

YOZGAT BÖLGESİNDE DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ NEDENİYLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KLİNİK VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Clinical and Demographic Characteristics of the Patients Followed due to Differentiated Thyroid Carcinoma in Yozgat Region

Seyhan Karaçavuş¹, Kasım Çağlayan², Sevinç Şahin³, Mesut Sipahi², Ahmet Bal⁴, Ergin Arslan², Selda Seçkin³, Murat Süher⁵

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Yozgat bölgesindeki diferansiye tiroid karsinomlu (DTK) hastaların demografik ve klinik özelliklerini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler: 2011-2014 yılları arasında Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde DTK tanısıyla takip edilen 62'si kadın, 13'ü erkek toplam 75 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların histopatolojik ve klinik özellikleri yaş, cinsiyet, tümör tipi ve metastaz açısından birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 46.3±13.9 olup 16-79 yaş arasında dağılım göstermekteydi. Diferansiye tiroid karsinomunda kadın/erkek oranı 4,8/1 olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı kadın hastalarda 45,2±14,2 iken erkek hastalarda 49.5±5.1 idi. Tümör tipleri içinde % 78,7 ile en yaygın papiller karsinom, ikinci sıklıkta % 13,3 ile papiller karsinom foliküler varyant, üçüncü sıklıkta % 5,3 ile folliküler karsinom tespit edilmiştir. Bununla birlikte uzak metastaz oranı folliküler karsinomda daha fazlaydı.

Sonuç: Tüm DTK'lu hastalar içinde en yaygın görüleni papiller karsinomdu. Kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından tüm kanser tiplerinde daha yüksekti. Papiller veya folliküler tiroid karsinomu ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Uzak metastaz oranı folliküler karsinomda papiller karsinoma göre daha yüksek bulundu.

Anahtar kelimeler: Tiroid kanseri; Demografik analiz; Takip.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determine clinical and demographic characteristics of the patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) in Yozgat region.

Materials and Methods: Seventy five patients, consisted of 62 females and 13 males, followed due to DTC between 2011 and 2014 in Bozok University Research and Practise Hospital were retrospectively evaluated. Their clinical and hystopathological characteristics were compared with each other for age, gender, tumor type and metastasis of the disease.

Results: The mean age of patients was 46.3±13.9 years (range 16-79 years). The ratio of female to male was found 4,7/1 in DTC. The mean age of diagnosis was 45,2±14,2 for females, while 49.5±5.1 for males. Papillary carcinoma was determined as the most common type of tumor with 78,7 % , the second common type was papillary carcinoma follicular variant with 13,3 % , the thirth common type was follicular carcinoma with 5,3 % in all tumor types. However, distant metastasis ratio was more in follicular carcinoma.

Conclusion: Papillary thyroid cancer was most common in all patients with DTC. In all types of DTC female patients were more than males. There was not any statistically significant difference between the mean age of diagnosis for follicular thyroid cancer and for papillary thyroid cancer. Distant metastasis ratio was found to be higher in follicular thyroid cancer than papillary thyroid cancer.

Key words: Differentiated thyroid carcinoma; Demographic analysis; Follow-up.

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yozgat

²Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Yozgat

³Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Yozgat

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Afyon

⁵Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Endokrinoloji Bilim Dalı, Yozgat

Seyhan Karaçavuş, Yrd. Doç. Dr.
Kasım Çağlayan, Doç. Dr.
Sevinç Şahin, Yrd. Doç. Dr.
Mesut Sipahi, Yrd. Doç. Dr.
Ahmet Bal, Yrd. Doç. Dr.
Ergin Arslan, Yrd. Doç. Dr.
Selda Seçkin, Prof. Dr.
Murat Süher, Prof. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Seyhan Karaçavuş,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yozgat
Tel: +90 505 267 82 09
e-mail:
seyhankaracavus@bozok.edu.tr

