

Diferansiye Tiroid Kanseri Tedavisinde Ata Kılavuzu Önerileri

Amerikan Tiroid Derneği (ATA), tiroid nodüllerine ve diferansiye tiroid kanserlerine karşı tanı, tedavi ve takip prensipleri konularında ilk kılavuzunu yayınladıktan sadece 3 yıl sonra, aynı kılavuzu revize ederek Kasım 2009 tarihinde Thyroid Dergisinde yayınlamıştır. Bu kılavuz okuyucularına hızla biriken literatür bilgileri ışığında, tiroid nodülleri ve diferansiye tiroid kanserlerinde tanı ve tedavi yöntemleri için güncel bilgileri derlemektedir. Ayrıca yüksek kaliteli çalışmaların bilimsel kanıtları ışığında optimal yönetim stratejilerini geliştirmek için öneriler içermektedir.

ATA 2009 Kılavuzu, derecelendirilmiş 124 öneri içermektedir. 2006 kılavuzuna göre ek 38 öneri mevcuttur. Bu kılavuzun hazırlanması için bilimsel kurula, Birleşik Devletler dışından ve ilgi alanı sadece tiroid olmayan uzmanlar da davet edilmiştir. Bu yaklaşım, bilimsel kurulun bilgi ve tecrübe sınırlarını genişletmiş ayrıca kılavuzun dünya çapında uygulanabilirliğinin artmasını sağlamıştır.

Bu makalede birinci bölümde 2009 ATA Kılavuzunda, yer alan “*diferansiye tiroid kanserleri başlangıç tedavisi (yönetimi)*” ile ilgili öneriler özetlenmeye çalışılmıştır. İkinci bölümde ise revize edilmiş kılavuz ile 2006 yılında yayınlanmış ilk kılavuz arasında diferansiye tiroid kanserleri başlangıç tedavisi (yönetimi) konusundaki öneriler karşılaştırılmıştır.

Kılavuzda yapılan önerilerin mevcut kanıtlara dayanarak dereceleri Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1 Mevcut kanıtlara dayanarak öneri dereceleri

Öneri derecesi	Tanımlama
A	Kuvvetle önerilir. Öneri sağlam kanıtlara dayanır. Bakım (tedavi) veya müdahale önemli sağlık sonuçlarını düzeltir. Kanıt, sağlık sonuçlarına etkisini direkt değerlendiren örnek popülasyonda iyi tasarlanmış, iyi yönetilmiş çalışmaların tutarlı sonuçlarını içerir.
B	Önerilir. Öneri doğru kanıtlara dayanır. Bakım (tedavi) veya müdahale önemli sağlık sonuçlarını düzeltir. Kanıt sağlık sonuçlarına etkisini değerlendirmeye yeterlidir. Fakat kanıt derecesi, bağımsız çalışmaların sayısı, kalite, tutarlılığı, rutin uygulamaya genellenabilirlik, veya kanıtın sağlık sonuçlarına endirekt mahiyeti ile sınırlıdır.
C	Öneri. Öneri uzman görüşüne dayanır.
D	Karşı öneri. Öneri uzman görüşüne dayanır.
E	Karşı öneri. Öneri doğru kanıtlara dayanır. Bakım (tedavi) veya müdahale önemli sağlık sonuçlarını düzeltmez veya zarar faydadan fazladır.
F	Kuvvetli karşı öneri. Öneri sağlam kanıtlara dayanır. Bakım (tedavi) veya müdahale önemli sağlık sonuçlarını düzeltmez veya zarar faydadan fazladır.
I	Ne karşı nede olumlu öneri. Çalışma grubu, bakım (tedavi) veya müdahale için öneri veya karşı öneride bulunmak için yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır çünkü bakım (tedavi) veya müdahalenin sağlık sonuçlarını düzelttiğine dair kanıt yoktur, kanıt kalitesi düşüktür veya tartışmalıdır. Sonuç olarak yarar ve zarar dengesi değerlendirilememektedir.

ATA 2009 Kılavuzunda Diferansiye Tiroid Kanserleri Başlangıç Tedavisi

Tiroid follikül epitel hücrelerinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri, tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin yaklaşık %85’i papiller, %10’u folliküler sitolojide ve %3’ü Hürthle hücreli veya oksifilik tümörlerdir. Genellikle papiller ve folliküler kanserlerin prognozu benzerdir. Papiller tiroid kanserlerin belli sitolojik alt tipleri (tall hücre varyant, kolumnar hücreli varyant, diffüz sklerozan varyant gibi), folliküler kanserin yüksek

invazif varyantları gibi daha kötü prognoza sahiptir. Bu tümörler yaygın vasküler ve tiroid dışı dokulara invazyon veya yaygın tümör nekrozu ve/veya mitozu ile karakterizedir. Trabeküler, insular ve solid alt tipler diğer az diferansiye agresif tümör histolojileridir. Tersine minimal invazif folliküler tiroid kanseri histolojik olarak vasküler invazyon olmadan tümör kapsülünün mikroskobik invazyonu ile karakterizedir ve ek mortalite taşımamaktadır.

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Başlangıç Tedavisinin Amaçları

Diferansiye tiroid kanserlerinde başlangıç tedavisinin amaçları şunlardır:

1. Primer tümörün, tiroid kapsül dışına taşınan hastalığın ve etkilenmiş servikal lenf nodlarının eksizyonu. Hastalığın nüksü en sık rezidüel metastatik lenf nodlarından kaynaklandığından, cerrahi rezeksiyonun tamlığı, sonucu etkileyen önemli bir etkidir.
2. Tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek. Cerrahi komplikasyon riskini belirlemede, cerrahinin genişliği ve cerrahin tecrübesi önemli rol oynamaktadır.
3. Hastalığın doğru evrelenmesini sağlamak. Çünkü evreleme, prognoz hakkında önceden tahmine, hastalık yönetimine, takip stratejilerine yardımcı olabilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde operasyon sonrası doğru evreleme hastalığın yönetimi açısından çok önemlidir.
4. Uygun olduğunda, cerrahi sonrası radyoaktif iyot (RAİ) tedavisine olanak sağlamak. Bakiye dokularda ablatif veya rezidüel veya metastatik dokularda RAİ uygulanacağından ilk cerrahi sırasında tüm tiroid dokusunun eksizyonu önemlidir. Karşı taraftaki lobda totale yakın veya total tiroidektomi de nüks riskini azaltabilir.
5. Hastalık nüksü için, uzun dönem en doğru takibe olanak sağlar. Hem tüm vücut RAİ taraması hem de serum tiroglobulin (Tg) ölçümleri rezidüel normal tiroid dokusundan etkilenmektedir. Bu yöntemler uzun dönem takipte faydalı olduğu için totale yakın veya total tiroidektomi gereklidir.
6. Nüks ve metastatik hastalık riskini en aza indirmek. RAİ tedavisi, TSH supresyonu, radyoterapinin her biri en azından bazı hastalarda adjuvan tedavi olarak uygulansa bile, cerrahi prognozu etkileyen en önemli değişkendir.

Preoperatif evrelemenin rolü nedir?

Boyun görüntülemesi

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

Yağlı hilusun kaybı, ovalden çok yuvarlak şekil, hipoekojenite, kistik değişiklikler, kalsifikasyonlar ve periferik vaskülarite ultrasonografide metastatik lenf nodu özellikleridir. Tek bir sonografik özellik metastatik lenf nodunu belirlemede yeteri kadar duyarlı değildir. Bunlardan en yüksek sensitiviteye, periferik vaskülarite sahiptir. Daha eski bazı çalışmalarda hilus kaybının

sensitivitesi yüksek olarak saptanmıştır fakat spesitivitesi düşüktür. Metastaz açısından karar vermek için lenf nodlarının lokalizasyonu da önemlidir. Malign lenf nodları daha çok seviye III, IV ve VI' dadır.

