rutin izleminde kullanılmaktadır. İşlevsel duyarlılığı sırasıyla 0,1 ve 0,9 ng/mL olan daha duyarlı Tg ve TgAb testlerinin artık yaygın hale gelmesiyle, total tiroidektomi sonrası PTC nedeniyle tedavi edilen, biyokimyasal olarak mükemmel yanıt veren düşük riskli hastalarda, yapısal nüksleri saptamak amacıyla uzun süreli ultrason izleminin rolü yeniden değerlendirilmiştir. Cerrahi yaklaşım ve RAI kullanımındaki değişkenlik nedeniyle tek bir öneri formüle etmek mümkün değildir. Total tiroidektomi ardından RAI, tarihsel standart bakım olduğundan, verilerin çoğu bu hasta grubundan gelmektedir. Bununla birlikte daha yeni çalışmalar, düşük riskli hastalarda total tiroidektomi sonrası RAI uygulanmamasının, RAI uygulanmasına göre aşağı olmadığını göstermiştir; bu nedenle son yıllarda daha az sayıda düşük riskli hasta RAI ile tedavi edilmiştir.770

Düşük risk kategorisindeki DTK’de nüks seyrekdir. Nüks olduğunda, büyük çoğunluğu cerrahiden sonraki ilk 5 yılda ortaya çıkar.770,991–995 Buna ek olarak erken dönemde biyokimyasal olarak mükemmel yanıt veren hastalarda daha sonra nüks gelişme olasılığı düşüktür. Verilerin çoğu PTC hastalarının izlemine aittir. Aşağıda belirtilen bazı çalışmalar, düşük riskli FTC ve OTC hastalarını da içermektedir.

Baskın olarak düşük, %61,3, ve orta, %35,5, riskli DTK nedeniyle total tiroidektomi uygulanmış ve RAI verilmiş veya verilmemiş 1020 hastayı inceleyen geriye dönük analizde, 948 hastanın, %93, ilk

tedavi sonrası değerlendirmede, <12 ay, hastaliksız olduğu görülmüştür. Çalışma takibi 5,1–20,4 yıl arasında olup medyan 10,4 yıldır. Bu 948 hastanın yalnızca 13’ünde, %1,4, yapısal nüks bulunmuş ve bunların tümünde hastalık servikal lenf nodları veya tiroid yatağı ile sınırlı kalmıştır. Bu 13 hastanın 10’unda nüks ilk 5 yıl içinde, geri kalan 3’ünde ise ilk 8 yıl içinde gelişmiştir.991

Total tiroidektomi ve RAI uygulanmış 501 DTK hastasını içeren geriye dönük bir çalışmada, 17. ayda, interquartile range 14–22, biyokimyasal olarak mkemmел yanıt gösteren 263 hastadan yalnızca 5’inde, %1,9, 101. ayda, IQR 71–126, yapısal hastalık gelişmiştir. Bu çalışmaya tüm ATA risk grupları dahildir.993 >1 cm PTC nedeniyle total tiroidektomi uygulanmış, RAI verilmiş veya verilmemiş ve ilk takipte biyokimyasal ve yapısal olarak hastaliksız bulunan 2250 hastayı geriye dönük olarak inceleyen başka bir çalışma, daha yüksek riskli hastaları da iermektedir992 ve belirgin ekstratiroidal yayılımı, %34, pozitif cerrahi sınırları, %9,3, santral, %52,9, veya lateral kompartman lenf nodu metastazlarını, %15,3, ya da olumsuz histolojileri, %1,8, dışlamamıştır. Yalnızca 68 hastada, %3, yapısal nüks bulunmuş; lenf nodu nükslerinde nükse kadar geçen süre 3,86 yıl, lokal yumuşak doku nüksü veya uzak metastazlarda 4,38 yıl olarak bildirilmiştir. Total tiroidektomi ve RAI sonrası düşük riskli DTK’li 726 hastayı içeren ileriye dönük randomize bir çalışmada, 11 hastada, %2, nüks saptanmıştır: 4 hastada yapısal hastalık, 5 hastada yapısal hastalık kanıtı olmaksızın yükselen Tg ve 2 hastada biyopsiye gönderilmeyen belirsiz ultrason bulguları; medyan 5,4 yılda. Yapısal nüksü olan tüm hastalarda Tg yüksektir.994 Total tiroidektomi sonrası düşük riskli 730 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada ise, hem RAI verilen hem verilmeyen grupta 3 yılda 31 hasta, %4, nüks göstermiş ve gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu hastaların 5’inde ultrasonla yapısal hastalık saptanmıştır.770 Düşük riskli DTK’de, biyokimyasal olarak mkemmел yanıt veren hastalarda uzun dönem izlemin gerekliliğini araştırmak için, total tiroidektomi ve RAI uygulanmış ve biyokimyasal olarak mkemmел yanıt, stimüle Tg <1 mcg/L, elde etmiş 756 hasta tek merkezli geriye dönük olarak incelenmiştir. Radyolojik nüks yalnızca 13 hastada, %1,7, bulunmuştur ve biyokimyasal nüksün en geç ortaya çıkışı 59. ayda görülmüştür. Nüks eden 13 hastanın yalnızca 7’sinde, %54, histolojik PTC tanısı vardır; bu, tüm kohortun <%1’ine karşılık gelmektedir.995 çok daha geç yıllarda nüks bildiren yayınlar olmakla birlikte bunlar son derece nadirdir.992

Biyokimyasal olarak mkemmел yanıt vermiş ve nüks açısından düşük riskli hastalarda ultrason izleminin klinik açıdan anlamlı hastalığı saptamadığı, buna karşın yalancı pozitif bulgular nedeniyle yapılan girişim sayısını artırabildiği gösterilmiştir.743,996–999 Verilerin çoğu, başlangıç tedavisinde RAI almış hastaları yansıtmaqla birlikte, bazı veriler RAI almamış hastaları da içermektedir. PTC nedeniyle total tiroidektomi uygulanmış, RAI verilmiş veya verilmemiş, nüks açısından düşük veya orta riskli ve 1. yılda ya biyokimyasal olarak mkemmел yanıt ya da düşük düzeyde saptanabilir Tg, 0,21–0,99 ng/mL, bulunan 226 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu 226 hastanın 171’inde, %75,7, ilk yıl takibinde biyokimyasal olarak mkemmел yanıt vardır. Üç yıllık takipte yalnızca iki hastada, %1,2, ultrasonda belirsiz veya şüpheli özellikler gelişmiş; son takipte, medyan 72 ay; aralık 59–94 ay, yalnızca üç hastada, %1,8, bu tür özellikler görülmüştür; buna göre negatif öngörü değeri sırasıyla %98,8 ve %98,2 bulunmuştur. Düşük düzeyde saptanabilir Tg bulunan 55 hastanın birinde, %1,8, 3. yılda ultrasonda belirsiz veya şüpheli özellikler gelişmiş; son takipte, medyan 86 ay; aralık 59–99 ay, üç hastada, %5, şüpheli bulgular saptanmıştır; buna göre negatif öngörü değeri sırasıyla %98,7 ve %94,5’tir. Son takipte ultrasonu güven verici kabul edilmeyen altı hastanın yalnızca biri şüpheli, diğer beşi ise belirsiz kabul edilmiştir. Bu altı hastanın tamamında Tg artışı olmuş veya TgAb gelişmiştir. Hiçbir hastada tedavi gerekmemiştir.997

DTK nedeniyle total tiroidektomi ve RAI uygulanmış 756 hastalık başka bir geriye dönük kohort 11,2 yıl izlenmiş ve görüntüleme ile yapısal nüks 15 hastada, %2, bulunmuştur; bunların 13'ünde, %85, nüks cerrahiden sonraki ilk 5 yıl içinde gelişmiştir. Tümünde yükselen Tg veya TgAb düzeyleri vardır. Nüks eden 15 hastanın 6'sında, %40, FTC veya OTC vardır. PTC histolojisi olup nüks eden 9 hastanın, %1,2, ikisi yüksek riskli, geri kalan yedisi ise düşük veya orta riskli patolojiye sahiptir. 1000 RAI sonrası, ameliyat sonrası Tg <1 ng/mL ve antikor negatif 76 T1N0'dan T4N1b'ye kadar PTC hastasının geriye dönük incelemesinde, 2-7 yıllık rutin boyun ultrasonu izlemi sırasında 18 hastada, %23,7, şüpheli ultrason bulguları görülmüştür. Bu hastaların hiçbirinde patoloji veya klinik takip ile nüks doğrulanmamış; bulgular yalancı pozitif görüntüleme olarak değerlendirilmiştir.996

Yang ve arkadaşları, total tiroidektomi ve RAI uygulanmış, Tg <1 ng/mL ve antikor yokluğunda, ameliyat sonrası ultrasonda negatif veya atipik bulguları bulunan 90 orta riskli PTC hastasını bildirmiştir. Medyan 10 yıllık takipte, aralık 1-15 yıl, dokuz hastada, %10, müdahale gerektiren klinik hastalığı temsil eden şüpheli ultrason özellikleri gelişmiştir ve bu hastaların hiçbirisi 2015 ATA kılavuzlarında tanımlandığı şekilde biyokimyasal olarak mükemmel yanıt kategorisine ulaşmamıştır. Elli bir hastada, %56,7, takip sürecinde yeni atipik ultrason özellikleri gelişmiş; bu bulgular biyopsi, 3 hasta, %3,3, WBS, 6 hasta, %6,7, kesitsel görüntüleme, 10 hasta, %11,1, veya daha ileri ultrason izlemi, 47 hasta, %52,2, ile sonuçlanmıştır; ancak bunların hiçbirinde sonunda nüks saptanmamıştır.998

RAI almamış hastaları içeren yalnızca iki çalışma vardır. Düşük riskli PTC nedeniyle total tiroidektomi uygulanmış ve biyokimyasal olarak mükemmel yanıt elde etmiş 171 hastayı inceleyen bir çalışmada, yalnızca bir hastada yapısal nüks görülmüş; buna karşın 114 yalancı pozitif bulgu saptanmıştır; bu grubun %61'ine başlangıç tedavisinde RAI verilmemiştir. 743 Diğer çalışmada, RAI verilmiş veya verilmemiş düşük ve orta riskli PTC nedeniyle tedavi edilmiş ve biyokimyasal olarak mükemmel yanıt gösteren 93 hasta geriye dönük değerlendirilmiştir; ortalama 2,5 yıllık takipte beş hastada, %5,4, şüpheli ultrason bulguları görülmüştür; bu hastaların tümü başlangıç tedavisinde RAI almıştır ve hiçbirinde sonunda tedavi gerektiren klinik olarak anlamlı hastalık saptanmamıştır. Ek olarak, 19 hastada, %20,4, medyan 4 yıllık takipte ultrasonda belirsiz bulgular görülmüştür; bunların hiçbirinde klinik takipte veya İİA sitolojisinde nüks gösterilmemiştir.999 22.000 hastayı içeren bir SEER incelemesinde, daha yoğun ultrason görüntüleme ve izlem artmış girişimle ilişkili bulunmuş; ancak hasta sağkalımı üzerinde etkisi görülmemiştir.1001 Tiroid kanseri izlemiyle ilgili maliyet analizleri, düşük riskli hastalarda nüks saptamanın maliyetinin, orta ve yüksek riskli hastalara göre yedi kata kadar daha fazla olabildiğini göstermiştir.1002

Takip sırasında boyun ultrasonu ve diğer görüntüleme yöntemleri, WBS, SPECT-BT ve 18FDG-PET-BT, ne zaman yapılmalıdır?

Boyun ultrasonu. Cerrahi sonrası boyun ultrasonuna ilişkin hususlar Öneri 31'de gözden geçirilmiştir.

Tanısal RAI WBS.

• ÖNERİ 49

A. Lobektomi veya RAI verilmeden total tiroidektomi uygulanmış hastalara izlem amacıyla radyoizotop WBS yapılmamalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Düşük ve düşük-orta nüks riski taşıyan ve tedaviye mükemmel yanıt vermiş DTK hastalarında takip sırasında rutin tanısal radyoiod WBS gerekli değildir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

C. Orta-yüksek ve yüksek nüks riski taşıyan DTK hastalarında, nüks açısından klinik şüphe varsa, iyot tutan hastalığı değerlendirmek için tanısal radyoiod WBS yapılabilir. Yapılacaksa, WBS 123I veya düşük aktiviteli 131I ile gerçekleştirilebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

D. Radyoiod tutulumu yapan alanın anatomik lokalizasyonunu belirlemek ve olası kanseri nonspesifik tutulumdan ayırmak amacıyla, planar görüntülemeye ek olarak SPECT-BT radyoiod görüntüleme yapılabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Doğal tiroid bezi yerinde olan hastalarda nüksü saptama amacıyla RAI WBS yarar sağlamaz; çünkü bez kalıntısı yeterince iyot tutar ve diğer bölgelerdeki kanseri tanımayı zorlaştırır. Bu nedenle, tedavisinin bir parçası olarak RAI almamış ve alması planlanmayan hastalarda takip amaçlı WBS'nin yararı kuşkuludur. RAI ablasyonu veya adjuvan tedavi sonrasında, tedavi sonrası WBS tiroid yatağı dışında tutulum göstermiyorsa, özellikle düşük riskli DTK'de, 2025 ATA kılavuzlarına göre mükemmel yanıt elde etmiş hastalarda, sonraki tanısal WBS düşük duyarlılığa sahiptir ve genellikle gereksizdir.1003–1005

Sonraki tanısal WBS esas olarak üç klinik durumda endike olabilir: i tedavi sonrası WBS'de tiroid yatağı dışında anormal tutulum bulunan hastalarda, ii yüksek tutulumlu, sintigrafi anında verilen aktivitenin $>2\%$ 'si, büyük tiroid kalıntılarının boyun lenf nodlarındaki daha düşük tutulumları gizlediği ve bu nedenle ablasyon sonrası WBS'nin sınırlı yarar sağladığı hastalarda ve iii boyun ultrasonunda şüpheli bulgu olmasa bile, yalancı negatif Tg ölçümü riski taşıyan, yükselen veya yüksek TgAb düzeyleri olan hastalarda; bu endikasyonlar için tanısal vücut sintigrafisinde genellikle 123I, 131I'ye göre tercih edilir; çünkü vücuda daha düşük radyasyon dozu verir ve daha kaliteli görüntü sağlar.

Sintigrafi, 131I veya 123I, tüm vücut planar görüntülerini içermelidir. SPECT mevcutsa bu görüntüler onunla desteklenebilir; SPECT yoksa boyun, mediastinum ve RAI tutulumu gösteren anormal odaklara ait spot görüntüler alınabilir. WBS, tanısal doz, genellikle 74–185 MBq, 2–5 mCi, 131I veya 123I, sonrası ya da terapötik 131I uygulanmasından sonra yapılabilir. Planar görüntülerde anatomik işaretler bulunmadığından şu ayrımlar güç olabilir: i normal tiroid kalıntısındaki tutulum ile lenf nodu metastazları, özellikle kalan doğal tiroid büyükse, ii akciğer metastazlarındaki tutulum ile kosta lezyonları ve iii bağırsak veya mesanedeki RAI birikimi ile pelvik kemik lezyonu.

Hibrid kameralar, çift başlıklı SPECT gama kamera ile BT tarayıcıyı tek gantride birleştirir. Bu, işlevsel ve anatomik görüntülerin doğrudan üst üste bindirilmesini sağlar. Düşük doz BT'nin hastaya verdiği radyasyon dozu 2–5 mSv'dir; bu, 3,7 GBq, 100 mCi, 131I verilmesine bağlı dozdan, yaklaşık 50 mSv, çok daha düşüktür. Tanısal veya terapötik, $\pm 1,1$ GBq, 30 mCi, RAI dozu sonrası yapılan SPECT-BT, metastatik lenf nodu tanısı konan hasta sayısını artırmakta ve belirsiz bulguların sıklığını azaltmaktadır.830,832,1006–1010 SPECT-BT, bazı hastalarda ATA Nüks Riski sınıflamasına göre tümör risk kategorilerini ve buna bağlı yönetimi değiştirebilir; çünkü belirsiz bulguların oranını düşürür. Bununla birlikte bildirilen serilerde klinik bakıma etkisi birkaç yüzde ile hastaların üçte birine kadar geniş bir aralıkta değişmektedir.832,1008–1011 SPECT-BT ile olası hastalık alanı saptandıktan sonra ek görüntüleme çalışmaları yapılması sık rastlanan bir durumdur.

Beklendiği gibi, düşük ya da hiç RAI tutmayan kanserlerde SPECT-BT yalancı negatif sonuç verebilir.

124I pozitron yayar; bu da DTK hastalarında PET/BT görüntülemesine olanak sağlar. Hastalığın lokalizasyonunu belirlemede tanısıl ve dozimetri aracı olarak kullanılabilir; 124I PET/BT, tümör hacmi ile her hastalık alanındaki 124I tutulumu ve yarı ömrünün doğru ölçümüne izin vererek güvenilir lezyon dozimetrisi sağlar. Bu metrikler umut verici sonuçlar göstermiş olsa da, 124I izotopunun araştırma niteliği nedeniyle henüz yaygın kullanılmamaktadır.1012–1014 Ayrıca birkaç küçük tek merkezli çalışma, DTK saptanmasında [18F]-tetrafluoroborate, TFB,1015 [68Ga]PSMA-11,1016 ve [68Ga]DOTATATE/DOTANOC1017 gibi diğer pozitron yayan radyofarmasötiklerin rolünü incelemiştir. Bu yeni ajanların tiroid kanserindeki rolü henüz tanımlanmamıştır.

124I PET'in rezidüel tiroid dokusu ve/veya metastatik DTK'yi saptamadaki duyarlılığı, genel olarak tanısıl planar WBS'ye göre daha yüksektir; sırasıyla %99 ve %66.1018–1022 Bu sonuçlar meta-analizde özetlenmiş, birleşik duyarlılık %94,2 ve özgüllük %49,0 olarak bulunmuştur.1023 124I PET/BT henüz geniş hasta serilerinde SPECT-BT ile karşılaştırılmamıştır; 124I PET/BT umut vericidir ancak klinik kullanım için henüz yaygın olarak mevcut değildir.

18FDG-PET/BT görüntüleme.

• ÖNERİ 50

A. 18FDG-PET/BT ile görüntüleme, özellikle OTC veya agresif histolojilere sahip ve RAI görüntülemesi negatif öyküsü bulunan, serum Tg düzeyi yüksek, yüksek nüks riskli DTK hastalarında yapılabilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. 18FDG-PET/BT görüntüleme ayrıca şu amaçlarla da kullanılabilir: i hızlı hastalık progresyonu ve hastalığa özgü mortalite açısından en yüksek riskli hastalarda prognostik araç olarak ve ii invaziv hastalığın sistemik veya lokal tedavisi sonrası tedaviye yanıt değerlendirmesi olarak.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

18FDG-PET/BT öncelikle serum Tg düzeyi yüksek, genellikle >10 ng/mL, olan yüksek riskli DTK hastalarında, özellikle RAI görüntülemesi negatipse, kullanılır. 1195 hastayı içeren 17 çalışmanın meta-analizinde1024, 18FDG-PET/BT'nin duyarlılığı 0,86, özgüllüğü 0,84 ve tanısıl odds oranı 31 bulunmuştur. Heterojenite ve olası yaygın yanlılığı yüksektir; ancak bildirilen değerler iyot tutmayan DTK'deki önceki raporlara benzerdir.745 18FDG-PET/BT duyarlılığını etkileyen diğer faktörler arasında tümörün dediferansiyasyonu, daha büyük tümör yükü ve serum Tg iki katına çıkma süresi yer alır.1025–1027

Agresif histolojik alt tipi olan, örneğin PDTC veya uzun hücreli kanserler, ve OTC hastalarında 18FDG-PET/BT daha duyarlıdır; metastatik DTK hastalarında 18FDG tutulumu, RAI tedavisine yanıtta başlıca olumsuz öngörü faktörüdür ve sağkalım azalması açısından bağımsız bir prognostik faktördür.1028,1029 Daha agresif olan ve lokal tedavi veya daha yoğun izlem gerektirebilecek, yüksek 18FDG tutulumu, SUV, gösteren lezyonları belirleyebilir. Metastazlarda saptanabilir 131I tutulumu olsa bile WBS'yi tamamlayıcıdır; çünkü 18FDG tutulumu, 131I tutulumu olan veya olmayan alanlarda bulunabilir. Ancak nüks eden 131I tutan hastalığı olanlarda 18FDG-PET/BT yaygın kullanılmamıştır; bu nedenle yararı belirsizdir.

Agresif patolojik varyantlar yalnızca küçük miktarda serum Tg üretebilir; bu nedenle bu kanserlerde bu referans noktası doğru olmayabilir. Daha kısa Tg iki katına çıkma süresi, 18FDG-PET/BT ile

hastalık gösteriminin artmasıyla ilişkilendirilmiştir; ancak eşik değerler raporlar arasında değişmektedir.1025,1027,1030 Kalıcı TgAb varlığında serum Tg saptanamaz olan hastalarda gerçek Tg güvenilir biçimde değerlendirilemez; 18FDG-PET/BT bu hastaların bazılarında hastalığı gösterebilir.

2019 tarihli bir meta-analiz, TSH ile stimüle edilen 18FDG-PET'in hastalığı saptamadaki duyarlılığının, stimülasyon olmadan yapılan incelemelerden üstün olmayabileceğini göstermektedir.1024 TSH stimülasyonu ile yapılan 18FDG-PET görüntülemeye yalancı pozitif sonuçlar görülebilir.1031 Yalancı pozitif lezyon sıklığı, TSH stimülasyonu yapılsa bile, seriler arasında %0 ile %39 arasında değişmektedir. Bu yalancı pozitif oranları, 18FDG-PET/BT ile saptanan ve ulaşılabilir lenf nodu bulunan olgularda, tedavi başlamadan önce tiroid kanserinin varlığını doğrulamak amacıyla, sitoloji ve iğne yıkama sıvısında Tg ölçümü ile İİA biyopsisini haklı kılar. Başka bölgelerde lezyon saptanması, doğrulama ve klinik karar verme amacıyla o bölgelere yönelik özel kesitsel görüntülemeyi gerektirir. Son olarak, 18FDG-PET'in beyin metastazlarını saptamada duyarsız olduğu ve standart görüntülemenin orta uylukta sonlandığı unutulmamalıdır. Bu nedenle beyin veya uyluk altındaki bölgelere metastaz şüphesi varsa, beyin MRG ve görüntü alanının ayaklara kadar uzatılması düşünülmelidir.

• ÖNERİ 51

Devam eden risk sınıflaması, dinamik risk değerlendirmesi, başlangıç nüks riski ile birlikte kullanıldığında, klinisyenin risk tahminleri zaman içinde değişirken bireyselleştirilmiş yönetim önerileri sunmasına olanak sağlar ve görüntülemenin zamanlaması ile türünü belirlemede kullanılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

2015 ATA kılavuzları, çeşitli çalışmalarda nüksü öngördüğü gösterilen güncellenmiş bir risk sınıflama sistemi, RSS, tanımlamıştır. Buna ek olarak, zaman içinde tedaviye yanıtı değerlendiren dinamik risk sınıflaması, başlangıç risk kategorisi ve ilk tedavi yanıtı ile ilişkili bulunmuş; gelecekteki nüksü öngörebildiği gösterilmiştir. 2015 ATA RSS'nin, 2009 ATA RSS'ye göre nüksü daha iyi öngördüğü gösterilmiştir. Güney Kore'de tek bir merkezde 1985–2009 yılları arasında total tiroidektomi ve CLND uygulanmış 2425 PTC hastasını inceleyen bir çalışma, 2015 ATA RSS'nin doğruluğunun 2009 ATA RSS'den üstün olduğunu bulmuştur. 2015 kılavuzlarının düşük risk grubuna, servikal lenf nodlarındaki küçük hacimli mikrometastazları dahil etmesi nedeniyle, 2009 RSS'ye göre orta riskli kabul edilen 1913 hastanın 258'i, %13,5, 2015 RSS'ye göre düşük riskli olmuştur. 2015 ATA düşük risk grubunda nüks oranı yalnızca %1,1'dir.1032

Buna ek olarak ATA RSS, tedaviye yanıtın da bir öngördürücüsüdür. NIFTP dışlanmış olmak üzere, 40 merkezde 2071 DTK hastasını içeren geriye dönük inceleme, cerrahiden 1 yıl sonraki nüksleri 2015 risk gruplarına göre değerlendirmiştir. Hastaların çoğuna total tiroidektomi uygulanmış, yalnızca %3,5'ine lobektomi yapılmıştır. Tüm kohort içinde 1109 hasta, %53,6, düşük riskli, 796 hasta, %38,4, orta riskli ve 166 hasta, %8, yüksek riskli hastalığa sahiptir. Total tiroidektomi yapılan hastalarda biyokimyasal nüks, tüm hastalarda ise yapısal yanıt değerlendirilmiştir. Genel olarak hastaların %76,1'i ilk yılda mükemmel yanıt göstermiştir. Yapısal olarak inkomplet yanıt; düşük risk grubunda %1,5, orta risk grubunda %5,7 ve yüksek risk grubunda %14,5 oranında görülmüştür; bu da 2015 RSS'nin kısa dönemde tedaviye yanıtın güçlü bir öngördürücüsü olduğunu göstermektedir.1033

Uzun dönem sonuçlara ilişkin veriler, Suudi Arabistan'daki tek bir merkezde 2000–2020 yılları arasında izlenen 674 hastadan gözden geçirilmiştir; ortalama takip süresi 6,17 yıldır. Bu kohortun %60'ı 2009 ATA RSS'ye göre düşük riskli, %18,8'i orta ve %21,2'si yüksek risklidir. Tüm kohortun %68,4'ünde mükemmel yanıt, %9,6'sında belirsiz yanıt, %12,3'ünde biyokimyasal olarak inkomplet yanıt ve %9,6'sında yapısal olarak inkomplet yanıt vardır. Tedaviye mükemmel yanıt verenlerin %68,1'i düşük risk grubundadır. Yüksek riskli hastalarda yapısal olarak inkomplet yanıt oranı %61,5'tir.1034

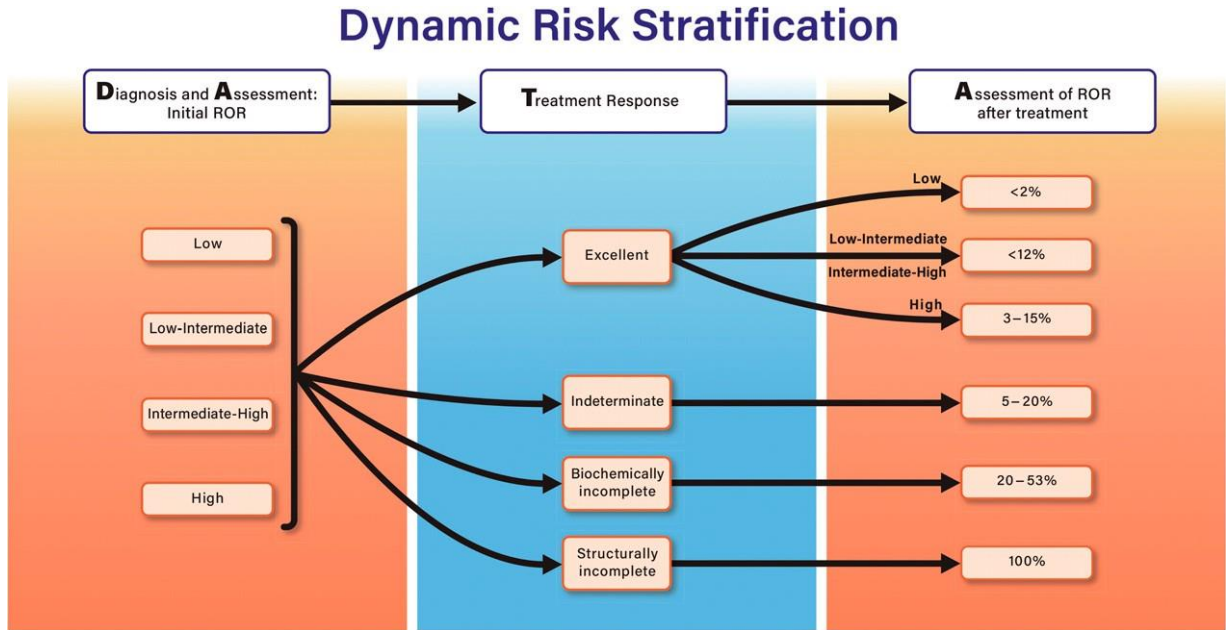
Tedavi veya izlem sürecindeki dinamik risk değerlendirmesi birçok çalışmada doğrulanmıştır. Bir incelemede, 1998–2014 yılları arasında total tiroidektomi ve RAI ile tedavi edilen 2184 hasta 2009 ATA RSS'ye göre sınıflandırılmış ve ortalama 7 yıl boyunca dinamik risk değerlendirmesi ile izlenmiştir. Başlangıçta yüksek riskli kategoride bulunan hastaların çoğu, mükemmel yanıt nedeniyle düşük risk grubuna geçmiştir; düşük risk grubundaki hastaların ise yalnızca %6,4'ü takip sürecinde yüksek risk olarak yeniden sınıflandırılmıştır.1035 Ortalama takip süresi 10,3 yıl olan başka bir çalışma, dinamik risk sınıflama sisteminin yapısal nüksün bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir. Yapısal nüks, başlangıçta tedaviye mükemmel yanıt veren hastalarda %4,7; başlangıç yanıtı belirsiz, biyokimyasal olarak inkomplet ve yapısal olarak inkomplet olanlarda ise sırasıyla %17,1, %58,4 ve %83,9 oranında görülmüştür.1036

2015 RSS'yi doğrulamanın yanı sıra, bazı veriler ilk tedaviye yanıtın, 2015 ATA RSS'den daha iyi bir sonuç öngördürücüsü olabileceğini de göstermiştir.1037 PTC'li 176 olgudan oluşan geriye dönük bir kohortta, medyan 7 yıllık takip sonrası sonuçlar, nüks riski ve ilk tedavi yanıtına göre sınıflandırılarak karşılaştırılmış; ilk tedaviye yanıtın, ATA RSS sistemine göre daha yüksek negatif ve pozitif öngörü değerine sahip olduğu bulunmuştur.1037

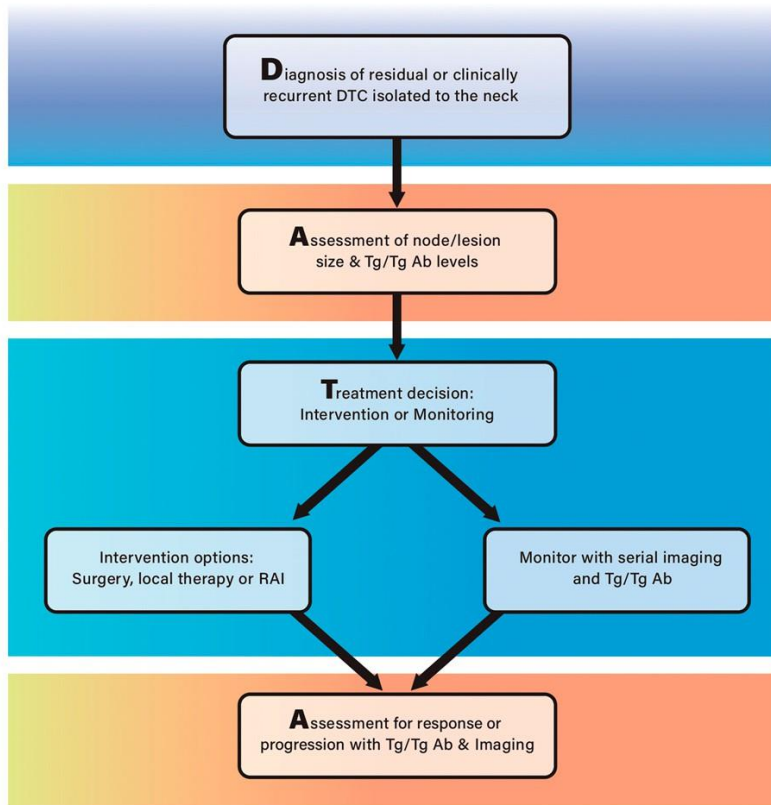
Önerilen bütünlük yaklaşım kullanıldığında, hastaların çoğu zaman içinde tedaviye mükemmel yanıt verir ve bu yanıt hem başlangıç yanıtı ile öngörülebilir hem de tedavi sırasında dinamik olarak daha da iyileşebilir. Tek merkezli geriye dönük bir kohortta, total/neredeysse total tiroidektomi ve RAI ablasyonu ile tedavi edilen 501 DTK hastası, 6–18 aylık ilk takipten sonra analiz edilmiştir. Hastalar ameliyat sonrası ilk tedavi yanıtına göre, mükemmel, belirsiz, biyokimyasal olarak inkomplet ve yapısal olarak inkomplet, gruplandırılmış ve ortalama 101 ay izlenmiştir; 258 hastada, %66,7, mükemmel, 101 hastada, %26,1, belirsiz, 17 hastada, %4,4, biyokimyasal olarak inkomplet ve 11 hastada, %2,8, yapısal olarak inkomplet tedavi yanıtı vardır. Yüz on dört hastaya, %23, ek girişim uygulanmış ve bunların %52,6'sında son değerlendirmede biyokimyasal olarak mükemmel yanıt elde edilmiştir. Son değerlendirmede tüm kohortun 417'si, %83,2, biyokimyasal olarak mükemmel yanıt, %1'i belirsiz yanıt, %3,6'sı biyokimyasal olarak inkomplet yanıt ve %10,2'si yapısal olarak inkomplet yanıt göstermiştir.993

Dinamik risk değerlendirmesinin her bir kategorisi, hastaların uzun dönem nüks riski açısından ne anlama gelir? Tanı anında, patoloji, ameliyat öncesi ve sonrası görüntüleme ile gerekiyorsa Tg/TgAb düzeyleri temelinde, başlangıç tedavisi için kullandığımız DATA çerçevesi ile, bkz. Şekil 5, başlangıç nüks riski, Düşük, Orta, Yüksek, belirlenir. Bu sınıflama, genel nüks riskini öngörmek ve tedavi kararlarını, ek cerrahi, RAI veya daha kapsamlı tedavi gereksinimini yönlendirmek için kullanılır. Zaman içinde, tedavi sonrası izlem için DATA çerçevesinin ikinci değerlendirme aşamasında yapılan dinamik risk değerlendirmesi, bkz. Şekil 6 ve 7, nüks riskini daha da ayrıntılandırmaya yardımcı olur.

