



Diferansiye Tiroit Kanserlerine Yaklaşım: Tedavi Takibi ve Hormon Replasmanı

Differentiated Thyroid Carcinomas: Therapeutic Follow-up and Hormone Replacement

© Zeynep Burak¹, © Tansel Ansal Balcı²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroit kanseri tanısı alan ve primer tedavisi tamamlanan olgularda takip seçenekleri bireyin hastalıktan ölüm riski ve/veya hastalık nüks riski değerlendirilerek belirlenmektedir. Günümüzde tüm hastalar için standart bir yaklaşım yerine bireye özgü takip yöntemi önerilmektedir. Dinamik risk değerlendirmesi olarak tanımlanan bu yaklaşım tek seferlik olmayıp devam eden ve hasta takibinde herhangi bir zaman aralığında riskin yeniden belirlenmesini gerektiren bir süreçtir. Bu süreçte biyokimyasal takip yöntemi olarak tiroit fonksiyon testlerine ek olarak serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg Ab) değerlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Morfolojik takip yöntemleri arasında en sık başvurulan tetkik boyun ultrasonografisidir (US). US ile sonuç elde edilemeyen olgularda ve hastalığın doğası gereği uzak metastaz beklentisi yüksek olan patolojik tiplerde flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi ve diğer kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Takip aralıkları hastalığın başlangıçtaki nüks riskine ve ilk tedaviye verilen yanıtı göre değişiklik göstermekle birlikte bütün olgular 6-18 ay aralıklarla serum Tg ve anti-Tg Ab ölçümü ile boyun US ile takip edilmelidir. Takip sürecinde tiroit uyarıcı hormon düzeyi hastanın nüks riskine ve tedavi yanıtına göre belirlenmeli, yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda ömür boyu sürecek hormon replasmanının supresif düzeyde tutulmasına özen gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Dinamik risk değerlendirme, diferansiye tiroit kanseri, tedavi takibi, hormon replasmanı

Abstract

In patients diagnosed with differentiated thyroid cancer who have completed primary treatment, follow-up strategies are determined by evaluating the individual's risk of disease-related mortality and/or risk of disease recurrence. Currently, instead of applying a uniform standard approach to all patients, an individualized follow-up strategy is recommended. This approach, defined as dynamic risk stratification, is not a one-time assessment but an ongoing process that requires reassessment of risk at any point during patient follow-up. As part of the biochemical follow-up process, measuring serum thyroglobulin (Tg) and anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg Ab) is recommended, in addition to thyroid function tests. Among morphological follow-up methods, neck ultrasonography (US) is the most commonly used method. In cases where the US is inconclusive and in pathological subtypes with a high expectation of distant metastasis due to the nature of the disease, fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and other cross-sectional imaging modalities are utilized. Although follow-up intervals vary depending on the initial risk of recurrence and the response to initial treatment, all patients should be monitored with serum Tg and anti-Tg Ab measurements and neck US at intervals of 6-18 months. During follow-up, thyroid stimulating hormone levels should be individualized based on the patient's risk of recurrence and therapeutic response; moreover, in elderly patients and those with comorbidities, particular caution should be exercised to avoid maintaining lifelong hormone replacement therapy at suppressive levels.

Keywords: Dynamic risk stratification, differentiated thyroid carcinoma, follow-up, hormone replacement

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Zeynep Burak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: profdrzeynep@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3187-9447

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atıf: Burak Z, Balcı TA. Differentiated thyroid carcinomas: therapeutic follow-up and hormone replacement. Nucl Med Semin. 2026;12:71-82



Giriş

Tedavi Takibi

Günümüzde diferansiye tiroit kanserinde (DTK) tedavi sonrası takip stratejisi, standart ve tek tip bir yaklaşım yerine bireye özgü olarak yürütülmelidir. İlk olarak Tuttle ve ark. (1) 2010 yılında *Thyroid* dergisinde yayınladıkları Dinamik Risk Değerlendirme stratejisi temel alındığında nüks riski çok düşük olgularda aktif izlem bir seçenek olabilirken (2), rezidüel yapısal hastalığı olanlarda veya nüks riski yüksek hastalarda daha agresif yaklaşım önerilmektedir.

Aktif izlem, tiroit parankiminde sınırlı olan, 1 cm'den küçük boyutlu, malignite tanısı kanıtlanmış düşük riskli kanser odağının, hastanın onayı alınarak cerrahi girişim yapılmadan izlenmesi durumudur. Her ne kadar uluslararası kılavuzlarda seçili hasta gruplarında başvurulacak bir yöntem olarak önerilse de aktif izlem, ülkemiz gerçeğinde kanser tanısı almış hastaların cerrahiyi tercih etmeleri, cerrahinin riskli olduğu olgularda radyofrekans ablasyon gibi alternatif yöntemlerin de uygulanabilmesi nedeniyle genel olarak kabul görmeyen bir yaklaşım olduğundan bu yazının içeriğine alınmamıştır.

DTK tanısı alan ve primer tedavisi tamamlanan olgularda tedavi ve takip seçenekleri risk kriterleri göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Riski Belirleyen Kriterler

Tiroit Kanserinden Ölüm Riski

DTK için hastalığa bağlı ölüm riski *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ve *Union International Cancer Control* tarafından saptanan tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi ile belirlenmektedir. 2017'de yayınlanan 8. edisyonda (3), mortalite riski açısından yaş eşiği 45'den 55'e çıkarılmıştır. Mikroskobik tiroit dışı yayılım ve lenf nodu metastazları ile ilgili güncellenen değişikliklerden sonra olguların yaklaşık 1/3'i bir alt evreye geçmektedir. Ancak DTK'de kalıntı veya nüks hastalık olasılığı mortalite riskinden daha yüksek olduğundan TNM evresi rekürrens riski ile birlikte değerlendirilmelidir.

Tiroit Kanserinin Nüks Riski

Amerikan Tiroit Derneği (ATA) erişkin DTK'lerde yapısal nüks riskini sınıflayan kriterleri 2025 yılında güncellemiştir (4). Detaylarına bu yazıda girilmeyecek olan bu güncellemede daha önce düşük, orta ve yüksek

risk olarak belirtilen 3 risk kategorisi, orta risk grubuna giren parametrelerin fazla sayıda ve çok değişkenli olması ve nüks oranlarında saptanan farklılık nedeniyle düşük, orta düşük, orta yüksek ve yüksek risk olarak 4 gruba ayrılmıştır. Onkositik kanserler ayrı bir grup olarak tanımlanmış, foliküler kanserler ile papiller kanserin invaziv enkapsüle varyantı ayrı ve ortak bir grup olarak sınıflamada yerini almıştır.