Ultrasonografide şüpheli görünümdeki lenf nodunda metastazı doğrulamak için ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi gereklidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik inceleme yapılabilir ve/veya iğne yıkama sıvısında Tg çalışılabilir.

Diferansiye tiroid kanserlerinde doğru evreleme prognozunu ve uygun tedavinin belirlenmesi için gereklidir. Bununla birlikte metastatik hastalığın varlığı, diğer bir çok tümör tipinin tersine diferansiye tiroid kanserlerinde primer tümörün eksizyon gerekliliğini önlemez. Çünkü metastatik hastalık RAİ tedavisine cevap verebilir, primer tümör ve ulaşılabilen bölgesel metastazların tiroid dokusu ile birlikte çıkarılması metastatik hastalıkta bile ilk tedavinin önemli bir bileşenidir.

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

Preoperatif boyun görüntülemesi için öneriler

1. Biyopside malign sitolojik bulguları olan, total tiroidektomi uygulanacak hastaların tümüne karşı lob ve servikal lenf nodlarının (santral ve özellikle lateral boyun kompartmanları) değerlendirilmesi için preoperatif ultrasonografi önerilmektedir. Uygulanacak cerrahi yöntemi değiştirecekse ultrasonografik olarak şüpheli lenf nodlarında malignite, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğrulanmalıdır. (Öneri derecesi B)

2. Diğer görüntüleme yöntemlerinin (BT, MRG ve PET) operasyon öncesi rutin kullanımı önerilmemektedir. (Öneri derecesi E)

Serum Tg ölçümü

Preoperatif yüksek Tg seviyesinin postoperatif izlemde yüksek Tg seviyelerine göre daha duyarlı olduğu konusunda sınırlı veri vardır.

Serum Tg seviyesi ölçümü ile ilgili öneri

Rutin preoperatif Tg ölçümü önerilmemektedir.(Öneri derecesi E)

Diferansiye tiroid kanserlerinde ve şüpheli (belirsiz) tiroid nodüllerinde en uygun cerrahi yöntem hangisidir?

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

kapsülle birlikte 1 gr' dan fazla dokunun bırakılması), tiroid kanseri tedavisinde uygun olmayan bir yaklaşımdır.

Tanısal olmayan, papiller kanser için şüpheli veya folliküler neoplazi düşündüren biyopsilerde cerrahi

Solid tiroid nodüllerinde belirsiz (folliküler neoplazi veya hurthle hücreli neoplazi) biyopsilerde malignite riski yaklaşık %20'dir. Büyük tümörlerde (>4 cm), atipik özelliklerin (örneğin hücresel pleomorfizm) varlığında, biyopsi bulguları papiller karsinom açısından şüpheli ise, tiroid kanseri aile hikayesi olan hastalarda ve radyasyon hikayesi olan hastalarda risk daha yüksektir. Tekrar eden tanısal olmayan biyopsilerde malignite riski tam olarak bilinmemektedir, fakat yaklaşık %5-10'dur.

Belirsiz biyopsilerde cerrahi için öneriler

1. İzole, belirsiz, soliter, nodül olan hastalarda sınırlı cerrahi tercih ediliyorsa lobektomi ilk cerrahi yöntem olarak önerilmektedir. (Öneri derecesi C)

2. Belirsiz sitolojisi olan büyük tümörlerde (>4 cm), biyopside atipi saptanmışsa, sitoloji papiller karsinom açısından şüpheli ise, tiroid kanseri aile hikâyesi olan hastalarda ve radyasyon hikâyesi olan hastalarda, artmış malignite riski nedeniyle total tiroidektomi gereklidir.(Öneri derecesi A)

3. Belirsiz sitolojiye sahip bilateral nodüler hastalığı olanlarda veya bilateral total tiroidektomi tercih eden hastalarda (ileride nüks nedeniyle tekrar cerrahi gerektirmemesi için), total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmalıdır. (Öneri derecesi C)

Biyopsi ile malignite tanısı konmuş hastalarda cerrahi

Eğer primer tümör 1 cm' den büyükse, diğer tarafta tiroid nodülleri mevcutsa veya bölgesel veya uzak organ metastazları mevcutsa, hastanın daha önce baş ve boyun bölgesine radyoterapi hikayesi, veya hastanın birinci derece akrabasında diferansiye tiroid kanseri hikayesi mevcutsa, total veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir. Tümör 1-1.5 cm' den küçük olsa bile yaşın 45'den büyük olması total veya totale yakın tiroidektomi için bir kriter olabilir çünkü bu yaş grubunda nüks oranı yüksektir. Daha geniş primer cerrahi, yüksek ve düşük risk hastalarda sağ kalımı arttırabilir. Elli binden fazla papiller tiroid kanserli hastayı içeren bir çalışmada, çok değişkenli analizler 1 cm' den büyük tümörlerde total tiroidektomi ile, nüks oranının anlamlı olarak azaldığı ve sağ kalımın arttığını göstermiştir. Ayrıca lobektomi uygulanan 1.0-2.0 cm tümörlü hastalarda bile nüks riski %24, mortalite riski ise %49 daha yüksektir (sırasıyla $p=0.04$ ve $p<0.04$). Diğer çalışmalarda da düşük riskli hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi ile nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir.

Malignite tanısı konmuş hastada cerrahi yöntem ile ilgili öneri

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

Lenf Nodu Diseksiyonu

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

Santral Kompartman

Bir çok hastada, santral kompartmanda lenf nodu metastazları, preoperatif görüntüleme yöntemleriyle veya cerrahi sırasında inspeksiyonla anormal olarak değerlendirilmemektedir. Santral lenf nodu diseksiyonu (tedavi edici veya profilaktik) tecrübeli ellerde düşük morbidite oranları ile gerçekleştirilebilir. Bu durum bazı hastaların nodal evrelemede klinik N0' dan patolojik N1a' ya yükselmesine ve 45 yaş üstü hastalarda evre I' den III' e yükselmeye [American Joint Committee on Cancer (AJCC)'ye göre] neden olur.

Geniş bilateral santral kompartman lenf nodu diseksiyonu sağ kalımı artırabilir ve nodal rekürrens riskini azaltabilir. Ek olarak selektif ünilateral paratrakeal santral kompartman lenf nodu diseksiyonu cerrahiden 6 ay sonra düşük Tg seviyeleri ile hastalısız olgu oranını arttırmaktadır. Bazı santral kompartman diseksiyon çalışmaları, rekürrensende azalma olmadan rekürren laringeal sinir hasarı ve geçici hipoparatiroidi ile karakterize yüksek morbidite oranları bildirmektedir. Bir başka çalışmada geniş bilateral santral kompartman diseksiyonu ile selektif tek taraflı paratrakeal diseksiyon karşılaştırıldığında, bilateral uygulanan grupta serum Tg seviyelerinde farklılık olmadan geçici hipoparatiroidi oranının yüksek olduğu bildirilmiştir. Bazı lenf nodu metastazları RAİ ile tedavi edilebilmesine rağmen histoloji, boyut ve metastaz sayısına bağlı olarak farklı tedavi seçenekleri gerekebilir.

