

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERİ TANILI  
I-131 ABLASYON TEDAVİSİ VERİLEN HASTALARDA  
HASTAYA VE HASTALIĞA AİT FAKTÖRLERİN  
ABLASYON BAŞARISI ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

TARIK ŞENGÖZ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. ERKAN DEREBEK

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	i
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	iii
<b>KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>1. ÖZET</b> .....	1
<b>2. ABSTRACT</b> .....	3
<b>3. GİRİŞ</b> .....	5
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	6
4.1. Tiroid Bezinin Anatomisi.....	6
4.2. Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	7
4.3. Tiroid Bezinin Histolojisi.....	7
4.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	8
4.5. Tiroid Kanseri.....	9
4.5.1. Epidemiyoloji.....	9
4.5.2. Etiyoloji- Risk Faktörleri.....	10
4.5.3. Histopatoloji.....	11
4.5.4. Tanı Yöntemleri.....	18
4.5.5. Prognostik Risk Faktörleri.....	21
4.5.6. Prognostik Skorum Sistemleri.....	27
4.6. Tiroid Kanseri Tedavi Yöntemleri.....	29
4.6.1. Cerrahi Tedavi.....	30
4.6.2. Radyoaktif I-131 Ablasyon Tedavisi.....	34
4.6.2.1. I-131'in Fiziksel Özellikleri.....	34
4.6.2.2. I-131'in Hücreye Alınması.....	34
4.6.2.3. I-131'in Radyobiolojik Özellikleri.....	35
4.6.2.4. Radyasyonun Moleküler Etkileri.....	36
4.6.2.5. Ablasyon Tedavisinin Önemi.....	37
4.6.2.6. Hasta Hazırlık.....	40
4.6.2.7. Ablasyon Sonrası Takip.....	40
4.6.3. TSH Supresyon Tedavisi.....	41
4.6.4. Radyoaktif Metastaz Tedavisi.....	41
4.6.4.1. Lokal/Bölgesel Rekürrens Tedavisi.....	41

4.6.4.2. Uzak Metastaz Tedavisi.....	42
4.6.5. Radyoaktif I-131 Tedavi Komplikasyonları.....	42
4.6.6. Radyoterapi.....	43
4.6.7. Kemoterapi.....	44
4.6.8. Retinoik Asit Tedavisi.....	44
4.6.9. Uzun Dönem Takip.....	44
4.6.9.1. T4 preparatı ile TSH Supresyonu .....	45
4.6.9.2. Rekürrens, Rezidü ve Metastaz Tespitinde Ve Takibinde Kullanılan Parametreler.....	46
<b>5. AMAÇ.....</b>	<b>51</b>
<b>6. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>52</b>
6.1. Hastalar.....	52
6.2. Tedavi Protokolü.....	53
6.3. Takip Protokolü.....	53
6.4. Ablasyon Başarısı Kriterleri.....	53
6.5. Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz.....	54
<b>7. BULGULAR.....</b>	<b>56</b>
7.1. Tanımlayıcı Bulgular ve Ablasyon Başarısı.....	56
7.2. Kategorik Değişkenler ile Ablasyon Başarısı Arasındaki İlişki.....	56
7.3. Sayısal Değişkenler ile Ablasyon Başarısı Arasındaki İlişki.....	57
7.4. Çok Değişkenli Analiz Sonuçları.....	60
7.5. Birden Fazla Ablasyon Tedavisi Alan Hastalar.....	61
7.6. Tedavi Öncesi Metastatik ve Metastatik Olmayan Hastalarda Ablasyon Başarısı.....	62
7.7. Ablasyon Başarısı ile Kontrol Tg ve ATG Değerleri Arasındaki İlişki.....	64
7.8. Rezidü Doku Derecesi ile Kategorik Değişkenler Arasındaki İlişki.....	65
<b>8. TARTIŞMA.....</b>	<b>67</b>

<b>9. SONUÇ</b> .....	78
<b>10. KAYNAKLAR</b> .....	79

## TABLolar LİSTESİ:

Tablo 1:	Primer Tiroid Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması .....	13
Tablo 2:	Minimal ve yaygın invazyon gösteren folliküler karsinomun karşılaştırılması.....	17
Tablo 3:	Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler .....	22
Tablo 4:	Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda mortalite risk sınıflaması .....	27
Tablo 5:	AMES prognostik sınıflama sistemi.....	28
Tablo 6:	MACIS prognostik puanlama sistemi.....	29
Tablo 7:	ATA diferansiye tiroid karsinomu TNM sınıflama ve evreleme sistemi.....	30
Tablo 8:	Tanımlayıcı bulgular ve ablasyon başarısı.....	58
Tablo 9:	Hastaya ve hastalığa ait bazı faktörlerin (kategorik değişkenler) ablasyon başarısı ile ilişkisi.....	59
Tablo 10:	Hastaya ve hastalığa ait bazı faktörlerin (sayısal değişkenler) ablasyon başarısı ile ilişkisi.....	60
Tablo 11:	Çok Değişkenli İstatistik (Logistik Regresyon) .....	60
Tablo 12:	İkinci kez ablasyon tedavisi alanlarda ablasyon başarısı ile sayısal değişkenlerin ilişkisi.....	61
Tablo 13:	İkinci ablasyon dozunu alan hastalarda ablasyon başarısı ile kategorik değişkenlerin ilişkisi.....	62
Tablo 14:	Metastaz negatif hastalarda çok değişkenli analiz sonuçları.....	63
Tablo 15:	Metastaz pozitif hastalarda ablasyon başarısı ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki.....	63
Tablo 16:	Metastaz pozitif hastalarda ablasyon başarısı ile	

	kategorik değişkenler arasındaki ilişki.....	64
Tablo 17:	Ablasyon başarısı ile 6. ay kontrol Tg ve ATG değerleri arasındaki ilişki.....	65
Tablo 18:	Kontrol I-131 TVT'de rezidü derecesi skalası tanımlayıcı bulguları.....	65
Tablo 19:	Kontrol I-131 TVT'de rezidü derecesi skalası ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki.....	66

## ŞEKİLLER LİSTESİ:

Şekil 1:	Yaş ile rekürrens ve mortalite riski arasındaki ilişki.....	22
Şekil 2:	Maksimum tümör çapı ile rekürrens ve mortalite riski arasındaki ilişki..	24
Şekil 3:	Metastatik pozitif ve metastaz negatif gruplarda ablasyon başarısı.....	55

## **KISALTMALAR:**

<b>T4:</b>	Tiroksin Hormonu
<b>T3:</b>	Triiyodotironin Hormonu
<b>TSH:</b>	Tiroid Stimüle Edici Hormon
<b>MIT:</b>	Mono İyodo Tirozin
<b>DIT:</b>	Di İyodo Tirozin
<b>OKS:</b>	Oral Kontraseptif
<b>ATG:</b>	Anti Tiroglobulin Antikoru
<b>Tg:</b>	Tiroglobulin
<b>Anti M:</b>	Anti Miyozin Antikoru
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>Tl-201:</b>	Talyum-201 Klorid
<b>MIBI:</b>	2-methoxyisobutyl-isonitril
<b>DMSA-V:</b>	Dimerkatosüksinikasıt-V
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>DTK:</b>	Diferansiye Tiroid Kanserleri
<b>PTK:</b>	Papiller Tiroid Kanseri
<b>DNA:</b>	Deoksi Nükleik Asit
<b>TVT:</b>	Tüm Vücut Tarama
<b>TYT:</b>	Totale Yakın Tiroidektomi
<b>TT:</b>	Total Tiroidektomi
<b>Na-K-ATPaz:</b>	Sodyum Potasyum ATPaz Pompası
<b>NIS:</b>	Sodyum- İyod Simporter Proteini
<b>F-18 FDG PET:</b>	Flor-18 Fluoro-2-deoksi-D-glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>RT:</b>	Radyoterapi
<b>mRNA:</b>	Mesajcı Ribonükleik Asit



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof.Dr. Hatice Durak'a, Prof.Dr. Erkan Derebek'e, Prof.Dr. Berna Polack'a, Prof.Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, Doç.Dr.Recep Bekiő'e ve Yrd.Doç.Dr. Özhan Özdoğan'a sonsuz teşekkürler ederim.