Geliş tarihi/Received:03.12.2013
Kabul tarihi/Accepted:10.04.2014

Bozok Tıp Derg 2014;4(2):26-30
Bozok Med J 2014;4(2):26-30

GİRİŞ

Endokrin sistemin en sık görülen malign hastalığı Diferansiye Tiroid Karsinomudur (DTK) (1). İnsidansı, tüm dünyada son birkaç dekatta giderek artış göstermekte ve her yıl yaklaşık 7/100.000 kişiye DTK tanısı konmaktadır (2). Diferansiye tiroid karsinomuna kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sık rastlanmakta olup görülme insidansı kadınlarda 9.1/ 100.00 iken erkeklerde 2.9/100.000'dür (3). Tanısal metotlardaki gelişmelerle birlikte insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesi, histopatolojik tanı koydurucu kriterlerdeki gelişmeler ve iyonize radyasyon maruziyetindeki artış bu görülme sıklığının nedenleri olarak gösterilmektedir.

Tiroid bezi, tiroksin ve triiyodotironin sentezleyen folliküler hücreler, kalsitonin sekrete eden parafoliküler hücreler, bağ dokusu hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerinden oluşur. Tiroid kanserlerinin büyük bir çoğunluğunu oluşturan DTK (papiller ve folliküler karsinomlar) ve anaplastik karsinoma folliküler hücrelerden gelişir (4). Diferansiye tiroid karsinomu genel olarak iyi prognozlu ve tedavi edilebilir bir hastalık olmakla birlikte yıllar içinde nüks, yakın ve uzak metastazlar gösterebilmektedir.

Bu çalışmada amacımız, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran DTK tanısı konmuş, radyoaktif iyot-131 (RAI) ile ablasyon tedavisi almış veya takipteki hastaları retrospektif olarak inceleyerek hastaların klinik ve demografik özelliklerini ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak yapılan bu araştırmaya Ocak 2011-Mayıs 2014 yılları arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda takip edilen, RAI tedavisi alan DTK'lı hastalar dahil edilmiştir. Araştırmamızda veri elde etme aşamasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nükleer Tıp, İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Patoloji Anabilim Dalları, arşivlerindeki hasta dosyalarından faydalanılmıştır. Hastalar tanı anındaki yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırılmışlardır. Patoloji raporlarından elde edilen bilgiler doğrultusunda tümör tipi ve alt tipine göre papiller karsinom klasik tip, papiller karsinom folliküler tip, folliküler karsinom ve Hürthle hücreli karsinom ola-

rak sınıflandırılmışlardır. Ayrıca damar invazyonu, lenf nodu metastazı, tek veya her iki lobda oluşu, tek veya çok odaklı oluşu ve tümör çapı gibi ulaşılabilen patolojik veriler de sunulmuştur.

Takipte nüks, lokal veya uzak metastaz varlığını ekarte etmek amacıyla Tiroglobulin (Tg) ve Anti-Tiroglobulin (Anti-Tg) değerleri, ultrasonografi (USG), tanısal I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi (I-131 TVT), tiroid sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgular dikkate alınmıştır.

Elde edilen tüm verilerin SPSS 18.0 Software programı ile istatistiksel analizi yapılmıştır. Tümör tipi ve cinsiyet karşılaştırması gibi kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için ki-kare testi, iki grup ortalamalarını karşılaştırmak için Student-t test ve çoklu grup karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

SONUÇLAR

İncelenen tüm grup içinde kadın hasta sayısı 62 (% 82,7) ve erkek hasta sayısı 13 (%17,3) olarak bulunmuştur. Hastaların tanı yaşları 16-79 yaş arasında dağılım göstermektedir. Ortalama tanı yaşı $46,5 \pm 13,9$ olup kadın hastalarda $45,2 \pm 13,2$; erkek hastalarda $49,5 \pm 5,1$ olarak tespit edilmiştir. Diferansiye tiroid kanseri tanısı alan hastalar tümör tiplerine göre gruplandırıldığında tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,692$). Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

| Yaş | Kadın (n,%) | Erkek (n,%) | Toplam (n) |
|---------------|------------------|-----------------|------------|
| 0-20 | 2 (100) | 0 (0) | 2 |
| 21-44 | 25 (89,3) | 3 (10,7) | 28 |
| ≥45 | 37 (82,2) | 8 (17,8) | 45 |
| Toplam | 62 (82,7) | 13(17,3) | 75 |

