

سرطان الغدة الدرقية الجريبي في البلدان النامية: دراسة 10 سنوات (دراسة استرجاعية).

د. علي علوش*

(تاريخ الإيداع 2 / 5 / 2022. قبل للنشر في 2 / 6 / 2022)

□ ملخص □

مقدمة: سرطان الغدة الدرقية هو أكثر أورام الغدد الصم شيوعاً، يمثل سرطان الغدة الدرقية الجريبي FTC نسبة (5-10%) من جميع سرطانات الغدة الدرقية. غالباً ما يعاني المرضى المصابون بـ FTC من أعراض أكثر تقدماً مع وجود النقائل البعيدة بسبب ميلهم إلى غزو الأوعية الدموية وذلك بسبب تأخر التشخيص. يتم علاج FTC بشكل أساسي بالجراحة بينما العلاج باليود المشع (RAI) هو العلاج المساعد الرئيسي وفقاً لإرشادات جمعية الغدة الدرقية الأمريكية.

المواد والطرائق: هذه دراسة استرجاعية لمرضى FTC الذين تتراوح أعمارهم بين 18 عام أو أكثر أجريت في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سورية من 1 يناير 2010 إلى 31 ديسمبر 2019.

النتائج: تم تصنيف ما مجموعه 404 مريضاً مصاباً بسرطان الغدة الدرقية، من بينهم 40 (10.1%) كانت حالات FTC. بشكل عام، كان 50% من المرضى في الفئة العمرية من 41-60 عاماً، وكانت نسبة الإناث إلى الذكور 1:5. 1. راجع غالبية المرضى (60%) بانتاج في الرقبة، مع نقائل في العظام والرئة في 20% وأعراض انضغاطية في 20% أخرى. بإجراء اختبار الرشف بالإبرة الدقيقة (FNAC)، كان لدى 50% عقيدات من الدرجة-III IV من تصنيف Bethesda بينما كان لدى 10% درجة Bethesda II. بشكل عام، خضع 50% من إجمالي الحالات لاستئصال غدة درقية تام بينما خضع 50% لعملية استئصال الفص متبوعاً باستئصال الغدة الدرقية التام. التشريح المرضي، كان لدى 23 مريض FTC (57.5%) غزو طفيف بينما كان لدى 17 (42.5%) غزو على نطاق واسع. بالنسبة للتشيع باليود تلقى ما مجموعه 17 (42.5%) مريضاً RAI 30-100 mCi بينما تلقى 10 (25%) أكثر من 100 mCi (ميلي كوري).

المناقشة: يمكن أن يظهر FTC مع كل من الأعراض الموضعية أو النقيلية. يجب الأخذ بعين الاعتبار البدء غير النموذجي لنقائل FTC، وتشخيصه وتديره مبكراً للحد من المراضة والوفيات. الأمواج فوق الصوتية هي أفضل وسيلة تشخيصية يتبعها FNAC. الجراحة هي حجر الأساس للعلاج ويجب أن يتبعها اليود المشع في حالات محدّدة. وبالتالي، فإن فهم اتجاه FTC والتخطيط المناسب واستخدام الموارد سيساعد البلدان النامية في التعامل الفعال مع FTC.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدة الدرقية، سرطان الغدة الدرقية الجريبي، البلدان النامية، التظاهرات السريرية، خيارات العلاج.

* استاذ مساعد - كلية الطب البشري - جامعة تشرين a.alloush@yahoo.com

Follicular thyroid cancer in developing countries: a 10-year study(a retrospective study) .

Dr. Ali Alloush*

(Received 2 / 5 / 2022. Accepted 2 / 6 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: The most common endocrine tumor is thyroid cancer. Follicular thyroid carcinoma (FTC) accounts for 5-10% of all thyroid cancers. Patients with FTC frequently present with more advanced diseases and a high occurrence of distant metastases because of the propensity of vascular invasion. FTC is mainly treated with surgery while radioactive iodine (RAI) therapy is the main adjuvant therapy according to the American Thyroid Association guidelines.

Methodology: This was a retrospective observational study of FTC patients aged 18 and above conducted at Al-Assad University Hospital, and Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria from 1 January 2010 to 31 December 2019.