Tezimin hazırlanmasında zaman ve desteğini esirgemeyen, tüm enerjisi ve sabrı ile bana yardımcı olan tez danışmanım Prof.Dr.Erkan Derebek'e tekrar teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürecimde bana her konuda destek olan ve güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan diğer asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tezin hazırlanması aşamasında istatistiksel analiz teknikleri konusunda bana zamanını ayıran, elinden gelen her türlü yardımı esirgemeyen Halk Sağlığı ABD öğretim üyesi Prof.Dr.Belgin Ünal'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca benimle dostluklarını paylaşan Doç.Dr. Türkan Ertay'a, İsmail Evren'e Özden Ülker'e, Banu Uysal'a, tüm laboratuvar ve kamera teknisyeni arkadaşlarıma, değerli hemőirelerimize, sekreterlerimize ve temizlik personelimize őükranlarımı sunarım.

## 1. ÖZET:

Diferansiye Tiroid Kanseri Tanılı I-131 Ablasyon Tedavisi Verilen Hastalarda Hastaya ve Hastalığa Ait Faktörlerin Ablasyon Başarısı Üzerine Etkileri.

Tarık ŞENGÖZ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340,  
İnciraltı – İzmir*

**Amaç ve Hipotez:** Diferansiye tiroid kanseri tanısı almış ve I-131 ablasyon tedavisi verilmiş hastalarda, hastaya ve hastalığa ait faktörlerin ablasyon başarısı üzerinde etkilerinin olup olmadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Temmuz 2007- Eylül 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD Radyonüklid Tedavi Polikliniği'ne başvuran, diferansiye tiroid karsinomu tanısı almış, total/totale yakın tiroidektomi yapılmış ve I-131 ablasyon tedavisi verilmesi için refere edilmiş hastalar ve çalışma süresi içinde en az 6. ay kontrollerine gelen tüm hastalar değerlendirmeye alındı. Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör subtipi, tümör kapsül varlığı ve invazyonu, tümör boyutu, tümör sayısı, tümör lokalizasyonu, tiroid kapsül ve lenf/damar invazyonu, patolojik lenf nodu varlığı, operasyon şekli, preablasyon Tg, AntiTg, TSH, metastaz tarama için görüntülemeler (tiroid ve kemik sintigrafisi, boyun ve abdomen USG, toraks ve beyin BT), verilen doz, post ablasyon I-131 TVT, 6. ayda diagnostik I-131 TVT, boyun USG, Tg, ATG sonuçları değerlendirildi. Tiroid lojunda rezidü saptanmayan hastalar 'ablasyon başarılı' , rezidü saptanan hastalar ise 'ablasyon başarısız' olarak kabul edildi. Tetkik sonuç raporlarında tiroid lojunda rezidü doku varlığı tanımlanan ve 'ablasyon başarısız' grupta değerlendirilen hastaların I-131 TVT görüntüleri rezidü varlığı ve rezidü odak sayısı yönünden 2 nükleer tıp uzmanı tarafından tekrar değerlendirildi ve konsensus ile karar verildi. Hastaya ve hastalığa ait ablasyon başarısını etkileyebilecek değişkenler sayısal ve kategorik değişkenler olarak gruplandı. İstatistik analiz için ki-kare, Mann-Whitney U ve çoklu analiz yöntemi olarak da logistik regresyon yöntemleri kullanıldı, testler SPSS 15.0 programında yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya diferansiye tiroid karsinom tanılı 191 hasta alındı. İlk ablasyon tedavisi sonrası ablasyon başarısı %74.3 olarak hesaplandı. Hastaların 15'inde (%7.8) ablasyon öncesi metastaz saptanmıştı. Metastatik hastalarda ilk doz sonrası ablasyon başarısı %66 iken

metastaz negatif grupta ise %75 idi. Kümülatif ablasyon başarıları metastatik grupta %93, metastaz negatif grupta ise %80 idi. Patolojik lenf nodu sayısı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ( $p=0.025$ ), diğer faktörler ( lenf nodu sayısı, yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör odak sayısı, tiroid kapsül ve lenf/kan damar invazyonu vb.) ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Diferansiye tiroid kanser tanılı ve I-131 ablasyon tedavisi verilen hastalarda patolojik lenf nodu sayısı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Ancak bu bulgunun örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle istatistiksel hataya bağlı da olabileceği düşünülmüştür. Bu değişken dışında diğer prognostik faktörler ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ablasyon başarısı hastaya ve hastalığa ait prognostik faktörlerden bağımsızdır.

Anahtar Kelimeler; *Diferansiye tiroid kanseri, I-131 ablasyon tedavisi, prognostik faktörler, ablasyon başarısı*

## 2. ABSTRACT:

The effects of the factors related to the patient and the disease on the performance of ablation therapy in patients with differential thyroid cancer who have received I-131 ablation therapy.

Tarık ŞENGÖZ, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Izmir, Turkey,

**Aim and hypothesis:** To investigate whether the factors related to the patient and the disease have any effect on the success of ablation therapy in patients with differential thyroid cancer who have received I-131 ablation therapy.

**Method:** All the patients with differential thyroid cancer who had undergone total or near-total thyroidectomy referred for I-131 ablation therapy to the Nuclear Medicine Department between July 2007 and September 2009 were within the scope of this evaluation. The patients had at least the sixth month follow-up. Each patient was evaluated in terms of the following factors: age, gender, type of tumor, the presence of capsule and invasion, the size of tumor, the number of the tumors, the localization of the tumor, the invasion of thyroid capsule, lymph/vessels invasion, the presence of metastatic lymph nodes, the type of surgery, the preablation values of thyroglobulin (Tg), AntiTg, TSH, the images for the evaluation of metastatic diseases (thyroid and bone scan, neck and abdomen USG, thorax and brain CT), the administered dosage, postablation I-131 whole body scan (WBS), diagnostic I-131 WBS in the 6th month, neck USG in the 6th month, the values of Tg and AntiTg in the 6th month. The presence of residual thyroid activity on the 6th month diagnostic I-131 WBS image was accepted as the criterion for ablation performance. The patients with and without residual thyroid activity on I-131 WBS images were grouped as ablation negative and ablation positive, respectively. In the the ablation negative group I-131 WBS were re-evaluated independently by two experienced nuclear medicine physicians with the aim of confirming the presence of residual thyroid activity. Final decision was made by consensus. The variables related to the patient and the disease that might have effect on the success of ablation were grouped as quantitative and categorical variables. For statistic analysis, chi square test, Mann-Whitney U and for multivariant analysis, logistic regression test was used. The evaluation was made in SPSS 15.0.

**Results:** 191 patients with differential thyroid cancer were evaluated in this study. The overall success rate of the first ablation therapy was 74.3%. The success rate of the first ablation therapy was 66% and 75% in metastatic group and non-metastatic group, respectively. The cumulative success rate of the ablation therapy was 93% in metastatic group and 80% in non-metastatic group. Despite significant correlation between pathologic lymph node number and the success of ablation was found ( $p=0.025$ ), there was no significant correlation between the patients/disease related factors (age, gender, types of tumors, the number of the tumor focuses, the invasion of thyroid capsule, lymph and blood vessels et.) and the success of ablation therapy, except for .