Hastalarımızda % 78,7 ile en yüksek oranda papiller karsinom klasik tip, 2. sıklıkta % 13,3 ile papiller karsinom folliküler varyant, 3. sıklıkta % 5,3 ile folliküler karsinom, 4. sıklıkta % 2,7 ile Hürthle hücreli karsinom tespit edilmiştir. Bu hastaların 33'ü (% 44) hastanemizde tanı almış; 42'si (% 56) daha önceden tiroid kanseri tanısı ve

tedavisi almış olup halen kliniğimizde takip edilmektedir. Toplam hasta grubunda tiroid kanseri görülme oranı kadın hastalarda % 82,7; erkek hastalarda ise % 17,3 olarak gözlenmiştir (K/E=4,8/1). Kanser türlerine göre cinsiyet dağılımı Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Tümör tipleri ve cinsiyete göre hastaların dağılımı.

| Tümör tipi | Kadın (n,%) | Erkek (n,%) | Toplam (n,%) |
|----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Papiller karsinom klasik tip | 49 (83,1) | 10 (16,9) | 59 (78,7) |
| Papiller karsinom folliküler tip | 8 (76,9) | 2 (23,1) | 10 (13,3) |
| Foliküler karsinom | 3 (75) | 1 (25) | 4 (5,3) |
| Hurthle hücreli karsinom | 2 (100) | 0 (0) | 2 (2,7) |
| Toplam | 62 (82,7) | 13 (17,3) | 75 |

Lenf nodu metastazı 16 hastada (% 21,6), vasküler invazyon (+)'liği 18 (% 24,3) hastada, kapsül invazyonu 12 (% 16,2) hastada saptanmıştır. Tek odakta tümör olan hasta sayısı 35 (% 47,3), multipl odakta tümör tespit edilen hasta sayısı 25 (% 33,3) olarak belirlenmiştir. Onbeş hastada ayrıntılı patolojik bilgiye ulaşılamamıştır. Ortalama tümör çapı papiller karsinomda $1,1 \pm 0,6$ cm (mikrokarsinomlu hastalarda $0,4 \pm 0,2$ cm; papiller karsinom klasik tipte $1,5 \pm 0,5$ cm); papiller karsinom folliküler varyantta $1,6 \pm 1,3$ cm; folliküler karsinomda $2,4 \pm 1,1$ cm ve Hürthle hücreli karsinomda $1,5 \pm 0,2$ cm olarak gözlenmiştir. Hastanemizde DTK'lı hastalara

I-131 RAI tedavisi vermek için yeterli koşullar bulunmamaktadır. Sunulan veriler hastanemizde tanı alıp dış merkezde tedavi aldıktan sonra kliniğimizde takip edilen veya daha önceden tanı ve tedavi alıp da şu an kliniğimizde takip edilen hastalara aittir. Tanı sırasında ve takiplerde Tg değeri yüksekliği nedeniyle incelenen hastalarımızın 16'sında bölgesel lenf nodu metastazı (% 21,6); beşinde I-131 TVT ve akciğer tomografisi ile tespit edilen akciğer metastazı, ikisinde sintigrafi ve tomografi ile gözlenebilen kemik metastazı (uzak metastaz oranı % 9,5) görülmüştür. Tablo 3'te hastaların tümör tiplerine göre metastaz sayıları görülmektedir.

Tablo 3. Hastaların tümör tiplerine göre metastaz durumları

| Tümör tipi | Yok (n, %) | Bölgesel (n, %) | Uzak (n, %) | Toplam (n, %) |
|----------------------------------|------------------|--------------------|----------------|------------------|
| Papiller karsinom klasik tip | 42 (71,2) | 13 (22,1) | 4 (6,7) | 59 (79,7) |
| Papiller karsinom folliküler tip | 7 (70) | 2 (20) | 1 (10) | 10 (13,3) |
| Foliküler karsinom | 1 (25) | 1 (25) | 2 (50) | 4 (5,3) |
| Hurthle hücreli karsinom | 1 (50) | 1 (50) | - | 2 (2,7) |
| Toplam | 51 (68,9) | 17 (22,7) | 7 (9,3) | 75 |