Sonuç olarak yukarıdaki risk verileri birlikte değerlendirildiğinde ilk tedaviden sonra genel olarak takip aralıkları ve inceleme yöntemleri şu değişkenlere göre belirlenmektedir:

- tanı anındaki yaş,
- tümörün histopatolojik özellikleri,
- başlangıçtaki TNM evresi ve yapısal nüks riski (erişkin DTK ATA risk sınıflamasına göre),
- uygulanan cerrahi yöntem ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi,
- tedaviye verilen yanıt.

Başlangıçta yapılan risk değerlendirmesi, hastalığın seyri ve tedavi yanıtına göre zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. DTK'nin tedavi sonrası rutin takibi biyokimyasal ve morfolojik olarak iki yöntemle yapılmaktadır.

- Serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg Ab) değerlerinin seri olarak ölçülmesi biyokimyasal yöntem olup rezidü veya nüks hastalığın tespiti için önemli belirteçlerdir. Ultraduyarlı ölçüm yöntemleri ile L-tiroksin tedavisi altında iken bile hastalığın saptanması mümkün olabilmektedir.
- Morfolojik değerlendirme tiroit yatağını ve bölgesel lenfatikleri yüksek duyarlılıkla görüntüleyen boyun ultrasonografisi (US) ile yapılmaktadır. Gerektiğinde RAI tüm vücut tarama sintigrafisi ve ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Foliküler ve onkositik tiroit kanserinde, yüksek dereceli ve az diferansiye DTK'lerde US'nin yanı sıra yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gibi kesitsel incelemeler ön plana çıkmaktadır.

Takip Yöntemleri

Serum Tg ve Anti-Tg Ölçümü

Tedavi sonrası takipte en güvenilir biyokimyasal belirteç anti-Tg Ab negatif olduğunda, baskılanmış (bazal)

veya tiroit uyarıcı hormon (TSH) ile uyarılmış serum Tg düzeyidir. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanmış hastalarda Tg değerinin ölçülemeyecek kadar düşük olması mükemmel yanıtı güçlü bir şekilde destekler (5). Ultraduyarlı yöntem ile ölçüm yapılan olgularda baskılanmış Tg değerinin $<0,2$ ng/mL veya uyarılmış Tg değerinin <1 ng/mL olması tedaviye mükemmel yanıtı gösterir.

Lobektomi yapılan veya cerrahi sonrasında RAI ablasyon tedavisi verilmeyen olgularda bazal serum Tg değerleri daha yüksek saptanmaktadır. Serumda ölçülebilir Tg değeri her zaman nüks anlamına gelmez ancak Tg veya anti-Tg Ab düzeylerindeki artış eğilimi kalıntı veya nüks hastalık açısından anlamlıdır. Bu nedenle mümkün olduğunca aynı ölçüm yöntemi ile seri takip yapılması önerilmektedir. Anti-Tg antikorlarının varlığı Tg ölçümünü etkileyerek genellikle yanlış negatif, nadiren yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu yüzden Tg ile birlikte mutlaka anti-Tg antikor düzeyi de değerlendirilmelidir. Nüks riski orta yüksek veya yüksek olan olgularda seri ölçümlerde serum anti-Tg Ab yüksekliği rezidü veya metastatik hastalığı destekleyen bir bulgudur (6). Serum Tg ve anti-Tg Ab ölçüm yöntemleri ve uygulama alanları ile ilgili detaylı bilgi Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi 2021 yılı 7. sayısında yayınlanmıştır (7).

Boyun US

Boyun US bölgesel kalıntı veya rekürren hastalığın saptanmasında en değerli ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Anti-Tg Ab negatif ve bazal Tg değeri ≥ 1 ng/mL olan olgularda tiroit yatağı ve servikal lenf nodlarının değerlendirmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir (8). Ancak operatöre bağımlı olması, derin yerleşimli yapıların ve kemik ya da hava ile örtülü alanların görüntülenmesindeki kısıtlılıkları nedeniyle deneyimli kişiler tarafından yapılması önerilir. Cerrahi yatakta saptanan nüksler genellikle hipoekoiktir, mikrokalsifikasyon içerebilir, sınırları düzensizdir, damarlanması artmış olabilir ve uzun eksenli kısa ekseninden büyüktür (9). Bütün bu özelliklere rağmen tiroit yatağında normal doku görünümünü veren nüksler de olabilmektedir. Boyun lenfatiklerinin US ile değerlendirmesindeki patolojik kriterler cerrahi sonrasında elde edilen verilere göre tanımlanmış olup, zaman içerisinde büyüme gösteren ve kısa aksları 8-10 mm'yi geçen, kistik görünümlü veya hiperekojen odak içeren lenf nodları metastaz açısından şüpheli olarak tanımlanmaktadır (10). Şüpheli lenf nodlarında US

eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve Tg *wash-out* ölçümü yapılması tanı konması açısından önemlidir. Ancak bu işlem, sonuç hastanın tedavisini ve takibini değiştirecek ise yapılmalıdır. Biyopsinin zaman içerisinde boyut artışı gösteren kuşku nodülleri saptandığında veya santral veya lateral kompartımanlarda kısa aksları 8 veya 10 mm'den büyük lenf bezlerinin varlığında yapılması önerilmektedir. Daha küçük lezyonlar 6-12 ay aralıklarla takip edilerek büyüme saptanırsa İİAB yapılabilir.

Tüm Vücut RAI Sintigrafisi

Lobektomi yapılan olgularda veya cerrahi sonrasında RAI tedavisi verilmeyen kişilerde, kalıntı tiroit dokusu RAI'yi tutacağından tüm vücut görüntülemeye olası hastalığın araştırılması başarısız olmaktadır. Dolayısı ile RAI tüm vücut görüntüleme, cerrahi sonrası evrelemede de kullanılmakla birlikte özellikle RAI ablasyon veya adjuvan tedavi verilmiş hastalarda yarar sağlamaktadır. Ne var ki güncel kılavuzlar RAI tedavisi sonrasındaki takipte tanısal RAI tarama sintigrafisini rutin olarak önermemektedir. Çünkü ablasyon işleminin başarısı serum Tg değerinin ölçülemeyecek düzeye inmesi ($<0,2$ ng/mL) ve boyun US'de patolojik bulgu olmaması ile belirlenebilmektedir (11). Duyarlılığı boyun US ve serum Tg değeri kadar yüksek olmadığından birçok çalışmada iyot-131 (I-131) tüm vücut sintigrafisinin boyun lenfatiklerindeki metastazları gösteremediği bildirilmiştir. Bu nedenle tanısal tüm vücut RAI sintigrafisi:

- orta-yüksek ve yüksek riskli olgularda nüks kuşkusu varsa,
- anti-Tg antikor pozitif olanlarda,
- post-terapötik RAI sintigrafisinde boyun bölgesi dışında tutulum saptananlarda veya,
- rezidü tiroit dokusu büyük olan olgularda yararlı olabilir.