**Discussion:** There is a significant correlation between the number of the pathologic lymph node and the ablation therapy performance. However, it has been deemed that, this result can also be due to statistical error because of the limited sample size. There was no significant correlation between other patient/disease related prognostic factors and the success of ablation therapy.

**Keywords;** Differential thyroid cancer, I-131 ablation therapy, prognostic factors and ablation success.

### 3. GİRİŞ:

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) prognostik faktörlere göre değerlendirilir ve tedavileri buna göre düzenlenir. Bunun için pek çok prognostik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (TNM, AMES, AGES, MACIS, vb.). Bu skorlama sistemlerinin amacı düşük ve yüksek riskli hastaların birbirinden ayrılmasını sağlamaktır. Düşük riskli grupta mortalite ve rekürrens oranları çok düşük olmakla birlikte ; yüksek riskli grupta 10 yıllık mortalite oranı %20-30, 20 yıllık mortalite oranı ise %40'a kadardır (1). Benzer durum yüksek riskli folliküler kanserlerde de vardır. 10 yıllık mortalite oranı %70'dir (2). Prognostik faktörler arasında yaş, cinsiyet, cerrahi tedavi şekli, tümör boyutu, tümör tipi, multifokal/multisentrik olup olmaması, tiroid kapsül invazyonu, lenf/kan damarı invazyonu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı gibi etkenler sayılmaktadır.

DTK'de temel tedavi yöntemi tiroidektomidir. Cerrahi tedavi sonrası I-131 ablasyon tedavisinin etkinliği hala tartışmalı olmakla birlikte, genel görüş mortalite ve morbiditeyi azalttığı yönündedir. Mazzaferri ve arkadaşları, 802 hastanın 30 yıllık takibi sonunda 1,5 cm den büyük, multifokal, kapsül veya lenf nodu invazyonu olan hastalarda ablasyondan sonra nüksün %16, yalnızca TSH supresyon tedavisinden sonra ise %38; mortalitenin ise sırasıyla %3 ve %8 olduğunu göstermişlerdir (3). Diğer bazı çalışmalarda da ablasyon tedavisinin rezidüel hastalıkta faydalı olduğu gösterilmiştir. Yine Simpson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 yıllık takip sonunda operasyon sonrası uygulanan ablasyonun, sadece TSH supresyon tedavisine göre sağkalımı anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (4).

Bazı çalışmalarda prognostik faktörleri ve hastaya ait özelliklerin ablasyon tedavisi başarısı üzerine etkisi araştırılmış olmakla birlikte çok da fazla bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada DTK tanısı alan ve cerrahi tedavisi tamamlanarak ablasyon tedavisi verilen hastalarda ablasyon tedavi öncesi ve sonrası takipte (6.ay, 1.yıl, 2.yıl) hasta ve hastalığa ait klinik ve laboratuvar bulguların ablasyon başarısına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER:

### 5.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Boynun ön tarafında C5-T1 vertebralar arasında larenksin yüzlerine dayalı olarak deri altında yerleşir (5). Yenidoğanda ortalama 1.5 gr ağırlığında iken erişkinde 15-20 gr ağırlığına ulaşır (5). Endokrin bezlerin en büyüğü olup, farenks, larynx, özafagus ve trakeanın anterior ve lateral yüzlerini sarar. İki lob (lobus dexter ve sinister) ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Lateral lobların boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı ise 2-4 cm dir. İstmusun kalınlığı ise 0.2-0.6 cm olarak belirtilmektedir. Tiroid glandının superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohyoid) bulunur (6). Bazı kimselerde piramidal lob bulunur. İstmusun üst kenarından veya buraya yakın lobların iç kenarından hyoid kemiğe doğru uzanır (5). Tiroid dokusu yumuşak, açık kırmızı renktedir ve ince bir kapsülle sarıdır. Bu kapsül bezin içine septalar şeklinde uzanır ve stromayı oluşturur. Bu tiroid glandının gerçek kapsülüdür. Bunun dışında bir de derin servikal fasyadan oluşan pretrakeal fasyanın uzantısı olan yalancı (cerrahi) kapsül vardır (7,8). Tiroid bezi sıklıkla posteriora doğru büyür. Pretrakeal fasya bezin anterior ve lateralinde iyi gelişmiş olmasına rağmen posteriorda ince ve gevşektir (9).

Tiroid bezi oldukça vasküler bir organdır. Tiroid bazine olan kan akım hızı 5 ml/dk'dır. Süperior ve inferior tiroid arterleri tarafından beslenir. Süperior tiroid arteri eksternal karotid arterin ilk dalıdır. İnfior tiroid arter ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan çıkar, %15 kişide direk subklavian arterden çıkar. Ayrıca %1.5-12.2 oranında görülebilen brakiosefalik arterden çıkan tiroid ima arteri de tiroidi besler (7).

Tiroid bezi venleri bezin yüzeyinde ve trakeanın önünde pleksus oluştururlar. Bu pleksustan 3 ven çıkar. Süperior tiroid veni ve orta tiroid veni v. jugularis interna'ya, inferior tiroid veni ise v. brakiosefalika'ya açılır (5).

Tiroidin lenfatikleri interlobüler bağ dokusunda arterlerin çevresinde seyredir. Bez kapsülündeki lenfatik ağ ile irtibatlıdır. Lenf damarları prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına drene olurlar (5).

Tiroidi innerve eden sempatik sinir lifleri süperior, orta ve inferior servikal gangliyonlardan gelir. Parasempatik lifler ise vagus kaynaklıdır ve kardiyak, laringeal dallar ile tiroide ulaşır (7).

## **5.2. Tiroid Bezi Embriyolojisi**

Tiroid bezi embriyonda ilk gelişen endokrin bezdir. 24. günde ilkel farenks tabanında, median bir endoderm kalınlaşmasından oluşmaya başlar. Bu kalınlaşmadan hemen sonra tiroid divertikulumu oluşur. Embriyon ve dil büyürken tiroid bezi taslağı, gelişen hyoid ve larenks kıkırdaklarının ventralinden geçerek aşağı iner. Tiroid taslağı gelişirken bir süre için tiroglossal kanal denilen bir kanal ile dile bağlanır. Başta tiroid divertikulumunun içi boştur, bir süre sonra gelişmekte olan 2. ve 3. trakea halkalarının önünde, isthmus ile birbirine bağlı sağ ve sol loblara ayrılmış solid bir yapı haline gelir. Yaklaşık 7. haftada tiroid bezinin tam olarak geliştiği ve tiroglossal kanalın dejenere olduğu ve kaybolduğu tahmin edilmektedir. Tiroglossal kanalın proksimal açıklığı dilde foramen çekum olarak devam eder. Piramidal lobun tiroglossal kanalın distal son parçasının bir kalıntısı olduğu düşünülmektedir (10).

## **5.3. Tiroid Bezi Histolojisi**

Tiroid dokusu dıştan servikal fasya ile devam eden bir bağ dokusu kapsül ile sarılıdır. Bu dış kapsülün altında ince, beze yapışık iç fibröz kapsül yer alır. Kapsülden içeri giren ince septumlar bezi lob ve lobüllere ayırır. Organın parankimi follikül (asinüs) adı verilen epitelyal keselerden yapıldır. Folliküllerin içini kolloid denen jelatinöz bir madde doldurur. Her follikül retiküler fibrillerle kuşatılmıştır. Follikülün büyüklüğü içini dolduran salgının germe derecesine göre değişir (50-500 mikron).