Results: A total of 404 patients with thyroid carcinoma were sorted, of which 40 (10.1%) were FTC cases. Overall, 50% of the patients were in the age group of 41-60 years, and the female-to-male ratio was 1.5:1. The majority of patients (60%) presented with neck swelling, followed by bone and lung metastasis in 20% and compressive symptoms in another 20%. On fine needle aspiration cytology (FNAC), 50% had Bethesda category III-IV nodules while 10% had Bethesda category II. Overall, 50% had a total thyroidectomy while 50% had a lobectomy followed by a completion thyroidectomy. On histopathology, 23 (57.5%) patients had minimally invasive FTC while 17 (42.5%) had widely invasive FTC. A total of 17 (42.5%) patients had received RAI 30- 100 mCi while 10 (25%) received more than 100 mCi.

Conclusions: FTC can present with both local or metastatic symptoms. The atypical presentation of metastatic FTC should be considered, diagnosed, and managed early to limit mortality and morbidity. Ultrasound is the best diagnostic investigation of choice followed by FNAC. Surgery is the mainstay of treatment and should be followed by RAI in select cases. Thus, understanding the trend of FTC and proper planning and utilization of the resources will help developing countries in effectively treating the FTC.

Keywords: thyroid carcinoma, follicular thyroid carcinoma , clinical characteristics, treatment choices, developing country.

* Associate professor, Faculty of Medicine- Tishreen University. a.alloush@yahoo.com

مقدمة:

إن أكثر أورام الغدد الصم شيوعاً هو سرطان الغدة الدرقية، الذي يزداد معدل حدوثه عاماً بعد عام. من المتوقع أن يصبح سرطان الغدة الدرقية رابع أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الولايات المتحدة بحلول عام 2030. ويتراوح معدل الإصابة السنوي بسرطان الغدة الدرقية في أجزاء مختلفة من العالم من 0.5 إلى 10 حالات لكل 100000 نسمة [1]. في سورية، فهي تشكل 1.2% من جميع أنواع السرطان [2]. يشار إلى كل من سرطان الغدة الدرقية الحليمي والسرطان الجريبي بسرطان الغدة الدرقية المتميز [3]. يمثل سرطان الغدة الدرقية الجريبي FTC (5-10%) من جميع سرطانات الغدة الدرقية [4,5]. غزو المحفظة الدرقية والأوعية الدموية هو السمة الفريدة التي تميز السرطان الجريبي عن الأورام الغدية الجريبية. وفقاً لإرشادات جمعية الغدة الدرقية الأمريكية (ATA) لعام 2015، تم تصنيف FTC إلى أورام قليلة الغزو وأورام عدوانية بناءً على نسبة غزو الأوعية الدموية والمحفظة [6]. المرضى الذين يعانون من FTC غالباً ما يعانون من أعراض سريرية متقدمة المرحلة ونسبة أعلى من النقائل البعيدة بسبب الميل لغزو الأوعية الدموية [7,8].

على الرغم من وجود العديد من الدراسات المتعلقة بالتشخيص والعلاج والسمات السريرية للمرضى المصابين بسرطان الغدة الدرقية الحليمي، إلا أن العدد قليل بالنسبة لمرضى FTC في جميع أنحاء العالم. لا توجد دراسة كبيرة تتناول خصائص FTC تحديداً في سورية. لذلك، تهدف الدراسة الحالية إلى تحديد الصفات السريرية والشعاعية والإحصائيات السكانية لـ FTC. في العديد من البلدان النامية بما في ذلك سورية، فإن الوسائل الجراحية والعلاج باليود المشع (RAI) تعاني من نقص ملاحظ، وبالتالي فإن الإحاطة الكاملة للـ FTC قد يساعد البلدان النامية على التخطيط واستخدام الموارد بشكل أكثر فعالية [9].

المواد والطرائق:

هذه الدراسة رصدية استرجاعية من 1 يناير 2010 إلى 31 ديسمبر 2019، أجريت في مستشفى الأسد الجامعي ومستشفى تشرين الجامعي، اللاذقية، سورية. تم الحصول على الموافقة من لجنة المراجعة الأخلاقية، وتم طلب خدمات المعلومات لتقديم قائمة بجميع المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان الغدة الدرقية خلال فترة الدراسة. تم الحصول على بيانات جميع المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 18 عاماً أو أكثر والذين تم قبولهم بتشخيص سرطان الغدة الدرقية، وتم تضمين مرضى الـ FTC (حسب نتيجة التشريح المرضي) في الدراسة. كان هناك ما مجموعه 404 مرضى مصابين بسرطان الغدة الدرقية، استوفى 40 (10.1%) منهم معايير الاشتمال الخاصة بنا. تم الحصول على جميع البيانات من قاعدة بيانات المستشفى الناشئة من السجلات الطبية المؤرشفة ومراجعة الملفات. تمت مراجعة وتحليل العمر والجنس والعلامات والأعراض السريرية ومستوى التيرولوجولين الدرقي في فترة دخول الاستشفاء الأولي. كما توبعت موجودات الأمواج فوق الصوتية، والرشف بالإبرة الدقيقة (FNAC) (وفقاً لتصنيف Bethesda)، ونوع الجراحة، وموجودات التشريح المرضي جنباً إلى جنب مع جرعة اليود المشع (إذا أعطيت).

وفقاً لتصنيف Bethesda، تم تقسيم FNAC إلى الفئة II-I لآفات غير المرضية والحيدة والفئة III, IV للانمطية غير المحددة الأهمية أو الآفة الجريبية ذات الأهمية غير المحددة والتتشوات الجريبية أو المشكوك أنها أورام جريبية. نظراً لأنه يتم تشخيص السرطان الجريبي بشكل مؤكد فقط عن طريق التشريح المرضي، لم يتم تضمين فئة Bethesda VI, V في دراستنا. تشمل السمات النسيجية المرضية نوع FTC، الحجم، وغزو المحفظة، والغزو

الوعائي للمفاوي ، بما في ذلك إصابة العقد للمفاوية. تم تسجيل اللجنة الأمريكية المشتركة لمراحل السرطان المعتمدة في حالاتها. تم استخدام الإصدار 14.0 (TX، College Station،StataCorp.) لتحليل البيانات.

النتائج:

الجدول (1) يوضح الخصائص العامة لمجتمع الدراسة. غالبية مرضانا (67.5%) كانوا فوق سن 40، 50% كانوا في الفئة العمرية 41-60 سنة. كانت نسبة الإناث إلى الذكور 1.5:1.

Variable	n = 40 (%)
Age (in years)	
18-40	13 (32.5)
41-60	20 (50.0)
61-80	7 (17.5)
Gender	
Male	16 (40.0)
Female	24 (60.0)

(جدول رقم 1)

الجدول (2) يوضح الأعراض السريرية التي راجع المرضى بشأنها، غالبية المرضى (60%) راجعوا بانتباج رقبتي متبوعاً بأعراض انضغاطية ونقائل، أشيع مكان للنقائل كان العظم بنسبة 87.5% ثم الرئة بنسبة 12.5%. النقائل كانت أكثر شيوعاً في الذكور مقارنة بالإناث (31.5% مقابل 12.5%).

Symptoms on presentation	n = 40 (%)
Neck swelling	24 (60.0)
Compressive symptoms	8 (20.0)
Metastasis	8 (20.0)
Preoperative thyroglobulin done	6 out of 8 metastatic patients (75)

(جدول رقم 2)

الجدول (3) يوضح موجودات الـ FNA حيث غالبية المرضى (50%) كانوا من الدرجة الثالثة والرابعة حسب تصنيف Bethesda بينما 10% فقط كانوا من الدرجة الثانية.

Fine needle aspiration cytology	n = 40 (%)
Bethesda category II	4 (10.0)
Bethesda category III-IV	20 (50.0)
Not available (initial presentation as metastasis or compressive symptoms)	16 (40.0)

(جدول رقم 3)

الجدول (4) يوضح نوع الإجراء الجراحي حيث نصف المرضى خضعوا لاستئصال درق تام والبقية استئصال فص درقي متبوع باستئصال درقي تام، تجريف العنق أجري في 10 مرضى من أصل سبعة مرضى كان لديهم نقائل عقدية.

Type of initial thyroid surgery (thyroidectomy)	n = 40 (%)
Lobectomy followed by completion thyroidectomy	20 (50.0)
Total thyroidectomy	20 (50.0)
Lymph node dissection	
No	30 (75.0)
Yes	10 (25.0)

(جدول رقم 4)

الجدول (5) يوضح الصفات النسيجية المرضية لسرطان الدرق الجريبي وكما هو واضح النمط المسيطر كان النمط الأقل غزواً (57.5%).