Tanısal RAI sintigrafisinde pozitif tutulum saptanması yüksek özgünlüğe sahiptir ancak yanlış pozitif bulgular da görülebileceğinden mümkün ise her olguda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) ile görüntüleme yapılmalıdır. Hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) ile stimülasyon tercih edilebilir. Tüm vücut RAI görüntüleme uygulama prosedürü bu sayıda başka bir makalede anlatılmıştır.

Flor-18 (F-18) Florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT ve Diğer Kesitsel Görüntüleme Yöntemleri

İyi diferansiye DTK'larda uzak metastaz sık görülen bir durum olmadığı için HRCT, BT, manyetik rezonans (MR) görüntüleme veya PET-BT rutin başvuru yöntemler değildir.

- **F-18 FDG PET-BT:** Onkositik tiroit kanserinde, agresif varyantlı papiller DTK'lerde, anaplastik/yüksek dereceli ve az diferansiye DTK'lerde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Bunların dışında boyun US ve RAI tüm vücut sintigrafisi negatif olmasına rağmen Tg değeri yükselen veya Tg değerinin ikiye katlanma süresi bir yıldan kısa olan olgularda PET-BT yüksek duyarlılığa sahiptir (12). F-18 FDG'nin pozitif olması genellikle kötü prognozu ve RAI'ye refrakter hastalığı yansıtır. Önerilen, görüntülemenin uyarılmış serum Tg değerinin >10 ng/mL olduğu koşulda yapılmasıdır. PET-BT ayrıca az diferansiye DTK'lerde ve progresyon riski yüksek metastatik olgularda sistemik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.
- **BT:** Akciğer görüntülenmesi için HRCT, lenfatik yapıların ve mediastinal tutulumun değerlendirilmesi için ise kontrastlı boyun ve toraks BT önerilmektedir. Uzak metastaz riski yüksek olan foliküler tiroit kanserinde HRCT çekilmesi hastanın klinik durumuna göre düşünülebilir. RAI tedavisi planlanıyor ise iyotlu kontrast madde kullanımı sonrası en az 8 hafta beklenmesi gerektiği unutulmamalıdır (13). Ancak suda çözünen iyotlu kontrast madde kullanılıyor ise bu süre 4 haftaya kadar düşebilmektedir (14).
- **MR:** Kemik patolojilerinin değerlendirilmesinde, santral sinir sistemi veya medulla spinalis tutuluşları araştırıldığında başvurulacak görüntüleme yöntemi MR'dir. Boyun ve toraksta organ invazyonlarının değerlendirilmesinde de MR yararlı olabilir.

Primer Tedavi Sonrası Yanıtın Değerlendirilmesi

Hastalar tedaviden sonraki ilk 1-2 yılda tedaviye verdikleri yanıtı göre değerlendirilerek takip edilmelidir. Ancak dinamik risk değerlendirmesi tek seferlik olmayıp devam eden ve hasta takibinde herhangi bir zaman aralığında riskin yeniden belirlenmesini gerektiren bir süreçtir. Dinamik risk değerlendirmesi yalnızca total

tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanan hastalar için tanımlanmış olmakla birlikte lobektominin yaygınlaşması ve düşük riskli DTK olgularına RAI ablasyon tedavisinin tercih edilmemesi sonucunda bu olgular için de modifiye edilerek kullanılmaktadır (15).

Total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisi uygulanan olgularda primer tedavi sonrasında yanıt şu şekilde olabilir (16):

- **Mükemmel Yanıt:** Biyokimyasal ve yapısal hastalığın olmamasıdır. Görüntülemelerde patolojik bulgu olmaması ve anti-Tg Ab negatif iken serum baskılanmış Tg değerinin <0,2 ng/mL veya uyarılmış değerinin <1 ng/mL olması durumudur.
- **Biyokimyasal İnkomplet Yanıt:** Görüntülemelerde patolojik bulgu yok ve anti-Tg Ab negatif iken serum Tg değerinin anormal olması (serum baskılanmış Tg değerinin ≥ 1 ng/mL veya uyarılmış Tg değerinin ≥ 10 ng/mL olması) veya serum anti-Tg Ab değerinin yükselmesi durumudur.
- **Belirsiz Yanıt:** Non-spesifik biyokimyasal bulguların olması (anti-Tg Ab değeri stabil veya azalma trendinde iken baskılanmış serum Tg değeri >0,2 ng/mL ve <1 ng/mL veya uyarılmış serum Tg değerinin >1 ng/mL ve <10 ng/mL olması) veya görüntülemelerde benign veya malign olarak sınıflandırılmayan non-spesifik bulguların saptanmasıdır.
- **Yapısal İnkomplet Yanıt:** Serum Tg değeri ne olursa olsun görüntülemelerde yeni gelişen veya devam eden bölgesel veya uzak hastalığın saptanması durumudur.

Lobektomi yapılan ve/veya RAI tedavisi verilmeyen olgularda tedavi yanıtı değerlendirme ve takip stratejisi farklıdır (17).

- **Lobektomi:** Günümüzde lobektomi; AJCC 8. edisyona (3) göre ek risk taşımayan T1 tümörlerde genel yaklaşım olarak, T2 tümörlerde, yani 4 cm altı olup tiroitte sınırlı, ek risk taşımayan ve RAI tedavi planlanmayan DTK'lerde ise opsiyonel olarak önerilen bir cerrahi yaklaşımdır (18,19). Bu olgularda nüks olasılığı düşük olmakla birlikte takipte servikal lenf bezlerinde metastaz saptanabilmektedir (20). Lobektomili olguların takibinde başvurulabilecek en güvenilir yöntem boyun US'dir. Kalan lobun US ile düzenli olarak incelenmesi önerilmektedir. Takipte sıklıkla benign

nodüller saptanabilmekte olup (%20-50), rekürrens saptanma oranı görece daha düşüktür (%5). Cerrahi sonrasında kalan tiroit dokusunun varlığı nedeniyle lobektomi sonrasında serum Tg değeri takipte güvenilir bir belirteç değildir. Ayrıca serum Tg değeri, ölçüm esnasındaki TSH düzeyine göre de değişiklik göstermektedir. Serum Tg değerinin >30 ng/mL olmasının nüks açısından uyarıcı olabileceğini bildiren yayınlar olmakla birlikte (15) günümüzde bu değerin güvenilir olmadığı belirlenmiştir. Lobektomi uygulanan olgularda ancak Tg değerinin yükselme trendi nüks açısından kuşku doğurabilir.

- Lobektomi sonrasında mükemmel yanıt bulgusu; görüntülemelerde karşı lobda patoloji saptanmaması veya karşı lobda düşük riskli veya biyopsi ile kanıtlanan benign nodüllerin olması ve patolojik lenf nodu saptanmaması, anti-Tg Ab değeri düşük iken serum Tg değerinin stabil seyretmesidir.