Follikül epitelyum hücrelerinin boyu bezin fonksiyonel durumuna göre değişir. Genellikle kübiktir. Bez inaktifken hücreler yassı, hiperaktif iken silindirik biçim alır. Ayrıca yaş, cinsiyet, diyet, mevsim vb. gibi durumlar da hücre boyu üzerine etkilidir. Epitelyum hücreleri genelde ışık mikroskobu ile seçilemeyen ince bazal membran üzerine oturmuştur. Hücre nükleusu büyük ve vesikülerdir. Sentrik yerleşimli veya bazal membrana yakın bulunur. Sitoplazması ince granüler ve soluk bazofiliktir. Hücreler arasında birleştirici kompleksler bulunur. Kolloid taze iken homojen, saydam ve yapışkandır. Nadiren dökülmüş dejenere epitelyum hücresi ve makrofaj içerir.



Kolloid içinde vakuole rastlanır. Kolloid aktif folliküllerde bazofil, inaktiflerde ise zayıf bazofil veya asidofil boyanır. Kolloid, salgının depolanmış şeklidir, tiroglobulin ve proteolitik enzimleri içerir.

Folikül hücreleri dışında epitelyum içinde, folliküller arası kısımlarda soluk boyanan tek ya da küçük hücre grupları seçilirler. Bu hücelere parafoliküler hücreler (C hücresi) denir (10).

#### **5.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi**

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin (T4) ve %3'ü triiyodotironin (T3)'dir. Fakat T4'ün hemen tamamı dokularda T3'e dönüştürülür. T3, T4'ün yaklaşık 4 katı güçtedir, fakat kanda T4'den çok daha az miktarda bulunur ve kanda çok daha az süre kalır. Tiroksinin oluşumu için iyodür şeklinde her yıl yaklaşık 50 mgr veya yaklaşık 1 mgr/hafta iyot alınması gerekir. Oral yolla alınan iyodür sindirim kanalından klorürle aynı şekilde emilir. İyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, yaklaşık 1/5'i seçici olarak tiroid hücreleri tarafından alınır ve hormon yapımında kullanılır. Tiroid hücreleri bazal membranının iyodu aktif olarak hücre içine pompalamak gibi bir yeteneği vardır. Buna iyodür pompası (iyodür tutulması) denir. Bu pompa sayesinde tiroid bezinde dolaşımdan 30 kat daha fazla iyot konsantr edilebilir. Bu pompanın çalışması TSH kontrolü altındadır.

Tiroglobulin follikül hücresinde endoplazmik retikulum ve golgi aygıtı tarafından üretilip follikül lümenine salınan 335.000 dalton molekül ağırlığında büyük bir glikoproteindir. 70 tirozin amino asidi içerir.

Tiroid hormon oluşumunda ilk adım iyodür iyonlarının okside iyoda dönüşümüdür. Bu aşamaya iyodür iyonunun oksidasyonu denir. Bu işlemde peroksidaz enzimleri işlev görür. Peroksidaz sistemi bloke olursa hormon sentezi hızı sıfıra iner.

İyodürün tiroglobulin ile bağlanması organikleşme aşamasıdır. Okside iyot direkt fakat yavaş olarak tirozin aminoasidine bağlanır. Bu işlemde iyodinaz enzimi işlev görür. Tirozin önce monoiyodotirozine (MIT), daha sonra da diiyodotirozine (DIT) iyotlanır. Bundan sonraki süreçte iyodotirozin molekülleri birbirine kenetlenir. İki DIT eşlendiğinde T4, bir DIT ve bir MIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline bağlı olarak kolloidde depolanır. Bu depo 1-3 aylık süre için yeterlidir (13).

İhtiyaç halinde T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salınır ve tamamına yakını taşıyıcı proteinlere bağlanır. Bağlanma eğilimi en yüksek olan, hormonların 2/3'ünü bağlayan protein tiroksin bağlayan globulindir (TBG). T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10'u albumine bağlanır. %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif bölümü oluştururlar.

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır. Hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterir (12,13).

İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonu sonrası 1-3 güne kadar metabolizma hızı değişmez ve bu uzun bir latent dönemi olduğunu gösterir. Aktivite başladıktan sonra giderek artar ve 10-12 gün içinde en yüksek değerine ulaşır. 15 günlük bir yarı ömürle azalır. T3'ün ise latent dönemi 6-12 saat kadardır ve en yüksek aktiviteye 2-3 gün içinde ulaşır (13).

## **5.5 Tiroid Kanseri**

### *5.5.1. Epidemiyoloji*

Tiroid kanserleri klinik olarak nadir görülen kanser tipi olup, insanda görülen kanserlerin %1'den azını oluştururlar. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (14). Endokrin kanserler arasında en sık görülen endokrin malign lezyon olup, aynı zamanda diğer tüm endokrin kanserlere göre de en fazla ölüme neden olan kanser türüdür (15). Amerikan Kanser Derneği'nin bilgilerine göre Amerika'da her yıl 17.000 yeni olguya rastlanmakta olup, yaklaşık olarak her yıl 1300 ölüm görülmekte ve tedavi edilen vakalarda sağkalım oranı oldukça yüksektir. Amerika'da tanı konup tedavi sonrası hala yaşamakta olan 19.000 tiroid karsinomu olgusu bildirilmiştir (16). Otopsi serilerinde insidans erkeklerde %7.5, kadınlarda ise %5.1'dir. Tiroid kanseri başka nedenlerle ölen insanların %13'ünde mikroskopik olarak bulunmuştur (17). Çoğu ülkede tirod kanseri yıllık insidansı erkeklerde 0.9-2.6, kadınlarda ise 2.0-5.9 arasında değişir (18). Ancak insidans değerlerinde, kadın/erkek oranında ve histolojik alt tiplerde aynı ülkede dahi bölgeye, etnik popülasyona ve yaşa göre farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar genetik, çevresel, diyet alışkanlıkları ve tıbbi uygulama farklılıklarına bağlı

olabilir. Epidemiyolojik veriler iyot eksikliği olan ve olmayan bölgeler arasında farklılık göstermemektedir. Yetişkin bireylerde insidans yaşla doğru orantılı olarak artar. Tanı sırasındaki ortalama yaş 45 ile 50 yaş aralığındadır (19). Pek çok ülkede tiroid kanserine bağlı mortalite kadınlarda erkeklerin 1.5-2 katıdır (20).

#### 5.5.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar tiroid kanseri etiolojisinde rol oynayan temel risk faktörlerini şu şekilde göstermiştir:

- Radyasyon
- Genetik faktörler, aile öyküsü
- Önceki tiroid hastalığı
- Hormonal ve reproduktif faktörler
- Vücut ağırlığı
- Diyetteki iyot miktarı
- Diğer çevresel faktörler

Tiroid kanserlerinin büyük kısmında herhangi bir etiyolojik faktör saptanamaz. Etiyolojide açıkça gösterilmiş tek faktör çocuklukta boyuna radyasyon maruziyetidir. Tiroid karsinomu ve radyasyon arasındaki ilişki ilk olarak Duff ve Fitzgerald tarafından 1956'da tanımlanmıştır (21). Çocukluk çağında boyuna alınan eksternal radyasyonun papiller tiroid karsinomu riskini artırdığı daha sonra yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (22). Çocuklarda tiroid bezi radyasyona çok duyarlıdır. Radyasyona maruz kalmış tiroid bezi radiokarsinogenez için uygun modeldir. Deneysel çalışmalarda ışınlanan farede TSH stimülasyonunun tümör riskini arttırdığı, hipofizektomi ile riskin azaldığı gösterilmiştir (23). Radyasyona maruz kalma ile tanı arasındaki dönem en az 5 yıldır. Risk, radyasyona maruz kalımdan sonra 5 ile 30 yıl arasında yüksektir; 30. yıldan sonra risk düşme eğilimi göstermekle birlikte normale oranla yüksek kalır (24).