Histopathological features	n = 40 (%)
Type	
Minimally invasive	23 (57.5)
Widely invasive	17 (42.5)
Size	
0-2 cm	4 (10.0)
2.1-4 cm	11 (27.5)
>4 cm	19 (47.5)
Not available	6 (15.0)
Capsular invasion	
No	1 (5)
Yes	39 (95)
Lymphovascular invasion	
No	8 (20.0)
Yes	26 (65.0)
Not available	6 (15.0)
Regional lymph node involvement	
No	3 (7.5)
Yes	7 (17.5)
No lymph node dissection done	30 (75.0)

(جدول رقم 5)

الجدول (6) يوضح العلاقة بين التصنيف السريري وجرعة اليود المشع، بشكل عام 65% من المرضى كانوا ضمن المرحلة I و 42.5% من المرضى تلقوا جرعة اليود المشع 30-100 ميلي كوري.

	n = 40 (%)
Clinical staging	
Stage 1	26 (65.0)
Stage 2	10 (25.0)
Stage 4	4 (10.0)
Radioactive iodine	
Not given	3 (7.5)
30-100 mCi	17 (42.5)
>100 mCi	10 (25.0)
Not available	10 (25.0)

(جدول رقم 6)

المناقشة:

في دراستنا، 10.1% من المرضى لديهم FTC من بين جميع مرضى سرطان الغدة الدرقية بشكل مشابه لدراسات من الولايات المتحدة، حيث 9% من سرطانات الغدة الدرقية كانت سرطانات جريبية بين عامي 1973 و 2002 [10]. بشكل عام، كان 50% من المرضى في دراستنا في الفئة العمرية من 41-60 عامًا. [11] Sarfraz et al. أبلغ أيضًا عن انتشار سرطان الغدة الدرقية في العقد الثالث والرابع والخامس من العمر. كان FTC شائعًا بين الإناث مع نسبة إلى الذكور 1.5:1 في دراستنا، والتي تدعمها دراسات سابقة [12، 13]. راجع ما مجموعه 24 (60%) من المرضى بشكوى انتباج في الرقبة، على غرار الدراسة التي أجراها [14] Zuberi et al. دراسة من الرياض، المملكة العربية السعودية بلغت عن نتائج مماثلة لكتلة / سلعة درقية باعتباره العرض الأكثر شيوعًا في مرضى سرطان الغدة الدرقية الذي أبلغ عنه ثلاثة أرباع مرضاهم [15].

في دراستنا، أظهر ثمانية مرضى (20%) أعراض انضغاطية ونقائل. في دراسة أجراها Zuberi وآخرون، كان 23% من مرضى FTC لديهم نقائل [14]. دراسات ميزوكامي وآخرون، وكوباد وآخرون. ذكرت أن العرض الأولي لـ FTC قد يكون مرضًا نقيليًا [16، 17]. يمكن تفسير النسبة العالية من الحالات المصابة بالنقائل المثبتة بالتشخيص النسيجي بحقيقة أن FTC لها ميل شديد لغزو الأوعية الدموية، والتي تعتبر ميزة تشخيصية رئيسية. كان المرضى الذين يعانون من نقائل في دراستنا تتراوح أعمارهم بين 40 و 60 عامًا، باستثناء اثنين كانا أقل من 40 عامًا. تتوافق هذه النتيجة مع دراسة سابقة أظهرت أن زيادة العمر وغزو الأوعية الدموية مرتبطان بوجود النقائل [18]. في دراستنا، سبعة من أصل ثمانية مرضى لديهم نقائل كان لديهم FTC غازيًا على نطاق واسع. كان لدى مجموعة المرضى الذين يعانون من FTC الغازية على نطاق واسع نسبة أعلى من غزو العقد اللمفاوية والنقائل البعيدة في دراسات أخرى أيضًا [19، 20]. تم اختبار مستوى التيرولوجبولين قبل الجراحة في ست من أصل ثمانية حالات نقيلية (75%) حيث كان مرتفعًا.