- Yapısal inkomplet yanıt bu olgularda görüntülemelerde yapısal hastalığın gösterilmesidir (görüntülemelerde nüks açısından şüpheli bulgular olabilir ya da biyopsi ile kanıtlanan lokal veya uzak hastalık olması durumudur).

Lobektomi uygulanan olgularda önerilen takip stratejisi Şekil 1'de özetlenmiştir.

- **RAİ Tedavisi Verilmeyen Olgular:** Düşük ve düşük-orta risk grubunda oldukları için I-131 ile ablasyon tedavisi uygulanmayan olgularda rezidü dokunun varlığı ve serum Tg değerinin belirli bir düzeyde olması beklenen bir durumdur. Cerrahi açıdan deneyimli merkezlerde total tiroidektomi sonrasında serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeye inebilmektedir (<0,2 ng/mL). Bu olgularda belirli bir serum Tg eşik değerini gösteren kanıt yetersiz olduğundan Tg değeri azalma gösterse bile risk açısından yorum yapmak güçtür (21).

Total tiroidektomi sonrasında RAİ tedavi verilmeyen grupta tedavi yanıtı değerlendirmesine yönelik aşağıdaki kriterler belirtilmektedir (4,22):

- RAİ tedavisi verilmeyen olgularda kabul gören mükemmel yanıt bulgusu görüntülemelerde patoloji saptanmaması, anti-Tg Ab negatif iken serum bazal Tg değerini <2,5 ng/mL olmasıdır.

- Görüntülemelerde patolojik bulgu yok iken, serum bazal Tg değerinin >5 ng/mL olması veya anti-Tg antikorlarının yükselmesi biyokimyasal inkomplet yanıt kuşkusunu uyandırmalıdır.

- Görüntülemelerde non-spesifik bulgular var ve anti-Tg Ab azalmakta iken bazal serum Tg değerinin 2,5 ile 5 ng/mL arasında olması belirsiz yanıt durumu ile uyumludur.

- Görüntülemelerde saptanan veya biyopsi ile kanıtlanan hastalık varlığı yapısal inkomplet hastalık ile uyumludur.

Total tiroidektomi sonrasında RAİ ablasyon tedavisi verilmeyen olgularda yılda bir boyun US ve 6-12 ayda bir serum Tg ve anti-Tg Ab değerlerinin ölçülmesi takip stratejisi olarak önerilmektedir (Şekil 2).

Yanıta Göre Takip Stratejileri

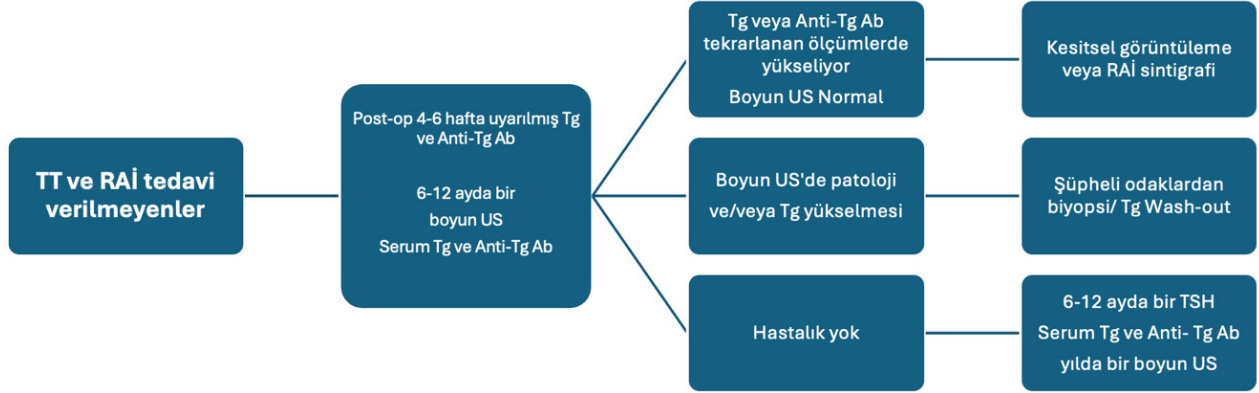
Cerrahi tedavi ve RAİ ablasyon tedavisinden sonra bütün olgular 6-18 ay aralıklarla serum Tg ve anti-Tg Ab ölçümü ve boyun US ile takip edilmelidir (22). Bu aralık olgunun tedaviye verdiği yanıt ve nüks riskine göre belirlenir (Şekil 3).

- **Mükemmel Yanıt:** Bütün risk grupları göz önüne alındığında tedaviye mükemmel yanıt veren olguların takipte nüks etme riski %15'in altındadır. Bu grup içinde yalnız düşük riskli olgular değerlendirildiğinde mükemmel yanıt verenlerde nüks riski %2 ve altında saptanmıştır (4). Düşük ve orta riskli olgular, mükemmel yanıt elde edildi ise, 12 aylık periyotlarla serum Tg ve anti-Tg Ab değerleri ve boyun US ile takip edilebilirler. Minimal invaziv foliküler

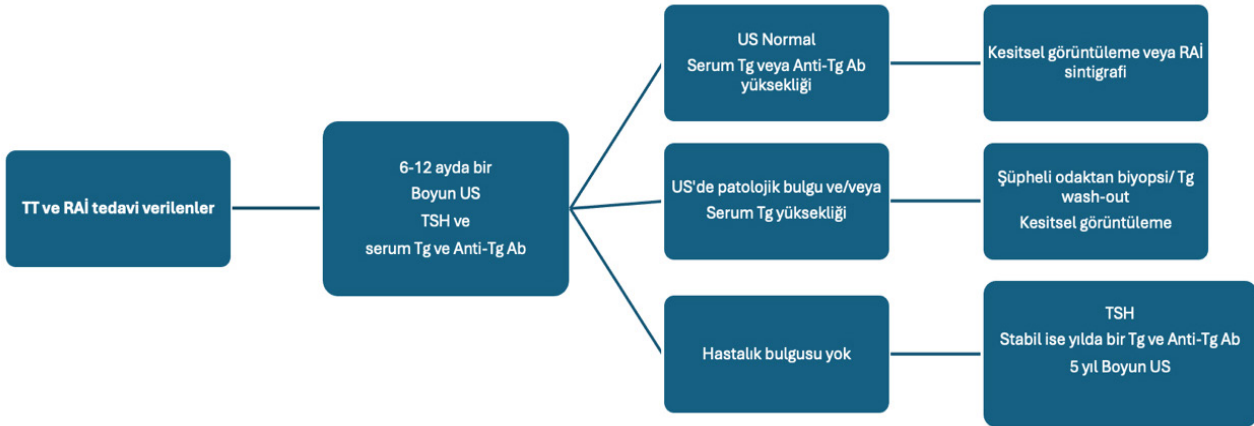


Şekil 1. Lobektomi yapılan tiroit kanseri olgularında önerilen takip yöntemi (23)