Tiroid karsinomu gelişimi ile tanısız ya da tedavi amaçlı kullanılan I-131 arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. ABD'de yapılan çalışmada 1946-1964 yılları arasında tedavi edilerek 1990'lara kadar takip edilen 35.593 hipertiroidili hastanın büyük çoğunluğunda total kanser mortalitesinin I-131 kullanımıyla ilişkisiz olduğu bildirilmiştir (25).

Genetik faktörler etkili olmakla birlikte henüz herhangi bir sorumlu gen ortaya konamamıştır. Pendred ve Gardner sendromu, kemotektoma, familial adenomatöz polipozis gibi genetik hastalıklarda tiroid kanser riskinin 100 kat arttığı gösterilmiştir (26). Bu sendromlara bağlı kanserler 35 yaş altı kadınlarda daha sıktır.

Tiroid kanserli hastaların %3'ünde aile öyküsü vardır. Genelde ailenin 2 üyesi etkilenir, 3. bireyde ise benign tiroid hastalığı oluşur. Bu da genin inkomplet otozomal dominant kalıtıldığını gösterir (23). Tiroid kanserinin kadınlarda yüksek riskinin nedeni halen tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonal ve reproduktif faktörler sorumlu tutulmuştur. Menarş ve oral kontraseptif (OKS) kullanımı ile bir ilişki saptanamamıştır (27).

Vücut ağırlığı ve hızlı kilo almanın tiroid kanser riskini arttırdığı gösterilmiş, ancak mekanizması belirlenememiştir (28).

İyot eksikliği ve buna bağlı endemik guatrın ülkemizdeki kadar yaygın olduğu İsviçre ve Paraguay'da profilaktik iodinizasyon ile folliküler ve anaplastik kanser insidansı azalmış, ancak papiller kanser insidansı artmıştır. Bunun mekanizması halen bilinmemektedir (29). İyot fazlalığı ile tiroid kanser ilişkisi Norveçli balıkçıların evde sıkça deniz ürünleri tüketen eşlerinde net olarak ortaya konmuştur. Deniz ürünleri kısıtlanması ile tiroid kanser riskinin azaldığı gösterilmiştir. Diyet ile alınan iyot miktarındaki artış, papiller tiroid kanseri ve tiroidit insidansını da arttırmıştır (30).

Papiller tiroid kanserinde çeşitli derecelerde lenfositik infiltrasyon birlikteliği bulunabilir. Poolock ve Sprong, Hashimoto tiroiditini premalign bir lezyon olarak değerlendirmiş ve total tiroidektomi önermişlerdir (31). Buna karşın Crile ve Hazard risk artışı olmadığını öne sürerek yaşam boyu replasman tedavisini yeterli görmüşlerdir (32). Çalışmalar tiroid kanseri ile birlikte görülen kronik tiroidit olgularında prognozun kısmen daha iyi olabileceğini göstermiştir (33).

### 5.5.3. Histopatoloji

Tiroid bezinin tümörleri, tiroidin foliküler hücrelerinden (foliküler ve papiller karsinom) ve kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden kaynak alırlar. Tiroid primer karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyonundan modifiye edilmiş olan sınıflandırması Tablo 1'de özetlenmiştir (34).

### *Papiller Karsinom:*

Papiller karsinom tiroid maligniteleri içinde en sık görülenidir. Tüm tiroid kanserlerinin %80'ini oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre; "papiller ve folliküler yapıların yanı sıra tipik nükleer değişikliklerin de (buzlu cam görüntüsü, geniş, berrak, derin girintiler ve psödoinklüzyonlar nedeniyle düzensiz sınırlı) olduğu, folliküler hücre differansiyasyonu gösteren malign epitelyal tümördür" (35). Tanıda temel olan nükleer değişikliklerdir. Vasküler/kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir. Her yaş grubunda görülebilir. 5-15 yaş arası dışında kadınlarda erkeklere göre 2.5 kat fazladır (36). Hastaların büyük kısmı boyunda ağrısız kitle şikayeti ile karşımıza çıkar. Bazen ilk belirti lenf nodu metastazı olabilir. Bu hastalarda aynı taraftaki tiroid lobunda primer gizli (okült) tümör odağı mevcuttur. Daha önce iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde gelişen tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğunu oluştururlar. Papiller karsinomlar oldukça yavaş seyirli olup on yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %85'e yakındır (35). Mayo Klinik'te yapılan araştırmada, uzun dönem takiplerde kansere bağlı ölüm oranı %6.5 olarak bildirilmiştir (36). Lokal olarak büyüme (tiroid dokusu, tiroid çevre yumuşak doku) ve bölgesel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimi gösterirler (37). Tedaviden sonra rezidüel tiroid dokusunda, boyunda yumuşak dokuda veya servikal lenf nodlarında lokal nüks görülebilir. Uzak metastaz sık değildir (%9-14) (38).

Makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdır. Beyaz-kahverengi renkli olup kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyon nedeniyle kumlu görünümde olabilir. Hastalığın multifokal bulunması sıktır (%65). Daha az sıklıkta kapsüllü olabilirler (39). Mikroskopik olarak gerçek papilla tek ya da çok sıralı küboidal veya alçak kolumnar epitelyum ile döşeli santral, fibrovasküler septadan oluşur (40). Folliküller sıklıkla görülür ve genelde içlerinde kolloid bulunur. Follikül içinde kanama alanları, yoğun sklerotik stromada kalsifikasyon veya ossifikasyon alanları görülebilir. Hyalin fibröz, papiller karsinomların %89'unda izlenirken, folliküler karsinomların sadece %18'inde mevcuttur (41). Birden fazla çekirdekli histiositler tanıda önemlidir (42). Psommoma cisimcikleri, olguların %50'sinde görülürler. Papiller karsinom için patognomotiktir (43). Hücrelerin nükleusu geniş, oval ve buzlu cam görünümünde, membranı belirgindir. Nükleolusu küçük, belirgin ve

periferik yerleşimlidir (39). Sitoplazmanın nükleus içine doğru ilerleyerek paket şeklinde görüntü vermesi nükleer psödoinklüzyonlara neden olur (44).

**Tiroidin foliküler ya da metaplastik epitelinden kaynaklanan tümörler:**

1. Foliküler adenom ( Hurthle hücreli adenom dahil )
2. Foliküler karsinom ( Hurthle hücreli karsinom dahil )
  - Minimal invazif
  - Geniş invazif
  - Oksifilik hücre tipi
  - Berrak hücreli varyant
3. Papiller karsinom
  - Papiller mikrokarsinom
  - Enkapsüle varyant
  - Foliküler varyant
  - Diffüz sklerozan varyant
  - Oksifilik hücre tipi
  - Tall cell varyant
4. Az diferansiye karsinom ( insuler karsinom dahil )
5. Anaplastik (indiferansiye) ve skuamöz hücreli karsinom (karsinosarkom dahil)
6. Kolumnar hücreli karsinom
7. Mukoepidermoid karsinom
8. Sklerozan mukoepidermoid karsinom
9. Müsinöz karsinom

**C hücre diferansiyasyonu gösteren tümörler:**

1. Meduller karsinom

**Foliküler ve C hücre hücre diferansiasyonunun her ikisinin de görüldüğü tümörler:**

1. Kollizyon tümörü: foliküler/papiller ve meduller karsinom
2. Miks foliküler-parafoliküler karsinom (diferansiye tiroid karsinomu, ara tip)