ŞEKİL 6. Başlangıç tedavisinden sonra dinamik risk sınıflaması ve DATA. Başlangıç patoloji, görüntüleme ve klinik değerlendirmeler nüks riskini tahmin etmek için kullanıldıktan sonra bir tedavi kararı verilir; ardından tedaviye yanıt değerlendirilir ve nüks riski yeniden tahmin edilerek izlem yaklaşımları buna göre şekillendirilir.



DATA Framework for Persistent/Recurrent Disease



ŞEKİL 7. Boyunda rezidüel veya klinik olarak nüks etmiş lokalize DTK tanısı alan bir hastada DATA çerçevesi.

nüks tahminlerini daha da ayrıntılandırır. Bu değerlendirme her vizitte yapılabilir ve zaman içinde değişebilir. Tedaviye yanıt; total tiroidektomi yapılanlarla lobektomi yapılanlarda ve total tiroidektomi ile birlikte RAI alanlarla almayanlarda farklılık gösterdiğinden, bazı yayınlarda bu kategoriler ayrı ayrı değerlendirilmiştir; ancak ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Total tiroidektomi ve RAI ile tedavi edilen hastalar için. Başlangıçtaki tüm nüks riski kategorilerinden hastalar değerlendirildiğinde, tedaviye mükemmel yanıt verenlerde nüks oranları %1–4 bulunmuştur.712,729,771,1036,1038–1042 Özellikle mükemmel yanıt elde eden düşük riskli hastalar incelendiğinde, nüks riski %0,2–2'dir. Başlangıçta yüksek riskli olup mükemmel yanıt elde eden hastalarda ise nüks %3–15 oranında görülmüştür.602,652,712,1042,1045

Tedaviye belirsiz yanıt verenlerde, nüks oranları %51046 ile %15–20 arasında değişmektedir.1043,1047,1048 **Tedaviye biyokimyasal olarak inkomplet yanıt veren hastalarda** nüks oranı %20–53 arasında bildirilmiştir.1036,1046,1048 Bu kategoride gerçek yapısal hastalık oranlarını belirlemek daha zordur; çünkü biyokimyasal olarak inkomplet yanıt sıklıkla yapısal olarak inkomplet yanıtla birlikte değerlendirilmiştir. Bu birleşik grupta nüks oranları %85'e kadar çıkmıştır.712,729,1036,1038,1041,1043,1048

RAI verilmeden total tiroidektomi yapılanlar için. Lobektomi veya RAI verilmeden total tiroidektomi yapılan tüm hastalar, nadir istisnalar dışında, düşük veya orta risk grubundadır. Bu nedenle bu çalışmalar yüksek nüks riski taşıyan hastaları temsil etmez. Mükemmel yanıt verenlerde, Lee ve arkadaşlarının nüks oranını %7,4 olarak bildirdiği çalışma dışında, tüm çalışmalarda nüks oranları %0–1,6 bulunmuştur.732,1047,1049,1050

Belirsiz yanıt verenlerde nüks oranı %0–5,6'dır.732,1036,1042,1047,1049,1050 Tedaviye biyokimyasal olarak inkomplet yanıt ise %0–31,6 oranında nüks ile ilişkilendirilmiştir.732,1036,1042,1047,1049,1050 Yapısal olarak inkomplet yanıt kategorisine giren hastaların tümünde hastalığın devam ettiği görülmüştür.732,1036,1042,1049,1050 Şekil 6'da gösterildiği gibi, başlangıçtaki tüm nüks riski kategorilerinde tedaviye mükemmel yanıt gelişenlerde nüks oranları <%15'tir. Başlangıçta düşük nüks riskine sahip olup tedaviye mükemmel yanıt verenlerde nüks olasılığı %2'dir. Başlangıçta yüksek nüks riski olanlarda nüks oranları daha yüksektir, %15'e kadar; bu nedenle daha yakın takip gerekebilir; ancak genel olarak bu kategoride de nüks oranları düşüktür ve bu durum, tedaviye mükemmel yanıt sürdürükçe izlemin azaltılmasını destekler. Tedaviye belirsiz veya biyokimyasal olarak inkomplet yanıt verenlerde ise nüks oranları belirsiz yanıt için %20'ye, biyokimyasal olarak inkomplet yanıt için %53'e kadar bildirilmiştir. Bu veriler, biyokimyasal ve görüntüleme ile takibin sürdürülmesini desteklemektedir. Tg ve/veya TgAb düzeyleri stabil olanlarda görüntüleme sürdürülmelidir. Buna karşılık Tg veya TgAb titrelere yükselenlerde, girişim gerektirecek ilerleyici yapısal hastalığı değerlendirmek için kesitsel görüntüleme veya PET/BT dahil ek görüntüleme yapılmalıdır.

Lokorejyonel rezidüel, klinik olarak nüks etmiş veya ilerleyici DTK kanıtı olduğunda ne zaman ve ne tür tedavi uygulanmalıdır?

• ÖNERİ 52

1. Yeniden ameliyat gereken durumda, tedavi amaçlı kompartmantal veya odaklanmış santral ve/veya lateral boyun operasyonu yapma kararı, çeşitli faktörlerin birleşimine dayanmalıdır. Bunlar önceki ameliyatların kapsamı, yeni hastalığın boyutu ve anatomik yeri, büyüme hızı,

hastaya ait özellikler ve tercihleri ile genel hastalık yönetimi bağlamını içerir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

2. Yeniden ameliyat komplikasyonları açısından yüksek riskli hastalarda, perkütan etanol ablasyonu nüks eden veya rezidüel tiroid kanseri için alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir.
(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)
3. RFA, nüks eden veya rezidüel tiroid kanserinde alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir; en çok yarar, yeniden ameliyat komplikasyonları açısından yüksek riskli hastalarda beklenir.
(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Başlangıç tümör riskine ve ilk tedaviye verilen yanıtla bağlı olarak, görüntüleme ile saptanan lokorejyonel persistan veya nüks hastalık PTC hastalarının %30–40'ına kadarında görülebilir.168 Bireysel hastalar için risk, ATA Nüks Riski ve ilk tedaviye yanıt kategorisine göre tahmin edilebilir, bkz. Öneri 31 ve 51. Örneğin, 2023 yılında tek merkezde tedavi edilen ve birincil tedaviye başlangıçta mükemmel yanıt veren, 2015 ATA kılavuzlarına göre tanımlanmış, ardışık 2302 DTK hastasını içeren bir çalışmada, medyan 6,3 yıllık takipte 32 hastada, %1,4, nüks gelişmiştir. Klinik nüks oranları sırasıyla PTC, FTC, OTC ve PDTC için %1,3, %1,8, %10 ve %14,3 olarak bulunmuştur.1051 En az total tiroidektomiye içeren ilk rezeksiyon sonrasında, yeniden ameliyat gerektiren lokorejyonel nüks paternleri literatürde değişkendir; yakın tarihli raporların çoğu, nükslerin büyük kısmının lateral boyunda geliştiğini bildirmektedir, %66–78.1052–1055 Tiroid lobektomisi yapılan hastalarda nüks sıklıkla karşı lobda, %35–56, ve lenf nodlarında, %44–65, görülür.325,346,349,1056 Persistan veya nüks eden hastalık lokal invazyona yol açabilir ve hem hasta hem klinisyen açısından önemli kaygı kaynağıdır.1057 Bununla birlikte, çeşitli gözlemsel çalışmalar, düşük hacimli nüks nodal hastalığın yavaş seyirli olabileceğini ve aktif izleme yaklaşılabileceğini düşündürmektedir; ancak bu serilerdeki bazı lezyonlar malign değildir.739,1058 Boyunla sınırlı rezidüel veya nüks DTK hastalarına yaklaşım Şekil 7'de gösterilmiştir.

Önceki ATA kılavuzlarında, nüks lenf nodunun boyutu cerrahi girişimi düşünmede temel belirleyici olmuştur. Santral boyunda en kısa çapı >8 mm veya lateral boyunda >10 mm olan metastatik lenf nodu varsa, yeniden ameliyat sürekli izleme tercih edilmiştir. Bu boyutlar, görüntülemede şüpheli kabul edilebilecek en küçük değerleri temsil ettikleri için seçilmiştir. Bu önerilere dayanarak Lang ve arkadaşları, santral kompartman lenf nodu boyutunun, yeniden yapılan CLND'de onkolojik sonuçlar ve morbidite üzerindeki etkisini incelemiştir.1055 Yeniden ameliyat yapılan 130 hastayı içeren bu geriye dönük çalışmada, en kısa çapı >15 mm olan santral kompartman lenf nodları, daha küçük hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında, biyokimyasal olarak inkomplet yanıt için bağımsız risk faktörü bulunmuştur; <10 mm ve 10–15 mm hastalık grupları arasında fark saptanmamıştır. >15 mm hastalığı olanlarda rekürren laringeal sinir tutulumu daha sık ve geçici, ancak kalıcı olmayan, ses teli parezi oranı daha yüksektir. Bu bulgular, santral boyun için önceki 8 mm eşiğinin potansiyel olarak \pm 15 mm'ye çıkarılabileceğini düşündürmektedir. Boyundaki nüks hastalık için yeniden ameliyat uygun mu sorusunu belirlerken boyuta ek olarak çok sayıda faktör dikkate alınmalıdır; bunlar arasında metastatik lenf nodlarının komşu hayati yapılara yakınlığı ve ses tellerinin fonksiyonel durumu yer alır. Hastanın eşlik eden hastalıkları, motivasyonu ve duygusal kaygıları da; primer tümöre ait özelliklerle birlikte, yüksek dereceli histoloji, Tg düzeyinin iki katına çıkma süresi, RAI aviditesi ve 18FDG-PET aviditesi, değerlendirilmelidir. İş birliğine dayalı disiplinler arası yönetim ortamında, metastatik lenf nodları uygun şekilde seçilmiş ve bilgilendirilmiş hastalarda seri klinik ve radyolojik izleme progresyon açısından takip edilebilir. Progresyon gözlenirse cerrahi veya diğer kurtarıcı girişimler genellikle önerilebilir. Hastalık stabil kalırsa izlem

sürdürülebilir. İzlem mi yoksa girişim mi yapılacağına ilişkin kararlar, hasta ile ortak karar verme temelinde ve deneyimli multidisipliner bir ekip eşliğinde alınmalıdır.

Hacimli ve/veya invaziv nüks hastalık genellikle en iyi cerrahi ile tedavi edilir.^{321,1059–1062} Boyundaki nüks nodal hastalık için cerrahi önermeye ilişkin değerlendirme iki alanı karşılaştırmalıdır: 1 revizyon cerrahisinin artmış riskleri ve 2 makroskopik nodal hastalık için rezeksiyonun optimal tedavi olması. Bu karar sürecindeki önemli unsurlardan biri, ağırlıklı olarak referans merkezlerde bulunan, yeniden tiroid kanseri cerrahisi yapma konusundaki uzmanlığın mevcut olmasıdır. Servikal lenf nodu nükslerini cerrahi ile tedavi etme kararı, uzak hastalık varlığı ve progresyon olup olmadığı dikkate alınarak verilmelidir. İlerleyici uzak hastalık varlığında bile, semptomları hafifletmek ve/veya aerodigestif yol tıkanıklığı ya da invazyonunu önlemek amacıyla yeniden lenfadenektomi endike olabilir. Bu kadar karmaşık hastalarda bakımın disiplinler arası koordinasyonu temel önemdedir. Risk ve yararlar tartılırken hasta görüşü ve tercihleri çok önemlidir.³⁰² Sitolojik doğrulama, eğer bulgular yönetimi değiştirmeyecekse, ertelenebilir. Reseksiyon öncesi radyolojik anormalliklerin sitolojik doğrulaması genel olarak önerilse de, her olguda gerekli ya da mümkün olmayabilir; örneğin büyüme veya semptomlar nedeniyle malignite olasılığı çok yüksek kabul edilen radyolojik bulgular ya da biyopsiyi güçleştiren veya imkansız kılan lezyon yerleşimleri.

Serum Tg yüksekliğinden çok görüntüleme ile saptanan klinik olarak belirgin makroskopik nodal hastalığı olan hastaların çoğunda yeniden ameliyat en uygun yönetimdir; bu nedenle cerrahi yaklaşımı planlamak için ayrıntılı anatomik karakterizasyon kritik önemdedir.^{240,241,629} Revizyon cerrahisinin artmış riskleri göz önüne alındığında, açık biçimde tanımlanmış teknik bir hedef zorunludur. Cerrahi riskler, nüksün/hedef nodun tam yerleşimi ve ilgili cerrahi alanın daha önce ne ölçüde manipüle edildiğine göre belirlenir. Örneğin tiroidektomi sonrası santral kompartman lenf nodu nükslerinde riskler artmıştır; buna karşılık daha önce tek nod çıkarılmış, berry-picking, hastalarda lateral boyun diseksiyonundaki riskler genellikle daha düşüktür. Hastalık hedefi, yüksek çözünürlüklü anatomik incelemelerle, örneğin ultrason veya kontrastlı BT, ve PET veya yalnızca RAI sintigrafisi yerine ¹⁸FDG-PET/BT ya da RAI-SPECT/BT ile tanımlanmalıdır; böylece en iyi ameliyat öncesi planlama yapılabilir. Uygun olduğunda, cerrahi öncesinde nodal nüksü doğrulamak amacıyla sitoloji ve aspirasyon örneğinde Tg ölçümü için ultrason eşliğinde İİA yapılmalıdır.

Berry-picking ile nüks riskinin arttığı bilindiğinden, hem ilk tedavide, bkz. Öneri 20,^{1063,1064} hem de mümkün olduğunda yeniden ameliyatta kompartmantal diseksiyon önerilir; daha önce kompartmantal diseksiyon yapılan alanlarda gelişen nüksler, nod taşıyan dokular çıkarılmış olduğu için, çoğu kez formal lenfadenektomiye uygun değildir. Bu nedenle planlanan yeniden diseksiyon, önceki cerrahi ve/veya radyoterapiye bağlı skar/anatomik bozulma ve komplikasyon olasılığı bağlamında, cerrahin işlem güvenliğine dair değerlendirmesine göre daha sınırlı olabilir. Revizyon lateral boyun diseksiyonu Levels II, III, IV ve bazen V'i kapsar; özellikle daha önce eksik kompartmantal diseksiyon yapılmışsa. Yeniden santral boyun diseksiyonu genellikle en az bir paratrakeal bölge ile prelarengal ve pretrakeal alt kompartmanları içerir. Bilateral santral boyun diseksiyonu, bilateral rekürren sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroidizm riskleri nedeniyle, yalnızca boynun her iki tarafında da nüks gerektiğinde önerilmelidir. Güncel yanıt sınıflandırmasına göre bildirilen modern serilerde, yeniden cerrahi sonrası %27–63 mükemmel yanıt, %5,7–13,3 biyokimyasal olarak inkomplet yanıt, %10–44 yapısal olarak inkomplet yanıt ve %8,6–30 belirsiz yanıt elde edilmiştir.^{1065–1067} Hasta yaşı >45 yıl, agresif histoloji ve ilk rezeksiyonda LNR >0,6,

yeniden ameliyat sonrası inkomplet yanıt için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.1067 Bu raporlarda kalıcı hipoparatiroidizm riski %0–5,9, kalıcı ses teli parezisi riski ise %0–1,3 arasında bildirilmiştir; bu da uzman ellerde yeniden santral kompartman cerrahisinin güvenli olduğunu düşündürmektedir.

Metastatik lenf nodu bulunan hastalarda perkütan etanol ablasyonu, nüks DTK için cerrahi dışı hedefe yönelik tedavi olarak kullanılmıştır. Nüks hastalıkta perkütan etanol ablasyonu ile cerrahiye karşılaştıran ileriye dönük çalışmalar bulunmamakla birlikte, 1618 hastayı içeren 27 çalışmanın meta-analizi, cerrahinin başarı oranını %94,8, perkütan etanol ablasyonunun ise %87,5 olarak bildirmiş; ancak cerrahiye bağlı komplikasyonların biraz daha yüksek olduğu görülmüştür.1068 Perkütan etanol ablasyonu, klinik ekibi kompartmantal yaklaşım yerine tek bir lezyona yönettikten, yeniden cerrahi yine de nüks DTK hastalarında birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Yeniden cerrahide olduğu gibi, perkütan etanol ablasyonu da en iyi bu teknikte uzman klinisyenlerce uygulanmalı ve tercihen İİA ile sitolojik olarak doğrulanmış hastalıkta kullanılmalıdır.

Yayımlanan çalışmaların çoğu, daha önce boyun diseksiyonu ve RAI tedavisi görmüş hastalarda perkütan etanol ablasyonu ile sınırlıdır ve lenf nodunda İİA ile doğrulanmış DTK bulunan bireylere yöneliktir. Bugüne kadarki en büyük çalışma, metastatik PTC'li lenf nodları için etanol enjeksiyonu ile tedavi edilen 44 hastayı içermiş; medyan 11,3 yıllık takipte hastaların %80'inde lokal kontrol sağlandığını ve majör komplikasyon olmadığını göstermiştir.1069,1070 Önceki ablasyon bölgesinde 10 hastada 13 nüks lezyon gelişmiş, %19 nüks; bunların çoğu lateral boyunda bulunmuştur. Başka bir çalışma, ortalama 65 aylık takipte 37 lenf nodu ablasyonu yapılan 25 hastayı geriye dönük incelemiştir.1071 Lenf nodlarının çoğu küçülmüş ve %46'sı tamamen kaybolmuştur. Serum Tg düzeyleri hastaların çoğunda azalmış ve TgAb negatif hastaların %82'sinde kabul edilebilir aralığa, <2,4 ng/mL, girmiştir. Ciddi veya uzun dönem komplikasyon görülmemiştir. Bir seride, etanol enjeksiyonu sonrası kalıcı yanıt bildirilmiş; 71 lezyonun %87'sinin ortalama 40,5 ayda tamamen yanıt verdiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise 74 aylık ortalama takipte ablasyon uygulanan 46 lezyonun %75,6'sında küçülme veya büyümeme görülmüştür.1072,1073 Yine uzun dönem komplikasyon bildirilmemiştir. Bazı hastalarda birden fazla perkütan etanol ablasyonu gerekmiştir. Bu geriye dönük çalışmalar ve derlemeler, perkütan etanol ablasyonunun; anestezi riski yüksek, hastalık yatağında çok sayıda önceki ameliyatı bulunan veya önceden boyun ışınlaması almış, dolayısıyla cerrahi için kötü aday olan hastalarda düşünülmesi gereken güvenli bir işlem olduğunu düşündürmektedir.

Nüks DTK tedavisi için lokal anestezi altında RFA uygulaması da son birkaç yılda bildirilmiştir. Bekleneceği gibi çalışmaların büyük çoğunluğu geriye döndüktür. Ortalama en büyük çapı 0,8–1,4 cm olan nodüllerde, kısa dönem sonuçlarda, takip süresi 21–36 ay, RFA ile ortalama hacim küçülmesi %95–98 arasında bildirilmiş; metastatik odakların %61–94'ünde tam kaybolma sağlanmıştır.1074–1078 Güncel bir meta-analiz, RFA sonrası serum Tg düzeyinde azalma olduğunu göstermiştir; RFA sonrası serum Tg düzeylerindeki azalma için birleşik oran %71,6 [GA %63,5–79,7] bulunmuştur.1079 Chung ve arkadaşları, 29 hastadaki 46 nüks DTK lenf nodunda, medyan en büyük çap 0,84 cm –0,47, ortalama 80 aylık takip deneyimini bildirmiştir.1080 Çalışmada tümör hacimlerinde ortalama %99,5 azalma ve son değerlendirmede %91,3 tam tümör kaybı gözlenmiştir. Tg düzeylerinde anlamlı azalma olmuş ve geç komplikasyon bildirilmemiştir.

Choi ve arkadaşları, primer cerrahi sonrası lokal nüksü olan hastalarda RFA, n = 96; %67 santral, %33 lateral, ile revizyon cerrahisi, n = 125; %43 santral, %57 lateral, gruplarının etkinlik ve komplikasyon oranlarını karşılaştırmıştır.1081 Eğilim skoru ayarlamasından sonra, nüksüz

sağkalım oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur, $p = 0,2$; tedavi sonrası ortalama serum Tg azalışı da benzer bulunmuştur, RFA $p = 0,891$ ve cerrahi $p = 0,963$. Gruplar arasında işlemle ilişkili komplikasyonlar ve ses değişiklikleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Toplam komplikasyonlar cerrahi grubunda anlamlı biçimde daha sık bulunmuştur, RFA, $n = 7$; cerrahi, $n = 27$; $p < 0,001$; 70 cerrahi hastasının 13'ünde kalıcı hipokalsemi gelişirken, RFA grubunda hiçbir hasta benzer şekilde etkilenmemiştir. Perkütan etanol ablasyonunda olduğu gibi, çoğu zaman birden fazla tedavi seansı gerekmektedir. Erken komplikasyonlar arasında rahatsızlık, ağrı, ısı hissi, hematoma ve ses değişiklikleri yer alır.1082 Nüks DTK'de RFA güvenliğini değerlendiren meta-analiz, toplam ve majör komplikasyon oranlarını sırasıyla %10,98 ve %6,71 olarak bildirmiştir.1083

Hem perkütan etanol ablasyonu hem de RFA, en çok yüksek cerrahi riskli hastalarda yararlı görünmektedir; metastatik hastalığın rezeksiyonuna eşdeğer alternatifler olarak değil.1082,1084 Servikal lenf nodu metastazlarının tedavisinde ultrason eşliğinde lazer ablasyonuna ilişkin ön bulgular da bildirilmiştir.1085–1087 Küçük lezyonlar bağlamında gözlem ile bu minimal invaziv teknikleri karşılaştıran randomize çalışma henüz yoktur. En uygun kullanım alanlarını belirlemek için bu tür çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca radyolojik yanıtın yorumlanmasına ve bu tekniklerin izleme göre üstün olup olmadığına dair daha fazla deneyim gereklidir.

İzole servikal lenf nodu metastazlarının tedavisinde RAI kullanılmalı mı?

• ÖNERİ 53

Saptanmış izole servikal lenf nodu metastazları için ek RAI tedavisi, lokal tedavi uygulandıktan sonra veya lokal tedavi mümkün değilse düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Hirsch ve arkadaşları, cerrahi ve RAI ile ilk tedavi sonrası biyokimyasal/yapısal olarak inkomplet yanıtı bulunan, uzak metastazı olmayan DTK hastalarında ikinci bir RAI tedavisinin etkisini geriye dönük olarak incelemiştir.1088 Biyokimyasal olarak inkomplet yanıt kohortunda, değerlendirilebilir verisi olan 60 hastanın 44'ünde, %73,3, ikinci RAI tedavisinden 1–2 yıl sonra Tg düzeyi halen yüksek bulunmuştur. Tek başına RAI ile tekrar tedavi edilen yapısal olarak inkomplet yanıt kohortunda, medyan lezyon boyutu 11,6 mm, ikinci RAI tedavisinden 1–2 yıl sonra stimüle veya stimüle edilmemiş Tg düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamıştır. 47 hastanın 3'ünde, %17,6, ikinci RAI dozu sonrası 1–2 yıllık görüntüleme takibinde nodların kaybolduğu görülmüştür. Geri kalan 44 hastanın 10'unda, %22,7, lokorejyonel yapısal progresyon, 2'sinde, %4,5, nodül boyutunda küçülme ve 26'sında, %59,0, stabil hastalık gözlenmiştir. Bu veriler, biyokimyasal veya yapısal olarak persistan lokorejyonel hastalığı olan DTK hastalarında ikinci bir RAI tedavisinin yararının sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Hung ve arkadaşları, nüks veya persistan hastalık için yeniden ameliyat sonrası RAI kullanımını geriye dönük olarak değerlendirmiştir.1089 Yeniden ameliyat yapılan 102 hastanın 50'si, %49,0, ek RAI almıştır. Çalışılan tüm zaman noktalarında medyan Tg düzeyleri, yeniden ameliyat artı RAI grubu ile yalnızca yeniden ameliyat grubu arasında benzerdir; ameliyat öncesi Tg sırasıyla 3,3 ng/mL ve 2,4 ng/mL; ameliyat sonrası Tg 0,6 ng/mL ve 0,2 ng/mL; RAI sonrası Tg 0,5 ng/mL ve 0,2 ng/mL; tüm farklar anlamsızdır. Yeniden ameliyat sonrası yapısal nüks, yeniden ameliyat artı RAI grubunda 50 hastanın 18'inde, %36, ve yalnızca yeniden ameliyat grubunda 52 hastanın 10'unda, %19, görülmüştür. Klinikopatolojik özellikler ve yeniden ameliyat öncesi Tg düzeyleri hesaba katılan çok değişkenli analizde, yeniden ameliyat sonrası RAI uygulanması ikinci bir yapısal nüks oranı ile ilişkili bulunmamış; bu yaklaşımın yararının sınırlı olduğu düşünülmüştür. Piccardo ve arkadaşları, DTK nüksü için yeniden ameliyat sonrası RAI uygulamasının, baskılanmış Tg >1 ng/mL olan hastalarda daha iyi progresyonsuz sağkalımla

anamlı biçimde ilişkili olduğunu bulmuştur.1090 Bu öneriyi destekleyen kanıtların düşük kalitede olduğu ve tekrarlayan RAI'nin hangi hastalarda uygun olabileceğini belirlemek için ileriye dönük çalışmaların yararlı olabileceği unutulmamalıdır.

İzole servikal nod metastazlarında eksternal beam radyoterapi kullanılmalı mı?

• ÖNERİ 54

IMRT ve stereotaktik radyasyon gibi modern tekniklerle uygulanan EBRT, cerrahi olarak çıkarılamayan lokorejyonel nükslerde veya ektranodal yayılım ya da yumuşak doku tutulumu olduğunda düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Stereotaktik beden radyoterapisi, SBRT, izole metastatik odakların tedavisinde kullanılabilir; ancak rezeke edilebilir lenf nodu metastazı olan hastaların çoğunda rolü yoktur. Öneri 44'te ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, IMRT ve stereotaktik radyasyon gibi modern tekniklerle uygulanan EBRT; cerrahi olarak çıkarılamayan, diğer lokal tedavilere veya RAI'ye yanıt vermeyen ya da özellikle uzak hastalık kanıtı bulunmayan hastalarda, ektranodal yayılım veya yumuşak doku tutulumu varsa lokorejyonel nükslerde düşünülmelidir. Bu durumda radyasyon kullanımını destekleyen veriler Öneri 44'te ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Ses, yutma, beslenme ve cilt değişiklikleriyle ilgili yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Lokorejyonel ve/veya uzak metastazlar için RAI tedavisinde hangi hazırlık ve dozlama stratejileri kullanılmalıdır?