LAP: Lenfadenopati, Tg: Tiroglobulin, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, US: Ultrasonografi



Şekil 2. Total tiroidektomi (TT) yapıldıktan sonra radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi verilmeyen hastalarda önerilen takip yöntemi
Tg: Tiroglobulin, Anti-Tg Ab: Anti-tiroglobulin antikor, US: Ultrasonografi, TSH: Tiroit uyarıcı hormon



Şekil 3. Total tiroidektomi (TT) ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi uygulanan olgularda önerilen takip prosedürü (23)
US: Ultrasonografi, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, Tg: Tiroglobulin, Anti-Tg Ab: Anti-tiroglobulin antikor

kanserlerde takip protokolü düşük riskli grup ile aynıdır. Mükemmel yanıt veren yüksek risk grubunda nüks riski daha yüksek olduğundan takip aralıklarının 6 ayda bir yapılması önerilmektedir.

- **Belirsiz Yanıt ve Biyokimyasal İnkomplet Yanıt:** Belirsiz yanıt saptanan hastalar genelde iyi prognoza sahiptir. Olguların %80-90'ında non-spesifik biyokimyasal bulgular L-tiroksin supresyon tedavisi ile geriler veya stabil kalır. Ancak %20 kadar olguda klinik tablo fonksiyonel veya yapısal hastalığa dönüşerek progrese olmaktadır (21). Biyokimyasal inkomplet yanıt olan olguların ise yaklaşık %60'ında takipte yapısal hastalık gelişmemekte ve serum belirteçleri zamanla düşmektedir. Bu olguların ancak %20'sinde ilk 5 yıl

içinde nüks geliştiği belirtilmiştir. Yanıtın belirsiz veya biyokimyasal inkomplet olduğu olgularda 6 ayda bir biyokimyasal ve morfolojik inceleme yapılmalı, serum markırları stabil kalanlarda aralıklarla görüntülemeye devam edilmelidir. US eşliğinde İİAB ve Tg wash-out uygulaması kuşku lu lenf nodu veya rezidü hastalık tanısının konmasında önemlidir. Görüntülemelerde boyun US ve tüm vücut RAI sintigrafisine ek olarak HRCT, PET-BT gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Görüntülemelerde patolojik bulgu saptanamaz iken serum Tg veya anti-Tg Ab değeri yükselme eğiliminde ise ampirik RAI tedavi uygulaması önerilen bir yaklaşımdır. Rekürrens riski yüksek olup serum Tg değeri düşük olan olgularda hastalığın dediferansiyasyon gösterebileceği

akılda tutularak ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

- **Yapısal İnkomplet Yanıt:** Bu olgularda multidisipliner yaklaşım gereklidir. Hastalığın RAİ tutması veya tutmamasına göre ve bölgesel veya uzak hastalık varlığına göre tedavi yaklaşımı değişir. Morfolojik bulgular açısından cerrahi girişim için uygun olanlarda yapısal hastalığın opere edilmesi hastalıksız sağkalım açısından çok önemlidir. Cerrahi için riskli olup bölgesel hastalığı olan olgularda lokal ablatif tedaviler veya radyoterapi uygulaması göz önünde bulundurulmalıdır (4). RAİ duyarlı hastalık olduğunda lokal girişimin ardından adjuvan veya metastaza yönelik RAİ tedavisi kümülatif doza ulaşıncaya kadar tekrarlanarak uygulanabilir. Eğer hastalık RAİ tutmuyor ise bölgesel tedavilere ek olarak kinaz inhibitörleri ile sistemik tedavi bir seçenektir.

Postoperatif Tiroit Hormon Tedavisi

DTK'lerin tedavisi çoğu hastada cerrahi, postoperatif RAİ tedavisi ve levotiroksin ile hormon replasman tedavisi şeklinde üç ayrı aşamada planlanır. Hormon replasman tedavisi tiroidektominin şekli ve olgunun risk grubuna göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tüm hastalarda gerekli olup dozu ve başlama zamanı açısından farklılık gösterir. Bu bölümde postoperatif dönemde uygulanan tiroid hormon replasmanı hakkında bilgilendirmeler yapılacaktır.

Tiroid hormonları, vücudumuzdaki tüm hücrelerin sağlığı ve metabolizma için hayati önem taşır. Bilindiği üzere hormon fazlalığı/hipertiroidi durumunda metabolizma hızı artarken, hormon azlığı/hipotiroidi durumunda metabolizma yavaşlar. Her iki durumda da tedavi edilmezse morbidite ve mortalite riski mevcuttur.

Tiroit kanseri olgularında total tiroidektomiye takiben erken dönemde hormon replasmanına başlanmaktadır. Lobektomi yapılmış hastalarda amaç dışarıdan hormon alımına gerek olmaması olduğu halde genellikle bir süre sonra hormon replasmanına ihtiyaç ortaya çıkar ve takipte TSH düzeyine göre replasman tedavisine geçilebilir (24). Ayrıca nüks riski yüksek ya da metastatik hastalarda "supresyon tedavisi" olarak adlandırılan ve serum TSH düzeyini baskılı (normal sınırının altında) tutmak üzere ayarlanacak düzeyde, yani replasman dozuna göre daha yüksek dozda tiroid hormonu kullanımı önerilmektedir. Çünkü TSH, tiroid folikül hücreleri için aslında bir büyüme faktörü şeklinde uyarıcı işlev görür. TSH yüksek olduğunda normal tiroid hücreleri gibi kanserli tiroid hücrelerinin de

büyüme ve çoğalma hızı, dolayısıyla nüks-metastaz riski artar (25). Bundan dolayı özellikle yüksek riskli diferansiye tiroid kanserli hastalarda serum TSH seviyesinin düşük/baskılı olması istenir (26).

Hormon replasman/supresyon tedavisine ve dozlarına karar verirken diferansiye tiroid kanserli hastalarda post-operatif erken dönemde yapılan risk sınıflaması ve tedavi yanıtına göre sağlanması gereken TSH düzeyleri ulusal/uluslararası birçok derneğin kılavuzları temel alınarak belirlenmiştir (4,23,27).

2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda TSH düzeyi yüksek risk grubunda $<0,1$ mU/L, orta riskte $0,1-0,5$ mU/L ve düşük risk grubunda $0,5-2$ mU/L aralıklarında önerilirken (19), ATA-2025'te risk sınıfı düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek olarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek olarak 4 gruba çıkarılmış olmasına rağmen, TSH hedefi tedavi yanıtına göre normal referans aralığı "içinde" veya "altında" olarak 2 farklı şekilde tanımlanmıştır (28). TSH hedefi konusundaki bu yumuşatılmış yaklaşımın nedeni kesin sayısal değerler konusundaki verilerin yetersiz veya çelişkili oluşudur. Rezidü dokunun fazlalığı veya nüks oluşumunda, normal referans aralığının altında bir TSH hedeflenebileceği belirtilmiştir.