Santral kompartman lenf nodu diseksiyonu önerileri

1. Klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodlarında metastaz olan hastalarda, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomi ile birlikte tedavi edici santral kompartman (seviye VI) diseksiyonu yapılmalıdır. (Öneri derecesi B)

2. Klinik olarak tutulum olmayan, özellikle T3 ve T4 primer papiller kanserli hastalarda, profilaktik santral kompartman (ipsilateral veya bilateral) lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. (Öneri derecesi C)

3. Küçük (T1 ve T2) tümörler, noninvazif, klinik olarak lenf nodu negatif papiller kanserlerde ve çoğu folliküler kanserde profilaktik santral boyun diseksiyonu olmadan total veya totale yakın tiroidektomi uygun olabilir. (Öneri derecesi C)

Bu öneriler mevcut cerrahi deneyimler ışığında değerlendirildiğinde küçük, noninvazif, klinik olarak metastatik lenf nodu olmayan hastalarda, totale yakın tiroidektomi ile birlikte intraoperatif

gözlem ve eğer varsa metastatik görünümde lenf nodlarının eksizyonu uygun olabilir. Bu yaklaşım bölgesel nüks riskini artırmakla birlikte daha az deneyimli cerrahlar için daha güvenli olabilir.

Servikal lenf nodları

Tiroid kanserinde lateral boyun (kompartman II-V), seviye VII (anterior mediasten) ve nadiren seviye I lenf nodları da tutulabilir. Preoperatif ultrasonografide veya nodal ince iğne aspirasyon biyopsisi ile veya Tg ölçümleri ile veya cerrahi sırasında metastatik lenf nodu saptandığında, cerrahi rezeksiyon nüks riskini ve mortaliteyi azaltabilir. Mortalitede azalma konusunda sınırlı veri olmasına rağmen fonksiyonel enblok boyun diseksiyonu izole lenf nodu eksizyonundan (berry-picking) daha iyidir.

Servikal lenf nodları diseksiyonu için öneri

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

Tamamlayıcı Tiroidektomi

Malignite tanısı, şüpheli veya tanısız olmayan biyopsi sonrası yapılan lobektomiye takiben konmuşsa tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilir. Bazı hastalarda multisentrik hastalığın tam rezeksiyonu ve RAİ tedavisi uygulanabilmesi için tamamlayıcı tiroidektomi gerekebilir. Hepsinde değil fakat bir çok papiller kanser çalışmasında multifokal (iki veya daha fazla odak) kanser varlığında diğer lobda yüksek oranda kanser mevcuttur. İki aşamalı tiroidektominin cerrahi riski (lobektomiye takiben tamamlayıcı tiroidektomi), totale yakın veya total tiroidektomi ile benzerdir.

Tamamlayıcı tiroidektomi ile ilgili öneriler

1. İlk cerrahi öncesi malignite tanısı konmuş, total veya totale yakın tiroidektomi önerilen hastalarda olduğu gibi benzer özellikler gösteren olgularda totale tamamlayıcı tiroidektomi önerilebilir. Bu, 1 cm'den küçük tümörlü, ünifokal, intratiroidal, lenf nodu negatif, düşük riskli hastalar dışında tüm hastaları içerir. Klinik olarak santral lenf nodlarında metastaz düşünülürse santral lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir.(Öneri derecesi B)

2. Geride kalan lobun RAİ ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatiftir. Bu yaklaşımın uzun dönem sonuçlarının benzer olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak tamamlayıcı tiroidektomi yerine rutin RAİ ablasyonu önerilmemektedir. (Öneri derecesi D)

Postoperatif evreleme sistemlerinin rolü nedir ve hangisi kullanılabilir?

Postoperatif evrelemenin rolü

Tiroid kanserleri için postoperatif evreleme, diğer kanser tiplerinde olduğu gibi: 1) Diferansiyel tiroid kanserli bir hastanın bireysel prognozunu belirleme amacıyla; 2) RAİ tedavisi ve TSH supresyon tedavisi içeren postoperatif adjuvan tedaviye karar vermek ve nüks ve mortalite riskini belirlemek için; 3) Takip sıklık ve yoğunluğunu belirlemek için. 4) Sağlık profesyonelleri arasında doğru iletişimi sağlayabilmek için, kullanılır. Evreleme sistemleri aynı zamanda klinik çalışmalarda karşılaştırılabilir gruplar için farklı tedavi stratejilerinin değerlendirilmesini sağlar.

AJCC/UICC TNM evrelemesi

AJCC (American Joint Committee on Cancer)/ UICC (International Union Against Cancer) evreleme sistemleri tiroid kanserleri de dahil tüm tümör çeşitleri için önerilir ve yaş ile patolojik TNM (pTNM) parametrelerine dayandırılır. Tümörün yaygınlığını kısaca vurgulamak için uygundur. Bu sistem aynı zamanda hastane kanser kayıt sistemlerinde ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Tiroid kanserinde AJCC/UICC evrelemesi, birkaç bağımsız prognostik değişkeni değerlendirmez ve bazı hastaların hatalı sınıflandırılmasına neden olabilir. Evreleme için başka birçok sistem geliştirilmiştir. Bu sistemlerde retrospektif çalışmaların çok değişkenli analizleri ile sonuca etki eden, uzak metastaz varlığı, hasta yaşı, tümör yaygınlığı gibi prognostik faktörler dikkate alınmıştır. Bu risk faktörleri farklı evreleme sistemlerinde farklı ağırlıkta değerlendirilmektedir. Fakat hiç birinin diğerine üstünlüğü gösterilmemiştir. AJCC/UICC evrelemesi ölüm riskini belirlemek için geliştirilmiştir, nüks için uygun değildir. Nüks riskini değerlendirmek için üç seviyeli sınıflandırma kullanılabilir.

Düşük riskli hastalar şu özelliklere sahiptir: 1) lokal veya uzak metastaz olmaması, 2) tüm makroskopik tümör rezeksiyon edilmiş olması, 3) lökorejyonel dokularda tümör invazyonu olmaması, 4) tümörde agresif histolojinin (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) olmaması, 5) cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAİ taramasında tiroid yatağında tutulumun olmaması.

Orta riskli hastalar şu özelliklere sahiptir: 1) İlk cerrahide peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyon olması, 2) servikal lenf nodlarında metastaz veya remnant tiroid ablasyonu sonrası I¹³¹ taramasında tiroid yatağında tutulum olması, 3) agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon olması.

Yüksek riskli hastalar şu özellikler sahiptir: 1) makroskopik tümör invazyonu olması, 2) tam olmayan tümör rezeksiyonu, 3)uzak metastaz veya ihtimalinin olması, 4) tedavi sonrası taramalarla orantısız Tg yüksekliği olması.

İlk evreleme klinik ve patolojik faktörlere bağlı olduğundan tanı ve ilk tedavi sonrası hastanın evresi zamanla değişmektedir. Bununla birlikte, hastalığın klinik süreci ve tedaviye yanıtı bağlı olarak nüks ve ölüm riski zamanla değişmektedir. Uygun yönetim, takip sırasında nüks ve hastalığa spesifik mortalite riskinin tekrar tekrar yeniden hesaplanmasını gerektirir.

Evreleme için öneri

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

Ameliyat sonrası bakiye dokunun radyoaktif ablasyonunun rolü nedir?