Hastalara verilen RAI dozu incelendiğinde ortalama 125 mCi olduğu görülmüştür. Papiller mikrokarsinomlu, 45 yaşın altında ve histopatolojik olarak lenfovasküler invazyon göstermeyen düşük riskli 15 hastamız I-131 RAI tedavisi verilmeden takip edilmektedir. En düşük verilen tedavi dozu 1110 MBq (30 mCi), en yüksek verilen doz ise akciğer ve kemik metastazları tespit edilmesi nedeniyle kümülatif olarak üç defada verilen 20350 MBq (550 mCi)'dir. Tedavi sonrası kliniğimizde halen takipte olan hastaların ortalama takip yılı 4,6 yıl (1-11 yıl) olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Tiroid kanseri tanısı için hastanemizde, genellikle ultrasonografide tespit edilen malignite şüphesi olan nodüllerden öncelikle ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmaktadır. Sonucu malignite veya malignite şüphesi ile gelen hastalar cerrahiye yönlendirilmektedir. Cerrahi yöntem olarak; nüks oranını düşürmek, teşhis ve tedavi amacıyla I-131 RAI kullanımını sağlamak ve izlemde duyarlı bir belirteç olan Tg, Anti-Tg değerlerinden yararlanabilmek için bilateral total tiroidektomi operasyonu tercih edilmektedir. Bizim hastalarımızın da bir kısmı daha önceden dış merkezde yapılmış olmakla birlikte 65'ine (% 86,7) bilateral total tiroidektomi (14 hastada beraberinde santral/ boyun diseksiyonu), 9'una (% 12) bilateral subtotal tiroidektomi, birine (% 1,3) sağ lobektomi (daha sonra tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu olan) yapılmıştır. Halen kliniğimizde I-131 RAI tedavisi verilemiyor olmakla birlikte hastanemizde tanı ve tedavi almış hastaların takipleri başarıyla yapılmaktadır.

Literatürde DTK'nin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (5, 6). Bu oran papiller ve folliküler karsinom için de benzerdir. Bizim çalışmamızda literatürde bildirilenlere yakın olmak üzere tüm diferansiye tiroid karsinomu tipleri için bu oran 4,8/1 olarak bulunmuştur. Diferansiye tiroid karsinomunun gerek papiller gerekse folliküler tipinin kadın hastalarda erkek hastalara göre 2 ile 4 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (5). Çalışmamızda da tüm tümör tiplerinde kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından 3-5 kat yüksek olarak saptanmıştır.

Her yaşta görülebilmekle birlikte DTK'nın medyan tanı yaşı kadın hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir (4). Burgess ve ark.'nın yaptıkları çalışmada medyan tanı yaşı kadın hastalarda 41, erkek hastalarda 46 olarak bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda hastalarımızın ortalama tanı yaşı literatür ile uyumlu olarak 46,5±13,9 bulunmuştur. Kadın hastalarda ortalama tanı yaşı 45,2±13,2 iken erkek hastalarda 49,5±5,1 olarak tespit edilmiştir. Literatürde papiller tiroid karsinomunun tanı yaşı 40-44, folliküler tiroid karsinomunun görülme yaşı ise 45-60 olarak bildirilmiştir (7-9). Leung ve ark. 1108 kişiyi kapsayan çalışmalarında 14 tall cell varyant papiller tiroid karsinomuna rastlamışlardır (10).