• ÖNERİ 55

A. >70 yaşındaki veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, toksisite sınırlarını aşma potansiyeli yüksek olan, ampirik olarak verilen >5,5 GBq, 150 mCi, 131I dozlarından kaçınılmalıdır. Bu hastalarda, >5,5 GBq, 150 mCi, dozlar düşünülüyorsa, RAI uygulanmadan önce güvenliği doğrulamak için dozimetri ile değerlendirme yapılmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Verilecek aktivitenin >5,5 GBq, 150 mCi, olarak düşünüldüğü lokorejyonel veya metastatik hastalığı olanlarda, dozimetri rehberliğinde RAI, lezyonel veya maksimum tolere edilebilir aktivite yaklaşımı, düşünülebilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

C. Uzak metastatik hastalığı nedeniyle RAI ile tedavi edilen hastaların hazırlanmasında, rhTSH ile yükseltilmiş TSH veya LT4 kesilmesi kullanılabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Lokorejyonel veya uzak metastaz tedavisinde optimal terapötik aktivite halen tartışmalıdır.760,1091–1094 Genel olarak aktivite seçimi için, görüntülemeye uyarlanmış, riske dayalı sabit dozlama ya da MTA veya lezyonel dozimetri yöntemlerini içeren dozimetrik yaklaşımlar kullanılmaktadır.781,1095–1100 Sabit dozlama stratejisinin temel avantajı görece kolay ve doğrudan uygulanabilir olmasıdır; lezyonel dozimetri ise hastanın özgün tümör yükü ve fizyolojisine dayalı olarak biyolojik olarak yönlendirilmiş aktivitenin daha hassas verilmesine olanak sağlayabilir. MTA dozimetri yaklaşımında, seri kan örnekleme ve/veya görüntüleme ile güvenle verilebilecek maksimum aktivite belirlenir; bu sınır ampirik olarak kana >2 Gy, 200 rad, ve uygulamadan 48 saat sonra tüm vücutta >4,44 GBq, 120 mCi, tutuluma yol açmayan doz olarak tanımlanmıştır; yaygın akciğer metastazı olanlarda bu sınır 2,96 GBq, 80 mCi, kabul edilir.781,875

Lezyonel dozimetri yaklaşımında ise tedavi öncesi görüntüleme kullanılarak tiroid kalıntılarına veya metastatik odaklara öngörülen radyasyon dozu reçete edilir.1101 Böbrek yetmezliği olanlarda,1102,1103 çocuklarda,1104,1105 ileri yaş hastalarda, >70 yaş, ve/veya yaygın pulmoner ya da kemik metastazı olanlarda dozimetri ile aktivite belirleme tercih edilmektedir.

Bu yöntemler arasındaki sonuçları karşılaştırmak güçtür ve optimal yaklaşımı tanımlayan ileriye dönük randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Bir geriye dönük çalışma, lokorejyonel hastalığı olanların ampirik dozlamaya göre dozimetrik tedaviden daha fazla yarar gördüğünü bildirmiştir.784 Başka bir çalışma, ampirik doz başarısızlığından sonra dozimetrik maksimum aktivite verilmesinin etkinliğinin arttığını göstermiştir.1106 Daha yüksek aktiviteleri savunanlar, tümör kitlesi başına toplam tutulum ile sonuç arasında pozitif ilişki olduğunu belirtirken1107, diğerleri bu ilişkiyi doğrulamamıştır.1108 Deandreis ve arkadaşlarının çalışması, MTA rehberli dozimetri ile ampirik tedavi arasında eşdeğer genel sağkalım yararı göstermiştir; ancak geriye dönük tasarım ve çalışma popülasyonları arasındaki büyük farklılıklar nedeniyle bu veriler sınırlıdır.1109,1110 Belirli durumlarda, örneğin Çernobil sonrası radyasyona bağlı DTK hastalarında, metastatik hastalığı olan yüksek riskli hastalarda bile radyoiyot tedavisi iyi sonuçlarla ilişkili olabilir.1111 Kuramsal olarak 124I PET ve 123I/131I SPECT gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri, dozimetrik yaklaşımların doğruluğunu artırma potansiyeline sahiptir.1112,1113 Çok zaman noktalı dozimetride maliyet ve lojistik sorunlar göz önüne alınarak basitleştirilmiş dozimetri yöntemleri de önerilmiştir.1112,1114,1115 Bunlar genellikle, 123I, 124I veya 131I'nin tanısal dozundan sonra tek zaman noktalı basitleştirilmiş ölçüm kullanarak maksimum tolere edilebilir dozu tahmin eder. RAI tedavisinin etkinliği, neoplastik odaklara verilen ortalama radyasyon dozuna ve tümörün radyosensitivitesine bağlıdır.1116 Radyosensitivite; i daha genç hastalarda, ii PTC veya FTC'ye bağlı küçük metastazları olanlarda ve/veya iii RAI tutulumu olup 18FDG PET tutulumu olmayan ya da düşük olanlarda daha yüksektir.

Yaygın olarak, kana 200 rad, cGy, olarak tanımlanan maksimum tolere edilebilir absorbe radyasyon dozu, ampirik tedavi verilen önemli sayıda hastada aşılabilmektedir. Bir çalışmada, dozimetri hesaplamalarına göre RAI ile tedavi edilen hastaların %1–22'sinde, eğer 3,7–11,1 GBq, 100–300 mCi, 131I ampirik olarak verilseydi, MTA teorik olarak aşılmış olacaktı.783 Başka bir çalışma, ampirik olarak verilen 7,4 GBq, 200 mCi, dozun <70 yaş hastaların %8–15'inde ve \geq 70 yaş hastaların %22–38'inde MTA'yı aşacağını göstermiştir.782 Ampirik 9,25 GBq, 250 mCi, uygulanması, <70 yaş hastaların %22'sinde ve \geq 70 yaş hastaların %50'sinde MTA'nın aşılmasına yol açacaktı. Bu tahminler, özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği olanlarda, ampirik olarak >3,7–5,55 GBq, 100–150 mCi, aktivitelerin uygulanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermekte ve bu hastalarda dozimetri rehberli tedaviyi desteklemektedir. Hastalar, Öneri 39–43'te belirtildiği üzere, RAI'nin olası risk ve yararları konusunda bilgilendirilmelidir. Doz, zamanlama ve hazırlığa ilişkin kararların tümü ortak karar verme süreciyle alınmalıdır; çünkü hastaların önemli kaygıları olabilir.

Uzak metastazlı hastalar geleneksel olarak RAI tedavisine tiroid hormonu kesilerek hazırlanmış olsa da, birçok hasta için rhTSH alternatif olarak kullanılabilir. İyatrojenik hipotiroidinin riskli olabileceği eşlik eden hastalıkları bulunan seçilmiş hastalarda, RAI hazırlığı için rhTSH önerilmiştir; bunlar arasında serum TSH'lerini yükseltmeyen hipofiz hastaları ve tedavinin geciktirilmemesi gereken hastalar yer alır. Genel olarak, bu hastalara, tiroid hormonu kesilerek hazırlanmış olsalardı verilecek aktivite ile aynı veya daha yüksek aktivite verilmelidir. Bu aktivite seçimi, tiroid hormonu kesilerek hazırlanan hastalarda metastaz saptanmasının rhTSH'ye göre daha fazla olduğunu

gösteren çalışmalarla desteklenmektedir.1117,1118 Bir metastatik lezyona verilen radyasyon miktarı, tiroid hormonu kesilmesi ile rhTSH hazırlığı arasında farklı olabilir; ancak kritik ve kritik olmayan organlara verilen radyasyon da farklı olabilir. Plyku ve arkadaşları, her iki uyarım yöntemini de dört hastada uyguladıkları bir çalışmada, normal dokulardaki absorbe radyasyon dozlarında belirgin farklar göstermiştir.1118 Bu bulgular ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Uzak metastatik hastalığın tedavisinde, tiroid hormonu kesilmesi ile rhTSH aracılı hazırlığı karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur; ancak bu bağlamda rhTSH kullanımını bildiren randomize olmayan çalışma sayısı giderek artmaktadır.1119 Gomes-Lima ve arkadaşları, 55 hastalık geriye dönük kohort çalışmasında, rhTSH ve tiroid hormonu kesilmesi ile hazırlanan metastatik DTK hastalarında benzer sağkalım göstermiştir.1120 Küçük karşılaştırmalı çalışmalar, metastazlara verilen radyasyon dozunun rhTSH ile, tiroid hormonu kesilmesine göre daha düşük olabileceğini düşündürmüştür.1118,1121 Bu olgu sunumları ve serilerin çoğu, rhTSH aracılı RAI sonrası hastalıkta stabilizasyon veya iyileşme bildirirse de, bu hazırlığın etkinliğinin tiroid hormonu kesilmesi ile karşılaştırılabilir olup olmadığı net değildir. Aşırı veya uzun süren TSH yükselmeleri, metastatik hastalığın tümör büyümesi ve hacminde akut artışa yol açabilir.1122,1123 Beyin metastazları veya omurilik ya da vena cava superiora yakın metastazlarda şişme, nörolojik işlevi bozabilir veya superior vena cava sendromuna yol açabilir. Beyin veya spinal kanal metastazı saptanırsa, akut tümör şişmesi riskini azaltmak için RAI öncesinde EBRT ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi önerilir, bkz. Öneri 79. RAI'den önce ve sonra zamanlama açısından, deksametazon 2–4 mg, rhTSH ve RAI uygulamasından 6–12 saat önce ya da 10–12 günlük tiroid hormonu kesilmesi sonrasında başlanarak her 8 saatte bir verilebilir; steroid dozları i tedaviden sonra 1 hafta içinde, ii rhTSH uygulanmasından 48–72 saat sonra veya iii tiroid hormonu kesilmesi kullanılmışsa tiroksin tedavisi yeniden başlatıldıktan 72 saat sonra azaltılarak kesilebilir.1119 Bu zor durumlarda, tiroid hormonu kesilmesinden sonra gelişen endojen TSH yükselmesinin derecesi ve süresini, serum TSH düzeylerini izleyerek azaltmak düşünülmelidir. Genel olarak TSH 30–50 mU/L düzeyine ulaşıldığında yeterli RAI tedavisinin uygulanabileceği kabul edilir. Tiroid hormonu kesilmesi kullanıldığında, TSH yüksekliğinin süresini azaltmak için LT4 tedavisi RAI uygulandıktan hemen sonra önerilmelidir.

Pulmoner metastazlı hastalarda hangi RAI dozlama stratejileri kullanılmalıdır?

• ÖNERİ 56

A. Pulmoner mikrometastazlar RAI ile tedavi edilebilir ve hastalık RAI tutmaya ve klinik olarak yanıt vermeye devam ettiği sürece bu tedavi tekrarlanabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Pulmoner mikrometastazlarda RAI dozu ya ampirik olarak, 3,7–7,4 GBq, 100–200 mCi, veya >70 yaş hastalar için 3,7–5,55 GBq, 100–150 mCi, ya da 48. saatte tüm vücut tutulumu 2,96 GBq, 80 mCi, ve kemik iliğine 200 cGy ile sınırlanacak şekilde dozimetri ile tahmin edilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

C. Radyoiyot tutan makronodüler metastazlar RAI ile tedavi edilebilir ve objektif yarar gösterildiğinde tedavi tekrarlanabilir. RAI dozu ya ampirik olarak, 3,7–7,4 GBq, 100–200 mCi, veya >70 yaş hastalar için 3,7–5,55 GBq, 100–150 mCi, verilebilir ya da tüm vücut tutulumu 48. saatte 2,96 GBq, 80 mCi, ve kemik iliğine 200 cGy ile sınırlanacak şekilde tüm vücut dozimetrisine göre belirlenebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Pulmoner metastazlı hastalarda tedavi kararları için temel ölçütler şunlardır: i metastatik lezyonların boyutu, örneğin tipik olarak akciğer grafisinde saptanan makronodüler, genellikle BT’de görülen mikronodüler veya BT çözünürlüğünün altında kalan lezyonlar; ii RAI aviditesi ve, uygulanmışsa, önceki RAI tedavisine yanıt; iii metastatik lezyonların stabil olup olmaması.1124 Yüksek aktiviteli tedavinin nadir komplikasyonları arasında pulmoner pnömonit ve fibrozis vardır; bunlar ağır hatta ölümcül olabilir.1125 Yaygın pulmoner tutulumlu hastalarda bu riskleri azaltmak için, 48. saatte tüm vücut tutulumu 2,96 GBq, 80 mCi, ve kemik iliğine 200 cGy sınırıyla terapötik aktivite seçiminde dozimetri düşünülmelidir.875 Pulmoner fibrozis şüphesi varsa, uygun aralıklarla solunum fonksiyon testi yapılmalı ve ilgili uzman görüşü alınmalıdır. Pulmoner fibrozis, metastatik hastalığın RAI ile yeniden tedavi edilmesini sınırlayabilir.1126

RAI tutan pulmoner mikrometastazları, <2 mm, genellikle BT’de görülmez, olan hastalar, 131I tedavisinden sonra tam remisyon oranı en yüksek grubu oluşturur.1127–1130 Bu hastalar, hastalık RAI tutmaya ve klinik olarak yanıt vermeye devam ettiği, ayrıca pulmoner yan etkiler gelişmediği sürece, 6–12 ayda bir RAI ile tedavi edilebilir ve yeniden tedavi edilebilir.

İyot tutan makronodüler pulmoner metastazlar da RAI ile tedavi edilebilir. Dikkate alınması gereken faktörler hastalığın tedaviye yanıtı, hasta yaşı ve başka metastazların olup olmamasıdır.1127,1128 Soliter pulmoner metastazı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon veya radyasyon tedavisi düşünülebilir; ancak cerrahinin risk-yarar oranı net değildir.

Klinik yanıt için kesin bir tanım yapmak güçtür; çünkü hastalığın sunumu ve tedaviye yanıtı büyük değişkenlik gösterir. RAI’ye anlamlı yanıt genel olarak, serum Tg düzeyinde ve/veya yapısal olarak görülebilen hastalığın boyutunda veya büyüme hızında belirgin azalma olarak kabul edilir. RAI tutulumu düşmediği halde serum Tg düzeyinde azalma olması veya aynı anda tümör boyutunda artış olması, kanserin RAI’ye dirençli olduğunu ya da tedavinin yetersiz kaldığını düşündürür. Özellikle kemikte yaygın metastaz varlığında, ek RAI tedavileri progresyonu geçici olarak yavaşlatabilir; ancak kür sağlaması olası değildir ve kemik iliği baskılanması ile pulmoner fibrozis riskleri, tekrarlayan RAI uygulamaları düşünülürken dikkat gerektirir. Mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayıları kemik iliği baskılanmasının, karbon monoksit difüzyon kapasitesini de içeren solunum fonksiyon testleri ise pulmoner toksisitenin göstergeleri olabilir. RAI’ye dirençli hastalık geliştiğinde başka yaklaşımlar kullanılmalıdır, bkz. Öneri 59.

Yüksek Tg düzeyine rağmen tanısız WBS negatif olan hastalarda RAI’dan uzun dönem yarar sağlama olasılığı düşüktür.1131 Ampirik tedavi sonrası serum Tg düzeylerinde bir miktar azalma görülebilse de, bir analiz bu görüşü desteklemek için yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varmıştır.1132 Yapısal hastalığı olup tanısız WBS’si negatif olan hastaların küçük bir geriye dönük serisinde, ek RAI tedavisi hastaların %44’ünde hastalığın stabil kalması, %56’sında ise yapısal hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur.1133

Kemik metastazlı hastalarda hangi RAI dozlama stratejileri kullanılmalıdır?

• ÖNERİ 57

A. İyot tutan kemik metastazlarında RAI, daha iyi sağkalımla ilişkilendirilmiştir ve kullanılmalıdır. (Güçlü öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Verilecek aktivite ya ampirik olarak, 3,7–7,4 GBq, 100–200 mCi, ya da dozimetri ile belirlenmiş şekilde uygulanabilir.

(Koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt)

Kemik metastazı olan hastalarda RAI genellikle kür sağlamaz; ancak RAI tutan kemik metastazı olan birçok hasta yarar görür.1128,1134,1135 131I'nin dozimetri ile belirlenen aktivitesi, ampirik dozlamaya göre yararlı olabilir1107; ancak bu durum ileriye dönük kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Sağkalımın iyileşmesine ek olarak, RAI alan bazı hastalarda kemik ağrısında palyasyon da sağlanabilir.1136 RAI'ye dirençli DTK hastaları için Öneri 77 ve 78'de açıklandığı gibi, RAI tutan kemik metastazları nedeniyle RAI tedavisi uygulanan hastalarda, metastazlar anatomik görüntüleme görünürse hedefe yönelik lokal tedavi de düşünülmelidir. Bu öneri, Wu ve arkadaşlarının, RAI'ye ek olarak kombine tedavi, cerrahi, EBRT veya diğer odak tedavi yöntemleri, uygulanan hastalarda yalnızca RAI alanlara göre daha iyi sonuçlar göstermesi ile desteklenmektedir.1137 Bu hastalarda ayrıca, Öneri 78'de açıklandığı şekilde, kemiğe yönelik ajanlarla sistemik tedavi de düşünülmelidir.

Tg pozitif, tanısal RAI sintigrafisi negatif hastalarda ampirik RAI ne zaman düşünülmelidir?

• ÖNERİ 58

A. Yapısal olarak gösterilebilir hastalık yokluğunda, tiroid hormonu kesilmesi sonrası stimüle serum Tg <10 ng/mL veya rhTSH ile <5 ng/mL olan, belirsiz yanıt kategorisindeki, hastalar yalnızca tiroid hormonu tedavisi ile izlenebilir; ek tedavi, zaman içinde serum Tg düzeylerinin yükselmesi veya yapısal hastalık progresyonuna dair başka kanıtların ortaya çıkması durumuna saklanmalıdır. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Daha belirgin şekilde yüksek veya hızla yükselen serum Tg düzeyleri olan ve görüntüleme, örneğin kesitsel görüntüleme ve/veya 18FDG-PET/BT, girişime uygun tümörü gösteremeyen hastalarda, ampirik, 3,7–7,4 GBq, 100–200 mCi, veya dozimetri ile belirlenmiş RAI tedavisi düşünülebilir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

C. Eğer ampirik RAI uygulamasından sonra persistan, rezeksiyona uygun olmayan hastalık lokalize edilirse ve tümörde objektif, belirgin küçülme kanıtı varsa, tümör tamamen ortadan kalkana ya da tedaviye yanıt vermemeye başlayana kadar tekrarlayan RAI tedavisi düşünülebilir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Bir hastanın ampirik olarak RAI ile tedavi edilmesi gereken serum Tg düzeyi için kabul edilmiş kesin bir eşik yoktur. Çalışmaların çoğu öncelikle, LT4 kesilmesi sonrası Tg düzeyi \geq 10 ng/mL olan hastaları bildirmiştir; rhTSH sonrası buna karşılık gelen düzeyin 5 ng/mL olabileceği öne sürülmüştür.1131,1138–1140 Baskılanmış1141 veya stimüle1142 serum Tg düzeyi \geq 5 ng/mL olan hastalarda, tedavisiz düşüş olasılığı düşüktür ve sonraki yapısal nüks oranları daha yüksektir. Ayrıca serum Tg düzeyindeki artış, özellikle hızlıysa, klinik olarak belirgin hastalığın habercisidir.1143,1144

Serum Tg düzeyleri persistan veya nüks eden hastalığı düşündürdüğü halde tanısal RAI WBS negatifse ve yapısal görüntüleme veya 18FDG PET/BT, hedefe yönelik tedavi, cerrahi, termal ablasyon, EBRT, alkol ablasyonu, uygulanabilir hastalığı göstermiyorsa, ampirik RAI, 3,7–7,4 GBq, 100–200 mCi, veya dozimetri ile belirlenmiş RAI aktivitesi iki amaçla düşünülebilir: i hastalığın yerini belirlemeye yardımcı olmak ve/veya ii saptanamamış hastalığı tedavi etmek. Bu yaklaşım hastaların %50'sine kadarında persistan hastalığın yerini gösterebilir.1139,1145,1146 Bununla birlikte bildirilen başarı oranları geniş aralıkta değişmektedir. Tedavi açısından, tanısal WBS'si negatif hastaların yarısından fazlasında ampirik RAI sonrası serum Tg düzeylerinde düşüş görülür1140,1147,1148; ancak bu durumda ampirik tedavinin sağkalımı iyileştirdiği

gösterilmemiştir.1131,1138,1139 Tg düzeyi <10 ng/mL olan bazı hastalarda, tedavi olmaksızın Tg düzeylerinin azalabileceğine dair kanıt vardır.713,1094,1138,1141,1144,1149–1153 Ampirik RAI tedavisinden yarar için en güçlü kanıt, genellikle cerrahi veya EBRT'ye uygun olmayan çoklu pulmoner metastazlar için mevcuttur.1138,1154

Radyoyoda dirençli DTK nasıl sınıflandırılır?

• ÖNERİ 59

A. RAI'ye dirençli DTK, OTC dahil, ablasyon veya tedavi dozu RAI almamış hastalarda tanı konulamaz. RAI kriterlerini karşılayan hastalar, durumun belirlenmesi için ablasyon veya tedavi amaçlı RAI uygulaması almalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. RAI'ye dirençli DTK'si olan hastalara ek ampirik RAI tedavisi verilmemelidir. Başka tedaviler düşünülmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

İyoda dirençli DTK'yi güçlü biçimde düşündüren ölçütler şunlardır: i yapısal veya 18FDG-PET görüntülemeye görülebilen doğrulanmış hastalık olmasına rağmen, tedavi sonrası sintigrafide 131I tutulumu olmaması, bkz. Öneri 37. Bu durum metastatik DTK'nin ilk tedavisi sırasında veya sonraki bir RAI uygulamasında görülebilir. ve/veya ii tedavi sonrası sintigrafilerde tutulum gösteren, uygun şekilde verilmiş terapötik RAI uygulamasından sonra 6 aydan daha kısa sürede hastalığın ilerlemesi.

RAI tedavisine yanıt heterojendir ve bir duyarlılık spektrumu vardır. RAI tedavisine yanıt ve refrakterliğin tanımlanması konusunda tartışmalar mevcuttur.760,1155 Bu tartışmalar yakın tarihli multidisipliner bir toplantı ve yayında özetlenmiş ve aşağıdaki ifadeler öne çıkarılmıştır:1156

A. Hastaları RAI'ye dirençli olarak sınıflandırmak için kullanılan özellikler, tümörlerinin RAI'ye yanıt verme olasılığı konusunda risk sınıflaması yapmak için kullanılmalıdır. Bunlar, RAI önerilip önerilmeyeceğini zorunlu olarak belirleyen kesin ölçütler olarak görülmemelidir.

B. RAI'ye direnç ölçütleri, i önemli sınırlılıkları ve mevcut literatürü karıştıran teknik sorunları ele alan ek çalışmalar yapıldıkça, ii RAI görüntüleme teknikleri optimize edilip standartlaştırıldıkça ve iii rediferansiyasyon tedavileri RAI etkinliğini arttırdıkça değişmeye devam edecektir.

Klinik uygulamada, hastalar ve klinisyenler birlikte, RAI tedavisinin sürdürülmesinin uygun olup olmadığına karar vermek zorundadır; bu nedenle tedavi planlaması için bir çerçeve sunmak önemlidir. Metastatik DTK hastalarında, aşağıdaki ölçütlerin iyoda dirençli durumu düşündürebileceğini öneriyoruz: Yapısal olarak belirgin hastalık görüntülemeye mevcut olduğu halde tedavi sonrası sintigrafilerde tutulum yoksa ve/veya tedaviden 6 aydan daha kısa süre sonra hastalık ilerliyorsa, bu hastanın ek RAI uygulamasından yarar görme olasılığı düşüktür.

Daha düşük RAI duyarlılığını düşündüren ek ölçütler.

A. Başka yöntemlerle saptanabilir hastalık varlığında tanısal 123I veya 131I WBS'de tutulum olmaması. Bu ölçüt, RAI'ye daha düşük yanıtı öngörür; ancak bu gruptaki hastaların bir kısmında tedavi sonrası sintigrafisi pozitif olabilir ve yine de RAI'den klinik yarar sağlayabilir.

B. Tedavi sonrası WBS'de bazı, ancak tüm değil, tümör odaklarında tutulum olması. Bu ölçüt, RAI kullanımını dışlamaz; bunun yerine tedavi yanıtına göre multimodal bir yaklaşımın uygun olabileceğini düşündürür. Bu hasta alt grubunda yalnızca RAI yeterli tedavi değildir.

DTK hastalarının prognozu, metastatik iyot tutan hastalık varlığında bile, genellikle iyidir.1157 Bu nedenle RAI, iyot tutan metastatik hastalıkta birincil tedavi kabul edilir. Bununla birlikte, ileri hastalığı olan DTK hastalarının bir alt grubunda RAI'ye yanıt alınmaz veya zamanla direnç gelişir; bu hastaların bir kısmı 3–5 yıl içinde kaybedilirken, bir kısmı ise stabil veya çok yavaş ilerleyen hastalıkla uzun süre yaşamaktadır.

RAI tedavisine yanıtın öngördürücüleri arasında 131I tutulumu varlığı, daha genç yaş, iyi diferansiye histoloji, küçük metastazlar ve düşük 18FDG tutulumu yer alır. Bu parametreler birbiriyle yakından ilişkilidir1154,1158,1159 ve tedavi yanıtını öngörebilir. Metastazlı hastaların yaklaşık üçte ikisinde metastazlar 131I tutar ve bunların yalnızca yarısı tekrarlayan RAI kürleri ile iyileşir.

Daha az net olan grup, bilinen tüm lezyonlarında tutulum olduğu halde birkaç tedavi kürüne rağmen tam yanıt elde etmeyen, fakat hastalığı RECIST ölçütlerine göre stabil kalan ve ilerlemeyen hastalardır. Randomize çalışmaların yokluğunda, bu hastaların iyoda dirençli kabul edilip edilmeyeceği, dolayısıyla RAI'nin bırakılıp başka tedavi stratejilerine geçilip geçilmeyeceği, tartışmalıdır. Daha fazla RAI ile kür sağlama olasılığı düşüktür ve doza bağlı toksisite riskleri artabilir, bkz. yukarıda. Tedaviye yanıt, önceki tedaviden sonra tümör progresyonunun olmaması, tedavi sonrası WBS'de yüksek veya belirgin tutulum, düşük 18FDG tutulumu ve RAI'ye iyi tolerans, yan etki olmaması, bu değerlendirmede dikkate alınması gereken unsurlardır. Ayrıca düşük iyot diyeti ile hazırlık ve son sintigrafinin yanlışlıkla negatif yorumlanmasına neden olabilecek diğer karıştırıcı etkenler göz önüne alınmalıdır.

Metastatik DTK'li hangi hastalar ek tedavi olmadan izlenebilir?

• ÖNERİ 60

A. RAI'ye dirençli metastatik DTK'si olan; asemptomatik, stabil veya minimal ilerleyici hastalığı bulunan ya da klinik olarak anlamlı eşlik eden hastalıkları olan hastalar, TSH baskılayıcı tiroid hormonu tedavisi altında, her 3–12 ayda bir seri radyografik görüntüleme ile izlenebilir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Planlanmış sistemik tedavi veya rediferansiyasyon tedavisi yoksa, RAI'ye dirençli rezidüel DTK hastalarında moleküler test rutin olarak önerilmez. (Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

RAI'ye dirençli metastatik DTK hastaları çoğu zaman yavaş seyirli bir klinik gidiş gösterir; yıllar boyunca hastalık yüküne bağlı belirgin semptom veya olumsuz etki olmaksızın izlenebilirler. RAI'ye dirençli metastatik hastalık saptandığında dikkat şu noktalara yöneltilmelidir: i BT, 18FDG-PET/BT veya MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle metastaz yaygınlığını belirlemek; ii hastayı semptomlar, semptomatik progresyon riski ve eşlik eden hastalıklar açısından klinik olarak değerlendirmek; iii radyolojik olarak görülen lezyonların ilerleme hızını belirlemek. Metastatik lezyonların boyutu ve gelişiminin seri değerlendirilmesi, klinik çalışmalarda tümör yanıtını değerlendirmek için yaygın kullanılan RECIST sürüm 1.1'e benzer ölçütler uygulanarak güçlendirilebilir.1160 Genellikle ≥ 1 cm olan temsil edici yumuşak doku metastatik lezyonları, kesitsel görüntüleme hedef olarak seçilir ve her lezyonun en uzun çapı ölçülür. Ardışık görüntülemelerde, hedef lezyonların en uzun çapları toplamı yeni metastatik odaklar olmaksızın %20'den az artıyorsa hastalık stabil veya minimal ilerleyici kabul edilir. RECIST 1.1'in, yumuşak doku bileşenleri dışında, kemik metastazlarını ölçülebilir saymadığı unutulmamalıdır; bu nedenle bu lezyonların büyümesi de klinik olarak değerlendirilmelidir. Seri görüntülemenin en

uygun zamanlamasını belirleyen bir çalışma yoktur; ancak hastalık yükü, lezyonların yeri ve histolojik alt tip, zaman içindeki boyut değişim hızı ve Tg iki katına çıkma süresi gibi diğer klinik etkenlere göre 3–12 ay içinde görüntülemeyi tekrarlamak makuldür.1161,1162 Metastatik hastalık ilk saptandığında, henüz büyüme hızı belirlenmemişken, ve/veya Tg düzeyinde hızlı yükseliş olduğunda ve/veya hastanın semptomlarında değişiklik olduğunda daha sık değerlendirme düşünülebilir. Stabil seyir paterni yerleşirse daha seyrek görüntüleme mümkündür. Endişe verici progresif hastalık gelişmesi, ister RECIST 1.1 ile, ister klinik açıdan anlamlı yeni lezyonların ortaya çıkmasıyla, ister yaklaşan hastalık ilişkili semptomlarla olsun, uygun sistemik tedavinin düşünülmesini gerektirir; ideal olarak ortak karar verme yaklaşımıyla tedavi bireyselleştirilmelidir, bkz. Öneri 64. Serum Tg'nin biyobelirteç olarak 3–12 aylık aralıklarla izlenmesi yapılabilir; ancak yapısal hastalık progresyonu yokluğunda yalnızca artan Tg düzeyleri sistemik tedavi başlatma ölçütü olarak kabul edilmemelidir. Bunun yerine yükselen veya hızlanan Tg düzeyleri, yapısal karşılığını belirlemek için daha sık ve/veya daha kapsamlı görüntülemeyi gündeme getirmelidir.

Sistemik tedavi için uygun kabul edilen RAI'ye dirençli DTK hastalarında, en iyi tedaviyi seçmek için optimal yaklaşım nedir?