Cerrahi sonrası bakiye tiroid dokusunun, radyoaktif ablasyonu giderek daha fazla kullanılmaktadır. Total tiroidektomi sonrası, küçük miktarda rezidüel dokunun ablasyonu, serum Tg ve/veya tüm vücut RAİ taraması ile takipte, nükslerin saptanmasını kolaylaştırır. Ek olarak, tedavi sonrası bakiye ablasyonu sırasında yapılan tarama özellikle lateral boyunda daha önce tanı konulmamış hastalığı saptayarak başlangıç evrelemesine yardımcı olabilir. Ayrıca RAİ'un ilk dozu, uygun cerrahi sonrası persistan tiroid kanser hücrelerine karşı potansiyel tümörosidal etkiden dolayı

adjuvan tedavi olarak kabul edilebilir. RAİ'un ilk dozunun amacı; 1) bakiye ablasyonu (reküren hastalığın saptanması ve ilk evrelemeyi kolaylaştırmak), 2) adjuvan tedavi (şüphelenilen fakat ispatlanmayan metastatik hastalığı tahrip ederek, nüks riskini ve mortaliteyi azaltmak) veya 3) RAİ tedavisi (bilinen persistan hastalığın tedavisi) olabilir. Bu üç amaç birbiri ile yakından ilişkili olduğundan, spesifik tedavi endikasyonları açıkça anlaşıldıkça, hasta seçimi kolaylaşacaktır. RAİ'un adjuvan tedavi olarak kullanılmasını destekleyen büyük sayıda retrospektif çalışmada, nüks ve mortalite oranlarında anlamlı azalma saptanmıştır. Bununla birlikte benzer bazı çalışmalarda, en azından düşük mortalite riski olan papiller tiroid kanserli hastalarda, bu derece faydalı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, 1.5 cm' den büyük tümörlerde veya cerrahi sonrası rezidüel dokusu olanlarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Bazı güncel çalışmalarda agresif tümör tiplerinde RAİ'un yararlı olduğu önerilmektedir. Bu konuda yapılmış prospektif randomize çalışma mevcut değildir. Tablo-2'de AJCC evreleme sistemine göre RAİ ablatif tedavi önerileri kanıt seviyelerine göre çıkarılmıştır.

Tablo-2 AJCC evreleme sistemine göre RAİ ablatif tedavi önerileri

Faktör	Tanım	Beklenen fayda			RAİ genellikle önerilmekte	Kanıt derecesi
		Azalmış ölüm riski	Azalmış nüks riski	İlk evreleme ve takibe yardımcı		
T1	1 cm veya küçük, intratiroidal veya mikroskopik multifokal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	E
	1-2 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	I
T2	>2-4 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
T3	>4 cm					
	<45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Evet	B
	≥45 yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	B
	Herhangi yaş, boyut, minimal ekstratiroidal yayılım	Hayır	Yetersiz veri	Evet	Seçici kullanım	I
T4	Ekstratiroidal yayılım ile herhangi boyut	Evet	Evet	Evet	Evet	B
Nx, NO	Metastatik lenf nodu yok	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	I
N1	< 45 yaş	Hayır	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
	>45 yaş	Çelişkili veri	Çelişkili veri	Evet	Seçici kullanım	C
M1	Uzak metastaz	Evet	Evet	Evet	Evet	A

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

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

RAİ tedavisi için öneriler

1. Bilinen uzak metastazı olan tüm hastalarda tümör boyutundan bağımsız olarak, aşikâr ekstratiroidal yayılımı olan hastalarda veya diğer risk faktörleri olmasa bile 4 cm'den büyük tümörlerde RAİ ablasyonu önerilmektedir. Öneri derecesi yukarıdaki tablodadır.

2. 1-4 cm arası tiroide sınırlı tümörlü, seçilmiş hastalarda RAİ tedavisi şu durumlarda önerilmektedir; lenf nodu metastazı veya diğer yüksek risk faktörleri olan(yukarıdaki paragrafa bakınız), yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve tümör histolojisi gibi faktörlerin kombinasyonu sonucu, nüks veya tiroid kanserinden ölüm için orta-yüksek risk grubundaysa. Öneri derecesi C

3. Diğer risk faktörleri olmadan 1 cm'den küçük tek odaklı kanseri olan hastalara için RAİ ablasyonu önerilmemektedir. Öneri derecesi E

4. Tüm odakların 1 cm'den küçük olduğu birden fazla odaklı, başka risk faktörü olmayan hastalarda RAİ tedavisi önerilmemektedir. Öneri derecesi E

Hastalar RAİ ablasyonuna nasıl hazırlanmalıdır?

Bakiye doku ablasyonu TSH stimülasyonu gerektirir. Optimal ablasyon tedavisi veya takip testleri için en uygun endojen TSH seviyesini değerlendiren kontrollü çalışma mevcut değildir. Tek doz ekzojen TSH kullanılan çalışmalarda maksimum tiroisit stimülasyonunun 51 ile 82 mU/L seviyelerinde olduğu öne sürülürken, kontrollü olmayan çalışmalarda 30 mU/L üzerinde TSH seviyelerinin artmış RAİ tutulumu ile ilgili olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte sadece serum zirve TSH konsantrasyonu değil, TSH eğrisi altındaki toplam alan, tiroid folliküler hücrelerde optimal radyoaktif iyot tutulumu için önemlidir. LT4'ün kesilmesi (levotiroksin) ve 2-4 hafta LT3'e (triiodotironin) geçilerek 2 hafta sonra LT3'ün de bırakılması veya LT3 kullanmadan 3 hafta süre ile LT4'ün bırakılması gibi iki temel yaklaşımla endojen TSH yükselmesi sağlanabilir. Her iki yöntemde hastaların % 90'ında TSH seviyelerinin 30 mU/L üzerine çıkmasını sağlayabilir. Güncel bir prospektif çalışmada her iki yöntem arasında hipotiroidi semptomlarında farklılık olmadığı gösterilse de, her iki yöntem hasta hazırlama etkinliği (ablasyon etkinliği, iyot tutulumu, Tg seviyesi, hastalık saptanması) açısından karşılaştırılmamıştır. Tiroid kanserli çocuklarda 14 gün LT4 kesilmesi ile yeterli TSH yükselmesi sağlanmaktadır.

RAİ ablasyon hazırlığı için öneri

RAİ tedavisi veya tanısal testler için LT4 tedavisi en az 2-3 hafta veya LT3 tedavisi 2-4 hafta kesilerek ve tedavi veya test zamanlamasını belirlemek için serum TSH seviyeleri kontrol edilerek (TSH>30mU/L), LT3'ün 2 hafta kesilmesi ile sağlanabilir. Tiroksin tedavisi (7-10 gün LT3 ile birlikte veya LT3 olmadan) RAİ uygulamasından 2 ve 3 gün sonra tekrar başlanabilir. Öneri derecesi B.

Bakiye tiroid dokusu ablasyonu için tiroksin kesilmesi yerine insan rekombinant tirotropin (rhTSH) kullanılabilir mi?

Hipotiroidiyi tolere edemeyen veya artmış TSH seviyesi sağlanamayan birçok hastada bakiye doku ablasyonu rhTSH ile sağlanabilir. Randomize kontrollü bir çalışmada rhTSH stimülasyonu ve tiroid hormon kesilmesinin, hastaları 100 mCi I¹³¹ ablasyon tedavisine hazırlamak için eşit etkinlikte olduğu ve rhTSH stimülasyonunun hayat kalitesini arttırdığı saptanmıştır. rTSH kullanılan bir başka randomize kontrollü çalışmada, 100 mCi ve 50 mCi ablasyon oranları benzerdir. Son olarak, güncel bir çalışmada hormon kesilmesi veya rhTSH ile hazırlanan, 50 mCi I¹³¹ ile ablasyon uygulanan hastalarda ablasyon oranları benzer olarak bulunmuştur. Benzer olarak kısa dönem nüks oranları benzerdir. Bakiye tiroid doku ablasyonu için rekombinant insan TSH kullanımı Birleşik Devletler, Avrupa ve diğer birçok ülkede kabul edilmiştir.

rhTSH stimülasyonu için öneri

Bakiye tiroid doku ablasyonu, tiroksin kesilmesi veya rhTSH stimülasyonunu takiben gerçekleştirilebilir. Kanıt derecesi A.

RAİ ablasyon öncesi RAİ taraması uygulanmalı mıdır?