**Timik ya da brankial poş diferansiasyonu gösteren tümörler:**

1. Ektopik timoma
2. Timus benzeri element içeren içsi (fusiform) epitelyal tümör (SETTLE)
3. Timus benzeri element içeren karsinom (CASTLE), intratiroidal timik karsinom

**Lenfoid hücrelerden kaynaklanan tümörler:**

1. Malign lenfoma
2. Plazmasitom

**İntratiroidal paratiroid tümörleri:**

1. Paratiroid adenomu
2. Paratiroid karsinomu

**Mesenkimal ve diğer tümörler:**

1. Soliter fibröz tümör, düz kas tümörü, periferik sinir kılıfı tümörü, anjiyosarkom gibi benign ve malign tümörler
2. Paraganglioma
3. Teratom

**TABLO 1: Primer tiroid bezi tümörlerinin sınıflandırılması (34)**

### *Papiller Karsinom Varyantları:*

1. *Papiller mikrokarsinom:* WHO tarafından tümör çapı <1 cm olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu ve uzak metastaz nadiren görülse de prognoz mükemmeldir (36). Rassel ve arkadaşları, bir çalışmada 90 hastalık seride, tanı konulduğu anda bazı hastalarda lenf nodu metastazı olsa dahi 17.3 yıllık takipte hastalarda herhangi bir problem bildirmemişlerdir (48).

2. *Enkapsüle varyant:* Tüm papiller karsinomların %4-14'ünü oluşturur. Çevre tiroid parankiminden iyi sınırlı bir kapsülle ayrılmış olup vasküler ya da lenf nodu invazyonu nadir görülen tümörlerdir. Hastalar daha genç yaşta ve prognoz daha iyidir.

3. *Foliküler varyant:* Karsinomun tamamını follikül yapıları oluşturur. Olguların çoğu infiltratiftir. Psomoma cisimcikleri ve skleroz görülebilir. Prognoz klasik tip ile aynıdır.

4. *Diffüz sklerozan varyant:* Papiller tiroid karsinomlarının %5'ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha siktir. Genellikle her iki tiroid lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Genellikle bilateral tiroid glandı içerisine yayılım gösteren fibrozisin yaygın olduğu tümörlerdir (45). Serumda ATG ve Anti M antikorları pozitifdir. Tiroidit ile karışabilir (46). Klasik tip ile karşılaştırıldığında lenf nodu ve uzak metastaz daha sık görüldüğünden daha agresif olarak rapor edilmiştir (47).

5. *Oksifilik (Hürthle hücreli) varyant:* Papiller tiroid karsinomlarının %2'sinde hücre yapısı Hürthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Tümör hücrelerinde mitokondri sayısı fazladır. Ailesel olma eğilimi vardır. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir (45).

6. *Tall cell varyant:* Tümör hücrelerinin %30-70'inden fazlasının, boyunun eninden 2 kat fazla olduğu varyanttır. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha siktir. Hücreleri I-131'i daha az konsantre ederler. Mortalite

hızı alışılmış papiller tiroid karsinomuna göre iki-üç kat daha fazladır. Geniş eozinofilik sitoplazmalı yüksek prizmatik hücrelerden oluşur (45).

7. *Prizmatik (Silindirik) hücreli varyant*: Belirgin hücre çekirdeği farklılaşması gösteren yüksek prizmatik hücrelerden oluşur. Genellikle kötü prognoza sahiptir.

8. *Diffüz folliküler varyant*: Nadir görülen, klasik formdan daha agresif seyir gösteren bir varyanttır. Genellikle gençlerde görülür ve tirodin tamamını nodül olmaksızın yaygın olarak tutar. Lenf nodu ve uzak metastaz klasik tipe göre daha olasıdır (39).

9. *Warthin tümör benzeri varyant*: Nadir görülür. Mikroskopik görüntü tükrük bezlerindeki Warthin tümörüne benzer. Prognoz klasik tipe aynıdır (39).

#### *Folliküler Karsinom:*

Folliküler karsinom, papiller karsinomdan sonra en sık görülen tiroid karsinomudur (%10-20). Bunlar genellikle papiller karsinomdan daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar. Bu tümörler kan yoluyla uzak metastaz yapabilirler. Papiller karsinomların tersine lenf yoluyla metastazları sık değildir. Kadın/erkek oranı 1: 2.5-4. Endemik guatr bölgelerinde insidansı yüksektir. Dishormonogenezis, radyasyon öyküsü, Cowden hastalığı prediaspozan faktörler arasındadır (39). Nadiren daha önceden varolan bir folliküler adenomdan da kaynaklanabilir (49). İlk klinik belirti boyunda kitle olabileceği gibi %10'unda uzak metastazlara bağlı bulgular da görülebilir (50). Folliküler karsinomlar makroskopik olarak iyi sınırlı ya da infiltratif olabilirler. İyi sınırlı lezyonları adenomlardan makroskopik olarak ayırt etmek zordur. Genel olarak kapsülle çevrili, solid, etli yapıda ve beyaz-açık kahve renklidir. Kanama ve kistik dejenerasyon görülebilir. Tümör birbirine çok yakın folliküler yapıların oluşturduğu trabeküler veya solid şeritler şeklindedir. Hücreler küboidal veya alçak kolumnar tiptedir ve koyu veya soluk boyanan, nukleolusu belirsiz nukleus yapısı vardır. Genelde mitoz görülmez. Sitoplazma eozinofilik, oksidofilik veya berrak görünümde olabilir.

Folliküler karsinom 2 kategoride incelenir (Tablo 2).



### *1. Minimal invazyon gösteren tip:*

Tümör kapsülle çevrilidir. Sıklıkla bu kapsül adenomları saran kapsülden daha kalındır. Kapsüler veya vasküler invazyon sadece histolojik incelemede görülebilir. En sık 47-50 yaşlarında rastlanır. Lokal nüks ve uzak metastaz nadirdir. Uzun dönemde mortalite oranı %3-5 civarında olup prognozu iyidir.

### *2. Yaygın invazyon gösteren tip:*

Yaygın vasküler ve/veya çevre tiroid dokusu infiltrasyonu görülür. Sıklıkla kapsülle çevrili olmayan düzensiz yapıdadır. Yaş ortalaması 53-59'dur. Lokal nüks ve uzak metastaz kapsüllü tipe göre çok daha sıktır. Kliniği daha agresiftir ve uzun dönem takipte mortalite oranı %30-50 arasındadır (39).

### *Hürthle Hücreli Varyantı:*

Bazı folliküler tümörlerde bir alanda hürthle hücreleri bulunabilir veya bazı hücreleri hürthle hücre özelliklerini gösterebilir. Ancak Hürthle Hücreli Karsinom denebilmesi için hücrelerin %75'inden fazlasının bu karakterde olması gerekir. Çoğunluğu soliterdir. Nadir de olsa multifokal veya multisentrik olabilir. Hücreler mitokondriden zengindir. İçerdiği kolloid kalsifiye olabilir ve psommoma cisimciklerini taklit edebilir (39). Klasik folliküler karsinom ile karşılaştırıldığında lokal nüks, lenf nodu metastazı ve tiroid dışına yayılım daha sıktır ve agresif seyirlidir. Radyoaktif iyot tutulumu daha azdır (49).

Diğer varyantlar arasında hyalinizan trabeküler, taşlı yüzük hücreli ve berrak hücreli varyantlar mevcuttur. Mikroskopik görüntü olarak farklılık gösterebilir de klinik seyir ve biyolojik davranış açısından klasik tipten farklı değildir. Ancak anaplastik karsinomdan ayırımı zor olan insüler tipte ise prognoz çok kötüdür (39).