يؤكد هذا على أهمية فحص مستوى التيرولوجبولين في الحالات المرضية غير النمطية (آلام العظام والكسور) للمرضى الذين يعانون من تورم في الرقبة للمساعدة في تحديد المصدر الأساسي للورم [21]. لم يتم توثيق الموجودات الشعاعية

لعقيدات الغدة الدرقية باتباع نمط موحد، حيث يجب تضمين الصفات المشبوهة في التصوير بالأشعة فوق الصوتية. تم إجراء الفحص الإشعاعي لمرضاينا في مشفانا وخارجة. يجب معالجة هذا النقص في البلدان النامية من خلال اعتماد نمط موحد لتوثيق عقيدات الغدة الدرقية. في معظم الحالات، تم ذكر حجم عقيدة الغدة الدرقية فقط دون مزيد من التفاصيل حول الصدى الصوتي، التكلس، والحدود غير المنتظمة، والتي يمكن أن تساعد في تصنيف المرضى على أنهم منخفضو، ومتوسطو، وعاليو الخطورة بناءً على الصفات الصدىية للعقيدات الدرقية [6].

في FNAC، كان لدى 50 % (20 مريضاً) درجة Bethesda من الثالثة إلى الرابعة بينما كان لدى 10 % (أربعة مرضى) الدرجة الثانية. وفقاً لإرشادات ATA لعام 2015، يجب أن تخضع جميع الدرجات الثالثة والرابعة لعملية جراحية ويجب مراقبة الدرجة الثانية [6]. في دراستنا، تم اتباع إرشادات ATA. بين مرضى Bethesda II، ظهرت ثلاثة حالات لأعراض انضغاطية في حين أصيب أحدهم بنقائل في وقت لاحق، وتم إجراء استئصال الغدة الدرقية.

يتم علاج سرطانات الغدة الدرقية بالجراحة في حين أن العلاج باليود المشع هو العلاج المساعد الرئيسي وفقاً لإرشادات ATA [6]. تم اتباع نفس خطة العلاج في مرضانا. تم إجراء تجريف العقدة اللمفاوية في العنق في 10 مرضى، من بينهم سبعة مرضى بنقائل عقدية حسب التشريح المرضي. كانت إصابة العقد اللمفاوية متماثلة تقريباً عند الذكور والإناث (18.75% مقابل 19.0%). ويت وآخرون [22] اقترحوا أنه على الرغم من أن النقائل العقدية غير شائعة في FTC، إلا أنه قد يكون مؤشراً على سوء الإنذار عند وجوده. بناءً على هذه النتائج، نقترح إجراء التجريف العقدي في FTC فقط عندما يكون هناك اشتباه بالنقائل العقدية قبل الجراحة أو أثناء العملية.

نسيجياً، 23 (57.5 %) من المرضى كان لديهم غزو طفيف FTC بينما كان 17 (42.5 %) لديهم FTC غاز بشكل واسع. في دراسات أخرى، كانت غالبية الأورام أيضاً قليلة الغزو [24,23]. كان غزو المحفظة موجوداً في 39 مريضاً (95%)، مريض واحد لم يكن لديه غزو محفظة ولكن كان هناك غزو للأوعية الدموية. من بين 17 مريضاً يعانون من FTC غاز بشكل واسع، كان خمسة في الفئة العمرية من 18 إلى 40 عاماً و 12 في الفئة العمرية من 41 إلى 60 عاماً. في دراستنا، 11 من بين 17 مريضاً مصابين بـ FTC الغازية على نطاق واسع كان حجم الورم لديهم أكثر من 4 سم.

بالإضافة إلى ذلك، كان 13 من أصل 17 مريضاً مصاباً بغزو الأوعية اللمفاوية بشكل واسع. لم يتم العثور على سجل الغزو الوعائي اللمفاوي في أربعة من أصل 17 مريضاً من مرضى FTC الغازية حيث ظهر مريض واحد بأعراض انضغاطية وثلاثة خضعوا لعملية جراحية في الخارج ثم تمت متابعتهم في مشفانا. كان سبعة من 17 مريضاً من مرضى FTC واسعي الغزو لديهم نقائل بعيدة كعرض أولي في دراستنا.

لم يعاني مريض واحد من غزو المحفظة وصُنّف على أنه سرطان الغدة الدرقية الغازي على نطاق واسع بناءً على غزو الأوعية الدموية على نطاق واسع. من بين مرضى FTC العدوانية، تلقى تسعة مرضى التشعيع بأكثر من 100 mCi، وخمسة تلقوا 100 mCi، ونُصح مريض واحد بجرعة عالية من RAI لكن العائلة اختارت إعطاء 30 mCi فقط، تعذر العثور على سجل RAI لمرضى. هذه النتائج مشابهة للدراسة التي أجراها Chow وآخرون، الذين أفادوا أن أكثر من 80% من المرضى خضعوا للعلاج باليود المشع بعد الجراحة [25]. كانت الجرعة القصوى من اليود المشع الذي تم تلقيه 700 ميلي كوري في مريض مصاب بنقائل عظمية والذي يساوي تقريباً الجرعة القصوى من اليود المشع في دراسة أخرى أجراها [26]. Durante et al.