Bu 14 hastanın ortalama tanı yaşını genel tiroid karsinomu tanı yaşından biraz daha ileri olmak üzere 53,7 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise Elboğa ve ark.'nın çalışmalarına benzer şekilde hastalarımızın papiller veya folliküler histolojik tipte tiroid karsinomu olmaları ile tanı yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (11). Diferansiye tiroid karsinomu tipleri arasında papiller karsinom görülme oranı % 85, folliküler karsinom oranı % 15 bulunmuştur (7). Burgess ve ark. tüm tiroid kanseri tiplerini dahil ederek yaptıkları geniş ölçekli çalışmada, yeni tanı konan 9053 tiroid kanseri vakası içinde papiller tiroid karsinomu % 65,8, folliküler tiroid karsinomu % 17,8, meduller tiroid karsinomu % 4,6, anaplastik tiroid karsinomu % 1,3 ve diğer tiroid karsinomları % 10,6 oranında saptanmışlardır (6). Merhy ve ark. 2001 yılında DTK vakalarında yaptıkları çalışmada ise papiller karsinom oranını % 82, folliküler karsinom oranını % 11, Hürthle hücreli karsinom oranını ise % 7 olarak tespit etmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda % 78,7 ile en yüksek oranda papiller karsinom klasik tip, 2. sıklıkta % 13,3 ile papiller karsinom folliküler varyant, 3. sıklıkta % 5,3 ile folliküler karsinom, 4. sıklıkta % 2,7 ile Hürthle hücreli karsinom tespit edilmiştir.

Diferansiye tiroid karsinomları genellikle iyi seyirlidir. Ancak riskli hastalarda uzak metastazlara % 5-23 oranında rastlanmıştır (12-14). Bizim çalışmamızda bu oran % 9,5 olarak gözlenmiştir.

Foliküler tip karsinomlu hastalardaki uzak metastaz oranının (% 23,1), papiller karsinoma (% 15,4) göre daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. Bu bulgular da literatür ile uyum göstermektedir. Diferansiye tiroid karsinomunda kullanılan standartlaşmış tedavi yaklaşımları tiroidektomi, I-131 RAI tedavisi ve levotiroksin ile süpresyon tedavisidir.

Ampirik sabit doz uygulamasına göre ablasyon tedavisinde 30-100 mCi, lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda 150-200 mCi, lenf nodu metastazlarında 100-175 mCi, uzak metastazlarda 200 mCi, milier – mikro nodüler akciğer metastazlarında 150 mCi verilmesi uygun bulunmuştur (15). Hasta grubumuzda düşük riskli papiller mikrokarsinomlu hastalar hariç diğer hastalarımıza bu protokol uygulanmaktadır. Bir hastamızda uzak metastazları bulunması nedeniyle ve muhtemelen gelişen dediferansiyondan dolayı takrarlayan RAI tedavileri uygulanmıştır.

Sonuç olarak, çalışma grubumuzda DTK'na, kadınlarda daha sık oranda rastlandığı saptanmıştır. Tanı yaşı açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında ve tümör tipleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Foliküler tipte karsinomda uzak metastaz olasılığının papiller karsinoma göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. İyi prognozlu bir kanser türü olan DTK, risk faktörleri de göz önünde bulundurularak yeterli şekilde tedavi edilmeli ve hastalar yakın takipte olmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):19-29.
2. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 1502-19.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
4. Starnes HF, Brooks DC, Pinkus GS, Brooks JR. Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer*. 1985;55(6):1376-81.
5. Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, Chertow BS. Increasing

incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid*. 2001;11(11):1063-9.

6. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982-1997). *Thyroid*. 2002;12(2):141-9.
7. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features-part 1. *Cancer Control*. 2000;7(3):276-87.
8. Kumar V. Diseases of the endocrine system. In: Kumar V, Cotran R, Robbins SL., *Basic Pathology*, 5th edition, WB Saunders: Philadelphia, Pennsylvania. 1992. p. 643-80.
9. Franssila KO, Ackerman LV, Brown CL, Hedinger CE. Follicular carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 1985;2(2):101-22.
10. Leung AK, Chow SM, Law SC. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118(1):32-8.
11. Elboğa U, Doğan N, Kalender E, Çelen YZ, Yılmaz M, Demir HD, et al. Demographical analysis of the patients received radioiodine therapy for the differentiated thyroid carcinoma in our clinic. *Gaziantep Med J*. 2012; 18(1): 27-30.
12. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996(2);37:598-605.
13. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, et al. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56(1):377-82.
14. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(1):87-93.
15. Sawka AM, Brierley JD, Ezzat S, Goldstein DP. Managing newly diagnosed thyroid cancer. *CMAJ*. 2014;186(4):269-75.