Lobektomi uygulanan olgularda mükemmel yanıt elde edilmiş ise TSH normal aralıkta tutulabilirken, yapısal olarak kalıntı hastalık söz konusu ise TSH'nın alt limitin altında tutulması önerilmektedir. Güncel veriler ışığında düşük veya orta riskli hastalığı olan ve biyokimyasal veya yapısal nüks belirtisi göstermeyen hastalarda, uzun süreli TSH baskılaması önerilmemektedir. TSH baskılanmasının riskleri ve faydaları hasta bazında değerlendirilerek TSH hedefi takip muayenelerinde yeniden gözden geçirilmelidir.

ATA-2025 kılavuzuna tedaviye yanıtla göre hedeflenen TSH düzeyi Tablo 1'de tanımlanmıştır.

Tiroidektomi sonrası oluşan hipotiroidiyi engellemek ve hedeflenen TSH düzeyine ulaşmak için kullanılan

Tablo 1. ATA-2025 kılavuzunda tedaviye yanıtla göre hedeflenen TSH düzeyi

Tedavi yanıtı	TSH hedefi
Mükemmel	TSH, normal aralıkta tutulabilir
Belirsiz	TSH, normal aralıkta tutulabilir
Biyokimyasal yetersiz	TSH, normal aralığın altında tutulmalı
Yapısal yetersiz	TSH, normal aralığın altında tutulmalı
TSH: Tiroit uyarıcı hormon, ATA: Amerikan Tiroid Derneği	

hormon, vücudun kendi tiroid hormonu olan tiroksin (T4) eşdeğeri levotiroksindir (LT4). T4, vücutta daha aktif form olan triiyodotironin (T3)'e dönüşür. Her ne kadar T3 içeren preparatlar mevcut olsa da yarı ömrünün kısalığı nedeniyle günlük doz sayısının artırılması gerekir, bu nedenle postoperatif dönem haricinde pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. RAİ tedavisi öncesinde levotiroksinin uzun süre kesilmesi gerekiyor ise kısa süreli olarak T3 kullanımı tercih edilebilir.

DTK'li hastalar hormon düzeylerinin ayarlanması için serum TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri ile takip edilirler. Hormon replasmanının hipotiroidi veya tirotoksikoz oluşturacak düzeylere ulaşmayacak dozlarda yapılmasına dikkat edilmelidir. Total tiroidektomi yapılmış hastalarda, cerrahi öncesindeki serum FT3 düzeyleri elde edebilmenin ancak süpresif dozlarda verilecek levotiroksin ile mümkün olduğu gösterilmiştir (29). Ito ve ark. (29), bu çalışmalarında, preoperatif dönemde ve postoperatif 12. ayda serum TSH ve FT3 düzeylerini incelemişler ve erken dönemde hafif TSH supresyonu oluşturacak levotiroksin dozunda semptomlar ve biyokimyasal belirteçler açısından ötiroid duruma en yakın klinik elde etmişlerdir.

Total tiroidektomili hastalarda ötiroidi oluşturmak için 1,6-1,8 µgr/kg/gün levotiroksin önerilirken, TSH supresyonu oluşturacak levotiroksin dozu ise 2-2,5 µgr/kg/gün olarak belirlenmiştir (30,31). Tedaviye ilk başlarken levotiroksin dozu belirlemede genellikle sadece hasta kilosu ve yaş kriteri olarak alınmasına rağmen günümüzde kilo, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, demir veya mineral takviyesi alımı ve hatta preoperatif TSH düzeyi gibi başka parametreleri de göz önüne alan doz hesaplamaları yapılmaktadır ve bu amaçla oluşturulmuş çeşitli formüller rapor edilmiştir (32).

Vücuttaki yarılanma süresi uzun olduğundan (ortalama 7 gün) kandaki hormon düzeyinin stabil olması için günde bir defa Levotiroksin alınması yeterlidir. Bazı ilaçlarla ve yiyeceklerle etkileşimi olması ve emiliminin daha iyi olması açısından sabah aç karnına alınması tavsiye edilir. Ancak sabah başka ilaçlar alması gereken veya mide problemleri olan hastalarda gece yatmadan önce alınması önerilebilir (33). Düzenli olarak günün aynı saatlerinde alınması önemlidir. Unutulması halinde hatırlanır hatırlanmaz alınmasında sakınca yoktur. Total tiroidektomili olgularda levotiroksin ömür boyu kullanılacak bir ilaçtır.

Hedeflenen TSH düzeyine ulaşıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla serum FT3, FT4 ve TSH takibi

yapılmalıdır. Gerekli ise doz artışlarının 25 µgr/gün olarak yapılması önerilir. Sonrasındaki takipler erken dönemde 3-6 aylık periyotlarda yapılırken, hedeflenen TSH düzeyine ulaşıncaya takip aralıkları açılır ve çoğu hastada yıllık takip yeterli olur. Düşük risk grubundaki olgularda veya remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir.

Levotiroksin, oral yolla alındığı için emilimini etkileyen faktörlerin olması kaçınılmazdır. Genellikle tablet formunda kullanılır ve 25-200 µgr aralığındaki dozlarda piyasaya sürülen formları vardır. Günümüzde jel kapsül ve sıvı formları da üretilmiş olup gastrointestinal emilim bozukluğu gibi bazı özel durumlarda bu formlar tercih edilebilir. Miccoli ve ark. (32), 2021 yılında yayınladıkları literatür taraması içeren makalede, sıvı ve jel formların, tablet formlarla karşılaştırıldığında yiyecek ve içeceklerle etkileşiminin daha az olduğunu ve daha stabil serum hormon düzeyleri elde edilerek hedeflenen TSH seviyesinin daha iyi sağlandığını belirtmişlerdir. Özellikle atrofik gastrik, bariyatrik cerrahi, proton pompa inhibitörü kullanımı ve laktoz intoleransı gibi malabsorbsiyona neden olan durumlarda sıvı levotiroksin formlarının kullanımını önermişlerdir. DTK'li total tiroidektomi yapılmış hastalarda sıvı ve tablet formunun etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da aynı levotiroksin dozu uygulanmasına rağmen, sıvı formda levotiroksin kullanıldığında TSH supresyonunun daha iyi olduğu belirlenmiştir (34).