### *Anaplastik Karsinom:*

Anaplastik karsinom tanısı sitolojik polimorfizm ve histolojik dediferansiyasyonun görülmesi ile konur. Çoğu tümörde geniş nekroz alanları mevcuttur; eğer hemorajik nekroz mevcut ise hemanjiyoendotelyoma göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı anaplastik karsinomlarda çoğunlukla folliküler tipte olan diferansiye alanlar görülür, bu da diferansiye karsinomdan anaplastik karsinoma geçiş

olduğunu gösterir. Histopatolojik incelemede anaplastik tümörlerde morfolojik olarak sarkoma benzeyen alanlarda anaplastik hücreler, iğsi (fusiform) hücreler ve dev hücreler izlenir. Karsinom ve sarkomlara benzeyen bu tümörler nadir görülürler (50).

	<b>Minimal İnvaziv (Kapsüllü)</b>	<b>Yaygın İnvaziv</b>
<b>Yaş</b>	Daha genç (47-50)	Daha yaşlı (53-59)
<b>Lokal Nüks</b>	Nadir	Sık
<b>Bölgesel Lenf Yayılımı</b>	Nadir (%3-4)	Daha sık (%13-24)
<b>Uzak Metastaz</b>	Nadir (%2-14). Hastalığın geç döneminde akciğer ve kemik metastazı.	Sık (%29-60) akciğer, kemik, beyin ve karaciğer
<b>Tanı Kriterleri</b>	Tamamı kapsülle çevrili, makroskopik invazyon yok. İnvazyon sadece histolojik incelemede belirlenir.	Makroskopik olarak tiroid dokusu invaze. Etrafını tamamen çevreleyen kapsül yok.
<b>Prognoz</b>	Uzun dönem takipte mortalite %3-5.	Uzun dönem takipte mortalite %30-50. Prognoz daha kötü.

**TABLO 2:** Minimal ve yaygın invazyon gösteren folliküler karsinomun karşılaştırılması (39).

*Medüller Karsinom:*

Medüller tiroid karsinomunun histopatolojik özellikleri çok değişkendir. Karakteristik olarak tümör infiltrasyon gösteren poligonal ya da iğsi (fusiform) hücrelerin birikiminden oluşur. Medüller karsinomların yaklaşık yarısında stromada amiloid birikimleri saptanır. Çok sayıda tümör alt tipi mevcuttur; örneğin papiller, dev hücreli, skuamöz diferansiyasyon veya klasik karsinoid patern gibi. Bazen mukus yapımı ve melanin pigmentasyonu gözlemlenir. Medüller karsinomun papiller veya foliküler karsinomun tipik özelliklerini göstermeyen solid tümörlerden ayırıcı tanısının yapılabilmesi için immünohistokimya tavsiye edilmektedir. Tiroid paragangliomu, hyalinizan trabeküler adenom ve metastatik nöroendokrin tümörler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (50).

*İmmünohistokimyasal Özellikler:*

Foliküler orjinli papiller ve foliküler tiroid kanserleri ile parafoliküler orjinli medüller tiroid kanserlerinde en önemli ayırıcı immünohistokimyasal göstergeler

sırasıyla tiroglobulin ve kalsitonindir. Tiroglobulin, papiller ve foliküler karsinomların %95'inde mevcuttur. Az diferansiye tiroid karsinomlarında daha iyi diferansiye olanlara göre daha az tiroglobulin bulunur. Anaplastik karsinomlar genellikle tiroglobulin için immünonegatif sonuç verir. Papiller karsinomların çoğunluğunda sitokeratin tip 19 pozitifdir, ancak diğer tiroid tümörleri de sitokeratin tip 19 içerir. Anaplastik karsinomların %75'inde düşük moleküler ağırlıklı ve geniş spektrumlu keratinler bulunur. Tiroid karsinomlarında sıklıkla vimentin de tespit edilir.

Karsinoembriyojenik antijen (CEA) foliküler ve papiller karsinomlarda negatif, medüller karsinomda ve tiroide metastaz yapan tümörlerde pozitifdir. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) papiller kanserlerin % 96'sında, foliküler kanserlerin %100'ünde, oksifilik kanserlerin %20'sinde ve medüller kanserlerin %90'ında pozitifdir. Anaplastik karsinomlar TTF-1 için daima immünonegatifdir. Medüller karsinomların %95'inde kalsitonin pozitifdir; ayrıca somatostatin, gastrin salgılayıcı peptid, ACTH ve diğer propiomelanokortin peptidler, nörotensin, substans P, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), katekolaminler ve serotonin de medüller karsinomda bulunabilir. Nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin, kromogranin A ve B, sekretogranin II gibi nöroendokrin göstergeler tipik olarak medüller karsinomda pozitifdir (51).

#### 5.5.4. Tanı Yöntemleri

Diferansiye tiroid kanserlerinin preoperatif tanısında anamnez ve fizik muayene ile birlikte çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılır.

##### 1. Anamnez ve Fizik Muayene:

Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının büyük kısmında tiroid bezinde nodül mevcuttur. Tiroid nodüllerindeki kanser riski nodülün büyüklüğü ve hastanın yaşı ile ilişkilidir. Soliter nodülü olan 20 yaşından genç ve 60 yaşından büyük hastalarda risk daha yüksektir. Bilinen en önemli risk faktörü boyna alınan radyasyondur. En büyük risk gama veya x ışınlarına maruz kalma ile oluşur. Kanser oluşma riski maruz kalınan doz ile doğru, yaş ile ters orantılıdır. Çocukları daha fazla etkiler (52).

Anamnezde erkek hasta, radyoterapi öyküsü olan, ailede tiroid kanseri öyküsü, TSH supresyonuna yanıt vermeyen nodüler tiroid hastalığı varlığı, gardner sendromu, familial polipozis koli, carney kompleksi, cowden hastalığı, son zamanlarda hızlı

büyüme gösteren nodül bulunan, 20 yaştan genç ve 60 yaştan ileri kişilerde tespit edilen nodüler guatr varlığında tiroid kanseri daha ciddi olarak düşünülmelidir (52).

Fizik muayenede, tiroid kanserini belirleyebilecek bazı özellikler saptanabilir. Servikal lenfadenopati varlığı, tiroid kitlesinin boyutu, kıvamı, çevre organlara fiksasyonu muayene ile tespit edilebilir. Malign lezyonlar genelde sert ve fiske olur. Ayrıca vokal kord fonksiyon bozukluğuna bağlı ses kısıklığı ve solunum sıkıntısı olabilir (52).

Soliter nodüller, sintigrafide “soğuk” nodül, fiske ve servikal lenfadenopati ile birlikte bulunan tiroid nodülleri yüksek risklidir. Nodüler guatrlı bir hastada uzun süre büyümeden sebat eden bir nodülde birden hızlı bir büyüme saptanması ve ses kısıklığı eşlik etmesi ciddi malignite belirtisidir (52).