من بين 23 مريضاً FTC قليل العدوانية، كان ثمانية منهم في الفئة العمرية 18-40 سنة، وثمانية في الفئة العمرية 41-60 سنة، وسبعة في الفئة العمرية 61-80 سنة. في دراستنا، كان 13 من 23 مريضاً FTC قليل العدوانية مصاباً بغزو الأوعية اللمفاوية، ولم يكن لدى ثمانية مرضى غزو وعائي لمفاوي، ولم يكن السجل لمرضى متاحاً حيث تم إجراء استئصال الفص خارج مشفانا وتم قبول المرضى لاستئصال استئصال الغدة الدرقية. أظهر التشريح المرضي بعد الانتهاء من استئصال الغدة الدرقية نسيج درقي سليم. واحدة من 23 حالة FTC قليلة الغزو كان لديها نقائل بعيدة كعلامة أولية، كان هذا المريض يبلغ من العمر 72 عاماً [27]. من بين مرضى FTC قليل الغزو، تلقى خمسة منهم RAI 30 mCi، وتلقى ثلاثة 100 mCi، وتلقى اثنان 150 mCi. أولئك الذين تلقوا أكثر من 100 mCi كانوا في الفئة العمرية لأكثر من 45 عاماً، وكان حجم الورم كبيراً، وظهرت النقائل بالإضافة إلى وجود غزو الأوعية اللمفاوية. تلقى مريضان RAI 30 mCi مرتين وتلقى مريض واحد 15 mCi RAI بدلاً من 30 mCi. ثلاثة مرضى لم يتلقوا اليود المشع بسبب انخفاض مخاطر النكس وصغر السن. لم نتمكن من العثور على سجلات RAI لسبعة مرضى.

في دراستنا، كان 65% من المرضى يعانون من المرحلة السريرية الأولى من المرض بينما كان 25% لديهم المرحلة الثانية و 10% كان لديهم المرحلة الرابعة. كان جميع مرضى المرحلة الرابعة فوق سن 55، وكان عمر ستة مرضى من المرحلة الثانية 55 عاماً أو أكثر، وكان أربعة منهم أقل من 55 عاماً وكان لديهم نقائل بعيدة. في المرحلة الأولى من المرض، كان عمر 22 مريضاً أقل من 55 عاماً، وكان مريضان فقط فوق سن 55 عاماً وتم تصنيفهما كمرحلة 1 لأن حجم FTC أقل من 4 سم مع عدم وجود انتشار خارج الغدة الدرقية، أو نقائل عقدية لمفية، أو نقائل بعيدة [28]. هذه الدراسة استرجاعية محدودة من حيث صغر حجم العينة وحقيقة أنها أجريت في مركزين.

الخاتمة:

يمكن أن تتظاهر FTC بأعراض موضعية أو نقيية. يجب الأخذ بعين الاعتبار الأعراض غير النموذجية لل FTC النقيية وتشخيصه وتديره مبكراً للحد من المراضة والوفيات. الأمواج فوق الصوتية هي أفضل وسيلة تشخيصية يتبعها FNAC. الجراحة هي حجر الأساس للعلاج ويجب أن يتبعها اليود المشع في حالات محددة. وبالتالي، فإن فهم سير ال FTC والتخطيط المناسب واستخدام الموارد الأمثل سيساعد البلدان النامية في التعامل الفعال مع FTC.