• ÖNERİ 61

İlerleyici hastalık için sistemik tedaviye başlamadan önce, RAI'ye dirençli DTK'de tedaviye yön verebilecek onkojenik sürücü değişiklikleri saptamak amacıyla doku temelli biyobelirteç testi yapılmalıdır.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

RAI'ye dirençli DTK'nin tedavi alanı son on yılda belirgin biçimde değişmiştir.1163,1164 Histolojik alt tipten bağımsız olarak ilerleyici hastalığı olanlar için etkili sistemik tedaviler ortaya çıkmış, ayrıca genotipe özgü hasta alt grupları için yeni kişiselleştirilmiş tedaviler geliştirilmiştir. FDA onaylı ilaçlarla hedeflenebilecek onkojenik sürücü değişiklikler, RAI'ye dirençli DTK'de sık görülür; bunlar arasında NTRK 1 ve 3 füzyonları, RET füzyonları ve BRAFV600E mutasyonları yer alır.1165,1166 Ek olarak, N/H RAS mutasyonları ve ALK füzyonları gibi başka gen değişiklikleri de hedefe yönelik tedavilere yanıt verebilir. Bu nedenle onkojenik bir sürücünün tanımlanması, ister FDA onaylı ajanlar, ister klinik çalışma katılımı, isterse etiket dışı tedavi seçenekleri söz konusu olsun, sistemik tedavi seçimini etkileyebilir. Toda ve arkadaşları, Japonya'daki kanser çapında ulusal bir çalışmanın parçası olarak, ileri evre tiroid kanseri, ATC n = 130, PDTTC n = 55 ve DTC n = 367, olan 552 hastada üç test seçeneğinden biri kullanılarak yapılan kapsamlı genomik analizde tedaviyi yönlendirebilecek genomik değişikliklerin saptanma sıklığını değerlendirmiştir. Hedeflenebilir genomik değişiklikler 130 ATC'nin 68'inde, %52, 55 PDTTC'nin 16'sında, %29,1, 55 FTC'nin 1'inde, %1,8, ve 307 PTC'nin 260'ında, %85, saptanmıştır; bu hem testin değerini doğrulamakta hem de RAS mutasyonlu tiroid kanserlerinde tedavi açıklarına işaret etmektedir.1167 Bu yaklaşım, American Society of Clinical Oncology'nun metastatik veya ileri evre kanserli hastalarda somatik genomik test konusundaki geçici klinik görüşü ile de desteklenmektedir; bu görüşte şöyle denmektedir: Metastatik veya ileri evre kanserli hastalar, hastalıkları için belirli tedavilerin kullanımını yönlendiren veya dışlayan biyobelirteçler olarak düzenleyici onay almış bir veya daha fazla özgül genomik değişikliğin varlığında, sertifikalı bir laboratuvarında genomik dizileme yaptırmalıdır.1168 Özellikle RAI'ye dirençli DTK hastalarında, tedavi seçenekleri değerlendirilirken biyobelirteç testi yapılmasını destekleyen ek görüşler, AHNS Endocrine Surgery Section ve International Thyroid Oncology Group ortak bildirisinde de sunulmuştur.1169

Biyobelirteç tanımlamak için çeşitli doku temelli çok genli yeni nesil dizileme, NGS, panelleri FDA onaylıdır. RAI'ye dirençli DTK'de birden fazla biyobelirteç için FDA onaylı tedavi mevcut olduğundan, çok genli panel tabanlı NGS testleri, ardışık genomik biyobelirteç testlerine tercih edilir.1168,1169 Genomik dizileme sonuçları klinik karar vermede kullanılacaksa, bu testlerin sertifikalı laboratuvarında yapılması en uygunudur. Farklı NGS testleri arasında uyum yüksek olsa da platformlar analiz edilen genler ve kullanılan teknikler açısından farklılık gösterir. DTC'de onkojenik kinaz füzyonları önemli yer tuttuğundan, RNA tabanlı dizileme ve/veya anchored multiplex polymerase chain reaction, PCR, gibi bu füzyonları saptamaya optimize edilmiş NGS testleri tercih edilir.1170 Hızla ilerleyen kanserde ise; daha kapsamlı bir NGS testi yerine, sonuçları daha hızlı verecek testin seçilmesi, maliyet, sonuçlanma süresi ve erişilebilirliğe bağlı olarak, tercih edilebilir. Örneğin bazı seçilmiş olgularda BRAFV600E mutasyonu için immünohistokimya veya PCR ile hızlı test yapılması uygun olabilir.1171–1176

Yüksek tümör mutasyon yükü, TMB-H, temelli tümörden bağımsız immün kontrol noktası inhibitörü kullanımının mümkün olması nedeniyle, TMB-H bilgisini de veren NGS testleri tercih edilir; ancak TMB-H gösteren DTK'ler, RAI'ye dirençli olsalar bile, nadirdir.1177–1179 Benzer şekilde, mikrosatellit instabilitesi yüksek, MSI-H, veya mismatch repair yetersiz, dMMR, tümörler için tümörden bağımsız immün kontrol noktası inhibitörü endikasyonları da önemlidir; ancak MSI-H veya dMMR gösteren DTK'ler de nadirdir.1180 İmmün kontrol noktası inhibitörü tedavisinden olası yararı öngörmek için PD-L1 immünohistokimyası, şu anda RAI'ye dirençli DTK'de rutin biyobelirteç kabul edilmemektedir; ancak bazı olgularda PD-L1 durumu yararlı bilgi sağlayabilir.1181–1183 Plazmaya salınan tümör DNA'sının, dolaşımdaki tümör DNA'sı, ctDNA, yani sıvı biyopsinin ölçülmesi, özellikle tümör biyopsisinin NGS testi için yetersiz olduğu durumlarda, onkolojide güçlü ve gelişmekte olan bir araçtır.1184 RAI'ye dirençli DTK bağlamında, ctDNA testinin klinik faydasını doğrulayan büyük analizler henüz yapılmamıştır; bunun nedeni diğer kanserlere kıyasla görece az tümör DNA'sı salınımı ve kinaz füzyonlarını saptamadaki teknik güçlükler olabilir.1185,1186 ctDNA ölçümünün RAI'ye dirençli DTK'de doğrulanabilmesi için daha fazla çalışma ve muhtemelen geliştirilmiş testler gereklidir. Bu nedenle, tümör tabanlı NGS için yeterli arşiv örneği yoksa, NGS testi amacıyla ctDNA analizi yerine lokorejyonel nüks odağından veya metastatik lezyondan biyopsi tercih edilir.

İlerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında birinci basamak tedaviye genel yaklaşım nedir?

Birinci basamak tedavilere yanıt oranları yüksek olabilse ve ilaçlar iyi tolere edilebilse de, mevcut tedavilerin hiçbiri küratif değildir. Yan etkiler ve/veya toksisiteler nedeniyle hastaların etkili dozları tolere edebilmesi, bilinen eşlik eden hastalıklar dışında net ön tedavi öngördürücüleri olmaksızın, değişkenlik gösterir. Bu nedenle ilerleyici RAI'ye dirençli DTK'si olan her birey için en iyi tedavi yaklaşımının belirlenmesi, hasta ile ortak karar verme modeli içinde bireyselleştirilmelidir. Şekil 8, DATA çerçevesinin klinik karar vermeye yardımcı olacak genel yaklaşımını özetlemektedir.

Etkilenebilir sürücü değişikliği olmayan RAI'ye dirençli DTK hastalarında, sistemik tedavi gerektiğinde en iyi başlangıç tedavisi nedir?

• ÖNERİ 62

Eyleme geçirilebilir biyobelirtece bağlı FDA onaylı birinci basamak tedavisi olmayan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, lenvatinib veya sorafenib ile MKI tedavisi önerilir. Çoğu durumda lenvatinib tercih edilen birinci basamak MKI'dir.

(Güçlü öneri, yüksek kesinlikte kanıt)

RAI'ye yanıt veren metastatik DTK hastalarında, RAI tedavisi sonrası uzun dönem sağkalım sonuçları çok iyidir. 1154 Bu nedenle sistemik tedavi düşünülen DTK hastalarında, hastalığın gerçekten RAI'ye dirençli olup olmadığının doğrulanması kritik önemdedir. DECISION çalışması, ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında MKI sorafenibi inceleyen ilk büyük çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışmadır. 1187 Sorafenibin inhibe ettiği kinazlar arasında vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri, VEGFR 1–3, RET, c- ve BRAF kinazları ile platelet-derived growth factor receptor, PDGFR, b bulunur. Çalışma tasarımının temel unsurları arasında, son 14 ay içinde RECIST kriterlerine göre hastalık progresyonu göstermiş RAI'ye dirençli DTK hastalarının alınması yer almıştır. Katılımcılar sorafenib veya plaseboya randomize edilmiş ve RECIST'e göre hastalık ilerleyene kadar tedavi edilmiştir. Bu noktada tedaviler körlükten çıkarılmış ve plaseboya randomize edilenlere açık etiketli sorafenibe geçiş olanağı sunulmuştur. Çalışmanın birincil sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır. İkincil sonlanım noktaları arasında sağkalım yer almıştır. DECISION pozitif bir çalışmadır; medyan progresyonsuz sağkalım plasebo ile 5,8 aydan sorafenib ile 10,8 aya anlamlı biçimde uzamıştır; HR 0,59 [GA 0,45–0,76]; p < .0001. Objektif yanıt oranı, tümü parsiyel yanıt, %12,2 ve medyan yanıt süresi 10,2 aydır. İki grup arasında genel sağkalım farkı bulunmamıştır. Dikkat çekici olarak, plasebo koluna randomize edilen hastaların %71,4'ü hastalık ilerlediğinde sorafenibe çapraz geçiş yapmıştır; bu durum genel sağkalımdaki farkın saptanmasını zorlaştırmış olabilir. Yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, sürüm 3.0'a göre derecelendirilmiştir. Sorafenib kolunda hastaların en az %15'inde görülen en sık yan etkiler el-ayak sendromu, ishal, alopesi, döküntü, yorgunluk, kilo kaybı, hipertansiyon, anoreksi, oral mukozit, kaşıntı, bulantı, baş ağrısı, öksürük ve kabızlıktır. Derece 3 veya üzeri ciddi yan etkiler, sorafenib verilen hastaların %37'sinde görülmüştür. Doz kesintisi, doz azaltımı ve tedaviyi bırakma oranları sırasıyla %66,2, %64,3 ve %18,8'dir. Sorafenib, ilerleyici RAI'ye dirençli DTK tedavisi için FDA ve diğer sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

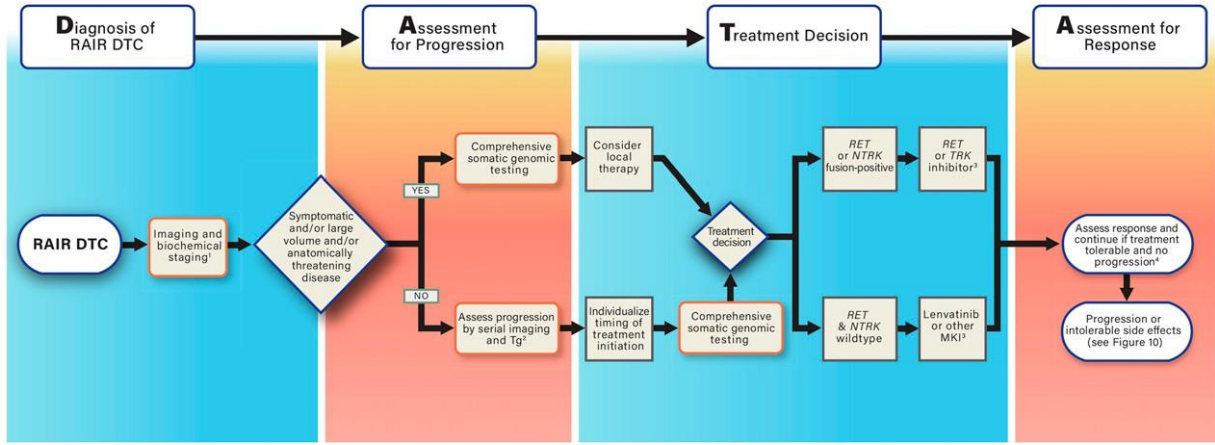
DECISION çalışmasında sonuçları öngörebilecek biyobelirteçleri belirlemek için yapılan keşifsel analizler, tümör mutasyonlarını, BRAF ve N/H/K RAS, serum Tg ve plazma protein düzeylerini değerlendirmiştir. 1188 Tümör mutasyon durumu ile sorafenibe yanıt arasında ilişki bulunmamıştır; ancak kötü prognozla ilişkili biyobelirteçler arasında yüksek başlangıç VEGF ve Tg düzeyleri, RAS mutasyonları ve yabancıl tip BRAF varlığı yer almıştır. RAI'ye dirençli DTK'de sorafenib kullanılmış hastalara ilişkin gerçek yaşam ve havuzlanmış analizler de genel olarak benzer etkinlik ve güvenilirlik sonuçları bildirmiştir. 1189–1193

ŞEKİL 8. RAI'ye dirençli, rezektabl olmayan/metastatik DTK hastalarında sistemik tedavi için DATA çerçevesi.

1. Başlangıç evrelemesi BT, MRG ve/veya PET/BT içerebilir. Beyin metastazlarını dışlamak için beyin MRG düşünülmelidir.
2. İlk görüntüleme ve Tg izlemi 2–6 ay sonra yapılır; sonraki zamanlama progresyon hızına ve/veya semptom gelişimine göre belirlenir.
3. RET veya NTRK füzyon pozitif hastalığı olan çoğu hastada birinci basamak gen-spesifik tedavi tercih edilir. BRAFV600E veya RAS mutasyonlu DTK hastalarında, eşlik eden hastalıklar/yan etki kaygıları, hasta tercihi veya klinik çalışma seçenekleri nedeniyle aksi gerekmiyorsa, genel olarak multikinaz inhibitörleri önerilir.
4. Tedavi, tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle kesildiğinde, ikinci basamak tedavi yalnızca hastalık ilerledikten sonra düşünülmelidir.

BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; NTRK, nörotrofik reseptör tirozin kinaz; RAIR, radyoaktif iyot dirençli.

DATA Framework for Therapy of Radioactive Iodine Resistant (RAIR) DTC



SELECT, ilerleyici RAI'ye dirençli ve RECIST ile ölçülebilir DTK hastalarında MKI lenvatinibi plasebo ile karşılaştıran randomize faz III bir çalışmadır ve DECISION'dan kısa süre sonra yürütülmüştür. 1194 Lenvatinib; VEGF reseptörleri 1–3, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri, FGFR, 1–4, PDGFRa ile RET ve KIT'i inhibe eder. RECIST v1.1 ile ölçülebilir ve son 12 ay içinde progresyon göstermiş 392 katılımcı, lenvatinib 24 mg/gün veya plaseboya 2:1 oranında randomize edilmiştir. DECISION çalışmasından farklı olarak, katılımcıların bir önceki MKI tedavisini almış olmasına izin verilmiştir. Hastalık progresyonu sırasında katılımcıların tedavilerindeki körleme kaldırılmış ve plasebo alanlara lenvatinibe geçiş olanağı sunulmuştur. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım, lenvatinib ile 18,3 ay iken plasebo ile 3,6 ay bulunmuştur, HR 0,21 [GA 0,14–0,31]; $p < 0,001$. Sonraki bir analizde progresyonsuz sağkalım sırasıyla 19,4 ve 3,7 ay olarak güncellenmiştir. 1195 Objektif yanıt oranı lenvatinib grubunda %64,8'dir ve bu grupta dört hastada tam yanıt görülmüştür. İki grup arasındaki medyan genel sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir, ölüm için HR 0,73 [GA 0,50–1,07]; $p = 0,10$; ancak genel sağkalım değerlendirmesi, plasebo kolundaki hastaların %83'ünün hastalık progresyonu sırasında açık etiketli lenvatinibe geçmesi nedeniyle karışmıştır. Plasebo altında progresyon sonrası lenvatinibe geçen hastalarda, açık etiketli lenvatinib ile medyan progresyonsuz sağkalım 10,1 ay ve objektif yanıt oranı %52,3 bulunmuştur. Alt grup analizlerinde, lenvatinibin progresyonsuz sağkalım yararı tüm histolojik alt tiplerde ve metastaz bölgelerinde görülmüştür. Tedaviye bağlı istenmeyen olaylar sıklıkla ve sorafenibe benzemektedir; buna ek olarak hipertansiyon, stomatit, proteinüri, artralji ve disgözi gibi yan etkiler de görülmüştür. Ciddi istenmeyen olaylar lenvatinib alan hastaların %49,8'inde ortaya çıkmış, bunların altısı ölümcül olmuş ve lenvatinibe bağlanmıştır. TSH yükselmeleri de lenvatinib ile sık görülmüş, LT4 doz artışları sık gerekmiştir. QT uzaması, arteriyel ve venöz trombotik olaylar, renal ve hepatik toksisite, gastrointestinal fistül, safra kesesi toksisitesi ve geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu, RPLS, nadiren görülmüştür. Doz kesintisi, doz azaltımı ve tedaviyi bırakma oranları sırasıyla %82,4, %67,8 ve %14,2'dir. Lenvatinib, ilerleyici RAI'ye dirençli DTK tedavisi için FDA ve diğer sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

Çin'de, SELECT'e benzer bir faz III çalışmada ilerleyici RAI'ye dirençli DTK'si olan 151 katılımcı lenvatinib veya plaseboya randomize edilmiştir. 1196 Medyan progresyonsuz sağkalım lenvatinib ile anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur, 23,9 aya karşı 3,7 ay, ve lenvatinib ile objektif yanıt

oranı %69,9'dur. Bu çalışmadaki güvenilirlik profili SELECT ile benzerdir; ancak Çinli katılımcılarda hipertansiyon, proteinüri ve doz azaltımı oranları daha yüksek bulunmuştur.

SELECT'te, klinik sonuçları öngörebilecek biyobelirteçleri belirlemek amacıyla dolaşımdaki sitokinler, anjiyojenik faktörler, Tg ve tümördeki BRAF ile N/H/K RAS mutasyon durumu incelenmiştir. 1197 Lenvatinibin progresyonsuz sağkalım yararı, incelenen tüm faktörler boyunca sürmüştür. BRAF ve RAS mutasyonları, genel çalışma popülasyonunda ne öngördürücü ne de prognostik bulunmuştur; ancak plasebo kolundaki hastalarda yabancı tip BRAF kötü prognostik faktördür.

Gerçek yaşam verilerine dayanan çeşitli çalışmalar, RAI'ye dirençli DTK nedeniyle lenvatinib verilen hastaların sonuçlarını bildirmiştir. 1191, 1193, 1198–1206 Sonuçlar genel olarak, lenvatinibin yanıt oranları ve sağkalım açısından etkinliğini doğrulamıştır. Benzer toksisite profilleri görülmüş ve çoğu olguda destek tedavisi, ilaç araları ve doz azaltımları ile yönetilebilir kabul edilmiştir. Ancak ileri yaş hastalarda, yoğun ön tedavi almış hastalarda ve performans durumu kötü olanlarda doz azaltımları daha sık olmuş ve etkinlik SELECT'te bildirilen kadar yüksek bulunmamıştır.

İlerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında sorafenib ile lenvatinibi doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yapılmamıştır; ancak tercih edilmesi gereken birinci basamak tedaviyi belirleme çabaları sistematik derlemeleri ve gerçek yaşam karşılaştırmalarını içermiştir. 1193, 1205, 1207 Bu çalışmaların sonuçları ve uzman görüşleri, lenvatinibin daha uzun progresyonsuz sağkalım yararı ve daha yüksek objektif yanıt oranı ile ilişkili olduğuna dair genel bir görüş birliği oluşturmuştur. İki ilacın güvenilirlik profilleri benzer olmakla birlikte, tedavi gereksinimi olan ve tedavi için kontrendikasyonu bulunmayan çoğu hastada tercih edilen birinci basamak ilaç lenvatinibdir. 1193, 1205, 1208

RAI'ye dirençli DTK hastalarında MKI başlatılması için en uygun zamanlama nedir?

ÖNERİ 63

A. Radyoterapi veya cerrahi gibi lokal tedavilerin uygun olmadığı semptomatik RAI'ye dirençli DTK hastalarında, lenvatinib veya başka bir tedavi gecikmeden başlanmalıdır.
(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

B. Önceki 12–14 ay içinde progresyon göstermiş, asemptomatik RAI'ye dirençli DTK'si olan ve lokal tedavinin uygun olmadığı hastalarda, tedaviden beklenen en önemli amaç etkinlik sonuçları ise, lenvatinibin daha erken başlanması düşünülebilir. Yaşam kalitesinin temel öncelik olduğu asemptomatik ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında ise, lenvatinib başlangıcını ertelemek ve hastalık izlemine sürdürmek daha uygun olabilir.
(İyi Uygulama Bildirimi)

Metastatik RAI'ye dirençli DTK hastalarında MKI başlanması için en uygun zamanlamaya ilişkin kararlar karmaşık olabilir ve hasta ile ortak karar verme kritik önemdedir. MKI tedavisi kür sağlamaz ve yaşam kalitesini etkileyebilecek toksisiteye yol açar. Birçok olguda, özellikle yaklaşan semptomu olmayan ve hastalık hacmi düşük olan hastalarda, seri görüntüleme ve Tg testleri ile birlikte TSH baskılması altında süren hastalık izlemi uygun olabilir. Bazı diğer hastalarda ise hastalık daha hızlı büyüebilir ve/veya hastalık yükü daha yüksek olabilir. Bu hastalar semptomatik olduğunda ya da yakın zamanda semptom gelişeceği düşünüldüğünde, tedavi başlangıcını geciktirmek uygun olmayabilir. Bununla birlikte, RAI'ye dirençli DTK'de hastalığı görece agresif olan ve sonuçta ilerleyici hastalık nedeniyle kaybedilecek, ancak yine de izlem yapılabilecek kadar

yavaş seyreden bir ara hasta grubu da vardır. Durumu daha da karmaşık hale getiren nokta, hastaların farklı değer yargılarına sahip olabilmesidir. Örneğin bazı hastalar yaşam süresinden çok yaşam kalitesine önem verip tedaviye bağlı istenmeyen olaylardan olabildiğince uzun süre kaçınmak isteyebilir; diğerleri ise kanserlerini daha agresif biçimde tedavi ettirmek isteyebilir. Multidisipliner tartışma yararlı olabilir; hasta tercihleri, öncelikleri ve kaygıları dikkate alınarak MKI tedavisinin ne zaman başlanacağına kararın bireyselleştirilmesi zorunludur.1164,1208

MKI tedavisinin ne zaman başlanacağı değerlendirilirken önemli unsurlardan biri, tedavinin genel sağkalımı artırıp artırmadığıdır. DECISION, sorafenib, ve SELECT, lenvatinib, faz III çalışmalarında genel sağkalım yararını değerlendirmek güçtür; çünkü her iki çalışmanın tasarımında da plasebo alan hastaların hastalık progresyonu sırasında açık etiketli MKI tedavisine geçmesine izin verilmiştir. Buna rağmen SELECT'in iki keşifsel analizi, iki katılımcı alt grubunda genel sağkalım yararı olduğunu göstermiştir: 65 yaş ve üzeri hastalar ile akciğer metastazı olan hastalar.1209,1210 SELECT'e alınan 392 katılımcının 71'i 65 yaşın üzerindedir.1209 Lenvatinibin plaseboya göre progresyonsuz sağkalım yararı, hem ≤ 65 hem >65 yaş gruplarında sürmüştür; ancak genel sağkalım yararı >65 yaş katılımcılarda görülmüştür; üstelik plasebodan açık etiketli lenvatinibe geçiş oranları her iki grupta da benzer derecede yüksektir, sırasıyla %85 ve %89. SELECT'e alınan 226 katılımcıda akciğer metastazı vardır.1210 Her boyuttaki akciğer metastazı olan katılımcılar değerlendirildiğinde, lenvatinib ve plasebo kolları arasında genel sağkalım farkı görülmemiştir. Ancak akciğer metastazı için ≥ 1 cm kesim noktası kullanıldığında, plaseboya randomize edilenlerde 33,1 ay olan genel sağkalım, lenvatinibe randomize edilenlerde 44,7 aya anlamlı biçimde yükselmiştir, HR 0,63 [GA 0,47–0,85]; $p = 0,0025$.

SELECT'ten ek keşifsel analizler, lenvatinib başlangıç zamanlamasına dair daha fazla yol gösterebilir. Performans durumu ve nötrofil-lenfosit oranı, NLR, kanserli hastalarda daha ileri hastalığın genel belirteçleridir. Lenvatinibe randomize edilen SELECT katılımcılarında, performans durumu 0 olanlarda 1 olanlara göre ve düşük NLR'si olanlarda yüksek NLR'si olanlara göre progresyonsuz sağkalım daha iyidir.1211 Benzer şekilde, tümör yükü düşük olan katılımcılarda, yüksek tümör yükü olanlara göre etkinlik sonuçları daha üstündür.1212–1214 Bu bulgular, ilerleyici RAI'ye dirençli DTK'si olan ve tedavinin etkinliğine yüksek değer veren hastalarda, performans durumu, NLR ve tümör yükü kötüleşmeden önce lenvatinib başlanmasının avantajlı olabileceğini düşündürmektedir. Bunun; hastanın yan etki riski, tedaviye bağlı ölüm dahil, önceki tümör tedavileri, eşlik eden hastalıkları ve yaşam kalitesindeki olası bozulmaya ilişkin kaygıları ile dengelenmesi gerekir.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar, SELECT'e dahil edilmeyen 39 RAI'ye dirençli DTK hastasında yürütülen çok merkezli genişletilmiş erişim lenvatinib programında değerlendirilmiştir.1215 Hastalar, başlangıçta ve 6 ay boyunca her ay European Organization for Research and Treatment, EORTC, Yaşam Kalitesi Anketi Core 30 ile ağrı görsel analog skalasını, VAS, doldurmuştur. İstenmeyen olaylar CTCAE v4.0'a göre derecelendirilmiştir. En sık görülen istenmeyen olaylar SELECT'te bildirilenlerle benzerdir. Genel olarak, tedavi başlandıktan sonra yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalar genel sağlık ile emosyonel ve bilişsel durumda hafif iyileşmeler bildirirken, fiziksel rol ve sosyal işlevsellikte hafif kötüleşme bildirmiştir. Ağrı, dispne, uykusuzluk ve kabızlıkta düzelme olurken; yorgunluk, bulantı-kusma, iştah kaybı ve ishal kötüleşmiştir. Ağrı VAS düzeyinde genel bir azalma saptanmıştır. Bu çalışma lenvatinib sonrası hasta yaşam kalitesinde belirgin bir kötüleşme göstermemiş olsa da, yazarlar tedaviye bağlı yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı ve stomatitin hastalar için önemli güçlük

oluşturduğunu ileri sürmüştür. MKI tedavisinin en uygun başlangıç zamanını tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Örneğin, tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki olası etkisi ile etkinlik yararları arasındaki dengeyi ve tedavi sırasında hasta deneyimini iyileştirmek için istenen destekleri anlamak amacıyla discrete-choice deneyleri ve conjoint analizleri gereklidir.

RAI'ye dirençli DTK için lenvatinib başlanırken en iyi başlangıç dozu nedir?

ÖNERİ 64

A. İlerleyici RAI'ye dirençli DTK nedeniyle lenvatinib başlanacak çoğu hastada önerilen başlangıç dozu günde bir kez 24 mg'dır; seçilmiş bazı hastalarda daha düşük başlangıç dozu uygun olabilir. (Güçlü öneri, yüksek kesinlikte kanıt)

B. Doz araları ve doz azaltımları, lenvatinibe bağlı istenmeyen olayların yönetiminde önemli stratejilerdir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

SELECT'te gözlenen yüksek tedaviye bağlı istenmeyen olay, ilaç arası ve doz azaltımı oranları, RAI'ye dirençli DTK hastaları için en uygun lenvatinib başlangıç dozunun araştırılmasına yol açmıştır. FDA onaylı 24 mg/gün dozunu, 18 mg/gün ile karşılaştıran bir izlem non-inferiority çalışması yapılmıştır; çalışmanın birincil etkinlik sonlanımı 24. haftadaki objektif yanıt oranı, birincil güvenlik sonlanımı ise ‡ derece 3 istenmeyen olay oranıdır. 1216 İlerleyici RAI'ye dirençli DTK'si olan 152 katılımcı çalışmaya alınmıştır. 24. haftada objektif yanıt oranı, 18 mg başlangıç doz kolunda %40,3 [GA 29,3–51,2], 24 mg başlangıç doz kolunda ise %57,3 [GA 46,1–68,5] bulunmuştur. Şaşırtıcı biçimde, ‡ derece 3 tedavi sırasında gelişen istenmeyen olay oranları her iki rejimde de benzerdir: 24 mg kolunda %61,3 ve 18 mg kolunda %57,1; fark -%4,2 [GA -19,8 ile 11,4]. Yazarlar, onaylı 24 mg/gün lenvatinib başlangıç dozunun, lenvatinib tedavisini optimize etmek için önemli olduğu; ancak gerektiğinde doz azaltımları ile birlikte uygulanması gerektiği sonucuna varmıştır.

Lenvatinib için en uygun başlangıç dozu, özellikle eşlik eden hastalığı olanlarda, bireyselleştirilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği, kreatinin klerensi <30 mL/dk, veya karaciğer işlev bozukluğu, Child-Pugh C, olan hastalarda önerilen günlük başlangıç dozu günde bir kez 14 mg'dır. Kontrolü güç hipertansiyonu olan hastalarda da daha düşük başlangıç dozu uygun olabilir. Lenvatinib başlanmadan önce hipertansiyon iyi kontrol altına alınmalıdır.

SELECT'te doz aralarının etkisini inceleyen analiz de lenvatinib dozlaması konusunda ek bilgi sağlamıştır. 1217 Planlı ilaç tatili şemaları da araştırılmış ve tedavi etkinliğinin sürdüğüne dair bazı kanıtlar elde edilmiştir; ancak bu strateji karşılaştırmalı çalışma ile değerlendirilmemiştir. 1218 Doz aralarının süresinden bağımsız olarak lenvatinib, plaseboya kıyasla progresyonsuz sağkalımı artırmış olsa da, doz kesintileri toplam tedavi süresinin %10'undan daha azını oluşturan hastalarda yararın büyüklüğü, doz arası %10'dan uzun süremlere göre daha fazladır. Bu durum, tedavinin etkinliğinin en önemli amaç olduğu hastalarda doz kesintilerini en aza indirmek için toksisite yönetiminin önemini vurgular.

VEGFR MKI tedavisi alan hastalarda istenmeyen olaylar nasıl yönetilmelidir?