Tüm vücut RAİ taraması, operasyon sonrası normal tiroid bakiyesi veya nüks hastalık gibi, iyot tutan tiroid dokusu varlığı hakkında bilgi verir. Cerrahi sonrası büyük tiroid doku kalıntısı olduğunda, tarama sırasında tutulum bakiye dokuda baskın olacağından, lökoreyonel lenf nodlarında, üst mediastende veya uzak organlarda, ekstratiroidal hastalık varlığının maskelenmesi mümkündür. Ayrıca ablasyon kararına etkisi düşük olduğundan ve normal tiroid dokusu ile metastatik tiroid kanserinde tedavi öncesi tanısal çalışmalar I^{131} tedavi dozunun tutulumunu azalttığı için, tedavi öncesi RAİ taraması kullanımından kaçınma eğiliminde artış mevcuttur. I^{131} tedavi dozunun tutulumunda azalma, yüksek aktivitelere (5-10 mCi) ve tanısal ve tedavi edici doz arası zaman arttığında bariz olarak oluşmaktadır ve tedavi dozu tarama sonrası 72 saat içinde verilirse oluşmamaktadır. Bununla birlikte düşük aktiviteli I^{131} taramalarının doğruluğu sorgulanmaktadır ve bazı çalışmalarda görsel eşik değerinin altında nicel olarak I^{131} tutulumun azaldığı bildirilmektedir. Tümörün saptanmasında I^{131} ve I^{123} karşılaştırma çalışmaları mükemmel uyum gösterse de optimal I^{123} aktivitesi ve tarama sonrası süre bilinmemektedir. Ayrıca I^{123} pahalıdır, her yerde bulunamaz, kısa yarı ömrü ($t_{1/2}=13$ saat) lojistik olarak teminini zorlaştırmaktadır ve tutulumda azalma I^{131} 'e göre daha düşük derecelerde olabilir. Bundan başka güncel bir çalışmada tedavi öncesi I^{123} (%81) ile 2 mCi I^{131} (%74, $p>0.05$) taraması karşılaştırıldığında ablasyon oranlarında farklılık saptanmamıştır. Alternatif olarak tiroid yatağı tutulumu tarama olmadan 10-100 μ Ci I^{131} kullanımı ile gerçekleştirilebilir.

RAİ taraması için öneri

Tedavi öncesi tarama ve/veya tiroid yatağı tutulum ölçümü, ameliyat raporu veya boyun ultrasonografisi ile bakiye tiroid dokusu büyüklüğü değerlendirilemezse veya sonuçlar tedavi kararı veya uygulanacak RAİ dozunu etkileyecekse kullanışlı olabilir. Eğer uygulanırsa, tedavi öncesi taramayı [I^{123} (1.5-3 mCi) veya düşük doz I^{131} (1-3mCi)] takiben 72 saat içinde tedavi edici doz uygulanmalıdır. Öneri derecesi C

Bakiye doku ablasyonu için kullanılan I^{131} aktivitesi ne olmalıdır?

Başarılı bakiye doku ablasyonu, ablasyonu takiben tanısal RAİ taramasında RAİ tutulumunun görülmemesi veya uyarılmış serum Tg saptanamaması olarak tanımlanabilir. 30 ve 100 mCi I^{131} aktivitesi genellikle benzer ablasyon başarı ve nüks oranları göstermektedir. Yüksek aktivitelere yüksek ablasyon oranları yönünde eğilim olsada, güncel randomize kontrollü bir çalışmada bakiye doku ablasyonunda 30 veya 100 mCi I^{131} aktiviteleri arasında fark olmadığı bulunmuştur. Ayrıca rhTSH ile hazırlanmış bakiye doku için 30 mCi lik aktivitenin etkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Pediatrik hastalarda ablatif aktiviteyi hasta vücut ağırlığı veya yüzey alanına göre ayarlamak tercih edilmektedir.

Bakiye doku ablasyonunda I^{131} aktivitesi için öneriler

1. Özellikle düşük riskli hastalarda başarılı bakiye doku ablasyonu için gerekli minimum aktivite (30-100 mCi) kullanılmalıdır. Öneri derecesi B.

2. Eğer mikroskopik rezidü saptanmış veya şüpheleniliyorsa veya daha agresif tümör histolojisi varsa (örneğin, tall hücre, insular, kolumnar hücre kanser), daha yüksek aktiviteler (100-200 mCi) uygun olabilir. Öneri derecesi C.

Bakiye ablasyonu için düşük iyotlu diyet gerekli midir?

Radyoaktif iyot etkinliği tiroid dokusuna verilen radyasyon dozuna bağlıdır. RAİ tedavisi öncesi etkili radyasyon dozunu artırmak için düşük iyotlu diyetler (<50µgr/gün diyet iyodu) ve iyot kontaminasyonundan kaçınmak için basit öneriler, önerilmiştir. Olası iyot maruziyeti hikayesi (örneğin intravenöz kontrast, amidoran kullanımı) araştırılmalıdır. Spot idrarda iyot tayini iyot ekskresyonun ölçümü, hangi hastanın iyot alımının bakiye ablasyonunu engelleyeceğini belirlemede yardımcı olabilir.

Düşük iyotlu diyet için öneri

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

Bakire doku ablasyonunu takip etmek için tedavi sonrası tarama yapılmalı mıdır?

Tedavi sonrası tüm vücut iyot taraması genellikle RAİ tedavisinden bir hafta sonra metastazları gözlemek için uygulanır. Yüksek doz RAİ tedavisini takiben yapılan taramalarda tanısal taramalarla karşılaştırıldığında, hastaların %10-26'sında ek metastatik odaklar bildirilmiştir. Yeni anormal tutulum sıklıkla boyunda, akciğerde ve mediastendedir ve hastaların %10'unda, klinik yönetimi %9-15 etkileyen, evre değişikliğine neden olur. İyot 131 tek(single) foton emisyon bilgisayarlı tomografi SPECT/CT füzyon görüntülemesi, bakiye ablasyonu sonrası daha üstün lezyon görüntülemesi sağlayabilir fakat henüz nispeten yeni bir görüntüleme yöntemidir.

Tedavi sonrası tarama için öneri

Bakiye doku RAİ ablasyonu sonrası tarama önerilir. Bu genellikle tedavi dozundan 2-10 gün sonra (bu süreyi destekleyen basılı veri olmamasına rağmen) uygulanır. Öneri derecesi B.

Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi ve RAİ sonrası yönetim

TSH supresyon tedavisinin rolü nedir?

Diferansiye tiroid kanseri hücre membranında TSH reseptörü ekspresyonu mevcuttur ve TSH stimülasyonu ile birkaç tiroid spesifik proteinin sentezi (Tg, sodyum-iyot taşıyıcısı) ve hücre büyüme oranı artmaktadır.LT4'in supra fizyolojik dozlarda kullanımı ile TSH supresyonu, sıklıkla tiroid kanserli hastalarda nüks riskini azaltmak için kullanılır.

İlk TSH supresyonunun uygun derecesi nedir ?

Retrospektif ve prospektif çalışmalarda 0.1 mU/L altında TSH supresyonunun yüksek riskli hastalarda faydalı olabileceği gösterilmesine rağmen düşük riskli hastalarda bu tür fayda raporlanmamıştır. 2936 hastayı içeren bir prospektif kohort çalışmasında TSH, evre III ve IV hastalarda tespit edilemeyecek düzeylere, evre II hastalarda tespit edilemeyecek seviyeler ile

normalin altı seviyelere baskılandığında sağ kalımın anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte evre II hastaların olduğu grupta TSH'ı saptamayacak seviyelere kadar baskılamanın ek bir yararı saptanmamıştır. Evre I hastalarda TSH supresyonu faydalı değildir. Bir başka çalışmada, nüks hastalık ve kansere bağlı mortalite riski ile serum TSH seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardı. TSH supresyonunun yan etkileri, subklinik tirotoksikozun bilinen sonuçlarını, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda anginanın şiddetlenmesini, yaşlı hastalarda artmış atrial fibrilasyon riskini ve postmenopozal kadınlarda artmış osteoporoz riskini içerebilir.