Reference

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J: Cancer incidence in five continents . IARC Scientific Publications, Lyon, France; 1992.
2. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E: Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. Int J Cancer. 2015, 136:2187-95. 10.1002/ijc.29251
3. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA: Diagnosis and treatment of patients with thyroid cancer. Am Health Drug Benefits. 2015, 8:30-40.
4. Correa P, Chen VW: Endocrine gland cancer. Cancer. 1995, 75:338-52. 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+ 3.0.co;2-f
5. Kondo T, Ezzat S, Asa SL: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia . Nat Rev Cancer. 2006, 6:292-306. 10.1038/nrc1836

6. Haugen BR: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: what is new and what has changed?. *Cancer*. 2017, 123:372-81. 10.1002/cncr.30360
7. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, D'Avanzo A, Clark OH: Comparison of clinical characteristics at diagnosis and during follow-up in 118 patients with Hurthle cell or follicular thyroid cancer. *Am J Surg*. 2008, 195:457-62. 10.1016/j.amjsurg.2007.06.001
8. Verburg FA, Mäder U, Luster M, Reiners C: Histology does not influence prognosis in differentiated thyroid carcinoma when accounting for age, tumour diameter, invasive growth and metastases. *Eur J Endocrinol*. 2009, 160:619-24 10.1530/EJE-08-0805
9. Fualal J, Ehrenkranz J: Access, availability, and infrastructure deficiency: the current management of thyroid disease in the developing world. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016, 17:583-9. 10.1007/s11154-016- 9376-x
10. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002 . *JAMA*. 2006, 295:2164-7. 10.1001/jama.295.18.2164
11. Sarfraz T, Khalil U, Muzaffar M: The frequency and histological types of thyroid carcinoma in northern Pakistan. *Pak Armed Forces Med J*. 2000, 50:98-101
12. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA, et al.: Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med*. 1992, 93:363-9. 10.1016/0002-9343(92)90164-7
13. Bal CS, Padhy AK, Kumar A: Clinical features of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents from a sub-Himalayan iodine-deficient endemic zone. *Nucl Med Commun*. 2001, 22:881-7. 10.1097/00006231-200108000-00006
14. Zuberi LM, Yawar A, Islam N, Jabbar A: Clinical presentation of thyroid cancer patients in Pakistan--AKUH experience. *J Pak Med Assoc*. 2004, 54:526-8.
15. Al-Salamah SM, Khalid K, Bismar HA: Incidence of differentiated cancer in nodular goiter . *Saudi Med J*. 2002, 23:947-52.
16. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al.: Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathologic study. *Hum Pathol*. 1990, 21:283-90. 10.1016/0046-8177(90)90228-w
17. Koppad SN, Kapoor VB: Follicular thyroid carcinoma presenting as massive skull metastasis: a rare case report and literature review. *J Surg Tech Case Rep*. 2012, 4:112-4. 10.4103/2006-8808.110252
18. D'Avanzo A, Ituarte P, Treseler P, et al.: Prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer: a comparison of different staging systems in predicting the patient outcome. *Thyroid*. 2004, 14:453- 8. 10.1089/105072504323150778
19. Lang W, Choritz H, Hundeshagen H: Risk factors in follicular thyroid carcinomas. A retrospective follow-up study covering a 14-year period with emphasis on morphological findings. *Am J Surg Pathol*. 1986, 10:246- 55.
20. Pilotti S, Collini P, Mariani L, et al.: Insular carcinoma: a distinct de novo entity among follicular carcinomas of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol*. 1997, 21:1466-73. 10.1097/00000478-199712000-00009.
21. Oltmann SC, Levenson G, Lin SH, Schneider DF, Chen H, Sippel RS: Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *J Surg Res*. 2014, 187:1-5. 10.1016/j.jss.2013.12.017
22. Witte J, Goretzki PE, Dieken J, Simon D, Röher HD: Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer. *World J Surg*. 2002, 26:1017-22. 10.1007/s00268-002-6668-y

23. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY: Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg.* 2005, 242:708-15. 10.1097/01.sla.0000186421.30982.d2
24. Asari R, Koperek O, Scheuba C, Riss P, Kaserer K, Hoffmann M, Niederle B: Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg.* 2009, 249:1023-31. 10.1097/SLA.0b013e3181a77b7b
25. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al.: Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer.* 2002, 95:488-98. 10.1002/cncr.10683
26. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al.: Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91:2892-9. 10.1210/jc.2005-2838
27. Lee YM, Song DE, Kim TY, Sung TY, Yoon JH, Chung KW, Hong SJ: Risk factors for distant metastasis in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2016, 11:e0155489. 10.1371/journal.pone.0155489
28. Amin MB, Edge S, Greene F, et al.: *AJCC cancer staging manual.* Springer International Publishing, New York City, NY; 2017. <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.