Levotiroksin emilimi öncelikle gastrik pH düzeyine bağlıdır. Bazı ilaçlar ve yiyecekler levotiroksin emilimini değiştirirken, bazıları da metabolizmasını etkiler. Liften zengin ekmekler, soya proteini, kahve, özellikle greyfurt olmak üzere bazı meyve suları emilimini etkileyebilir. Alüminyum içeren antiasit ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, simetikon, sükralfat, kolestiramin, demir ve kalsiyum preparatları, C vitamini levotiroksin emilimini etkileyen en önemli farmasötiklerdir. Amiodaron, lityum, androjenik ve östrojenik ilaçlar, doğum kontrol hapları, bazı antidepresanlar, rifampin, oral antikoagülanlar, tirozin kinaz inhibitörleri etkileşimi olduğu bilinen ilaçlardır (35). Önemli ilaçlar Tablo 2'de sıralanmıştır. Ayrıca helikobakter pilori enfeksiyonu, hamilelik ve nefrotik sendrom durumunda levotiroksin ihtiyacının değiştiği rapor edilmiştir (31). Biyotin (B7 vitamini) içeren preparatlar, tiroid fonksiyon testleri ile etkileşerek yanlış sonuçlar alınmasına neden olabilir; test planlandığında 2-3 gün öncesinde kesilmesi uygun olacaktır (36).

Tablo 2. Levotiroksin ile etkileşimi olduğu bilinen ilaçlar

ilaç ismi-grubu
Antidiyabetik ilaçlar
Orlistat
Antikoagülan ilaçlar (kumadin vb.)
Proteaz inhibitörleri
İyon değiştirici reçineler (kolestiramin vb.)
Alüminyum, magnezyum, simetikon, proton pompa inhibitörleri
Kalsiyum tuzları, demir preparatları, kayexelat
Tirozin kinaz inhibitörleri
Östrojen, oral kontraseptifler, testosteron
Salisilatlar, steroidler, PTU, beta sempatotikler
Bazı diüretikler (furosemid), fosfat bağlayıcılar
Amiodaron, iyot içeren kontrast maddeler
Fenitoin
Enzim indükleyiciler (barbitürat, karbamazepin vb.)
Antidepresan ilaçlar
Soya içerikleri
PTU: Propylthiouracil

Levotiroksin'in yan etkileri özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkabilmektedir ve hipertiroidi bulguları ile benzerdir. Yüksek hızda veya irregüler kalp atımı, saç dökülmesi, kilo kaybı, sinirlilik, tremor, uyku problemleri, unutkanlık, deri döküntüleri, kemik mineral yoğunluğunda azalma en bilinen yan etkilerdir. Bu yan etkiler içinde kardiyolojik ve iskelet sistemi ile ilişkili olanlar öne çıkmaktadır. Takiplerde hastanın tedavi yanıtına göre değerlendirme yapılması ve TSH supresyonuna sekonder oluşabilecek morbiditelere göre karar verilmesi önerilmektedir. Özellikle düşük risk grubundaki hastalar söz konusu olduğunda gereksiz yere yapılacak supresyon, özellikle uzun dönemde ekstra morbidite oluşturabilir (37).

ATA-2025'te de vurgulandığı üzere birçok çalışmada TSH supresyonu yapılan hastalarda tiroid kanseri ile ilişkili mortalite, progresyon ve rekürrens oranları gibi önemli parametreler düşük bulunmuştur. 2015'te yayınlanan ve 3238 hastanın ortalama 6 yıllık takip dönemini içeren bir çalışmada, subnormal-normal TSH seviyesi sağlayacak şekilde orta düzeyde supresyon uygulanan hastalarda tüm evreler için geçerli olmak üzere genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda iyileşme olduğu izlenmiş olmakla birlikte TSH seviyelerinin aşırı düşük olduğu hastalarla bir fark saptanmamıştır (38). Benzer şekilde uzak metastazlı

ileri evre tiroid kanserli hastaları içeren bir çalışmada ise supresyon yapılmamış hastalarla karşılaştırıldığında TSH seviyesinin $<0,1$ mIU/L olmasının yaşam süresini iyileştirdiği ancak $<0,03$ mIU/L olacak şekilde aşırı supresyonun ekstra fayda sağlamadığı gösterilmiştir (39).

Sugitani ve Fujimoto'nun (40) yayınladığı tek merkezli-kontrollü yaklaşık 13 yıl süren iyi dizayn edilmiş bir çalışmada, hem düşük hem de yüksek riskli hastaları içeren benzer özellikteki 2 gruptan birindeki hastalara TSH supresyonu uygulanırken (218 hasta) diğer gruptaki hastalarda TSH düzeyi normal sınırlarda (215 hasta) tutulmuştur. Mikrokarsinom hastaları ve uzak metastazlı olanlar yani çok düşük risk veya çok yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup hiçbir hasta RAI almamıştır. Ortalama 7 yıl takip yapılmış olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%98-99) için gruplar arasında fark bulunmamıştır. Dolayısıyla iyi bir cerrahi yapılmış ve takipleri iyi yapılan düşük-orta-yüksek risk grubundaki hastalarda TSH supresyonu konusunda çok rijit olmak gerekmediği kanaatine varılmıştır.

Sugitani ve Fujimoto'nun (40) yayınladığı tek merkezli-kontrollü yaklaşık 13 yıl süren iyi dizayn edilmiş bir çalışmada, hem düşük hem de yüksek riskli hastaları içeren benzer özellikteki 2 gruptan birindeki hastalara TSH supresyonu uygulanırken (218 hasta) diğer gruptaki hastalarda TSH düzeyi normal sınırlarda (215 hasta) tutulmuştur. Mikrokarsinom hastaları ve uzak metastazlı olanlar yani çok düşük risk veya çok yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup hiçbir hasta RAI almamıştır. Ortalama 7 yıl takip yapılmış olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%98-99) için gruplar arasında fark bulunmamıştır. Dolayısıyla iyi bir cerrahi yapılmış ve takipleri iyi yapılan düşük-orta-yüksek risk grubundaki hastalarda TSH supresyonu konusunda çok rijit olmak gerekmediği kanaatine varılmıştır.

Gubbi ve ark. (41), tarafından yeni yapılmış bir meta-analizde TSH supresyon düzeyi sayısal olarak net belirtilmemiş olmakla birlikte, 5 yıllık takip süresinde orta ve yüksek risk grubundaki tiroid kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım üzerine TSH supresyonunun etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Supresyon grubuna TSH düzeyi $<0,5$ olan, subnormal veya suprese olarak belirtilen hastalar dahil edilirken, non-suprese gruba ortalama TSH değeri $0,5-2$ mIU/L (düşük-normal) veya >2 mIU/L olanlar dahil edilmiştir. Aynı meta-analizde TSH supresyonunun, kardiyovasküler olaylar ve

kemik yoğunluğunda azalma şeklinde sekonder negatif etkilerine vurgu yapılmaktadır.