ÖNERİ 65

MKI tedavisi alan hastalarda istenmeyen olayların önlenmesi, hafifletilmesi ve zamanında yönetilmesi gereklidir. MKI tedavisine başlayan hastalar, istenmeyen olayları yönetmek amacıyla tedavinin ilk 2 ayında başlangıçta ve en az 2 haftada bir değerlendirilmelidir; sonrasında ise genel

olarak 1 veya 2 aylık aralıklarla izlenmelidir.
(İyi Uygulama Bildirimi)

Uygun destek tedavisi, istenmeyen olayların zamanında tanınması ve yönetilmesi dahil, RAI'ye dirençli DTK hastalarında MKI tedavisi sırasında doz aralarını ve doz azaltımlarını en aza indirmek ve tedaviyi optimize etmek için gereklidir. Tedaviye bağlı istenmeyen olayların önlenmesi ve dikkatli yönetimi, bu olayların hasta yaşam kalitesi üzerindeki etkisini azaltır.1208,1219 MKI'ye bağlı birçok istenmeyen olay, önleyici bakım ve proaktif yaşam tarzı değişikliği ile hafifletilebilir.1220–1222 Bu nedenle, MKI tedavisi planlanan RAI'ye dirençli DTK hastalarında, hasta yaşam kalitesini iyileştirmek, tedaviye uyumu kolaylaştırmak, doz arası ve azaltım ihtiyacını en aza indirmek, tedavinin bırakılmasını önlemek ve böylece hasta sonuçlarını iyileştirmek amacıyla proaktif hazırlık, prehabilitasyon, yaklaşımına artan ilgi vardır. Diyet, dış sağlığı, dermatoloji, podiatri ve psikososyal destek dahil özel danışmanlıklar, hastaların yaşadığı riskleri ve rahatsızlıkları azaltabilir.

Hipertansiyon, tüm VEGFR MKI'lerin sık görülen bir komplikasyonudur.1220–1222 Tedavi edilmezse MKI'ye bağlı hipertansiyon hızla ilerleyebilir ve RPLS dahil hipertansif acillere yol açabilir. Bu nedenle MKI başlamadan önce kan basıncı iyi kontrol edilmelidir. SELECT'te tedavi sırasında gelişen hipertansiyon, lenvatinib başlandıktan sonra medyan yalnızca 2 hafta içinde görülmüştür.1223 Bu yüzden hastalar tedavi başladıktan sonra evde her gün kan basınçlarını izlemelidir. Hipertansiyon geliştiğinde, RPLS, akut böbrek hasarı ve kalp yetersizliğini önlemek için antihipertansif tedavi hızla başlanmalıdır. MKI'ye bağlı hipertansiyon için en uygun yaklaşımı değerlendiren çalışma yoktur; ancak kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta blokerler, diüretikler ve anjiyotensin II antagonistleri kullanılmıştır.1223 SELECT'te tedavi sırasında gelişen hipertansiyon genel sağkalım yararı ile ilişkili olduğundan, bu potansiyel olarak ciddi yan etkinin tedaviyi kesmek yerine optimal tıbbi yönetimi tercih edilmelidir. Antihipertansif tedaviye dirençli olgularda doz azaltımı gerekebilir. Tedavi sırasında gelişen hipertansiyonu için antihipertansif tedavi başlanan veya artırılan hastalarda, VEGFR MKI kesildiğinde ilacın yarı ömrü dikkate alınmalıdır. Lenvatinibin yarı ömrü kısadır. Lenvatinib kısa süreliğine bile kesildiğinde, antihipertansif tedavinin de ayarlanması gerekebilir.

El-ayak sendromu, HFS, ellerin avuç içi ve ayak tabanlarında yoğunlaşan ağrılı hiperkeratotik lezyonlar ve bül oluşumu ile seyreder.1220–1222 Sorafenib ile daha sık görülür; ancak lenvatinib, diğer VEGFR MKI'ler ve bazı başka kemoterapötik ajanlarla da ortaya çıkabilir. Hastaların ellerini parfüm ve alkol içermeyen ürünlerle iyi nemli tutmaları, ayaklarını kuru tutmaları, güneşten ve aşırı sıcak veya soğuktan kaçınmaları, iyi yastıklanmış ayakkabılar giymeleri konusunda bilgilendirilmeleri MKI'ye bağlı HFS'nin alevlenmesini azaltabilir. El ve ayaklardaki hiperkeratotik alanlar ve nasırların tedavisi esastır. Bu lezyonlar tedavi başlamadan önce ve tedavi sırasında temizlenmelidir. %10 üre içeren kremler yararlı olabilir. Tedavi sırasında HFS gelişirse etkilenen alanlara %20–40 üre içeren kremler uygulanabilir ve dönemsel podiatri kontrolü düşünülebilir. Daha ağır toksisite durumunda topikal veya sistemik glukokortikoidler, antibiyotikler ve analjezikler gerekebilir.

İshal, VEGFR MKI'lerin sık görülen bir yan etkisidir1220–1222 ve anoreksi, stomatit ve kilo kaybı ile birlikte olduğunda hastalar için özellikle zorlayıcı olabilir. Hastalar semptom günlüğü tutmalı; ishali artıran gıdaları sınırlandıracak şekilde diyetlerini değiştirmeli; yüksek proteinli, düşük yağlı ve düşük lifli gıdalara ağırlık vermeli; hidrasyon ve elektrolit alımını sürdürmelidir. Probiyotikler ve

diyetisyen danışmanlığı yararlı olabilir. Loperamid gibi reçetesiz ishal önleyiciler gerekebilir. Loperamid etkisizse difenoksilat/atropin önerilir.

MKI'ler, özellikle tiroidektomi yapılmış hastalarda TSH düzeylerini değiştirebildiğinden, TSH ve serbest T4 periyodik olarak izlenmeli; uygun TSH baskılanmasını sağlamak için tiroid hormonu replasman tedavisi ayarlanmalıdır. Serum elektrolitleri, kalsiyum dahil, ve kan sayımları da izlenmelidir. Proteinüri, izlenmesi gereken sık bir MKI'ye bağlı laboratuvar anormallığıdır. QTc uzaması MKI'lerin sınıf etkisidir; bu nedenle tedavi öncesi ve tedavi sırasında periyodik EKG değerlendirmesi gerekir. VEGFR MKI'ler nadiren kardiyomiopatiye yol açabilir. Belirgin hipertansiyon, koroner arter hastalığı veya diyabet öyküsü gibi riski yüksek seçilmiş hastalarda başlangıç ekokardiyografisi veya başka bir nükleer kardiyak fonksiyon çalışması düşünülmelidir.

Nadir ancak yaşamı tehdit edebilecek tedaviye bağlı yan etkiler arasında gastrointestinal perforasyon, fistül oluşumu, kanama ve tromboembolik olaylar yer alır. Yakın dönemde geçirilmiş akut kardiyak sendrom veya inme, kontrolsüz hipertansiyon, kolit, divertikülit, intestinal perforasyon, yakın zamanda geçirilmiş barsak cerrahisi, tümörün trakea, özofagus veya büyük damarlara invazyonu, hemoptizi veya başka kanama bozukluğu gibi belirli eşlik eden hastalıkları olanlar, VEGFR MKI tedavisini güvenle alamayabilir. Bu durumda alternatif tedaviler düşünülmelidir.1221,1224 Klinik uygulayıcılar ve hastalar, çok sayıda farklı kanser hastasını içeren birleşik analizlerin, lenvatinibe bağlı istenmeyen olaylar nedeniyle %1–2 ölüm oranı bildirdiğini bilmelidir. Bu çalışmaların bir kısmı, çeşitli kanserlerde yüksek doz tedavi kullanan klinik araştırmalardan derlenmiş ve önemli klinik deneyim oluşmadan önce yapılmıştır.1225 Uygun hasta seçimini optimize etmek ve semptomların erken tanınmasını geliştirmek için gerçek yaşam tiroid kanseri verilerine ihtiyaç vardır.

RAI'ye dirençli DTK hastalarında ikinci basamak tedavi için tercih edilen yaklaşım nedir?

ÖNERİ 66

Eyleme geçirilebilir onkojenik sürücü değişikliği bulunmayan RAI'ye dirençli DTK hastalarında; önceki MKI tedavisi sırasında progresyon gelişmişse veya bu tedavi tolere edilememişse, tedaviyi sürdürmek isteyen ve tedavi için kontrendikasyonu olmayan hastalara ikinci basamak tedavi olarak kabozantinib önerilmelidir.

(Güçlü öneri, yüksek kesinlikte kanıt)

İkinci basamakta MKI tedavisinin klinik yararına ilişkin ilk kanıt SELECT çalışmasında gösterilmiştir.1194 Çalışmaya alınan 392 katılımcının 93'ü, %25,3, daha önce bir MKI tedavisi almıştır. Bu ikinci basamak alt grubunda lenvatinibin etkinliği, birinci basamakta alan katılımcılara benzerdir; medyan progresyonsuz sağkalım 15,1 ay ve objektif yanıt oranı %62,1'dir.

VEGFR2, c-MET, RET ve diğer kinazları hedefleyen bir MKI olan kabozantinib; en fazla iki önceki MKI sonrası progresyon göstermiş RAI'ye dirençli DTK hastalarını alan tek kollu, çok merkezli faz II çalışmada incelenmiştir.1226 Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası olan objektif yanıt oranı %40 bulunmuştur. Bunu takiben, daha önce tedavi edilmiş RAI'ye dirençli DTK hastalarında kabozantinibi değerlendiren uluslararası, çift kör, faz III **COSMIC-311** çalışması başlatılmıştır.1227 Katılımcıların en fazla iki önceki VEGFR MKI kullanmış olmalarına izin verilmiş ve günde 60 mg kabozantinib veya plaseboya 2:1 oranında randomize edilmişlerdir. Hastalık progresyonu sırasında körleme kaldırılmış ve plasebo alanlara açık etiketli kabozantinibe geçiş imkanı sunulmuştur. Çalışma tasarımı iki birincil sonlanım noktası içermiştir: RECIST v1.1'e göre objektif yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım. Çalışmaya 187 katılımcı alınmıştır. Bunların

çoğu en son tedavi olarak lenvatinib veya sorafenib kullanmıştır. Kabozantinib ile objektif yanıt oranı %15 olup, bu oran önceden belirlenen istatistiksel anlamlılık ölçütünü karşılamamıştır. Buna karşın kabozantinib ile medyan progresyonsuz sağkalıma ulaşılamamış, GA 5,7 ay–hesaplanamadı, plasebo ile medyan progresyonsuz sağkalım ise yalnızca 1,9 ay bulunmuştur, GA 1,8–3,6 ay; HR 0,22 [GA 0,13–0,36]; $p < 0,0001$. Bu verilere dayanarak FDA, VEGFR MKI tedavisi sırasında progresyon yaşayan RAI'ye dirençli DTK hastalarında ikinci basamak kabozantinib kullanımını onaylamıştır. Reçeteleyenlerin, COSMIC-311'de incelenen kabozantinib formülasyonu **Cabometyx**'in, medüller tiroid kanserinde incelenen **Cometriq** formülasyonundan farklı olduğunu bilmesi gerekir. COSMIC-311'de en sık görülen yan etkiler HFS, ishal ve yorgunluktur. Toksikite nedeniyle doz azaltımı hastaların %56'sında gerekmiş, %5'i ise tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle kabozantinibi bırakmıştır.

Başka çeşitli VEGFR MKI'ler de RAI'ye dirençli DTK'de, birinci basamakta veya sonrasında, araştırılmıştır. Çalışılan tüm ajanlar klinik aktivite ve genel olarak kabul edilebilir güvenlik profili göstermiştir. Bunlar arasında sunitinib, pazopanib, aksitinib ve vandetanib yer alır.1199,1228–1233 Bu ajanlar başka maligniteler için FDA onaylıdır; ancak RAI'ye dirençli DTK tedavisi için sağlık otoritesi onayı almamıştır. Yine de seçilmiş bazı olgularda, hastaya özgü nedenlerle kullanımları gerekçelendirilebilir.

Çin'de yapılan çeşitli çalışmalar, RAI'ye dirençli tiroid kanserinde ek MKI'lerin etkinliğini incelemiştir. **Donafenib**, iki farklı dozu değerlendiren küçük, randomize faz II çalışmada incelenmiştir. Her iki doz kolunda da objektif yanıt oranı %13 bulunmuş; ancak daha yüksek dozla progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu düşünülmüştür, sırasıyla 15,0 aya karşı 9,4 ay.1234 **Apatinib**, faz II ve gerçek yaşam ortamında umut verici etkinlik göstermiş ve bunun ardından faz III **REALITY** çalışmasına geçilmiştir.1235–1237 REALITY'de 92 katılımcı apatinib veya plaseboya randomize edilmiştir. Apatinib ile objektif yanıt oranı %54,3 ve medyan progresyonsuz sağkalım 22,2 ay iken plasebo ile 4,5 aydır. Ayrıca, RAI'ye dirençli DTK'si olan 113 hasta, anlotinib ile plaseboyu karşılaştıran randomize faz II çalışmaya alınmıştır.1238 Medyan progresyonsuz sağkalımda belirgin iyileşme görülmüş; plasebo kolunda 8,4 ay olan süre anlotinib ile 40,5 aya çıkmıştır. Bu ajanların hiçbiri ABD'de tiroid kanseri tedavisi için FDA onaylı değildir ve reçete edilemez.

NTRK füzyon pozitif RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal birinci basamak tedavi nedir?

ÖNERİ 67

Onkojenik NTRK füzyonu taşıyan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, birinci basamakta NTRK hedefli tedavi önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

Nörotrofik reseptör tirozin kinaz, NTRK, genleri, NTRK1/2/3, tropomiyozin reseptör kinaz, TRK, proteinlerini kodlar; bunlar sırasıyla TRK A/B/C'dir.1239 NTRK gen füzyonları; tiroid kanseri dahil çok sayıda pediatrik ve erişkin malignitede görülen onkojenik sürücü değişikliklerdir. Birkaç nadir malignitede NTRK gen füzyon oranı çok yüksektir, >%90; buna karşılık non-small cell lung cancer, NSCLC, kolorektal karsinom ve melanom dahil daha yaygın pek çok kanserde NTRK füzyonları <%1 oranında görülebilir. Tiroid kanserinde NTRK gen füzyonu prevalansı yaklaşık %7'dir.1240 NTRK füzyonları, daha agresif foliküler hücre kökenli tiroid kanserlerinde ve ATC'de nadirdir. NTRK füzyonları; çocuklarda ve genç erişkinlerde tanı alan PTC'lerde daha sık görülür, yaklaşık %25.1240,1241 Tiroid kanserinde en sık NTRK 3, onu NTRK 1 füzyonları izler.

Şimdiye kadar tiroid kanserinde NTRK 2 füzyonu tanımlanmamıştır. Önemli bir nokta, hem NTRK 1 hem NTRK 3 için çok sayıda 5ç füzyon partneri bulunmasıdır; bu da bu değişiklikleri saptamak için seçilecek NGS testinde belirleyici bir etkidir.

Larotreklinib, güçlü ve seçici, ağızdan kullanılan küçük moleküllü bir pan-TRK inhibitörüdür. Çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerde NTRK füzyon pozitif maligniteleri içeren faz I–II programında incelenmiştir. İlk raporda, 17 farklı NTRK füzyon pozitif tümör tipine sahip 55 erişkin ve çocuk birincil analize dahil edilmiştir.1242 Erişkin dozu günde iki kez 100 mg'dır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan objektif yanıt oranı, RECIST v1.1'e göre, %75 bulunmuştur. Veri kesim tarihinde medyan yanıt süresine ve progresyonsuz sağkalıma henüz ulaşılmamış; ancak 1 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %55'tir. İstenmeyen olayların çoğu yalnızca derece 1 veya 2'dir. Derece 3 veya üzeri tedaviye bağlı istenmeyen olaylar arasında en sık anemi, transaminaz artışı, kilo alımı ve nötrofil sayısında azalma yer almıştır. Derece 4 veya 5 tedaviye bağlı istenmeyen olay görülmemiştir. Hastaların yalnızca %15'inde doz azaltımı gerekmiştir. Larotreklinib, NTRK füzyon pozitif malignitelerin tedavisi için FDA ve diğer sağlık otoriteleri tarafından onaylanmıştır.

Daha sonra, NTRK füzyon pozitif kanserli 159 katılımcının güncellenmiş sonuçları bildirilmiştir.1243 Tüm kohort için objektif yanıt oranı %79'dur; katılımcıların %16'sında tam yanıt görülmüştür. Medyan progresyonsuz sağkalım 28,3 aydır. Başlangıçta 13 katılımcıda beyin metastazı vardır; bunların dördü tiroid kanserlidir. Bu hastaların dokuzu, %75, yanıt vermiştir. Toplam 159 katılımcının 24'ünde, %16, tiroid kanseri vardır; bunlar RAI'ye dirençli DTC veya ATC olup, erişkin tümör tipleri arasında en sık olanıdır. NTRK füzyon pozitif tiroid kanserine ilişkin en yeni yayımlanmış sonuçlar, 29 tiroid kanserli katılımcının sonuçlarını ayrıntılandırmaktadır.1244 Yirmi hastada PTC, ikisinde FTC ve yedisinde ATC vardır. NTRK 3 füzyonları, NTRK 1 füzyonlarından biraz daha sık görülmüştür. Değerlendirilebilir DTC'si olan 21 hastada objektif yanıt oranı %86'dır; bunların ikisinde tam yanıt vardır. DTC'li katılımcılarda yanıtlar kalıcı olmuş, medyan yanıt süresi, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma henüz ulaşılammıştır.

Entrectinib, TRK A, B ve C ile birlikte ROS1 ve ALK kinazlarını hedefleyen bir MKI olarak geliştirilmiştir. Faz I/II programında incelenmiş ve NTRK 1, 2 veya 3 füzyonuna sahip 54 erişkin katılımcının bütünlük analizi bildirilmiştir.1245 Bu kohortta beş tiroid kanserli katılımcı bulunmaktadır. Tüm tümör tiplerinde NTRK füzyon pozitif hastalarda objektif yanıt oranı %57, tam yanıt oranı %7'dir. Tiroid kanserli beş hastadan biri parsiyel yanıt vermiştir. Tüm kohortta medyan progresyonsuz sağkalım 10 aydır. Hastaların %40'ında doz azaltımı gerekmiş ve %4'ü tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle entrectinibi bırakmıştır. Bu veriler, NTRK füzyon pozitif solid tümörler ve ROS1 füzyon pozitif KHDAK için entrectinibin FDA onayı almasına yol açmıştır.

Erişkinlerde NTRK füzyon pozitif solid tümörlerde entrectinibe ilişkin en güncel analiz özet formunda mevcuttur.1246 Bu kohortta sarkom, KHDAK, sekretuar karsinom, tiroid kanseri ve diğer kanserler dahil 150 hasta yer alır. Tüm kohort için objektif yanıt oranı %61,3 ve medyan progresyonsuz sağkalım 13,8 aydır. Tiroid kanserli 16 katılımcının 10'u, %62,5, yanıt vermiştir. Tümör tipleri genelinde medyan yanıt süresi 5,6 ile 44,2 ay arasında değişmiştir.

NTRK füzyon pozitif ileri tiroid kanseri gibi nadir tümör ortamlarında klinik çalışma yürütme fırsatları sınırlıdır. Buna rağmen mevcut veriler ışığında, NTRK füzyon pozitif ileri tiroid kanseri hastalarının tedavisinde tercih edilen ajan larotreklinib gibi görünmektedir. Benzer şekilde, gen-

spesifik tedavinin ne zaman başlanacağına karar vermeye yardımcı güçlü veri yoktur. Çalışmalar birden fazla tümör tipini içeren basket trial niteliğinde olduğundan, tiroid kanseri hastaları için RAI'ye direnç ölçütleri belirtilmemiştir ve protokoller RECIST v1.1 ile ölçülebilir hastalık gerektirse de, çalışmaya alınmadan önce progresyon gösterme şartı yoktur. Düşük hacimli, asemptomatik ve çok yavaş ilerleyen, hatta RAI'ye dirençli olsa bile, NTRK füzyon pozitif tiroid kanserli hastalarda tedaviye hemen başlamak gerekli olmayabilir. Ancak klinik olarak anlamlı hastalık progresyonu olduğunda, tedavi başlama kararı verilirken risk-yarar dengesi, larotrektrinib ve entrektrinibin görece elverişli toksisite profili nedeniyle, VEGFR MKI tedavisinden farklıdır. NTRK füzyon pozitif tiroid kanserinde TRK-spesifik tedavinin yerini, hasta görüşünün karar sürecine katılımı da dahil, optimize etmeye yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

RET füzyon pozitif RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal birinci basamak tedavi nedir?

ÖNERİ 68

Onkojenik RET füzyonu taşıyan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, birinci basamakta RET hedefli tedavi önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

RET, ligandı ile aktive olduğunda RAS-MAPK ve PI3K-AKT dahil çeşitli yollar üzerinden sinyal ileten bir reseptör tirozin kinazı kodlar.1247,1248 RET, tiroid kanserlerinde iki farklı mekanizma ile aktive olur: MTC'de nokta mutasyonları, DTC'de ise gen füzyonları. CCDC6, coil-coil domain 6, ve NCOA4, nuclear coactivator 4, tiroid kanserlerinde RET ile en sık görülen 5¢ füzyon partnerleri olmakla birlikte, günümüzde 25'ten fazla 5¢ füzyon partneri tanımlanmıştır. Tiroid kanserinde NTRK füzyonlarını saptarken olduğu gibi, RET için de çok sayıda 5¢ füzyon partneri bulunması, tedavi kararları için biyobelirteç testi yapılırken, olası tüm 5¢ partnerleri saptamaya optimize edilmiş bir NGS testi seçmeyi kritik hale getirir. RET füzyonları PTC'lerin yaklaşık %10–15'inde görülür; ancak pediatrik ve genç olgularda ve radyasyona bağlı tiroid kanserlerinde daha sıktır.261,1249–1254 RET füzyonları PDTC veya ATC'de daha az sıklıktadır.

Kabozantinib, lenvatinib, sorafenib ve vandetanib gibi çok sayıda VEGFR MKI, VEGFR 1–3 ile birlikte RET'i de inhibe eder.1255 MKI'ler çeşitli RET sürücülü kanserlerde değişken başarı ile incelenmiş ve bu etkinlik, MTC'de vandetanib ve kabozantinib onaylarına yol açmıştır.1256–1259 VEGFR MKI'lerin RET sürücülü kanserlerdeki etkinliğinin, dozu sınırlayan yan etkilere bağlanan yetersiz anti-RET aktivite nedeniyle kısıtlı olduğu düşünülmektedir. Vandetanib veya kabozantinib ile tedavi edilen RET sürücülü kanserlerde, hedef üzerinde gelişen RET V804M/L mutasyonlarının ortaya çıkmasıyla edinilmiş direnç gelişebilir. “Gatekeeper” kalıntısındaki bu mutasyon, kinaz cebinde ilaç bağlanmasını engelleyerek tedavi etkinliğinin kaybına yol açar.1260

Selperkatinib, yüksek derecede spesifik ve güçlü, ağızdan kullanılan bir RET kinaz inhibitörüdür; başka kinazlara, özellikle VEGFR2'ye, sınırlı hedef dışı etki gösterir.1260 İlaç, RET füzyon pozitif kanserlerde bulunan yabancı tip RET kinazını ve MTC'de görülen bilinen tüm RET mutasyonlarını inhibe edecek şekilde tasarlanmıştır. Selperkatinib ayrıca RET V804M/L “gatekeeper” direnç mutasyonlarını aşacak biçimde geliştirilmiş ve santral sinir sistemine iyi geçiş gösterir.

LIBRETTO-001, adolesan ve erişkinlerde RET sürücülü KHDAK, ileri tiroid kanserleri ve diğer solid tümörleri alan faz I/II klinik çalışmadır.1261,1262 Üç tiroid kanseri kohortu; i daha önce vandetanib ve/veya kabozantinib almış RET mutasyonlu MTC, ii daha önce vandetanib veya kabozantinib almamış RET mutasyonlu MTC ve iii RET füzyon pozitif DTC hastalarından oluşur. Radyolojik tümör progresyonu açık bir dahil edilme ölçütü olmamakla birlikte, sistemik tedavi

gerekliliği aranmıştır. Objektif yanıt oranı birincil sonlanım noktasıdır. Çalışmaya 19 RET füzyon pozitif DTC hastası alınmıştır; bunların 13'ünde PTC, 3'ünde PDTC ve 1'inde OTC vardır, ayrıca 2 ATC olgusu da çalışmaya dahil edilmiştir. DTC'li katılımcıların altısında, %32, beyin metastazı vardır. Altı farklı 5¢ RET füzyon partneri saptanmış; en sık CCDC6 ve NCOA4 görülmüştür. Non-MTC grubunda objektif yanıt oranı %79 [GA %54–94] olup, iki ATC hastasından birinde parsiyel yanıt görülmüştür. Bir yıllık yanıt süresi %71 [GA %39–88], 1 yıllık progresyonsuz sağkalım ise %64 [GA %37–82] bulunmuştur. Selperkatinihin RET kinazına özgüllüğü ile uyumlu olarak ilaç genel olarak iyi tolere edilmiştir. İstenmeyen olayların çoğu derece 1 ve 2'dir. Katılımcıların %10 veya fazlasında görülen en sık derece 3 veya 4 tedaviye bağlı olaylar hipertansiyon ve alanin aminotransferaz artışıdır. Selperkatinihe bağlanan ölüm bildirilmemiştir. Yüksek yanıt oranları, kalıcılık ve tolere edilebilirlik, LIBRETTO-001'in iki MTC kohortunda ve KHDAK kohortlarında da görülmüştür; buna RET V804M/L gatekeeper direnç mutasyonu taşıyan tümörler ve beyin metastazı olan katılımcılar da dahildir. 1261–1263 Selperkatinih, FDA ve diğer sağlık otoritelerinden onay almıştır. FDA'nın selperkatinih için özel onayı; erişkin RET füzyon pozitif KHDAK, 12 yaş ve üzerindeki erişkin ve pediatrik RET mutasyonlu MTC hastaları ve sistemik tedavi gerektiren RET füzyon pozitif, RAI'ye dirençli DTC için verilmiştir.

Pralsetinib, selperkatinih gibi, güçlü anti-RET aktivite ve minimal hedef dışı kinaz etkisi gösterecek şekilde geliştirilmiş, RET kinazına özgü başka bir ağızdan küçük molekül inhibitörüdür. Faz I/II **ARROW** çalışmasında, RET sürücülü solid tümörleri olan erişkinlerde incelenmiş; önerilen faz II dozu olan günde bir kez 400 mg kullanan katılımcılardaki faz II etkinlik sonuçları yayımlanmıştır. 1264, 1265 Üç tiroid kanseri kohortu değerlendirilmiştir: i daha önce vandetanib ve/veya kabozantinib almış RET mutasyonlu MTC, ii tedavi naif RET mutasyonlu MTC ve iii RET füzyon pozitif tiroid kanseri. RET füzyon pozitif tiroid kanserli katılımcıların %45'inde beyin metastazı vardır. Ölçülebilir hastalığı olan dokuz RET füzyon pozitif tiroid kanseri hastasının sekizinde yanıt görülmüş ve objektif yanıt oranı %89 [GA %52–100] bulunmuştur. Bir yıllık yanıt süresi %86 [GA %60–100], 1 yıllık progresyonsuz sağkalım %81'dir. Pralsetinib iyi tolere edilmiştir; yan etkilerin çoğu derece 1 veya 2'dir. Katılımcıların %10 veya fazlasında görülen derece 3 ve üzeri tedaviye bağlı olaylar hipertansiyon, nötropeni, lenfopeni ve anemidir. İstenmeyen olaylar nedeniyle doz kesintisi hastaların %54'ünde gerekmiş, tedaviye bağlı istenmeyen olaylar nedeniyle tedavi sonlandırılması %4 oranında olmuştur. Pralsetinib, sistemik tedavi gerektiren ve RAI'ye dirençli RET füzyon pozitif KHDAK ile RET füzyon pozitif tiroid kanseri için, basamaktan bağımsız FDA onayı almıştır. Başlangıçta hızlandırılmış FDA onayı RET mutasyonlu MTC'yi de kapsasa da, doğrulayıcı faz çalışmasının yapılamayacak olması nedeniyle bu onay sonradan geri çekilmiştir.

RET füzyon pozitif tiroid kanserinde gen-spesifik tedavinin ne zaman başlanacağına ilişkin yol gösteren veri yoktur. TRK hedefli tedavide olduğu gibi, RET'e özgü hedefli tedaviler de genel olarak iyi tolere edilir. Bu nedenle, klinik olarak anlamlı hastalık progresyonu geliştiğinde, RAI'ye dirençli RET füzyon pozitif DTC hastalarında tedaviye bağlı toksisite ve yaşam kalitesi üzerindeki etki kaygıları nedeniyle tedavi başlangıcını geciktirmeyi destekleyen güçlü bir gerekçe yoktur.

ALK füzyon pozitif RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal birinci basamak tedavi nedir?

ÖNERİ 69

Onkojenik ALK füzyonu taşıyan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, birinci basamakta anaplastik lenfoma kinaz, ALK, hedefli tedavi önerilir.

(Güçlü öneri, düşük kesinlikte kanıt)

ALK'yi içeren onkojenik kinaz füzyonları; daha yüksek oranların önceki radyasyon maruziyeti olan hastalarda görüldüğü, nadir PTC, PDTC ve ATC olgularında bildirilmiştir.261,665,680,681,1266,1267 ALK ile en sık görülen 5ç füzyon partnerleri striatin ve echinoderm microtubule-associated protein-like 4'tür; her ikisi de homodimerizasyona, sürekli ALK fosforilasyonuna ve aktivasyonuna yol açan coil-coil alanları içerir. ALK hedefli tedavi, ALK füzyon pozitif KHDAK'de kapsamlı biçimde çalışılmış olsa da, ALK füzyon pozitif tiroid kanserlerinin nadir oluşu standart klinik çalışma yürütülmesini engeller. Olgu bildirimleri, ALK füzyon pozitif RAI'ye dirençli DTK'li bazı hastalarda krizotinib, alektinib ve lorlatinib gibi ALK-spesifik tedavilerin etkileyici etkinliğini ayrıntılı biçimde göstermiştir.1202,1268–1270

BRAFV600E mutasyon pozitif RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal birinci basamak tedavi nedir?

ÖNERİ 70

a. Onkojenik BRAFV600E mutasyonu taşıyan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, lenvatinib için uygun olmayan hastalarda birinci basamakta BRAFV600E hedefli tedavi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

b. BRAFV600E mutasyon pozitif RAI'ye dirençli DTK'de, bir veya daha fazla önceki MKI tedavisi sırasında progresyon gelişen veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda BRAF hedefli tedavi önerilir.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

c. Şu anda onaylı BRAF hedefli tedaviler, V600 dışı BRAF değişiklikleri taşıyan DTK'lerde önerilmez.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

PTC'leri sürükleyen onkojenik BRAFV600E mutasyonlarının yüksek oranı göz önüne alındığında, BRAFV600E'ye özgü hedefli tedavi tiroid kanserinde çekici bir seçenektir. Ancak bugüne kadar, BRAFV600E mutasyon pozitif RAI'ye dirençli DTK'de BRAF hedefli tedaviyi araştıran büyük ölçekli çalışmalar tamamlanmamıştır. Birkaç küçük çalışma bu yaklaşımın etkinliğini göstermiştir. BRAF kinaz inhibitörü **vemurafenib**, iki kohorttan oluşan çok merkezli faz II çalışmada değerlendirilmiştir.1271 Birinci kohort; daha önce VEGFR MKI almamış, BRAFV600E mutasyonu taşıyan RAI'ye dirençli PTC hastası 26 katılımcıyı; ikinci kohort ise daha önce VEGFR MKI kullanmış 25 BRAFV600E mutasyon pozitif katılımcıyı içermiştir. Birincil sonlanım noktası objektif yanıt oranıdır; bu oran 1. kohortta %39, 2. kohortta %27 bulunmuştur. Medyan progresyonsuz sağkalım birinci kohortta 18,2 ay [GA 15,5–29,3], ikinci kohortta ise 8,9 ay [GA 5,5–hesaplanamadı] olmuştur. Derece 3 veya 4 yan etkiler katılımcıların %66,7'sinde görülmüş; en sık kutanöz skuamöz hücreli karsinom, lenfopeni ve gama glutamil transferaz artışı bildirilmiştir.