TSH supresyonu için öneri

Başlangıçta yüksek ve orta riskli hastalar için 0.1 mU/L altında TSH supresyonu önerilirken, düşük riskli hastalarda TSH seviyelerinin normalin alt limitinde (0.1-0.5 mU/L) idame ettirilmesi uygundur. Bakiye doku ablasyonu uygulanmayan düşük risk hastalara benzer önerilerde (örneğin serum TSH 0.1-0.5 mU/L) bulunulabilir. Öneri derecesi B.

Ek olarak eksternal ışınlama veya kemoterapinin rolü var mı?

Eksternal ışınlama

Lokal ileri, rezeke edilemeyen hastalık dışında eksternal ışınlama tiroid kanseri tedavisinde nadiren kullanılmaktadır. Lokal ileri evre hastalarda yanıtı yönelik ve 60 yaş üstü eksternal yayılımı fakat makroskopik rezidüel tümörü olmayan hastalarda nüks olmadan hastalığa bağlı sağ kalımda düzelme ile ilgili bildiriler mevcuttur. Agresif tümör histolojisi olan hastalarda yeterli primer cerrahi ve/veya RAİ tedaviyi takiben eksternal ışınlamanın nüks riskini azaltıp azaltmadığı henüz bilinmemektedir.

Eksternal ışınlama için öneri

Primer tümörü tedavi için eksternal ışınlama; 45 yaş üstü ekstratiroidal yayılımı cerrahi sırasında aşık olarak görülebilen ve mikroskopik rezidüel hastalık riski yüksek olan hastalarda ve makroskopik rezidüel tümörü kalan daha sonraki cerrahi veya RAİ tedavisinin etkisiz olabileceği hastalarda kullanılır. RAİ tedavisi ve eksternal ışınlama ardışıklığı rezidüel hastalığı hacmine ve tümörün RAİ cevabına bağlıdır. Öneri derecesi B.

Kemoterapi

Diferansiye tiroid kanserlerinde ek kemoterapi kullanımını destekleyen veri mevcut değildir. Tiroitten kaynaklanan bazı tümörlerde doksorubisin radyoterapi duyarlılığını arttırabilir ve eksternal ışınlama uygulanacak lokal ileri evre tümörlü hastalarda düşünülebilir.

Kemoterapi için öneri

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

ATA 2009 ve 2006 Kılavuzu Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Başlangıç Tedavisi Açısından Farklılıkları

Her iki kılavuzda da ana öneri başlıkları değişmezken, revize edilmiş kılavuzda 6 ek öneri mevcuttur. Revize edilmiş kılavuzda başlıca değişiklikler şunlardır; 1 cm'den büyük tiroid kanserlerinde total veya totale yakın tiroidektomi gerekliliği net bir şekilde vurgulanmıştır, ikinci olarak tedavi edici ve profilaktik lenf nodu diseksiyonu ayırımı tam olarak yapılmıştır ve son olarak 2006 kılavuzundan tamamen farklı olarak postoperatif evreleme revize edilerek, hastalar nüks riski açısından düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılmıştır.

Kılavuzlarda sitolojik olarak malignite tanısı konmuş hastalarda cerrahi öncesi santral ve servikal kompartmanların ultrasonografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Revize edilmiş kılavuzda şüpheli lenf nodu varlığında iğne biyopsisi ile metastaz varlığının doğrulanması gerektiği aynı öneri derecesi (B) ile eklenmiştir (öneri 21).

2006 kılavuzunda belirsiz sitolojiye sahip bilateral nodüler hastalığı olanlarda, total veya totale yakın tiroidektomi önerilerken öneri derecesi ilgili öneri maddesi ile (öneri 25) birlikte A olarak verilmiştir. 2009 kılavuzunda bu kısım ayrılarak aynı öneri, c öneri derecesi ile sunulmuştur.

İlk yayınlanan kılavuzda cerrahi açıdan bakıldığında diferansiye tiroid kanserlerinde seçilecek cerrahi yöntem net değildir. Yeni kılavuzda 1 cm'den büyük tüm kanserlerde total veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir. Lobektominin, sadece ek risk faktörü olmayan 1cm'den küçük tümörlerde uygulanabileceği vurgulanmaktadır (öneri 26).

Revize edilmiş kılavuzda en önemli farklılıklardan birisi santral ve servikal lenf nodu diseksiyonu ile ilgilidir. Yeni kılavuzda ilgili öneri maddesi (öneri 27) üçe bölünmüş profilaktik ve tedavi edici santral lenf nodu diseksiyonları tanımlanarak klinik olarak metastatik göründe lenf nodu olan tüm hastalarda total tiroidektomiye santral lenf nodu diseksiyonu eklenmesi önerilmiştir (öneri derecesi B). Ayrıca metastatik görünümde olmasa bile T3 ve T4 tümörlerde profilaktik santral diseksiyon önerilmektedir (öneri derecesi C). Bu önerileri dikkate alırken, cerrahi tecrübeye, özellikle hipokalsemi ve rekürren sinir hasarı gibi morbidite faktörleri de dikkate alınarak göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni kılavuzda santral lenf nodu diseksiyonu ilgili bir diğer fark ise (öneri 29), tamamlayıcı tiroidektomi sırasında klinik şüphe varsa lenf nodu diseksiyonun da eklenmesi gerekliliğidir (öneri derecesi B).

Servikal lenf nodu diseksiyonu konusunda da biyopsi ile kanıtlanmış tüm metastatik hastalık durumunda mutlaka lenf nodu diseksiyonu tedavi edici amaçlı önerilmektedir (öneri 28). 2006 kılavuzunda bu durum net olarak vurgulanmamaktadır.

Revize edilmiş kılavuzda bir diğer değişiklik ise RAİ ablasyonu ile ilgilidir. Eski kılavuzda tümör evresi ve hasta yaşına göre RAİ ablasyonu önerilirken yeni kılavuzda bu öneri maddesi dört ayrı öneri haline getirilerek tümör çapı ve risk faktörlerine göre ablatif tedavi önerilmiştir. Uzak organ metastazı varlığında, 4 cm'den büyük tümörlerde, 1-4 cm arasında nüks açısından orta ve yüksek riskli hastalarda RAİ ablasyonu önerilmiştir. Ayrıca 1 cm' den küçük tümörlerde, tüm tümörlerin 1 cm' den küçük olması şartı ile çok odaklı tümörlerde bile RAİ E öneri derecesi ile uygulanmaması gerektiği vurgulanmaktadır (öneri 32).

Yeni kılavuzda tedavi veya tarama amaçlı RAI uygulaması sonrası 2-3 gün içinde tiroksinin (LT4) tekrar başlanabileceği vurgulanmaktadır (öneri 33). Bakiye tiroid dokusu için rhTSH kullanımı ise B öneri derecesinden A öneri derecesine yükseltilmiştir (öneri 34).

RAI ablasyonu için bir diğer yeni öneri ise tarama dozu ile tedavi dozunun arasında 72 saatten fazla süre geçmemesi gerektiğidir (öneri 35).

Sonuç olarak 2009 ATA kılavuzu klinisyenlere artan literatürler eşliğinde sınırları daha net, daha kesin öneriler sunmaktadır. Fakat bu önerilerin geçerliliğini kanıtlamak ve geliştirmek, ayrıca tartışmalı konuları açıklığa kavuşturmak için hala randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Yinede kılavuzlar yardımı ile hastalara özgün bireyselleştirilmiş, risk gruplarına göre farklı tedaviler uygulamak mümkün olacaktır.