TSH supresyon düzeyinin özellikle kardiyovasküler ve iskelet sistemi ile ilişkili morbiditesini araştıran başkaca çok sayıda çalışma ve meta-analiz mevcuttur (42-45). Bu makalelerde uzun süreli TSH supresyonunun özellikle aritmi olmak üzere kardiyolojik morbiditelerde artış oluşturduğu ve özellikle post-menopozal dönemde osteoporoz/osteopeni oluşumunu artırdığı belirtilmektedir. Sistolik ve diastolik hipertansiyon oluşturduğu da rapor edilmiştir (46). TSH supresyon kararı verirken veya replasman levotiroksin dozunu ayarlarken postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve kardiyak ritim bozukluğu olan hastalarda daha dikkatli olunmalı, tedavi bireyselleştirilerek hormon düzeyi düzenli takip edilmelidir. Bu hastalarda gerektiğinde doz azaltımı yapılmalı ve ilgili klinik branşlara konsülte edilerek beta-bloker gibi kardiyolojik, bisfosfonat, kalsiyum ve vitamin D gibi iskelet sistemine yönelik tedavilere başlanmalıdır.

TSH supresyon tedavisi yapılan hastalarda bazı psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların da görüldüğü rapor edilmiştir. Jin ve ark. (47), diferansiye tiroid kanserli hastalarda uzun süreli TSH supresyonuna bağlı kelime hatırlamada zorlanma, kısa süreli hafıza bozukluğu, dikkat eksikliği, depresyon şeklinde bulgular belirlemişlerdir. Özellikle düşük risk grubundaki hastalarda subklinik hipertiroidinin bu yan etkileri de düşünülerek optimal TSH hedeflerinin belirlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

Sonuç

DTK'li hastalarda mükemmel yanıt elde edildiğinde TSH'nin normal aralıkta tutulması, yapısal olarak rezidü hastalık varlığında ise TSH'nin suprese edilmesi önerilmektedir. Supresyon miktarı ve süresi hasta bazında değerlendirilmelidir. Hastaların periyodik kontrolleri sırasında TSH baskılanmasının özellikle kardiyolojik ve iskelet sistemi üzerindeki riskleri düşünülerek TSH hedefleri tekrar değerlendirilmelidir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy

variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20:1341-1349.

2. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018;163:48-52.
3. Tuttle RM, Morris LF, Praw B, et al. Thyroid differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 873-890.
4. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2025;35:841-985. Erratum in: *Thyroid*. 2025;35:1350.
5. Giovannella L, Castellana M, Trimboli P. Unstimulated high-sensitive thyroglobulin is a powerful prognostic predictor in patients with thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2019;58:130-137.
6. Yin N, Sherman SI, Pak Y, Litofsky DR, Gianoukakis AG; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The de novo detection of anti-thyroglobulin antibodies and differentiated thyroid cancer Recurrence. *Thyroid*. 2020;30:1490-1495.
7. Burak Z, Tamer F, Gümüş M. The role of thyroglobulin in the management of thyroid cancers. *Nucl Med Semin*. 2021;7:47-54. Turkish.
8. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019;112:14-21.
9. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22:1083-1090.
10. Chung SR, Baek JH, Rho YH, et al. Sonographic diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer and comparison of European and Korean guidelines for stratifying the risk of malignant lymph node. *Korean J Radiol*. 2022;23:1102-1111.
11. Sol B, Bravenboer B, Velkeniers B, Raeymaeckers S, Keyaerts M, Andreescu CE. Undetectable thyroglobulin makes 123I whole-body scan and stimulated thyroglobulin obsolete in follow-up care of differentiated thyroid cancer: a retrospective study. *Thyroid Res*. 2021;14:23.
12. Araz M, Soydal Ç, Özkan E, et al. Role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer and its relationship with demographic-histopathologic risk factors and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography parameters. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021;36:425-432.
13. Wadsley J, Armstrong N, Bassett-Smith V, et al.; British Thyroid Association; British Thyroid Foundation; Butterfly Thyroid Cancer Trust; British Nuclear Medicine Society; Thyroid Cancer Support Group Wales; Institute of Physics and Engineering in Medicine; British Institute of Radiology; Royal College of Radiologists. Patient preparation and radiation protection guidance for adult

- patients undergoing radioiodine treatment for thyroid cancer in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023;35:42-56.
14. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22:926-930.
 15. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2692-2700.
 16. Avram AM, Giovannella L, Greenspan B, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *J Nucl Med*. 2022;63:15N-35N.
 17. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:112-119.
 18. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260:601-605; discussion 605-607.
 19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
 20. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38:68-79.
 21. Chou R, Dana T, Brent GA, et al. Serum thyroglobulin measurement following surgery without radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2022;32:613-639.
 22. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30:1856-1883.
 23. Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, et al. NCCN Guidelines® Insights: thyroid carcinoma, version 1.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23:e250033.
 24. Kim SY, Kim HJ, Kim SM, et al. Thyroid hormone supplementation therapy for differentiated thyroid cancer after lobectomy: 5 years of follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:520.
 25. Xiang Y, Xu Y, Bhandari A, et al. Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res*. 2021;13:6108-6116.
 26. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1167-1169.
 27. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus Statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 2022;11:e210046.
 28. Praw SS, Gigliotti BJ, Tessnow A, Kang H, Margulies DJ. Executive summary of the 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2025;35:1214-1220.
 29. Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:373-378.
 30. Grani G, Ramundo V, Verrienti A, Sponziello M, Durante C. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019;66:43-50.
 31. Stramazzo I, Capriello S, Antonelli A, Fallahi P, Centanni M, Virili C. Seeking optimization of LT4 treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Hormones (Athens)*. 2022;21:537-543.
 32. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine therapy in thyroidectomized patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:626268.
 33. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of L-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92:475-481.
 34. Fallahi P, Ferrari SM, Materazzi G, et al. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients submitted to total thyroidectomy for thyroid cancer (without malabsorption): a prospective study. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2018;3:405-408.
 35. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements-a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:206.
 36. Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference. *Adv Clin Chem*. 2022;109:165-183.
 37. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*. 2017;38:351-378.
 38. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3270-3279.
 39. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:586-592.
 40. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4576-4583.
 41. Gubbi S, Al-Jundi M, Foerster P, et al. The effect of thyrotropin suppression on survival outcomes in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2024;34:674-686.

42. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:303-310.
43. Yu J, Kaur R, Ayeni FE, et al. Cardiovascular outcomes of differentiated thyroid cancer patients on long term TSH suppression: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2023;55:379-387.
44. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150:1250-1257.
45. Kwak D, Ha J, Won Y, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11:e043007.
46. Yang X, Guo N, Gao X, et al. Meta-analysis of TSH suppression therapy and the risk of cardiovascular events after thyroid cancer surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:991876.
47. Jin S, Yang YT, Bao W, et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Endocrine*. 2019;65:327-337.