BRAF mutasyonlu ilerleyici RAI'ye dirençli DTK'de, **dabrafenib** monoterapisi ile **dabrafenib/trametinib** kombinasyonunu karşılaştıran çok merkezli randomize faz II çalışmaya 53 katılımcı alınmıştır; 26'sı monoterapi, 27'si kombinasyon koluna verilmiştir.1272 Bir katılımcının tümöründe BRAFK601E mutasyonu vardır; diğer tüm hastalar BRAFV600E taşımaktadır. En fazla üç önceki MKI kullanımına izin verilmiş ve katılımcıların çoğu en az bir MKI kullanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan objektif yanıt oranı; minör, parsiyel ve tam yanıtların toplamı olarak tanımlanmıştır. Monoterapi ile objektif yanıt oranı %46, kombinasyon tedavisi ile %48'dir. Medyan progresyonsuz sağkalım monoterapi ile 10,7 ay [GA 3,8–34,7], kombinasyonla

15,1 ay [GA 12,3–37,3] bulunmuştur. Derece 3 yan etkiler, dabrafenib alan hastaların %58’inde, dabrafenib artı trametinib alanların %48’inde görülmüştür. Derece 4 veya 5 istenmeyen olay bildirilmemiştir. Yan etkiler nedeniyle doz azaltımı ve tedaviyi bırakma oranları ilgili kollarda sırasıyla %23 ve %56 ile %19 ve %22’dir. Dolayısıyla kombinasyon tedavisi, melanomdaki randomize faz III verilerinden farklı olarak, bu randomize faz II DTK çalışmasında monoterapiden üstün bulunmamıştır.1273–1275

Benzer bir BRAF hedefli yaklaşımda, BRAF inhibitörü **enkorafenib** ile mitogen-activated protein kinase, MEK, inhibitörü **binimetinib**, daha önce tedavi edilmiş BRAFV600 mutasyonlu tiroid kanserli hastaları alan açık etiketli, tek kollu, çok merkezli Japon faz II çalışmada araştırılmıştır. 17 DTC hastasının 8’inde, %47,1, objektif yanıt görülmüş ve 12 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %79,0 bulunmuştur.1276 Günümüzde, daha önce VEGFR MKI tedavisi sonrası progresyon göstermiş BRAFV600E mutasyon pozitif erişkin RAI’ye dirençli DTK hastalarında dabrafenib artı trametinibi değerlendiren global, randomize, plasebo kontrollü faz III çalışma sürmektedir, NCT04940052. Bu çalışma devam ederken, dabrafenib artı trametinib, daha önce tedavi sonrası progresyon gelişmiş ve tatmin edici alternatif tedavi seçeneği bulunmayan BRAFV600E mutasyon pozitif solid tümürlü erişkin ve çocuklar için dokudan bağımsız FDA onayı almıştır. Bu onay; Rare Oncology Agnostic Research ve NCI-MATCH programlarında açık etiketli dabrafenib artı trametinib alan, birlikte toplam 131 erişkin ve 36 pediatrik BRAFV600E mutasyon pozitif solid tümürlü katılımcının verilerine dayanmaktadır.1277–1281 Erişkinlerin 54’ünde, %41 [GA 33–50], objektif yanıt görülmüştür. 36 pediatrik katılımcıda objektif yanıt oranı %25 [GA 12–42] olup, yanıt süresi hastaların %78’inde ≥ 6 ay ve %44’ünde ≥ 24 ay sürmüştür. Erişkin hastalarda en sık, ≥ 20 , yan etkiler ateş, yorgunluk, bulantı, döküntü, üşüme, baş ağrısı, kanama, öksürük, kusma, kabızlık, ishal, miyalji, artralji ve ödemdir.

Küçük çalışmalarda bildirilen objektif yanıt ve progresyonsuz sağkalım oranları, ilerleyici DTK’de BRAFV600E hedefli tedavinin lenvatinibe üstün olduğunu göstermemektedir. Bu nedenle, RAI’ye dirençli ilerleyici BRAFV600E mutasyonlu DTK hastalarında, lenvatinib kullanımı için kontrendikasyon yoksa veya komorbiditeler lenvatinibe bağlı yan etkiler açısından daha yüksek risk düşündürmüyorsa, örneğin fistül oluşumu veya kontrolsüz hipertansiyon, genel olarak birinci basamak tedavi lenvatinib kabul edilir. **Dabrafenib artı trametinib**, BRAFV600E mutasyon pozitif kanserli hastalarda ikinci basamak için FDA onaylı bir seçenektir. Lenvatinibe bağlı yan etki riski yüksek hastalarda veya belirgin komorbiditesi olanlarda birinci basamak kullanım da düşünülebilir. RAI’ye dirençli ilerleyici BRAFV600E mutasyonlu birçok hasta sonunda hem bir MKI hem de BRAFV600E hedefli strateji ile tedavi edilecektir. Devam eden çalışmalar, bu önemli “tedavi sıralaması” sorusunu daha iyi aydınlatacaktır.

Şu an onaylı BRAF kinaz inhibitörlerinin etkinliğinin, aktive olmuş monomerik BRAF kinazını bloke ettikleri için, yalnızca sınıf 1 BRAF mutasyonları taşıyan, baskın olarak BRAFV600E, tümörlerle sınırlı olduğunu bilmek önemlidir.1282 **Dabrafenib** veya **vemurafenib**, dimer olarak sinyal veren sınıf 2 veya 3 BRAF değişiklikleri, örneğin 601. kodondaki BRAF mutasyonu veya BRAF gen füzyonları, taşıyan tümörlerin tedavisinde yer almaz. Bu tedaviler aktive BRAF dimerlerini bloke etmede etkisiz olmakla kalmaz, aynı zamanda bu bağlamda BRAF sinyalini paradoksal olarak artırabilir1283 ve kanser progresyonunu hızlandırabilir. BRAF monomer ve dimer spektrumu boyunca, V600 dışı sınıf 2 veya 3 değişiklikler dahil, daha geniş etkinlik gösteren yeni tedaviler geliştirilmektedir.1284

Başka potansiyel olarak eyleme geçirilebilir hedefler taşıyan RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal birinci basamak tedavi nedir?

ÖNERİ 71

NTRK/RET/ALK/BRAFV600E dışındaki, potansiyel olarak eyleme geçirilebilir başka hedefleri taşıyan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, klinik çalışmaya katılım veya birinci basamak lenvatinib önerilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

RAI'ye dirençli DTK'nin genomik analizinde, ilaç tedavisine uygun başka onkojenik hedefler saptanabilir. Örneğin N/H/K RAS mutasyonları, FTC, FVPTC ve PDTC'de sık bulunur ve MAPK sinyal yolağının yukarı düzenlenmesine yol açar.261,674,1285–1287 Bu nedenle RAS mutasyonları, farmakolojik müdahale için çekici onkojenik hedeflerdir. KRAS G12C, solid tümörlerdeki tüm KRAS mutasyonlarının yaklaşık %40'ını oluşturur ve günümüzde iki KRAS G12C-spesifik inhibitör, **sotorasib** ve **adagrasib**, KRAS G12C mutasyon pozitif KHDAK tedavisi için FDA onayı almıştır.1288,1289 Her iki ajanın etkinliği yalnızca KRAS G12C mutasyonu ile sınırlıdır. DTK için onaylı olmamakla birlikte, bu mutasyon saptanırsa kullanımları düşünülebilir.

RAS sinyalini doğrudan inhibe etmese de, **tipifarnib** bir farnesil transferaz inhibitörüdür ve HRAS protein işlevini bozabilir; HRAS mutasyon pozitif malignitelere incelenmiştir.1290 İleri, rezektabl olmayan veya metastatik, nüks etmiş ve/veya dirençli, HRAS mutasyonlu tümörleri alan bu faz II çalışmaya 13 tiroid kanserli hasta dahil edilmiştir. HRAS mutasyon pozitif baş-boyun skuamöz hücreli karsinom ve diğer malignitelere umut verici etkinlik görülmesine rağmen, HRAS mutasyon pozitif tiroid kanseri olan 13 hastanın hiçbirinde tedavi yanıtı gözlenmemiştir.

Onkojenik BRAF ve RAS mutasyonlarının sıklığı nedeniyle, MAPK yolağı aktivasyonunu hedefleyen daha geniş bir yaklaşım da incelenmiştir. Küçük moleküllü bir MEK-1/2 MAPK kinaz inhibitörü olan **selumetinib**, RAI'ye dirençli DTK'si olan 39 katılımcının dahil edildiği faz II çalışmada değerlendirilmiştir.1291 Çalışmaya giriş için genotipleme zorunlu olmamakla birlikte, test edilen 26 tümörün 12'si BRAFV600E pozitifdir. Yalnızca bir yanıt görülmesi ve medyan progresyonsuz sağkalımın 8 ay olması nedeniyle ileri çalışma yapılmamıştır. Diğer onkojenik RAS mutasyonlarını bloke etmeye yönelik potansiyeli kullanabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve çeşitli yeni yaklaşımlar aktif olarak incelenmektedir.

PI3K/Akt/mTOR yolağı, FTC ve PDTC'de sıklıkla düzensizdir.665,1292–1295 Onkolojide ağızdan kullanılan pan-sınıf I inhibitörü **buparlisib** dahil çeşitli PI3K inhibitörleri geliştirilmiştir. TTYREF ağı, ilerleyici RAI'ye dirençli FTC ve PDTC'li 43 hastada çok merkezli faz II buparlisib çalışmasını yürütmüştür.1296 Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 6. ayda progresyonsuz sağkalım olup %50 başarı eşiği olarak belirlenmiştir. Gelişmiş tiroid kanserlerinin %35'inde NGS ile PI3K yolağını aktive eden değişiklikler saptanmıştır. Ancak buparlisib ile 6. aydaki progresyonsuz sağkalım oranı %41,7 [GA 7,7–55,5] bulunmuş ve hiçbir hastada, PI3K aktivasyonu olan sekiz hasta dahil, RECIST'e göre yanıt elde edilmemiştir. Bu nedenle buparlisib, DTK'de ileri geliştirme aşamasına taşınmamıştır.

mTOR'un doğrudan hedeflenmesi de RAI'ye dirençli DTK'de tedavi yaklaşımı olarak araştırılmıştır. **Everolimus**, çeşitli faz II çalışmalarda incelenmiş; objektif yanıt oranları %0 ile %5, medyan progresyonsuz sağkalım ise 9 ile 12,9 ay arasında bildirilmiştir.1297–1299 PI3K/Akt/mTOR değişiklikleri olan hastalarda bile sınırlı etkinlik görülmüş, tek ajan everolimusun bu düşük etkinliği ileri çalışmaları haklı kılmamıştır.

mTOR inhibisyonunun başka ajanlarla kombinasyonu da incelenmiştir. Randomize faz II çalışmada, uzun etkili salınımlı pasireotidin everolimus eklenmesi sonuçları iyileştirmemiştir. 1300 mTOR inhibisyonunun VEGFR MKI tedavisi ile kombinasyonunda daha fazla umut bildirilmiştir. İleri DTK hastalarında sorafenib artı **temsirolimus** için tek merkezli faz II çalışmaya 36 hasta alınmıştır. 1301 36 hastanın 8'inde, %22, yanıt görülmüş; çalışma en az %25 objektif yanıt oranı olan birincil hedefine ulaşamamış, ancak ileri araştırmalar için zemin hazırlamıştır. Bunun ardından yapılan başka bir tek merkezli faz II çalışmada, RAI'ye dirençli DTK'li 28 hastada sorafenib ile everolimus kombinasyonu %60 objektif yanıt oranı bildirmiştir. 1302 Bu hastaların dokuzunda OTC vardır ve yedisi yanıt verdiği için, Alliance for Clinical Trials in Oncology tarafından, RAI'ye dirençli OTC hastalarında sorafenib ± everolimus değerlendirilen randomize faz II çalışma başlatılmıştır, NCT02143726. Bu çalışmanın hasta alımı tamamlanmış olup sonuçları yalnızca özet formunda mevcuttur. 1303 Sorafenib artı everolimus ile progresyonsuz sağkalım, sorafenib tek başına kullanıma göre anlamlı biçimde daha iyi bulunurken; objektif yanıt oranı ve genel sağkalım iki kol arasında benzerdir. İleri DTK'de PI3K/Akt/mTOR yolağının sık aktifleştiği ve bu yolu bozabilecek çok sayıda farmakolojik fırsat bulunduğu dikkate alındığında, bu hedefi kullanan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Birinci basamak tedavi sırasında progresyon gelişen veya birinci basamak tedaviyi tolere edemeyen ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarına yaklaşım nedir?

Birinci basamak tedavilere yanıt oranları yüksek olabilir ve ilaçlar iyi tolere edilebilir; ancak mevcut tedaviler kür sağlamaz ve tedavi direnci neredeyse kaçınılmazdır. Ek olarak, bazı hastalar yan etkiler ve/veya toksisiteler nedeniyle ilaçları tolere edemez. Bu nedenle ikinci basamak tedavinin zamanlaması ve tipi ile böyle bir tedavinin sürdürülüp sürdürülmeyeceğinin belirlenmesi, hasta ile dikkatli tartışma gerektirir. Şekil 9, aşağıdaki bölümde ikinci basamak tedavilere yönelik genel yaklaşımı DATA çerçevesi olarak özetlemektedir.

Gen-spesifik tedavi sırasında progresyon gelişen RAI'ye dirençli DTK'de optimal yaklaşım nedir?

ÖNERİ 72

A. Mümkün olduğunda, edinilmiş direnç mekanizmalarını saptamak amacıyla NGS testi yapılmasına olanak sağlayacak cerrahi veya kor iğne tümör biyopsisi yapılmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Tümör biyopsisi mümkün olmayan hastalarda ctDNA analizi düşünülebilir; ancak cerrahi veya kor biyopsi ctDNA'ya tercih edilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

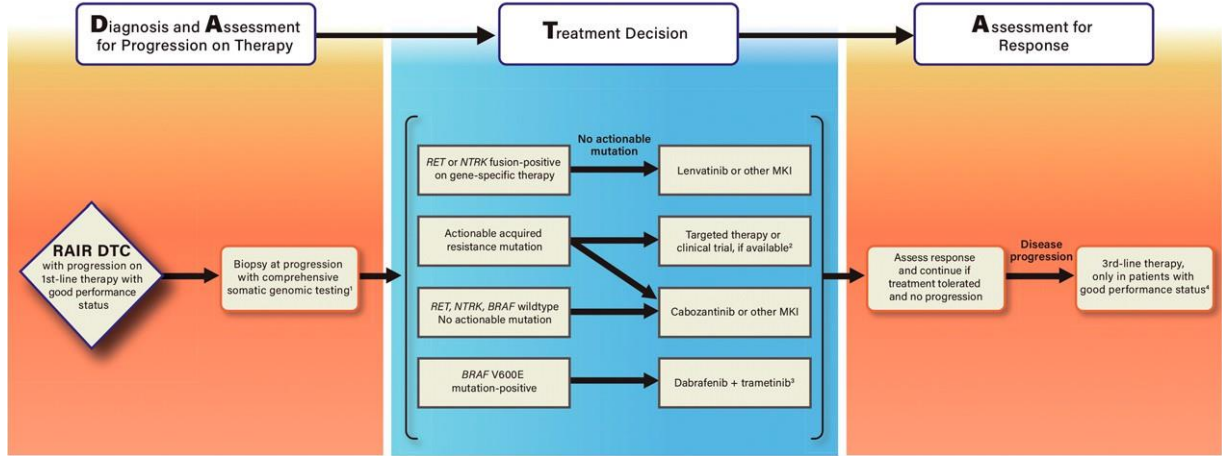
Gen-spesifik tedavi bağlamında iki temel direnç tipi vardır: primer direnç ve edinilmiş direnç. Primer direnç, tedaviye başlangıçta yanıt olmaksızın hastalık progresyonu gelişmesi olarak tanımlanır. Gen-spesifik tedavilere primer direnç mekanizmalarını ortaya koymak güç olabilir; özellikle de öngördürücü biyobelirteçleri tanımlamak için genellikle büyük veri setleri gerekir. Edinilmiş direnç ise, başlangıçta bir yanıt alındıktan sonra tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi olarak tanımlanır. Gen-spesifik tedavi alan hastalarda, tedavi başlamadan önce genellikle NGS ile biyobelirteç testi yapılır. Hastalık progresyonu geliştiğinde, tümör veya "sıvı biyopsi" olarak ctDNA örneklerinden NGS testi yapılarak, direnç gelişimini açıklayabilecek ve başlangıç testlerinde olmayan edinilmiş değişiklikler araştırılabilir.

ŞEKİL 9. Birinci basamak tedavi sırasında progresyon gelişen veya birinci basamak tedaviyi tolere edemeyen RAI'ye dirençli metastatik DTK hastalarının tedavisi için DATA çerçevesi.

1. Edinilmiş direnç geliştiğinde, potansiyel olarak eyleme geçirilebilir direnç mekanizmalarını değerlendirmek için ilerleyen hastalıktan biyopsi önerilir.
2. Hedefe yönelik tedavi veya klinik çalışma mümkün değilse, birinci basamakta lenvatinib kullanılmış hastalarda kabozantinib veya başka bir MKI düşünülebilir.
3. Dabrafenib artı trametinib, önceki tedavi sonrası progresyon gösteren BRAFV600E mutasyon pozitif solid tümörler için FDA onaylıdır. İlerleyici DTK'de dabrafenib artı trametinib, dabrafenib tek başına kullanımdan üstün bulunmamıştır; bu nedenle dabrafenib monoterapisi düşünülebilir.
4. Uygun olduğunda tedavi amaçlı klinik çalışmaya katılım teşvik edilir. Diğer üçüncü basamak seçenekler arasında, daha önce kullanılmadıysa, lenvatinib, kabozantinib veya sorafenib yer alabilir.

FDA, U.S. Food and Drug Administration.

DATA Framework for Second-line Therapy of RAI R DTC



B. ctDNA analizine kıyasla cerrahi biyopsi veya kor biyopsi tercih edilir; tümör biyopsisinin mümkün olmadığı hastalarda ctDNA analizi düşünülebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Gen-spesifik tedavi bağlamında iki temel direnç tipi vardır: primer direnç ve edinilmiş direnç. Primer direnç, tedaviye başlangıçta yanıt alınmadan hastalığın ilerlemesi olarak tanımlanır. Gen-spesifik tedavilere karşı primer direnç mekanizmalarını ortaya koymak güç olabilir; özellikle öngörücü biyobelirteçleri tanımlamak için genellikle büyük veri setlerine ihtiyaç vardır. Edinilmiş direnç ise, tedaviye başlangıçta yanıt alındıktan sonra tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi olarak tanımlanır. Gen-spesifik tedavi alan hastalarda, tedaviye başlamadan önce genellikle NGS yöntemiyle biyobelirteç testi yapılır. Hastalık ilerlediğinde, tümör biyopsisi veya sıvı biyopsi olarak ctDNA örnekleri üzerinden NGS testi yapılarak, başlangıç incelemelerinde bulunmayan ve direncin gelişimini açıklayabilecek edinilmiş değişiklikler araştırılabilir.

NTRK füzyon pozitif kanserlerde, TRK'ye özgü tedavilere karşı hem hedef üstü hem de hedef dışı direnç mekanizmaları tanımlanmıştır. 1304 TRK kinaz bağlanma cebinin yapısını değiştiren NTRK mutasyonları, edinilmiş direnç gelişen tümörlerde gösterilmiştir. Bu edinilmiş NTRK direnç mutasyonları, daha önce ALK ve ROS1 füzyon pozitif KDDAK olgularında tanımlanan direnç mutasyonlarına paralog niteliktedir. Hedef dışı direnç mekanizmaları da ortaya çıkmıştır; bunlar

genellikle MET amplifikasyonu, BRAFV600E mutasyonları ve KRAS hotspot mutasyonlarının ortaya çıkması gibi, başka onkojenik yolları aktive eden NTRK dışı değişikliklerdir. RET'e özgü tedavi bağlamında da benzer hedef üstü ve hedef dışı edinilmiş direnç gelişmiştir.1305–1307 Bazı hastalarda NGS yapılmasına rağmen edinilmiş direnç mekanizması saptanamaz. Bazı hastalarda ise birden fazla edinilmiş direnç mekanizması ortaya çıkar. Bu nedenle, muhtemelen tümör heterojenliğine bağlı olarak poliklonal direnç gelişebilir.1307,1308 Poliklonal edinilmiş direnç, tedavi açısından özellikle güç bir sorundur. Hedef üstü direnci aşmak için yeni nesil TRK inhibitörleri geliştirilmiş olup çalışmalar sürmektedir.1309 ALK ve diğer onkojenik füzyon sürücülü kanserlerin hedeflenmesinde olduğu gibi, özellikle hedef üstü edinilmiş direnci aşmak amacıyla, gen-spesifik tedavinin yararını birinci basamağın ötesine taşımak için ardışık TRK ve RET'e özgü tedaviler gerekebilir. Buna karşılık, ikinci bir onkojenik yolu aktive eden bypass yolak direnç mekanizmaları önemli bir sorundur. Teorik olarak her iki yolun birlikte hedeflenmesi, kombine gen-spesifik inhibitörlerle mümkün olabilir. Ancak güvenli kombinasyon dozlama stratejilerini, tolere edilebilirliği ve etkinliği belirleyen klinik çalışmalar olmadığından, kombine hedefe yönelik tedavi seçenekleri genel olarak mevcut değildir. Gen-spesifik tedaviye karşı edinilmiş direncin bir paterni olarak oligo-progresif metastatik hastalık görülebilir. Uygunsa rezeksiyon veya SBRT gibi odaklı bir yaklaşım ile birlikte gen-spesifik tedavinin sürdürülmesi, ilk progresyon atağının ötesinde de klinik yarar süresini uzatabilir.1310 Perioperatif dönemde ve/veya radyoterapi sırasında tedavinin ne zaman ara verileceğine ilişkin ilaca özgü önerilere uyulmalıdır.

RAI'ye dirençli DTK'de immünoterapinin rolü nedir?

ÖNERİ 73

Yüksek tümör mutasyon yükü olan veya mismatch repair eksikliği taşıyan tümörler gibi seçilmiş olgularda, immün kontrol noktası inhibitörleri veya diğer immünoterapi türleri önerilebilir. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin çok sayıda malignitedeki başarısı, bunların RAI'ye dirençli DTK tedavisinde kullanımına ilgiyi artırmıştır. Solid tümör onkolojisinde öne çıkan immünoterapi yaklaşımları, PD-1/PD-L1 ve CTLA4 immün kontrol noktası eksenlerini hedefler. Farklı malignitelerde ICI yanıtını öngören biyobelirteçleri değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır.1311 Tümör mikroçevresinde PD-L1 ekspresyonu, çeşitli kanserlerde yanıt ile ilişkilidir. Ayrıca MSI-H veya dMMR özellik gösteren solid tümörlerde ICI'lere yüksek yanıt oranları bildirilmiştir. Tümör mutasyon yükü de ICI yanıtının güçlü bir öngördürücüsüdür.1177,1311,1312 Peri- ve intratümöral CD8+ T hücre infiltrasyonunun zengin olduğu sıcak tümörlerin ICI'lere yanıt verdiği, soğuk tümörlerin ise yanıt verme olasılığının düşük olduğu hipotezi çok sayıda ortamda gösterilmiştir.1313,1314 Hashimoto tiroiditi ve otoimmün hipotiroidi ile örneklenen normal tiroid dokusunun güçlü immünojenitesi, tiroid kanserlerinin tümör mikroçevresine erken ilgi doğurmuştur. DTK'de PD-L1 pozitifliği %25 ile %67 arasında değişir ve daha agresif hastalıkla ilişkili görünür.1178,1181,1182,1315–1317 Regülatör T hücreleri dahil, tümör infiltran T hücre analizleri, bazı DTK'lerin gerçekten sıcak bir tümör mikroçevresi taşıdığını, özellikle daha agresif hastalıklarda, göstermektedir.1182,1318,1319 Buna karşın DTK'ler tipik olarak yüksek tümör mutasyon yükü göstermez. DTK'ler nadiren MSI-H'dir, ancak seyrek olarak dMMR imzası taşıyabilir.665,1320

İleri tiroid kanserinde ICI'leri araştıran birkaç klinik çalışma yürütülmüştür. **KEYNOTE-028**, PD-L1 pozitif ileri solid tümörlerde anti-PD-1 monoklonal antikoru pembrolizumabu değerlendiren tek kollu, çok merkezli bir basket çalışmadır.1321 Çalışmaya alınan 475 hastanın 22'sinde tiroid

kanseri vardır. Bu 22 hastada objektif yanıt oranı %9 bulunmuştur ve bu oran, çalışmaya alınan 20 solid tümör tipi arasında en düşük yanıt oranlarından biridir. Tiroid kanserli hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım 6,8 aydır. Bu çalışmada PD-L1 boyanması, tümör mutasyon yükü ve T hücresi ile inflamasyonlu gen ekspresyon profili analiz edilmiştir. Bu üç biyobelirteç birlikte ve ayrı ayrı sonuçları öngörmüştür; ancak biyobelirteç varlığı ve yanıt ilişkisi, bireysel kanser histolojileri için ayrıca analiz edilip raporlanmamıştır.

KEYNOTE-158, pembrolizumabun on farklı ileri solid tümör histolojisindeki sonraki çok merkezli faz II basket çalışmasıdır. 1177, 1322 Birincil sonlanım noktası objektif yanıt oranıdır; temel keşifsel sonlanım noktalarından biri ise tümör mutasyon yükü ile yanıt arasındaki ilişkidir. Çalışmaya 103 tiroid kanserli hasta alınmıştır. Objektif yanıt oranı yine hayal kırıklığı yaratacak düzeydedir; yalnızca %6,8 hastada yanıt görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak pembrolizumab, RAI'ye dirençli DTK hastalarında standart tedavi olarak ilerletilmemiştir. Bununla birlikte KEYNOTE-158 verilerine dayanarak FDA, standart diğer tedavilere rağmen ilerlemiş, rezektabl olmayan veya metastatik ve FDA onaylı test ile tümör mutasyon yükü yüksek olduğu gösterilen her türlü solid tümürlü erişkin ve çocuk hastada pembrolizumabu onaylamıştır. Bu nedenle, birinci ve ikinci basamak kinaz inhibitör tedavileri gibi standart yaklaşımlar sonrası ilerlemiş, tümör mutasyon yükü yüksek olan nadir RAI'ye dirençli DTK hastalarında pembrolizumab bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

ICI etkinliğini artırabilecek diğer ajanlarla kombinasyon çalışmaları sürmektedir. Birçok tümör tipinde başarılı olan yaklaşımlardan biri, umut verici prelinik veriler doğrultusunda ICI tedavisine VEGFR MKI eklenmesidir. 1323–1325 VEGFR MKI ile ICI kombinasyonunu araştıran kesin klinik çalışmalar çeşitli tümör tiplerinde yapılmıştır. 1326, 1327 RAI'ye dirençli DTK'de birkaç küçük çalışma dikkat çekici veriler ortaya koymuştur. Bunlar arasında, iki kohortta lenvatinib artı pembrolizumabu değerlendiren çok merkezli faz II çalışma vardır: tedavi naif ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastaları ve lenvatinib sırasında progresyon göstermiş RAI'ye dirençli DTK hastaları. 1328 Birinci basamak hastalarda lenvatinib artı pembrolizumab etkinliği, pembrolizumab eklenmemiş lenvatinib tek başına kullanıma, SELECT'te gösterildiği üzere, üstün görünmemiştir. Ancak pembrolizumab, lenvatinib ile progresyon yaşayan hastalarda kurtarma yaklaşımı olarak eklendiğinde objektif yanıt oranı %14 bulunmuştur. Başka bir çok merkezli faz II çalışma, bu kombinasyonu PDTC ve ATC hastalarında araştırmıştır. Erken yayımlanan veriler ve özet sunumlar umut verici etkinlik düşündürmektedir. 1329 RAI'ye dirençli ilerleyici DTK'de kabozantinib ile ipilimumab ve nivolumab kombinasyonunu değerlendiren erken veriler ise daha az umut vericidir. 1330 RAI'ye dirençli DTK'de immün kontrolün daha iyi anlaşılmasına ve yeni immünoterapi klinik çalışmalarına yönelik araştırmalar, kimerik antijen reseptörlü T hücre tedavisi dahil, halen sürmektedir, NCT04420754.

RAI'ye dirençli DTK hastalarında kinaz inhibitörü ile rediferansiyasyon tedavisinin rolü nedir?

ÖNERİ 74

A. Hedeflenebilir mutasyon taşıyan ilerleyici RAI'ye dirençli DTK hastalarında, MAPK yolağının baskılanması ile rediferansiyasyon seçilmiş hastalarda düşünülebilir. Klinik çalışma katılımı teşvik edilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Yüksek riskli, gen seçilmemiş DTK hastalarında adjuvan RAI tedavisi bağlamında rediferansiyasyon yaklaşımları önerilmez.