Her iki kılavuzda öneriler daha kolay karşılaştırılmaları için öneri dereceleri ile Tablo-3'de sıralanmıştır. (2009 kılavuzundaki ekler koyu harfler ile vurgulanmıştır)

Tablo-3 ATA 2009 ve 2006 Kılavuzu önerileri

ATA 2009 Kılavuzu			ATA 2006 Kılavuzu		
No	Öneri	Derecesi	No	Öneri	Derecesi
21	Biopside malign sitolojik bulguları olan, total tiroidektomi uygulanacak hastaların tümüne kontralateral lob ve servikal lenf nodlarının (santral ve özellikle lateral boyun kompartmanları) değerlendirilmesi için preoperatif ultrasonografi önerilmektedir. Uygulanacak cerrahi yöntemi değiştirecekse ultrasonografik olarak şüpheli lenf nodlarında malignite, ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi ile doğrulanmalıdır	B	21	Biopside malign sitolojik bulguları olan, total tiroidektomi uygulanacak hastaların tümüne kontralateral lob ve servikal (santral ve bilateral) lenf nodlarının değerlendirilmesi için preoperatif ultrasonografi önerilmektedir.	B
22	Diğer görüntüleme yöntemlerinin (bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi) operasyon öncesi rutin kullanımı önerilmemektedir.	E	22	Diğer görüntüleme yöntemlerinin (bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi) operasyon öncesi rutin kullanımı önerilmemektedir.	E
23	Rutin preoperatif Tg ölçümü önerilmemektedir	E	23	Rutin preoperatif Tg ölçümü önerilmemektedir	E
24	İzole belirsiz soliter nodül olan hastalarda sınırlı cerrahi tercih ediliyorsa lobektomi ilk cerrahi yöntem olarak önerilmektedir	C	24	İzole belirsiz soliter nodül olan hastalarda sınırlı cerrahi tercih ediliyorsa lobektomi ilk cerrahi yöntem olarak önerilmektedir	C
25 a	Belirsiz sitolojisi olan büyük tümörlerde(>4 cm), biyopside atipi saptanmışsa, sitoloji papiller karsinom açısından şüpheli ise, tiroid kanseri aile hikayesi olan hastalarda ve radyasyon hikayesi olan hastalarda, artmış malignite riski nedeniyle total tiroidektomi endikedir	A	25	Belirsiz sitolojisi olan büyük tümörlerde(>4 cm), biyopside atipi saptanmışsa, sitoloji papiller karsinom açısından şüpheli ise, tiroid kanseri aile hikayesi olan hastalarda ve radyasyon hikayesi olan hastalarda, artmış malignite riski nedeniyle total tiroidektomi endikedir. Belirsiz sitolojiye sahip bilateral nodüler hastalığı olanlarda veya bilateral total tiroidektomi tercih eden hastalarda (ileride nüks nedeniyle tekrar cerrahi gerektirmemesi için), total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmalıdır	A
25 b	Belirsiz sitolojiye sahip bilateral nodüler hastalığı olanlarda veya bilateral total tiroidektomi tercih eden hastalarda (ileride nüks nedeniyle tekrar cerrahi gerektirmemesi için), total veya totale yakın tiroidektomi uygulanmalıdır	C			
26	1 cm' den büyük tiroid kanseri olan hastalarda ilk cerrahi, kontrendikasyon olmadıkça total veya totale yakın tiroidektomi olmalıdır. Sadece lobektomi, 1 cm' den küçük, daha önce baş ve boyun radyoterapi hikayesi veya klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu olmayan, düşük riskli, ünifokal, intratiroidal papiller karsinomlarda uygulanabilir	A	26	Tiroid kanserli birçok hasta için ilk cerrahi yöntem totale yakın veya total tiroidektomi olmalıdır. Küçük, düşük riskli, izole, intratiroidal papiller kanserlerde servikal lenf nodu metastazı yoksa lobektomi yeterlidir.	A
27 a	Klinik olarak santral veya lateral boyun lenf nodlarında metastaz olan hastalarda, hastalığın tam klirensi için total tiroidektomi ile birlikte tedavi edici santral kompartman (seviye VI) boyun diseksiyonu yapılmalıdır	B	27	Papiller tiroid kanseri ve şüpheli Hurthle hücreli kanserde rutin santral-kompartman (seviye VI) boyun diseksiyonu dikkate alınmalıdır. Santral diseksiyon yapılmaksızın totale yakın veya total tiroidektomi folliküler kanser için uygun olabilir ve radyoaktif iyot tedavisi eklendiğinde papiller ve Hurthle hücreli kanserler için alternatif yaklaşım olabilir.	B
27 b	Klinik olarak tutulum olmayan, özellikle T3 ve T4 primer papiller kanserli hastalarda, profilaktik santral kompartman (ipsilateral veya bilateral) lenf nodu diseksiyonu yapılabilir	C			
27 c	Küçük (T1 ve T2) tümörler,noninvazif, klinik olarak lenf nodu negatif papiller kanserlerde ve çoğu folliküler kanserde profilaktik santral boyun diseksiyonu olmadan total veya totale yakın tiroidektomi uygun olabilir	C			
28	Biyopsi ile kanıtlanmış lateral servikal metastatik lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır	B	28	Klinik veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan, özellikle boyutuna, sayısına veya primer tümörün agresif histolojide olması gibi diğer faktörlere bağlı olarak radyoaktif iyot tedavisinde başarısızlık ihtimali olan biyopsi ile kanıtlanmış metastatik servikal lenf nodu olan hastalara lateral servikal lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır	B
29	İlk cerrahi öncesi malignite tanısı konmuş, total veya totale yakın tiroidektomi önerilen hastalarda olduğu gibi benzer özellikler gösteren olgularda totale tamamlayıcı tiroidektomi önerilebilir. Bu, 1 cm'den küçük tümörlü, ünifokal, intratiroidal, lenf nodu negatif, düşük riskli hastalar dışında tüm hastaları içerir. Klinik olarak santral lenf nodlarında metastaz düşünülürse santral lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir	B	29	İlk cerrahi öncesi malignite tanısı konmuş, total veya totale yakın tiroidektomi önerilen hastalarda olduğu gibi benzer özellikler gösteren olgularda totale tamamlayıcı tiroidektomi önerilebilir. Bu, 1 cm'den küçük tümörlü, ünifokal, intratiroidal, lenf nodu negatif, düşük riskli hastalar dışında tüm hastaları içerir	B
30	Geride kalan lobun RAI ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatiftir. Bu yaklaşımın uzun dönem sonuçlarının benzer olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak tamamlayıcı	D	30	Geride kalan lobun RAI ablasyonu tamamlayıcı tiroidektomiye alternatiftir. Bu yaklaşımın uzun dönem sonuçlarının benzer olup olmadığı bilinmemektedir. Sonuç olarak tamamlayıcı	E

	tiroidektomi yerine rutin RAİ ablasyonu önerilmemektedir			tiroidektomi yerine rutin RAİ ablasyonu önerilmemektedir	
31	Hastalık mortalitesi hakkında ön görüş sağlaması ve kanser kayıtları için gerektiğinden AJCC/UICC evrelemesi tüm diferansiyel tiroid kanserlerinde önerilmektedir. Diferansiyel tiroid kanserlerinde ameliyat sonrası klinikopatolojik evreleme sistemi de prognoz ve takibi planlamak için kullanılmalıdır	B	31	Hastalık mortalitesi hakkında ön görüş sağlaması ve kanser kayıtları için gerektiğinden AJCC/UICC evrelemesi tüm diferansiyel tiroid kanserlerinde önerilmektedir. Diferansiyel tiroid kanserlerinde ameliyat sonrası klinikopatolojik evreleme sistemi de prognoz ve takibi planlamak için kullanılmalıdır	B
32 a	Bilinen uzak metastazı olan tüm hastalarda, tümör boyutundan bağımsız olarak aşikâr ekstrasitroidal yayılımı olan hastalarda veya diğer risk faktörleri olmasa bile 4 cm'den büyük tümörlerde RAİ ablasyonu önerilmektedir			Evre III ve IV hastalarda, 45 yaşından küçük tüm evre II hastalarda ve 45 yaş ve üstü bir çok hastada, seçilmiş, özellikle multifokal, lenf nodu metastazı, ekstrasitroidal veya vasküler invazyon ve/veya agresif histolojije sahip evre I hastalarda, RAİ ablasyonu önerilmektedir.	
32 b	1-4 cm arası tiroide sınırlı tümörlü, seçilmiş hastalarda RAİ tedavisi şu durumlarda önerilmektedir; lenf nodu metastazı veya diğer yüksek risk faktörleri olan(yukarıdaki paragrafa bakınız), yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve tümör histolojisi gibi faktörlerin kombinasyonu sonucu, nüks veya tiroid kanserinden ölüm için orta-yüksek risk grubundaysa	C	32		B
32 c	Diğer risk faktörleri olmadan 1 cm'den küçük tek odaklı kanseri olan hastalara için RAİ ablasyonu önerilmemektedir	E			
32 d	Tüm odakların 1 cm'den küçük olduğu birden fazla odaklı, başka risk faktörü olmayan hastalarda RAİ tedavisi önerilmemektedir	E			
33	RAİ tedavisi veya tanınal testler için, LT4 tedavisi en az 2-3 hafta veya LT3 tedavisi 2-4 hafta kesilerek ve tedavi veya test zamanlamasını belirlemek için serum TSH seviyeleri kontrol edilerek (TSH>30mU/L), LT3'ün 2 hafta kesilmesi ile sağlanabilir. Tiroksin tedavisi (7-10 gün LT3 ile birlikte veya LT3 olmadan) RAİ uygulamasından 2 ve 3 gün sonra tekrar başlanabilir	B	33	RAİ tedavisi veya tanınal testler için, LT4 tedavisi en az 2-3 hafta veya LT3 tedavisi 2-4 hafta kesilerek ve tedavi veya test zamanlamasını belirlemek için serum TSH seviyeleri kontrol edilerek (TSH>30mU/L), LT3'ün 2 hafta kesilmesi ile sağlanabilir	B
34	Bakiye tiroid doku ablasyonu, tiroksin kesilmesi veya rhTSH stimülasyonunu takiben gerçekleştirilebilir	A	37	Bakiye tiroid doku ablasyonu, tiroksin kesilmesi veya rhTSH stimülasyonunu takiben gerçekleştirilebilir	B
35	Tedavi öncesi tarama ve/veya tiroid yatağı tutulum ölçümü, ameliyat raporu veya boyun ultrasonografisi ile bakiye tiroid dokusu büyüklüğü değerlendirilemezse veya sonuçlar tedavi kararı veya uygulanacak RAİ dozunu etkileyecekse kullanışlı olabilir. Eğer uygulanırsa, tedavi öncesi taramayı [¹²³I (1.5-3 mCi) veya düşük doz ¹³¹I (1-3mCi)]kullanılmalı] takiben 72 saat içinde tedavi edici doz uygulanmalıdır	C	34	Tedavi öncesi tarama ve/veya tiroid yatağı tutulum ölçümü, ameliyat raporu veya boyun ultrasonografisi ile bakiye tiroid dokusu büyüklüğü değerlendirilemezse veya sonuçlar tedavi kararı veya uygulanacak RAİ dozunu etkileyecekse kullanışlı olabilir. Eğer uygulanırsa, tedavi öncesi taramada düşük dozda ¹³¹I (1-3mCi) veya ¹²³I	C
36	Özellikle düşük riskli hastalarda başarılı bakiye doku ablasyonu için gerekli minimum aktivite (30-100 mCi) kullanılmalıdır	B	35	Özellikle düşük riskli hastalarda başarılı bakiye doku ablasyonu için gerekli minimum aktivite (30-100 mCi) kullanılmalıdır	B
37	Eğer mikroskopik rezidü saptanmış veya şüpheleniliyorsa veya daha agresif tümör histolojisi varsa (örneğin, tall hücre, insular, kolumnar hücre kanser), daha yüksek aktivite (100-200 mCi) uygun olabilir	C	36	Eğer mikroskopik rezidü saptanmış veya şüpheleniliyorsa veya daha agresif tümör histolojisi varsa (örneğin, tall hücre, insular, kolumnar hücre kanser), daha yüksek aktivite (100-200 mCi) uygun olabilir	C
38	Özellikle yüksek iyot alımı olan hastalarda olmak üzere, bakiye RAİ ablasyonu uygulanacak hastalara 1-2 hafta süreyle düşük iyotlu diyet önerilmektedir	B	38	Özellikle yüksek iyot alımı olan hastalarda olmak üzere, bakiye RAİ ablasyonu uygulanacak hastalara 1-2 hafta süreyle düşük iyotlu diyet önerilmektedir	B
39	Bakiye doku RAİ ablasyonu sonrası tarama önerilir. Bu genellikle tedavi dozundan 2-10 gün sonra (bu süreyi destekleyen basılı veri olmamasına rağmen) uygulanır	B	39	Bakiye doku RAİ ablasyonu sonrası tarama önerilir. Bu genellikle tedavi dozundan 5-8 gün sonra (bu süreyi destekleyen basılı veri olmamasına rağmen) uygulanır	B
40	Başlangıçta yüksek ve orta riskli hastalar için 0.1 mU/L altında TSH süpresyonu önerilirken, düşük riskli hastalarda TSH seviyelerinin normalin alt limitinde (0.1-0.5 mU/L) idame ettirilmesi uygundur. Bakiye doku ablasyonu uygulanmayan düşük risk hastalara benzer önerilerde (örneğin serum TSH 0.1-0.5 mU/L) bulunulabilir	B	40	Başlangıçta yüksek ve orta riskli hastalar için 0.1 mU/L altında TSH süpresyonu önerilirken, düşük riskli hastalarda TSH seviyelerinin normalin alt limitinde (0.1-0.5 mU/L) idame ettirilmesi uygundur.	B
41	Primer tümörü tedavi için eksternal ışınlama; 45 yaş üstü, ekstrasitroidal yayılımı cerrahi sırasında aşikâr olarak görülebilen ve mikroskopik rezidüel hastalık riski yüksek olan hastalarda ve makroskopik rezidüel tümörü kalan daha sonraki cerrahi veya RAİ tedavisinin etkisiz olabileceği hastalarda kullanılır. RAİ tedavisi ve eksternal ışınlama ardışıklığı rezidüel hastalığı hacmine ve tümörün RAİ cevabına bağlıdır.	B	41	Primer tümörü tedavi için eksternal ışınlama; 45 yaş üstü, ekstrasitroidal yayılımı cerrahi sırasında aşikâr olarak görülebilen ve mikroskopik rezidüel hastalık riski yüksek olan hastalarda ve makroskopik rezidüel tümörü kalan daha sonraki cerrahi veya RAİ tedavisinin etkisiz olabileceği hastalarda kullanılır.	B
42	Diferansiyel tiroid kanseri tedavisinde rutin kemoterapinin rolü yoktur	F	42	Diferansiyel tiroid kanseri tedavisinde rutin kemoterapinin rolü yoktur	F