(Güçlü öneri, orta kesinlikte kanıt)

RAI, metastatik DTK hastalarında tedavinin temel unsurlarından biri olmaya devam etmektedir. Tiroid hücrelerini yeniden diferansiye ederek RAI alımını artıran veya RAI'nin tümör içinde kalışını uzatarak tedavi sonuçlarını iyileştiren yaklaşımlar uzun süredir araştırma ve klinik ilgi konusudur. Daha önceki girişimler arasında demetilleyici ajanlar ve retinoik asitler, rediferansiyasyon amacıyla, ile lityum, tutulumu artırmak amacıyla, yer almıştır; bunlar ya klinik çalışmalarda ilerleyememiş ya da bugüne dek belirgin etki göstermemiştir. DTK'de özellikle sık görülen MAPK yolağı aktivasyonunun sonuçlarından biri, tiroid hormon biyosentez gen ekspresyonunun baskılanmasıdır. Sonuç olarak iyot alımı ve organifikasyonunda görevli NIS ve TPO ekspresyonu azalır.1331,1332 Preklinik çalışmalar, MAPK yolunun baskılanmasının BRAFV600E ile sürüklenen tiroid kanseri fare modellerinde in vitro ve in vivo 124I alımını artırdığını göstermiştir.1333,1334 Bu çalışmalar, RAI'ye dirençli DTK hastalarında refrakterliği tersine çevirmek için MAPK yolağının farmakolojik inhibisyonunu araştıran tek merkezli, tek kollu bir çalışmaya yol açmıştır.1335 Bu çalışmada, RAI'ye dirençli hastalığı tanımlayan üç ölçütten en az birini taşıyan 20 metastatik DTK hastası, 4 hafta boyunca MEK inhibitörü selumetinib ile tedavi edilmiştir. Dördüncü haftada 124I PET yapılmıştır. En az bir lezyonda en az 2000 cGy'lik emilmiş doz eşiğine ulaşılacağı öngörülen hastalar, dozimetriye göre en fazla 11,1 GBq, 300 mCi, RAI alana kadar selumetinib kullanmaya devam etmiştir. Sekiz hasta RAI için gerekli eşigi sağlamıştır. Çalışmaya alınan 20 hastanın beşinde, RECIST v1.1'e göre doğrulanmış parsiyel yanıt elde edilmiştir. Dikkat çekici biçimde, NRAS mutasyonlu tüm beş hasta 124I tedavi eşiğine ulaşırken, BRAF mutasyonu taşıyan dokuz hastadan yalnızca biri bu eşige ulaşmıştır. Yabani tip bir hasta ve RET füzyon pozitif bir hasta da RAI tedavi ölçütlerini karşılamıştır. Bu pilot çalışma, MAPK inhibisyonunun, MAPK aktivasyonu ile tanımlanan bir tümör alt grubunda, RAI'ye dirençli DTK'de RAI alımını yeniden uyurabileceğini kanıtlamıştır.

Bunu izleyen çok merkezli faz II çalışma, son 12 ay içinde progresyon göstermiş, RECIST ile ölçülebilir RAI'ye dirençli DTK hastalarında selumetinib ile rediferansiyasyonu araştırmıştır.1336 Katılımcılar 28 gün selumetinib almış, ardından 123I SPECT/BT yapılmıştır. Yeterli RAI alımı olduğu düşünülen hastalar iki hafta daha selumetinib kullanmış ve ardından 5,5 GBq, 150 mCi, RAI almıştır. Birincil sonlanım noktası, RAI alan hastalarda 12. ay progresyonsuz sağkalımdır. Çalışmaya 60 hasta alınması planlanmış; ancak yavaş hasta alımı nedeniyle erken kapatılmış ve yalnızca 28 hasta değerlendirilebilir olmuştur. Bunların 11'i, %39,3, RAI tedavisi için yeterli 123I alımı göstermiştir. RAI alan hastalarda 12 aylık progresyonsuz sağkalım oranı %64,8 bulunmuş ve araştırmacılar bunu, çalışmaya girişte tüm katılımcılarda son 12 ayda progresyon olması nedeniyle umut verici kabul etmiştir.

BRAFV600E mutasyonlu RAI'ye dirençli PTC'de BRAF inhibitörü **dabrafenib** araştıran küçük, tek merkezli bir yapılabirlik çalışması daha sonra yürütülmüştür.1337 Bu çalışmaya RAI'ye dirençli BRAFV600E mutasyonlu PTC'si olan 10 hasta alınmış ve 4 hafta dabrafenib verilmiştir. Son haftada düşük doz 131I tüm vücut sintigrafisi yapılmıştır. Alım saptanan hastalar iki hafta daha dabrafenib kullanmış ve ampirik 5,5 GBq, 150 mCi, RAI almıştır. Birincil sonlanım noktası, dabrafenib sonrası yeni RAI alımı gelişme oranıdır. On hastanın altısında yeni RAI alımı saptanmış ve bu hastalar RAI tedavisi almıştır. Bu altı hastanın ikisinde RECIST v1.1'e göre parsiyel yanıt elde edilmiştir.

Vemurafenib, RAI'ye dirençli BRAFV600E mutasyonlu PTC'li 12 hastanın dahil edildiği tek merkezli pilot çalışmada incelenmiştir. İki hasta toksisite nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. 124I PET, dört hastada en az bir hedef lezyonda en az 2000 cGy emilmiş doz öngörmüş ve bu hastalar RAI ile tedavi edilmiştir. Altı ayda bu dört hastanın ikisinde RECIST v1.1'e göre parsiyel yanıt görülmüştür. Bu çalışma, BRAFV600E mutasyonlu tümörlerde vemurafenibin RAI alımını artırma potansiyelini değerlendirmekle kalmamış, rediferansiasyonun mekanistik yönlerini de incelemiştir. Üç hastada tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki eşleştirilmiş biyopsiler üzerinde RNA-seq yapılmış ve BRAF/RAS ile tiroid diferansiasyon skorları belirlenmiştir. Eşleştirilmiş biyopsiler, MAPK çıktısının baskılanmasına bağlı farmakolojik yeniden programlamayı doğrulamış ve buna artan BRAF/RAS ile tiroid diferansiasyon skoru eşlik etmiştir.1338

Hedefe yönelik tedavi alan RAI'ye dirençli DTK'li 13 hastanın yer aldığı tek merkezli retrospektif seri de, BRAF ve RAS mutasyonlu DTK'de MAPK baskılanmasının RAI refrakterliğini tersine çevirebileceğini desteklemektedir. Bu 13 hasta seçilmiş BRAF veya MEK inhibitörleri ile tedavi edilmiştir. Dokuz hasta RAI almış ve bunların üçünde parsiyel yanıt görülmüştür.1339 Metastatik hastalıkta rediferansiasyonu inceleyen bugüne kadarki ilk çok merkezli çalışma **MERAIODE**'dur: BRAFV600E mutasyon pozitif RAI'ye dirençli DTK'de dabrafenib ve trametinib sonrası radyoaktif iyot uygulamasını araştıran faz II çalışma.1340 Çalışmaya 24 hasta alınmış, dabrafenib artı trametinib verilmiş ve 28. günde tanısal tüm vücut sintigrafisi yapılmıştır. 35 gün sonra hastalara rhTSH ile uyarılmış ampirik 5,5 GBq, 150 mCi, RAI verilmiştir. Birincil sonlanım noktası, 6. ayda RECIST v1.1'e göre objektif yanıt oranıdır ve %38 bulunmuştur. TgAb negatif hastalarda, baskılanmış Tg'de %50 veya daha fazla azalma olarak tanımlanan biyokimyasal yanıt oranı %47'dir. İstenmeyen olayların çoğu derece 1 veya 2'dir ve derece 4 veya 5 olay görülmemiştir. MERAIODE'un ikinci kohortu, yalnızca trametinib verilmesini takiben rhTSH ile uyarılmış ampirik 5,5 GBq, 150 mCi, RAI uygulanan 11 N/H/K RAS mutasyonlu RAI'ye dirençli DTK hastalarını içermiştir.1340 Altıncı ayda yanıt açısından değerlendirilebilen 10 hastanın ikisinde, RECIST v1.1 ölçütlerine göre parsiyel yanıt elde edilmiştir.

MAPK inhibisyonu ile rediferansiasyona karşı direnç mekanizmaları tam olarak anlaşılmış değildir. BRAFV600E mutasyon pozitif DTK'yi inceleyen prelinik modeller, monomerik BRAF inhibisyonunda epidermal growth factor receptor 3, ErbB3, ekspresyonunun artışı ile MAPK ve PI3K/Akt yollarının yeniden aktivasyonunun rol oynayabileceğini göstermiştir.1341 Bu bulgu, BRAFV600E mutasyon pozitif RAI'ye dirençli DTK'de rediferansiasyon amacıyla vemurafenib artı anti-ErbB3 monoklonal antikoru **CDX-3379** kombinasyonunu araştıran küçük, tek merkezli keşifsel çalışmaya yol açmıştır. Yedi hasta alınmış, RECIST v1.1 yanıt açısından değerlendirilebilen altı hastanın ikisinde altı ayda parsiyel yanıt görülmüştür. Yazarlar, ErbB3 baskılanması ile birlikte BRAF hedefli tedavinin rediferansiasyon açısından daha ileri değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varmıştır.

Bugüne kadarki rediferansiasyon çalışmaları esas olarak BRAF ve RAS'a özgü baskılama üzerine yoğunlaşmış olsa da, olgu bildirimleri TRK ve RET hedefli tedavilerin NTRK ve RET füzyon pozitif RAI'ye dirençli DTK'de rediferansiasyonu destekleyebileceğini göstermiştir.1342–1344 NTRK füzyon pozitif PTC'nin nadir olması, TRK inhibisyonunu rediferansiasyon için değerlendirecek klasik klinik çalışmaların yürütülmesini zorlaştırmaktadır; ancak RET füzyon pozitif RAI'ye dirençli PTC'de RET inhibisyonunun rediferansiasyon amaçlı araştırılması sürmektedir, NCT05668962. Güncel olarak rediferansiasyon tedavisi yalnızca BRAF veya RAS mutasyonu taşıyan tümörlerde düşünülmektedir.

Tek başına bir MEK inhibitörünün, yüksek riskli DTK hastalarında başlangıç tedavisi sırasında RAI alımını artırma potansiyeli **ASTRA** çalışmasında değerlendirilmiştir.⁷⁷⁸ Bu çalışma, tiroidektomi sonrası yüksek riskli DTK hastalarını 2:1 oranında selumetinib veya plaseboya randomize eden, uluslararası çok merkezli, faz III, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmadır. Toplam 233 hasta çalışmaya alınmıştır. Tedavinin 29–31. günlerinde rhTSH ile uyarılmış 131I, 100 mCi/3,7 GBq, uygulanmış; bunu 5 gün daha selumetinib veya plasebo izlemiştir. Birincil sonlanım noktası, 18. ayda tam yanıt oranıdır. Tiroidektomi sonrası yüksek riskli DTK; şu patolojik özelliklerden en az birinin varlığı ile tanımlanmıştır: >4 cm primer tümör, belirgin ekstratiroidal yayılım, T4 hastalık, ve en az bir adet \geq 1 cm metastatik lenf nodu veya toplam \geq 5 lenf nodu tutulumu. ASTRA, başlangıçtan genotipe göre seçilmiş bir çalışma değildir. Mükemmel yanıt 18. ayda üç basamakla belirlenmiştir: evre I, TSH uyarımı olmaksızın serum Tg <1 ng/mL ve boyun ultrasonunda yapısal hastalık olmaması; evre II, rhTSH uyarımı sonrası serum Tg <1 ng/mL ve tanısal tüm vücut sintigrafisinde tiroid kanseri bulgusu olmaması; evre III, kesitsel görüntüleme tiroid kanseri kanıtı olmaması. RAI'den 18 ay sonra tam yanıt oranında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir, selumetinib n = 62, %40; plasebo n = 30, %38; OR 1,07 [GA 0,61–1,87]; p = 0,8205. Bu nedenle ASTRA, genotipe göre seçilmemiş ancak yüksek riskli popülasyonda MEK inhibitörü ile rediferansiyasyon kullanımını desteklememekle birlikte, gelecekteki çalışmalar için, özellikle adjuvan RAI'ye tam yanıtın iyi düşünülmüş tanımı gibi, önemli eşikler ortaya koymuştur.⁷⁷⁸

Bazı bağlamlarda RAI alımında ve tümör yanıtında düzelme gösteren umut verici sonuçlara rağmen, rediferansiyasyonun klinik yararını, olası yan etkilerini ve hangi popülasyonların bu tedavi için uygun olduğunu tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

RAI'ye dirençli DTK'de sitotoksik kemoterapinin rolü nedir?

ÖNERİ 75

Sitotoksik kemoterapi; diğer yaklaşımlarla kontrol altına alınamayan, metastatik, hızlı ilerleyen, semptomatik ve/veya yakın tehdit oluşturan RAI'ye dirençli DTK hastalarında düşünülebilir.

Tercihen tedavi amaçlı bir klinik çalışma bağlamında kullanılmalıdır.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Doksorubisin 1974 yılında FDA tarafından tiroid kanserinde kullanım için onaylanmış ve ATC'de belli bir yarar göstermiş olsa da, tarihsel olarak sitotoksik kemoterapi RAI'ye dirençli DTK tedavisinde hayal kırıklığı yaratmıştır.¹³⁴⁵ Bununla birlikte, sitotoksik kemoterapi kinaz inhibitörlerine yanıt vermeyen bazı hastalarda seçilmiş yarar sağlayabilir.¹³⁴⁶ Veriler sınırlıdır ve büyük ölçüde anekdot niteliğindedir.

Oligometastatik RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal tedavi yaklaşımı nedir?

ÖNERİ 76

Tekil veya oligometastatik, iki ile beş lezyon, RAI'ye dirençli DTK hastalarında odaklı ablatif tedavi düşünülebilir. Optimal tedavi yaklaşımı en iyi multidisipliner ortamda ele alınabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Cerrahi, RFA ve PEI; lokal rezidüel veya rekürren DTK hastaları için Öneri 52–54'te de ele alınmıştır. Bu bölüm, tekil veya oligometastatik ve/veya semptomatik metastatik RAI'ye dirençli DTK'ye yaklaşımlara odaklanmaktadır. Akciğer metastazları ileri DTK'de en sık görülen uzak metastazlardır; kemik metastazları ise ikinci sıklıktadır ve hastaların yaklaşık %25'inde ortaya çıkar.^{765,1347} Uzak metastazlar sıklıkla RAI tutmaz ve uzun dönem sağkalımın kötü olmasıyla

ilişkilidir.765,1348 DTK'de uzak metastazlar tekil veya oligometastatik olduğunda; cerrahi, termoablasyon, radyoterapi veya bu yaklaşımların kombinasyonu ile lokal tedavi uygun olabilir.1137 En iyi tedavi, hastaya ve hastalık durumuna ait çok sayıda etmeni dikkate almalıdır. Görece yavaş büyüyen tekil veya oligometastatik RAI'ye dirençli DTK için lokal tedavi; lokal kontrol ve sağkalım yararı sağlayabilir, ancak bu yaklaşımların morbiditesi ile dengelenmelidir. Bu nedenle lokal tedavi için tek bir standart yaklaşım yoktur. Bunun yerine; toplam hastalık yükü, progresyon hızı, mevcut veya yaklaşan semptomlar ve potansiyel anatomik komplikasyonları dikkate alan ve multidisipliner ekip tarafından geliştirilen kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, her hasta için sonucu iyileştirebilir, sistemik kinaz inhibitörü tedavisine başlamayı geciktirebilir ve nadir olgularda kür bile sağlayabilir.1349–1354

Literatürde oligometastatik hastalık farklı şekillerde tanımlanmıştır. Bazı tanımlara göre bir ya da iki organda sınırlı kalabilen iki ile beş metastatik odak vardır; bazı tanımlar ise senkron veya metakron ortaya çıkan ve ilerleyen lezyonları içeren daha dinamik modeller önermektedir.1354–1358 Geleneksel olarak, herhangi bir metastatik hastalık yükünde lokal tedavi palyatif kabul edilmiştir. Ancak agresif lokal tedavinin progresyonsuz ve genel sağkalımı iyileştirebileceğini, sistemik tedavi yanıtını derinleştirebileceğini ve sistemik tedavi sırasında gelişen tekil/oligo-progresif hastalarda kurtarma sağlayabileceğini gösteren klinik veriler ortaya çıkmıştır.1356,1358–1361 Tiroid kanserine özgü veriler sınırlıdır; oligometastatik RAI'ye dirençli DTK tedavisi çoğunlukla olgu bildirimleri ve küçük serilerde tanımlanmıştır.1362–1367 Birçok RAI'ye dirençli DTK yavaş büyüdüğü için, oligometastatik hastalıkta lokal tedavi anlamlı klinik yarar sağlayabilir; ancak bu yararı fark etmek güç olabilir.

Oligometastatik RAI'ye dirençli DTK'de metastazektominin rolünü değerlendiren randomize ileriye dönük kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, pulmoner metastazektomiye ilişkin bazı analizler cerrahinin sağkalım yararı sağlayabileceğini göstermektedir.1366,1367 Tek merkezli retrospektif incelemeye, pulmoner metastazektomi uygulanan 43 RAI'ye dirençli DTK hastası dahil edilmiştir; tam, R0, rezeksiyon yapılanlarda 5 ve 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım sırasıyla %100 ve %77 bulunmuştur. Akciğer metastazı nedeniyle rezeksiyon uygulanan tiroid kanserli hastaların SEER analizinde de benzer biçimde uzun sağkalım bildirilmiştir.1367 Bu analizde, kemik metastazı nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda da sağkalım yararı görülmüştür. Tekil kemik metastazlı hastalarda metastazektomi de çok iyi uzun dönem genel sağkalım ile ilişkili görünmektedir.1368

SBRT, yani stereotaktik ablativ radyoterapi, küçük tümör hedeflerine yüksek doz radyasyon veren bir tekniktir. Akciğer, beyin, karaciğer, adrenal ve kemik metastazlarında kullanılmış; KHDAK, prostat, meme ve kolorektal kanserlerde incelenmiştir.1354 Uluslararası çok merkezli faz II **SABR-COMET** çalışmasına, çeşitli solid tümör tiplerinden 99 hasta alınmıştır.1356,1369 Çalışma, bir ila beş oligometastazı olan hastaları tüm metastazlara SABR uygulanması ile semptom giderme veya yaklaşan komplikasyonu önleme amaçlı standart palyatif radyoterapi arasında randomize etmiştir. SABR grubunda medyan genel sağkalım 50 ay, kontrol kolunda 28 ay bulunmuştur, katmanlı log-rank $p = 0,006$; HR 0,47 [GA 0,27–0,81]. SABR kolunda derece 2 ve üzeri yan etki oranı daha yüksek olsa da hasta bildirimli yaşam kalitesinde fark görülmemiştir.1370 Günümüzde SABR-COMET-3, NCT03862911, SABR-COMET-10, NCT03721341, ve CORE, NCT02759783, dahil faz III çalışmalar sürmektedir. Tiroid kanserli hastaların bu çalışmalara dahil edilmesi desteklenmelidir.

RFA, kriyoablasyon ve mikrodalga ablasyon gibi termal ablatif teknikler, çeşitli solid tümörlerde akciğer metastazları ve diğer metastatik alanların yaygın tedavileri haline gelmiştir.1371,1372

RAI'ye dirençli DTK'de termal ablasyona ilişkin randomize çalışma yoktur; ancak TUTHYREF ağı genelinde tedavi edilen akciğer metastazlı hastalara ait retrospektif veri bildirilmiştir.1373 En sık kullanılan yöntem RFA, ardından kriyoablasyon ve sonra mikrodalga ablasyondur. Hastaların çoğunda birden fazla metastaz tedavi edilmiş olsa da, tekil akciğer metastazı olan bir hasta son izlemde hastaliksız kalmıştır. Tedavi edilen toplam 47 hastada 3 yıllık genel sağkalım %79 [GA %66–91] bulunmuştur.1373 Tekil veya oligometastatik kemik metastazlı hastalarda kriyoablasyon veya RFA ile termal ablasyonun, özellikle 2 cm veya daha küçük lezyonlarda, mükemmel hastalık kontrolü sağladığı da gösterilmiştir.1374,1375

Kinaz inhibitörü tedavisi sırasında tekil/oligo-progresif hastalık geliştiğinde, alan uygunsuz ablative tedavi yaklaşımı düşünülebilir. Tiroid kanserine özgü veriler sınırlı olmakla birlikte; ALK/ROS1/RET yeniden düzenlenmesi taşıyan KHDAK hastalarında, TKI tedavisi sırasında gelişen tekil/oligo-progresif hastalık için radyasyon, cerrahi veya perkütan termal ablasyon uygulanan tek merkezli retrospektif seri yayımlanmıştır.1361 Olguların çoğunda lokal tedavi sırasında TKI'ye ara verilmiş, ancak hepsinde değil; ablasyon tamamlandıktan sonra yeniden başlanmıştır. Yazarlar, bu yaklaşımın ilk progresyon tarihinin ötesinde TKI tedavisinin klinik olarak anlamlı biçimde uzatılmasını sağladığı sonucuna varmıştır.

Bölgeye özgü semptomatik RAI'ye dirençli DTK hastalarında optimal tedavi nedir?

ÖNERİ 77

Semptomatik RAI'ye dirençli DTK hastalarında lokal tedavi önerilir. Cerrahi, radyoterapi ve perkütan termoablative yaklaşımlar, tek tek semptomatik hastalık alanlarını tedavi etmek için kullanılabilir.

(Koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt)

Semptomatik, rezektabl olmayan ve/veya metastatik RAI'ye dirençli DTK hastaları en uygun biçimde multidisipliner ortamda değerlendirilmelidir. Tedavi kararı kişiselleştirilmeli; toplam hastalık yükü, progresyon hızı, mevcut veya yaklaşan semptomlar ve potansiyel anatomik komplikasyonlar dikkate alınmalıdır. Birçok olguda tedavi amacı palyatifdir. Lokal tedaviler arasında cerrahi, sementoplasti/vertebroplastisi, radyoterapi ve termal ablasyon yer alır; bunlar özellikle semptomatik veya anatomik olarak tehdit oluşturan lezyonlarda düşünülmelidir. Örneğin hava yolu veya aerodigestif yol tıkanıklığı ya da kanamanın önlenmesi veya giderilmesi, semptomatik mediastinal, hiler veya akciğer lezyonları ve semptomatik kemik lezyonlarında bu yaklaşımlar önem taşır.1359 Tedavi kararında metastaz yeri, hastalık yaygınlığı, semptom veya yaklaşan işlev kaybı ve RAI'nin rolü göz önünde bulundurulmalıdır.

İleriye dönük kontrollü çalışmalar olmasa da, palyatif radyoterapi çoğu durumda iyi tolere edilir ve kalıcı lokal kontrol sağlar. SBRT genellikle akciğer lezyonları için tercih edilen yöntemdir ve diğer hastalık alanlarında da kullanılabilir. Tek merkezli retrospektif bir seride, palyatif radyoterapi ile tedavi edilen çeşitli tiroid kanseri tanılı 53 hastanın sonuçları bildirilmiştir.1376 Bu seride 21 hastaya akciğer metastazları için SBRT uygulanmış, 34 hasta kemik metastazı nedeniyle tedavi edilmiştir. Akciğer metastazı grubunda tedavi edilen lezyonların medyan lokal kontrol süresi 187 ay; medyan progresyonsuz ve genel sağkalım ise sırasıyla 16 ve 245 aydır. Kemik metastazı grubunda ise tedavi edilen lezyonların medyan lokal kontrolü 98 ay, medyan progresyonsuz ve genel sağkalım sırasıyla 24 ve 50 ay bulunmuştur. Radyoterapi belirgin yan etki olmaksızın iyi tolere edilmiştir. Öksürük, dispne, hemoptizi veya ağrı gibi semptomlar üzerindeki etkisi bildirilmemiştir. Başka küçük bir tek merkezli retrospektif seri de, DTK'de palyatif radyoterapi ile hastalık kontrolünü

benzer şekilde bildirmiştir.1377 Bu grup ayrıca tedavi edilen lezyonlara bağlı semptomlarda da kontrol olduğunu belirtmiştir.

DTK'de kemik metastazları tipik olarak osteolitikdir, kemik bütünlüğünü ciddi biçimde bozar ve patolojik kırık, spinal kord basısı ve ağrı gibi sık iskelet olaylarına yol açarak yaşam kalitesini ve sağkalımı bozar.1378,1379 Kemik metastazları FTC, OTC ve PDTTC hastalarında PTC'ye kıyasla daha sık görülür.1380,1381 Tek merkezli bir çalışmadaki mutasyon analizinde olguların %72'sinde TERT promoter, %40'ında RAS ve %20'sinde BRAFV600E mutasyonu saptanmıştır. Tekil kemik metastazı olan hastalarda medyan genel sağkalım oldukça uzun olabilirken, çok odaklı hastalıkta beklenen genel sağkalım 10 yılın altındadır.1135,1368,1372,1382,1383 Çok değişkenli analizde RAI tutulumu ve radyoterapi uygulanması daha iyi sağkalımın anlamlı belirleyicileri olarak bulunmuştur. Semptomatik vertebra metastazları multidisipliner ekip tarafından ele alınmalıdır. Palyatif cerrahi endikasyonları; spinal kord basısına yol açan veya yakın zamanda bası riski taşıyan vertebra metastazları ile yük taşıyan uzun kemiklerde kırık riski oluşturan metastazlardır.1368,1379,1380 Lokal nüks riskini azaltmak için ameliyat sonrası radyoterapi genellikle uygulanır.

Sementoplasti, osteolitik lezyona BT eşliğinde perkütan polimetil metakrilat çimento enjeksiyonu yapılan palyatif bir yaklaşımdır. Amaç, kemik defektini doldurarak mekanik stabiliteyi artırmak ve ağrıyı hızla azaltmaktır. Sementoplasti tek başına veya cerrahi ya da dış radyoterapi gibi diğer lokal tedavilerle birlikte kullanılabilir. Çimento kaçağı görülebilir; ancak bu olaylar çoğu zaman klinik olarak anlamlı değildir.1359,1372,1380 RFA, kriyoterapi ve mikrodalga ablasyon gibi diğer perkütan yaklaşımlar, semptomatik metastazlar için radyoterapiye alternatif olabilir. Bu teknikler, özellikle daha önce radyoterapi uygulanmış ve sonrasında progresyon gelişmiş alanların kurtarma tedavisinde ve cerrahi için uygun olmayan hastalarda yararlı olabilir. Özellikle akciğer ve kemik metastazları olmak üzere tedavi edilen lezyonların lokal kontrol oranını ve hasta sağkalımını inceleyen birkaç retrospektif seri yayımlanmıştır; ancak semptom kontrolü gibi hasta bildirimli sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır.1372,1373,1384 RFA daha sık akciğer, kemik ve karaciğer metastazlarında kullanılır; bazı merkezler ise kriyoablasyonu, işlem sonrası ağrının daha az olması ve elektrik iletimi gerektirmemesi nedeniyle kemik metastazlarında tercih etmektedir.1359 RFA'nın avantajları minimal invaziv oluşu, tekrarlanabilirliği ve düşük morbiditesidir. RFA'nın sınırları da vardır: 3 cm'den büyük lezyonlarda, büyük damar yakınındaki lezyonlarda, ısı kaybı nedeniyle etkinlik azalır, veya plevraya yakın lezyonlarda, pnömotoraks riski artar, kullanılmamalıdır.

Kriyoablasyon, tümör içine bir veya daha fazla probun perkütan yerleştirildiği başka bir lokal tedavidir.1359 Basınç altındaki argon dolaşımı ile sağlanan dondurma; hücre membranı yıkımı ve protein denatürasyonu ile hücre ölümüne yol açar. Kriyoablasyonun anatomik avantajlarından biri, donma alanının izlenebilmesidir. Ayrıca, sıcaklık kontrolü veya karbondioksit ya da salin enjeksiyonu ile yapılar kenara itilerek nöral doku gibi bazı anatomik engellere zarar verme riski azaltılabilir. Morbidite genellikle sınırlıdır ve birden fazla prob yerleştirilerek daha büyük tümör hacimleri tedavi edilebilir. Dezavantajları; iğnelerin ve kullanılan nadir gazın yüksek maliyetidir.

Mikrodalga ablasyon, RFA gibi elektromanyetik akım kullanarak su moleküllerinin mikrodüzeyde hareketi ile tümör içi sıcaklığı artırır.1359,1385 Isınma daha hızlıdır ve RFA'dan daha yüksek sıcaklıklara ulaşabilir. Teorik avantajları arasında 3 cm'den büyük lezyonların tedavi edilebilmesi ve komşu büyük damarlardan kaynaklanan termal konveksiyonla ısı kaybının önlenmesi yer alır. Mikrodalga ablasyon en çok karaciğer metastazlarında, özellikle kolorektal karsinomlu hastalarda incelenmiştir; ancak diğer metastatik alanlarda, kemik metastazları dahil, veriler artmaktadır.1386–1389

DTK hastalarında kemiğe yönelik ajanlar ne zaman düşünülmalıdır?

ÖNERİ 78

A. Semptomatik ve/veya çoklu kemik metastazı olan RAI'ye dirençli DTK hastalarında, iskelet ilişkili olay riskini azaltmak amacıyla kemik düzenleyici ajan tedavisi önerilir.

(Güçlü öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Özellikle çene osteonekrozu riskini aylık kullanıma kıyasla azaltmak amacıyla, 3 ayda bir kemik düzenleyici ajan uygulama şeması düşünülebilir; ancak bu yaklaşım semptomatik iskelet olayları riskini artırabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

İleri RAI'ye dirençli DTK'de kemik metastazları yaygındır ve kötü prognostik faktördür.765,1347 Spinal kord basısı, patolojik kırık, dış radyoterapi ve/veya cerrahi gereksinimi ve hiperkalsemi gibi iskelet ilişkili olaylar; ağrı, hareket kısıtlılığı ve mali yük oluşturan başlıca morbidite nedenleridir. Bisfosfonatlar, özellikle zoledronik asit, ve RANKL inhibitörü **denosumab**, kemik metastazlı solid tümörlerde kapsamlı olarak araştırılmıştır; ancak DTK'de büyük ölçekli klinik çalışmalar yapılmamıştır. DTK ve kemik metastazlı hastalarda tek merkezli küçük bir deneyim bildirilmiştir.1137 Tiroid kanserli hastalar, zoledronik asidi inceleyen birkaç randomize kontrollü çalışmaya dahil edilmiştir.1349–1351 Solid tümörlere ait verilerin çoğu kastrasyona dirençli prostat kanseri, meme kanseri ve KHDAK hastalarından gelmektedir.

Solid tümörlere bağlı kemik metastazı olan hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, bisfosfonatların, örneğin zoledronik asidin, iskelet ilişkili olay insidansını azalttığını ve zoledronik asidin bu sınıftaki en etkili ajan olduğunu tutarlı biçimde göstermiştir. Sık yan etkiler nefrotoksisite, akut faz reaksiyonları ve hipokalsemidir. Daha seyrek yan etkiler arasında çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları vardır. Ayrıca zoledronik asit, böbrek fonksiyonuna göre doz azaltımı gerektirir ve akut nefrotoksisite riski nedeniyle GFR <30 mL/dk olanlarda kontrendikedir.

RANKL hedefli monoklonal antikor **denosumab**, meme, prostat ve akciğer kanserleri dahil çeşitli solid tümörlerde iskelet ilişkili olayların önlenmesi amacıyla incelenmiştir. Zoledronik asit ile karşılaştırmalı non-inferiority randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır.1352,1353 Ayrıca çeşitli havuz analizleri yayımlanmıştır.1351,1354 Bu veriler, denosumabın iskelet ilişkili olaya kadar geçen süreyi ve ağrı kötüleşmesini zoledronik aside göre daha etkili biçimde geciktirdiğini; ancak iki ajan arasında genel sağkalım veya hastalık progresyonu açısından fark olmadığını düşündürmektedir. Denosumabın genel yan etki profili zoledronik aside benzerdir; çene osteonekrozu ve atipik kırık riski buna dahildir. Denosumab, zoledronik aside kıyasla daha sık ciddi hipokalsemi yapar; ancak daha az nefrotoksiktir. Denosumabın ek avantajları arasında subkutan uygulanabilmesi, zoledronik asidin intravenöz kullanımına kıyasla, ve böbrek fonksiyonu izlemi gereksiniminin daha az olması yer alır. Böbrek yetmezliği olan denosumab kullanan hastalarda hipokalsemi daha sık görülür.

Denosumabın zoledronik aside kıyasla maliyet etkinliği de incelenmiştir.1355 Denosumabın doğrudan maliyeti daha yüksek olmakla birlikte, kemik komplikasyonlarıyla ilişkili maliyetlerdeki azalma bunu dengelemiştir. Kaliteye uyarlanmış yaşam yılı ve net parasal yarar analizleri, toplum ve ödeme yapanlar açısından denosumab lehine bulunmuştur.

Zoledronik asit ve denosumab için uygulama sıklığının 4 haftadan 12 haftaya çıkarılması, özellikle çene osteonekrozu riskini azaltmak amacıyla, non-inferiority çalışmalarında araştırılmıştır.1356–

1359 Genel olarak verilerin çoğu 12 haftalık şemayı desteklemektedir; ancak 12 haftalık kullanımın semptomatik iskelet olaylarını arttırabileceği ve bunun non-inferiority çalışmalarında kesin olarak yakalanamayabileceği yönünde kaygılar vardır.1360 Her 4 haftada bir ile her 12 haftada bir denosumab uygulamasını ciddi iskelet olayları birincil sonlanım noktasıyla karşılaştıran **REDUSE** çalışması sürmektedir, NCT02051218.

Kemiğe yönelik ajanlar, kemik metastazlı hastalarda sıklıkla birkaç yıl boyunca uygulanır; oysa randomize kontrollü çalışmalar genellikle 1–2 yıllık tedavi sürelerini incelemiştir. İki yılın ötesindeki kullanımı değerlendiren güncel bir sistematik derleme, çene osteonekrozu sıklığının 2 yıldan sonra arttığını; klinik açıdan anlamlı hipokalsemi ve nefrotoksisite oranlarının düşük, atipik femur kırıklarının ise nadir olduğunu göstermiştir.1361 Bununla birlikte verilerin çoğu retrospektif ve alt grup analizleri ile sınırlıdır.

Beyin metastazı olan hastalarda en iyi tedavi nedir?

ÖNERİ 79

A. Santral sinir sistemi metastazlarında tedavinin temelini rezeksiyon ve/veya SBRT oluşturur. (Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Santral sinir sistemi metastazları RAI tutuyorsa, RAI düşünülebilir. RAI planlanıyorsa, TSH'ye bağlı tümör hacmi artışı ve RAI'ye bağlı inflamatuvar yanıt etkilerini azaltmak için RAI tedavisinden önce SBRT ve eşzamanlı glukokortikoid tedavi önerilir. (İyi Uygulama Bildirimi)

Beyin metastazları tipik olarak daha ileri hastalığı olan yaşlı hastalarda görülür ve kötü prognoz ile ilişkilidir.1390 Cerrahi rezeksiyon ve SBRT tedavinin temelini oluşturur.1390–1392 RAI etkinliğini gösteren veri azdır. Az sayıda, bir ila üç, beyin metastazı olan hastalarda SBRT, cerrahi kadar etkilidir ve yeni beyin lezyonları geliştiğinde tekrarlanabilir. Genellikle iyi tolere edilir; olguların %10'undan azında görülen beyin nekrozu çoğu zaman sınırlıdır ve klinik sonuç doğurmaz. Bu nedenle hasta sonucunu esas olarak beyin dışı lezyonların ilerleme hızı belirler.1393,1394 Stereotaktik radyoterapi, tüm beyin ışınlamasına göre tercih edilir; çünkü beyin metastazlı hastalarda yaşam süresi uzayabilir ve stereotaktik ışınlama tüm beyin ışınlamasına kıyasla daha az kısa ve uzun dönem toksisite, örneğin yorgunluk, baş ağrısı, bilişsel gerileme ve davranış değişikliği, oluşturur. Çok sayıda beyin lezyonunda da etkili olabilir.

Kimler klinik çalışmalar için düşünülmelidir?

ÖNERİ 80

Hastalar, belirli çalışmaların özel uygunluk koşulları ve çalışmaya katılımdan yarar görme olasılıkları temelinde, prospektif klinik çalışmalara katılmayı değerlendirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaları çalışmalara yönlendirmeyi düşünen klinisyenler; mevcut tedavi seçeneklerini ve uygunluk ölçütlerini, tercihen çalışma merkezindeki ekip ile görüşerek ve www.clinicaltrials.gov sitesindeki materyalleri inceleyerek gözden geçirmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Tedavi amaçlı klinik çalışma; yeni, değiştirilmiş veya kombinasyon tedavilerinin etkinlik ve güvenliliğini sistematik biçimde araştıran, potansiyel olarak ilaç, cerrahi, radyoterapi ve/veya diğer yeni ya da gözden geçirilmiş yaklaşımları içeren çalışmalardır. Çeşitli çalışmalar sürmekte olabilir ve bunlar genellikle www.clinicaltrials.gov gibi çevrim içi veri tabanlarından bulunabilir. Yönlendirme kararları, belirli çalışmaların gerçekten açık olup olmadığını ve hastanın uygunluğunu

doğrulamak için, çalışmayı yürüten merkezlerle doğrudan iletişim kurulmasını gerektirir. Klinik çalışmalara katılım, yaygın kanserli hastalarda, onaylı ve standart tedavilerin bulunduğu ortamlarda bile, daha düşük kansere özgü mortalite ile ilişkilidir.1395 Bu ilişkinin nedenleri net değildir; ancak çalışma katılımının hastalara zarar verdiğine dair kanıt yoktur, aksine yarar sağlayabilir. Etkili bir standart tedavinin bulunmadığı her durumda veya bir standart yaklaşımın umut verici yeni ya da araştırma düzeyindeki yöntemle karşılaştırıldığı durumlarda klinik çalışma düşünülmelidir. Primer tedavi sonrası nüks riski yüksek ve agresif tedavi isteyen hastalar için adjuvan tedavi çalışmaları uygun olabilir. Lokal ileri veya metastatik RAI'ye dirençli DTK hastalarında, RECIST ölçütlerine göre ilerleyen hastalık varlığında klinik çalışmalar uygundur. Özellikle onaylı bir tedavi sonrasında progresyon gelişmişse bu durum daha da önemlidir.

Gebelikte DTK'li hastaların yönetimine ilişkin değerlendirmeler

ÖNERİ 81

A. Çoğu gebede cerrahi doğum sonrasına güvenle ertelenebilir. İstisna, hastalığın belirgin ilerleme riski taşıdığı nadir hastalardır. Gerekirse gebeliğin ikinci trimesterinde cerrahi yapılabilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

B. Gebelik sırasında DTK tanısı alan hastalarda, erken ikinci trimesterde en az bir kez boyun ultrasonu ile izlem ve klinik gereklilik varsa daha sık değerlendirme uygundur. Seçilmiş olgularda MRG ile kesitsel görüntüleme yapılabilir. İyonizan radyasyon gerektiren görüntüleme yöntemleri, istisnai durumlar dışında kullanılmamalıdır.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

C. Gebe hastalarda TSH hedefleri genel olarak gebelik öncesi belirlenen hedeflerle aynıdır. Fazla tiroksinin gebelik üzerinde olumsuz etkisi olabileceğine dair endişe varsa, tiroksin dozu daha az TSH baskılanması yönünde ayarlanabilir. TSH, gebeliğin 16–20. haftasına kadar yaklaşık her 4 haftada bir ve 26–32. haftalar arasında en az bir kez izlenmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

D. Tedaviye eksik yanıtı olan gebe hastalarda boyun ultrasonu ve Tg ile izlem uygundur. Kesitsel görüntüleme gerekirse MRG yapılmalıdır. Mükemmel veya belirsiz yanıt kategorisindeki gebe hastalar gebe olmayan hastalar gibi izlenebilir.

(Koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt)

Tiroid kanseri tedavilerinin gebelik ve fertilité üzerindeki olası olumsuz etkileri ile gebeliğin DTK'nin ortaya çıkışı ve ilerlemesi üzerindeki etkileri birçok çalışmanın konusu olmuştur.885,898,1396–1406 Gebelik boyunca yüksek seyreden insan koryonik gonadotropini, hCG, luteinizan hormon/hCG reseptörünü uyarır; ancak aynı zamanda TSH reseptörünün de zayıf bir uyarıcısıdır. Bu durum normal gebeliğin ilk trimesterinde serbest tiroksin artışı ve TSH düşüklüğünü açıklar.1396 Gebelikte TSH reseptörünün bu endojen uyarımı teorik olarak tiroid kanserinin büyümesini uyarabilir ve daha erken tedavi ihtiyacını doğurabilir. Birçok çalışma, gebeliğin DTK'nin ortaya çıkışı ve ilerlemesi üzerindeki etkisini incelemiştir. Tedavi edilmiş DTK'li kadınlarda gebelik, progresyon veya nüks artışı ile ilişkili bulunmamıştır. İlk tedaviden sonra term gebelik geçiren 235 DTK'li kadının, 1997–2015, yer aldığı retrospektif çalışmada, doğumdan 3–12 ay sonra değerlendirildiğinde yapısal hastalık nüksü veya progresyonu yalnızca %5, 11/235, oranında görülmüştür.1397 Gebelik öncesi yapısal hastalık kanıtı olmayan kadınlarda progresyon görülmemiş; yapısal hastalığı olanlarda ise %29, 11/35, progresyon izlenmiş, ancak ilk yıl tedavi yalnızca %8, 3/35, hastada gerekmiştir.

Gebelikten hemen önce veya gebeliğin erken döneminde tanı almış ve cerrahi doğum sonrasına ertelemiş 19 PTC'li kadının retrospektif analizinde, seri boyun ultrasonlarında klinik açıdan anlamlı tümör progresyonu görülmemiştir. 1398 Kadınların çoğu, 16/19, tanıdan medyan 12 ay sonra elektif cerrahi geçirmiştir. Başlangıç tümörlerinin çoğunun küçük olması, bu sonuçların daha ileri DTK'li kadınlara genellenmesini sınırlayabilir. Akciğer metastazlı 124 DTK'li kadının dahil edildiği çalışmada, gebe kalanlar, n = 37, ile kalmayanlar, n = 87, karşılaştırılmış ve 5 ile 10 yıllık progresyonsuz sağkalım arasında fark bulunmamıştır; bu da akciğer metastazlı kadınlarda bile gebeliğin daha kötü sonuçlarla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Yakın dönemde gebelik geçiren kadınlarda tiroid kanseri evresi ve sonuçlarını değerlendirmek için yapılan bir çalışma, California tümör kayıt sistemini kullanmış ve tanıdan önceki 5 yıl veya tanıdan sonraki 9 ay içinde gebeliği olan kadınları tanımlamıştır. Tümör histopatolojisi, evresi ve son izlemdeki durumu ile 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım değerlendirilmiş; yakın dönemde gebelik yaşayan 301 kadın ile eşleştirilmiş 903 gebe olmayan kadın arasında fark bulunmamıştır. Daha önce DTK tedavisi görmüş ve sonrasında gebe kalmış kadınları içeren 10 çalışmanın meta-analizi de, uzak metastazlı hastaları içeren iki çalışma dahil, gebeliğin nüks riski üzerinde genel bir fark yaratmadığını göstermiştir. 1400 Çin'de yapılan propensity score eşleştirilmiş retrospektif kohort çalışması da gebeliğin progresyonsuz sağkalım üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. 1401

Tiroid kanseri tedavisinin obstetrik komplikasyonlar ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisi de çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Güney Kore'de yapılan retrospektif gözlemsel çalışmada, tiroid kanseri tanısı olan 7232 kadında, tiroid kanseri olmayan kontrol grubuna kıyasla obstetrik komplikasyonlar ve sonuçlar benzerdir. 1402 Artmış görülen tek obstetrik komplikasyon postpartum kanamadır, OR 1,23 [GA 1,15–1,32]. ABD HCUP-NIS verilerini kullanan başka bir retrospektif çalışmada da, tiroid kanserli kadınlarda kan transfüzyonu ve venöz tromboz dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Çin'deki 154 tiroid kanserli ve term gebelik geçiren kadının eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığı retrospektif kohortta da, invaziv plasentasyon riski dışında genel bir fark görülmemiştir. 1403

Hipertiroidi veya tiroid kanseri için RAI tedavisinden sonra gebelik öncesi en az 6 ay beklenmesi yönündeki uzun süredir kabul gören öneri sürmektedir. Birkaç gözlemsel çalışma, 131I sonrası gebelik zamanlamasına ilişkin önerilere temel oluşturmuştur. Kore'den büyük retrospektif toplum temelli kohort çalışması, Health Insurance Review and Assessment veritabanı kullanılarak, daha sonra gebe kalan 10.842 tiroid kanserli kadını belirlemiştir. 885 Cerrahinin veya cerrahi artı RAI'nin obstetrik komplikasyonlar ve gebelik sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Genel olarak, RAI verildikten 6 aydan uzun süre sonra gerçekleşen gebeliklerde artmış risk görülmemiştir. RAI'den 6 aydan daha kısa süre sonra gebelik olduğunda ise, çocukta konjenital malformasyonlarda küçük ama anlamlı bir artış saptanmıştır, OR 1,74 [GA 1,01–2,97]. Tiroid kanserli 212 tekil gebeliği kontrollerle karşılaştıran retrospektif çalışmada geç düşük oranı daha yüksek bulunmuş; ancak bu fark, TPO antikor pozitifliğinin daha sık olması için düzeltme yapıldığında anlamlılığını kaybetmiştir. 1404 Tiroid kanserli kadınlarda gebelikte kilo alımı daha fazla olmuş, ancak gestasyonel diyabet artmamış ve yenidoğan tiroid fonksiyonunda etkilenme görülmemiştir. Yakın dönemde emziren hastalara RAI verilmemelidir, bkz. Öneri 43.

Gebelik sırasında yeni tiroid kanseri tanısı alan veya nüks saptanan kadınlarda, tedavinin doğum sonrasına ertelenmesinin etkisi değerlendirilmiştir. Küçük retrospektif çalışmalar, cerrahi doğum sonrasına erteleyen gebelerde seri boyun ultrasonları ile tümör progresyonunu izlemiştir. PTC'li 19 kadını içeren çalışmada, kadınların %26'sında tümör hacminde artış görülmüş; ancak klinik olarak

anlamli değişiklik olmamiş ve 16/19 hastaya doğumdan medyan 12 ay sonra elektif cerrahi yapılmıştır. 1398 Uluslararası bir kohort çalışması, gebelik sırasında kanser tanılarının yaklaşık %6–10'unun tiroid kanseri olduğunu göstermiş; bu grupta 29/35, %83, hastaya gebelik sırasında cerrahi uygulanmıştır. 1405 Tümörlerin çoğu, %57, <2 cm çapındadır ve lenf nodu tutulumu %26 oranındadır. Olumsuz obstetrik veya neonatal komplikasyon bildirilmemiştir. Bu çalışmalar, yeni tanı alan veya nüks saptanan DTK'li çoğu gebede anlamli progresyonun nadir olduğunu ve cerrahi doğum sonrasına ertelemenin güvenli olduğunu göstermektedir. Gebelik sırasında cerrahi yapılmasına karar verilirse, bunun güvenli olduğu ve genel olarak ikinci trimesterde önerildiği kabul edilir.

Hipotiroid kadınlarda, özellikle tiroidektomili olanlarda, gebelik sırasında tiroksin gereksinimi artar. 898 Tiroid kanserli gebelerde kullanılan daha yüksek tiroksin dozlarının obstetrik komplikasyonları artırıp artırmadığı da tartışılmıştır. Tiroid kanseri nedeniyle gebelikten önceki 2 yıla kadar tiroksin kullanan kadınları inceleyen retrospektif kohortta, TSH <0,10 olanlarda, kontrollerle karşılaştırıldığında erken doğum artışı bildirilmemiştir, OR 2,14 [GA 1,51–2,78]. 1406 Veriler sınırlı olmakla birlikte, TSH'si referans aralıktaki olan DTK'li kadınlarda obstetrik komplikasyon artışı gösterilmemiştir.

Kanser sağ kalımı

Ulusal Sağlık Enstitülerine bağlı Ulusal Kanser Enstitüsü'ne göre bir kişi, tanı anından yaşamının sonuna kadar kanser sağkalımcısı olarak kabul edilir. 1407 Kanser sağkalımcıları; hastalıksız ve tedavi sonrasında yaşamını sürdürenleri, kanserden arınmış olsa da tedavi sekelleriyle yaşayanları ve aktif tümörle yaşayan bireyleri kapsar. Kanser tanısına bağlı olumsuz sonuçlar yalnızca tedavi yan etkileriyle veya kontrol altına alınamayan kanserle yaşayanlarla sınırlı değildir. Tiroid kanseri sağkalımcılarında yaşam kalitesini etkileyen çok sayıda unsur vardır. Burada, doğrudan tiroid kanseri tanısına bağlı olanlara odaklanılmıştır; hipotiroidi yönetimi diğer ATA kılavuzlarında ele alınmıştır.

Başlangıç tiroid kanseri tedavisine bağlı uzun dönem sağ kalım sorunları nelerdir?

ÖNERİ 82

Hastalar, tedavilerin olası uzun dönem yan etkileri konusunda bilgilendirilmeli; izlem sırasında uygun girişim ve/veya yönlendirmelerle takip edilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Hasta ile tedavi ekibi arasında ortak karar verme esastır ve özellikle aktif izlem dahil olmak üzere tedavi planı başlamadan önce büyük önem taşır. Tiroid kanseri tam remisyona girdikten veya yıllarca stabil kaldıktan sonra bile komplikasyonlar yaşam kalitesini etkileyebileceğinden, uzun dönem yaşam kalitesine olası etkiler tedaviye başlamadan önce konuşulmalı ve dikkatle tartılmalıdır. RAI'nin ve RAI dışı medikal tedavilerin uzun dönem komplikasyonları ilgili önerilerde ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Tiroid kanseri cerrahisinin potansiyel uzun dönem sonuçları şunlardır:

Ses kısıklığı / ses değişikliği. Total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu ile birlikte olsun ya da olmasın, genel anestezi için yapılan entübasyona bağlı larinks manipülasyonunu ve sesi geçici veya kalıcı olarak etkileyebilecek sinir ve kasların işlem sırasında etkilenmesini içerir. Bu nedenle, rekürren laringeal sinir ve superior laringeal sinirin eksternal dalı gibi ilgili sinirler korunmuş ve laringeal muayenede işlevsel bulunmuş olsa bile, ameliyat sonrası ses değişikliği çok yaygındır. Uzun dönemde sinir yaralanması olmaksızın bile hastaların %30'undan fazlasında ses değişikliği

bildirilmiştir.1408 Ses teli paralizisi, cerrahi sırasında sinir yaralanmasına bağlı gelişebilir. Tiroid cerrahisi sonrası ses teli paralizisi insidansı değişkendir ve cerrahın tiroid cerrahisi deneyimi ile ilişkili olabilir. Dhillon ve arkadaşları, yüksek hacimli bir tiroid cerrahının serisinde, korunabilen sinirlerde geçici ses teli paralizisi oranını %2,9, kalıcı oranı ise %0,2 olarak bildirmiştir.1409 Yaşam kalitesini etkileyen ses değişikliği olan hastalar, konuşma ve dil terapisti ile birlikte çalışan bir laringoloğa yönlendirilmelidir.583 Bazı olgularda aspirasyon da gelişebilir ve aynı ekip tarafından yönetilebilir. Rekürren laringeal sinirlerin iki taraflı yaralanması, dispne ve trakeostomi gereksinimine yol açabilir. İlk lob rezeksiyonu sırasında bilinen rekürren laringeal sinir hasarı geliştiğinde total tiroidektomiden kaçınarak bu güç durumun önüne geçmek için her türlü çaba gösterilmelidir.

Hipoparatiroidizm. Tiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezleri yaralanabilir veya fark edilmeden çıkarılabilir. Hipoparatiroidi riski cerrahın deneyimine göre değişir. Geçici hipoparatiroidi oranı %14–43, kalıcı hipoparatiroidi oranı ise %1–25 olarak bildirilmiştir.1410 Yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği almayan hastalarda ekstremitelerde parestezi; ağır olgularda tetani veya kardiyak aritmi gelişebilir. Bergenfelz ve arkadaşları, benign hastalık için total tiroidektomi sonrası kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalarda, yeterli destek verilse bile, renal yetersizlik ve kardiyovasküler olay riskinin arttığını bildirmiştir; özellikle cerrahi sırasında zaten kardiyovasküler hastalığı olanlarda bu risk belirgindir.1411 Ayrıca, kalıcı hipoparatiroidisi olanlarda ölüm riski, olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksektir.1412 Bu nedenle tiroid cerrahisi sırasında canlı paratiroid bezlerinin korunması kritik önemdedir.

Skar / kozmetik görünüm. Tiroid cerrahisi sonrası oluşan servikal skar, hem cerrahi teknik hem de hastaya bağlı birçok etkene bağlıdır. Çok sayıda çalışma, servikal skarın özellikle ilk birkaç yıl içinde yaşam kalitesi üzerinde belirgin etkisi olduğunu göstermiştir.584,585 Skarın yönetimi ve etkisinin azaltılması, tiroid cerrahının odak noktalarından biri olmalıdır. Uygun seçilmiş hastalarda boyunda iz bırakmayan uzaktan erişimli cerrahi seçenekleri de mevcuttur.

Boyunda gerginlik ve disfaji. Birçok hasta, tiroid cerrahisi sonrası oluşabilen skar ve fibrozise bağlı boyunda gerginlik hisseder; buna post-thyroidectomy central compartment syndrome adı verilir. Geliştiğinde en belirgin olduğu dönem ameliyat sonrası ilk 3 aydır; ancak daha uzun sürebilir. Bu gerginlik globus hissine veya disfajiye de yol açabilir ve çoğunlukla 2–3 ay içinde ameliyat öncesi düzeye döner.586 Erken ameliyat sonrası dönemde masaj ve boyun hareket açıklığı egzersizleri bu etkiyi azaltabilir.587

Tiroid kanserinin yol açtığı finansal zorluk nasıl ele alınmalıdır?

ÖNERİ 83

A. Hastalara ve ailelerine, tiroid kanseri tanısına bağlı finansal yükü hafifletmeye yönelik kaynakların bulunduğu bilgisi verilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Klinisyenler, tiroid kanseri tanısı alan birçok hastanın tanı, tedavi ve izlem maliyetleri nedeniyle finansal yük yaşadığını bilmelidir. Bu konular hastalar ve aileleri ile konuşulmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Tiroid kanseri bakımının önemli maliyeti, sağkalcımlılar ve aileleri üzerinde yük oluşturabilir. Tiroid kanseri tanısı alan hastalar finansal zorluk, yani finansal toksisite, açısından risk altındadır.1413–1415 Washington Eyaleti'nde iflası inceleyen bir çalışma, tiroid kanseri olan kişilerin kanseri

olmayanlara göre 3,46 kat daha fazla iflas başvurusunda bulunduğunu göstermiştir; bu fark diğer kanser türleriyle karşılaştırıldığında en yüksek oranlardan biridir.1416 Ayrıca, tiroid kanseri sağkalımcılarında, kanseri olmayan bireylere kıyasla, tanıdan 2 yıl sonra işsizlik daha yüksek, tanıdan 2 ve 4 yıl sonra gelir daha düşüktür.1417 Hollanda'dan bir çalışmada ileri yaş, daha fazla yorgunluk ve düşük eğitim düzeyi işsizlik ile ilişkili bulunmuştur.1418 Tıbbi maliyetler, hasta yaşı, sosyoekonomik durum ve ırk/etnik köken gibi etkenlere bağlı olarak farklı finansal yükler doğurabilir. Önceki çalışmalar, siyah ve Hispanik tiroid kanseri hastalarında gıda güvencesizliği riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.1419 ABD'de daha genç yaş, muhtemelen yaşlı hastaların Medicare'e erişebilmesi nedeniyle, daha fazla kansere bağlı finansal güçlük ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık düşük akültürasyon düzeyine sahip Hispanik kadınlarda finansal zorluk her yaş grubunda görülmüştür.1420 Finansal zorluk kötü yaşam kalitesine katkıda bulunur. ABD'de 1743 erişkin tiroid kanseri sağkalımcısında, finansal güçlük ile artmış anksiyete ve depresyon arasında ilişki bulunmuştur.1415 Klinisyenler, tanı, tedavi ve izlem maliyetleri nedeniyle bazı tiroid kanseri hastalarının ciddi finansal güçlük yaşadığını bilmelidir. Test, tedavi ve izlem planlanırken mümkün olduğunca maliyet etkin ve bakıma erişimde finansal engelleri azaltan yaklaşımlar benimsenmelidir.1421 Hasta eğitimi; finansal destek hizmetleri, sosyal hizmet birimleri ve varsa bakım koordinatörlerine yönlendirmeyi içermelidir.

Tiroid kanseri sağkalımcılarının kritik psikososyal sorunları nelerdir?

ÖNERİ 84

A. Tiroid kanseri sağkalımcılarına, kanser tanısına bağlı psikososyal gereksinimlerini destekleyen hizmetlerin mevcut olduğu bilgisi verilmelidir.

(İyi Uygulama Bildirimi)

B. Tiroid kanseri tanısı alan hastaları tedavi eden klinisyenler, tanı ve tedavi sürecinin psikososyal etkilerini yönetmede hastalara yardımcı olmaya hazır olmalıdır.

(İyi Uygulama Bildirimi)

Tiroid kanseri sağkalımcılarında yaşam kalitesinde bozulma, distres ve kansere bağlı endişe gibi uzun süreli ve çoğu zaman yeterince ele alınmayan psikososyal sorunlar görülebilir. Ölçüm yöntemleri ve bulgularda bir miktar değişkenlik olsa da, birçok rapor prognozdan bağımsız olarak tiroid kanserli hastaların yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu göstermektedir.468,1422–1424 Bir çalışma, tiroid kanseri sağkalımcılarının öz bildirimli yaşam kalitesinin, diğer kanser türlerinden sağ kalanlara benzer ya da daha kötü olduğunu bulmuştur.1425 Daha genç yaşta tanı alan, ek hastalıkları olan, önceden depresyon öyküsü bulunan, mortalite riskini olduğundan yüksek algılayan, nüks korkusu taşıyan, kalıcı hastalığı olan ve tedaviye bağlı yan etki veya komplikasyon yaşayan hastalar daha kötü yaşam kalitesi bildirme eğilimindedir.941,1426–1435 Bir çalışma, kansere bağlı yorgunluğun hem daha kötü yaşam kalitesi hem de daha yüksek distres ile ilişkili olduğunu göstermiştir.1436 Başka bir çalışmada, tiroid kanserinde daha genç yaş, daha fazla komorbidite, depresyon öyküsü ve tiroid hormon baskılaması bildirimi; orta veya ağır tedavi sonrası yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur.1437 Yakın tarihli sistematik derleme, hemitiroidektomi sonrası kısa dönemde, 6 aydan erken, yaşam kalitesinin total tiroidektomiye göre daha iyi olduğunu düşündürmektedir; ancak uzun dönem veriler daha belirsizdir ve ileriye dönük veriler sınırlıdır.1438 Daha yoğun tedavinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyip etkilemediğine ilişkin bulgular karışıktır.396,398,1439,1440 Yaşam kalitesi ölçümlerinin önemli bir yönü de, bunların tiroid kanserli hastalarda doğrulanmış olması gereğidir. Yakın dönemde EORTC yaşam kalitesi grubu, tiroid kanserli hastalara yönelik bir ölçek geliştirmiş ve doğrulamıştır, EORTC QLQ-THY34; bu

ölçek yakın tarihli faz IV çalışmada da değerlendirilmiştir.1441,1442 Bu doğrulanmış ölçeğin kullanımı, psikososyal iyilik halinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Tiroid kanseri tanısına bağlı distres, tanıdan yıllar sonra bile yüksek kalabilir.1443,1444 Çalışmalar, kansere bağlı endişenin tiroid kanseri sağkalımcılarında yaygın olduğunu ve hastaların önemli bir bölümünde bunun kalıcı hale gelebildiğini göstermektedir.990,1443,1445 941 Kanadalı kanser sağkalımcısını içeren bir çalışmada, kansere bağlı endişe en çok genç sağkalımcılarda ve doğrulanmış veya şüpheli rezidüel hastalığı olanlarda bulunmuştur.1443 Bununla birlikte, tanıdan 2–4 yıl sonra hastalısız olan 2215 hastada bile ölüm, %41, tedavi zararları, %44, yaşam kalitesinde bozulma, %55, ailenin risk altında olması, %58, ve nüks, %63, ile ilgili kaygılar bildirilmiştir. Kadınlar, genç hastalar, eğitim düzeyi düşük olanlar ve ırksal/etnik azınlıklar kansere bağlı endişeyi daha sık bildirmektedir.990 Çalışmalar, hasta kaygısının hem klinisyenlerin hem de hastaların tedavi seçimlerini etkileyebileceğini düşündürmektedir.1446–1448 Klinisyenler, tiroid kanseri sağkalımcılarında yüksek düzeyde endişe, distres ve düşük yaşam kalitesi olduğunun farkında olsa da, çoğu zaman klinik görüşmenin ötesinde psikososyal destek planlamamaktadır. Bu nedenle birçok hasta karşılanmamış psikososyal destek gereksinimi bildirmektedir.1449–1453 İki bin tiroid kanseri hastasını içeren ankette, yalnızca %9'unun nüks endişesi ile ilgili destek, %12'sinin distresi yönetmeye yönelik danışmanlık ve %10'unun baş etme stratejileri hakkında bilgi aldığı bildirilmiştir.1454 Hastalara yüksek kaliteli bilgi kaynakları sunulmalıdır. Bunlar arasında çevrim içi destek grupları, örneğin ThyCa: Thyroid Cancer Survivors' Association, Inc., genel kanser distresi kaynakları, örneğin NCCN hasta kılavuzları, tiroid kanserine özgü distres ve baş etme bilgileri, örneğin ASCO'nun Thyroid Cancer: Coping with Treatment ve NCI'nin Thyroid Cancer-Patient Version kaynakları ile yerel sosyal hizmet ve/veya psikoloji hizmetleri yer almalıdır.1443,1455–1458