## 2) Ultrasonografi (USG):

USG, kistik ve solid yapıları ayırt etme yeteneği çok yüksek bir yöntemdir. Tiroid patolojisi şüphesinde ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. USG ile boyutu 3 mm kadar olan palpe edilemeyen nodüller bile saptanabilir. USG ile genel olarak nodüllerin ve dokunun eko yapısı, çevre dokularla ilişkisi, kalsifikasyon, kistik dejenerasyon, halo belirtisi, sınır düzeni ve boyunda patolojik lenf nodlarının varlığı incelenir. Lezyonlar solid, kistik veya miks karakterde olabilir. Doku ile aynı ekoya sahip olanlar izoekoik, yüksek olanlar hiperekoik, düşük olanlar hipoekoik olarak isimlendirilir. Nodülleri çevreleyen düşük ekolu bölgenin varlığı “halo belirtisi” dir. Genellikle benign lezyonlarda izlense de ayırt edici bir bulgu değildir. Sonografik olarak malign özellikte bir tiroid nodülü; hipoekoik (%63) ve izoekoik (%26), kalsifikasyon ve sınır düzensizliği gösteren, çevre dokulara invazyon sonucu çevre yağ planlarının silinmesi gibi özellikler gösterir. Ayrıca servikal lenfadenopatiler de saptanabilir. Folliküler karsinomlarda çevre dokuya invazyon papiller karsinomdan daha fazladır. Ayrıca nodül kanlanması hakkında da bilgi edinilebilir. Malign nodüllerde genelde hem santral, hem de periferik kanlanma artışı izlenir (52).

## 3) Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisi için genelde üç radyonüklid kullanılır. Bunlar Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131 dir. I-131 beta partikül ışınması, yüksek enerjisi ve uzun yarı

ömrü nedeniyle günümüzde rutin görüntüleme için kullanılmamaktadır. Ektopik tiroid dokusunun araştırılması için öncelikle I-123 tercih edilir. Ancak I-123 çok pahalıdır. I-131 ise yüksek enerjili ve uzun yarı ömürlü olması sayesinde 24 ya da 48 saatte hedef/zemin aktiviteli görüntüler elde edilebilmesi sayesinde özellikle I-123'ün bulunmadığı durumlarda ektopik tiroid dokusu ve substernal guatr araştırmasında tercih edilir.

Sintigrafik olarak tiroid kanseri tanısı konamaz. Sadece tiroid nodülleri radyoaktif maddeyi uptake paternine göre sintigrafik olarak değerlendirilir. Nodüller genelde 8 mm ve üzerinde ise dedekte edilebilir. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar. Soğuk nodül nedenleri olarak genellikle kolloid nodül, foliküler adenom, tiroid kisti ve tiroid kanseri akla gelir. Yapılan pek çok çalışmada tiroid sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ile %8'inin malign olduğu, hiperaktif nodüllerin kanser olasılığının ise düşük olup %1'in altında olduğu bildirilmektedir (54).

Diğer sintigrafik yöntemlerden de kısaca bahsetmek gerekirse; Tl-201 malign nodüllerde daha fazla tutulur. I-131 sintigrafisi ile tespit edilemeyen lezyon Tl-201 ile saptanabilir. Tc-99m MIBI özellikle metastaz taramada kullanılır. İndiferansiye tiroid kanser tespitinde Ga-67 ve Tc-99m DMSA-V kullanılmaktadır (52).

#### 4) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid parankiminde fazla iyot bulunduğu için kontrastlı çekimlerde çevre dokudan daha hiperdens görülür. Tiroid içi lezyonlar ise hipodens görülür. Genellikle mediastinel/servikal lenf nodu tespitinde, lezyonun çevre dokulara invazyonunu göstermede, trakea ve komşu vasküler yapılara bası olup/olmadığını, lezyonların sınırlarının tespitinde, evrelemede, retrosternal uzanımı göstermede kullanılır (52).

#### 5) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR'ın diferansiye tiroid kanserini tespit etmede yeri BT ile benzerdir. T1 ve T2 kesitlerde kanser açısından spesifik bir görüntü elde edilemez. MR daha çok diğer yöntemlerle gösterilen lezyonun çevre dokular ile olan ilişkisini yansıtmak için kullanılır. Tümör ile kas arasında tespit edilen kontrast, invazyonu belirtir ve bu kaslar

hiperintens olarak görülür. Ayrıca postoperatif rezidü, nüks tümör ve fibrozis ayırımında etkin olabilir (52).

#### *6) İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)*

Benign ve malign tiroid nodüllerinin preoperatif ayırıcı tanısında sensitivite, spesifite ve doğruluğu yüksek oranda olan en iyi yöntemdir (55). Esas hedef tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. İİAB ile 3 sonuç elde edilebilir: benign yayma, malign yayma ve şüpheli bulgular. Yöntemin sensitivitesi %68 ile %98 (ortalama %83), spesifitesi %72 ile %100 (ortalama %92) arasında değişmektedir (54).

#### *5.5.5 Prognostik Risk Faktörleri*

Tiroid karsinomunda mortalite için risk faktörlerini belirlemek, hastaya uygulanacak tedavi yöntemini saptamak tedavi ve takip açısından oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalarda diferansiye tiroid kanserleri için prognostik önemi olan bazı faktörler tespit edilmiştir (Tablo 3).

##### *1. Yaş ve cins:*

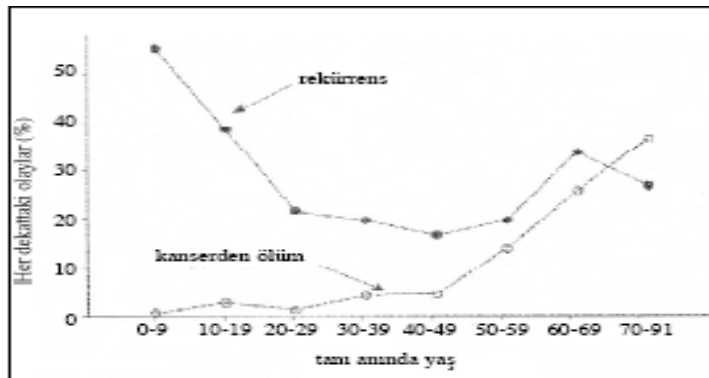
Yaş, DTK' de en önemli prognostik faktördür. Yaş faktörünün önemi ilk olarak Massachusetts General Hospital'dan William V. McDermott tarafından 1913-1951 yılları arasında tedavi edilen 190 hastaya dayanan çalışmada gösterilmiştir (58).

DTK, 40 yaş üzerinde çok daha mortal seyrederek. Rekürrens ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde rekürrens oranı çok daha yüksektir, diğer yaşlarda ise hastaların sadece %20'sinde rekürrens izlenir (57). Çocuklar ve adölesanlarda tümör rekürrensi çok daha sık olmasına rağmen mortalite oldukça düşüktür ve uzun dönem prognozları çok iyidir. Cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi yaşa göre çok daha azdır, bazı çalışmalarda prognozun erkeklerde kadınlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bir çok çalışmada riskli yaş sınırı 40 ile 50 arasında bulunmuştur. Cunningham ve arkadaşları , 50 yaş riskli yaş sınırı olarak almış, Lahey Clinic ve Memorial Sloan-Kettering çalışmalarında riskli yaş sınırı erkekler için 40 yaş, kadınlar için ise 50 yaş olarak tespit edilmiştir (59). Tiroid karsinomunun

agresifliğinin zamanla arttığını gösteren bir bulgu yoktur. Histolojik özellikler ve yaş arasında da bir bağlantı bulunamamıştır.

	<b>Yüksek Risk Gösteren Faktörler</b>	<b>Düşük Risk Gösteren Faktörler</b>
<b>Hasta Değişkenleri</b>		
	Yaş <15 ya da >45	Yaş 15-45 yaş arası
	Erkek cinsiyet	Kadın cinsiyet
	Aile öyküsü pozitif	Aile öyküsü yok
<b>Tümör Değişkenleri</b>		
	Tümör çapı > 4 cm	Tümör çapı < 4 cm
	Bilateral hastalık	Tek taraflı hastalık
	Ekstratiroidal yayılım pozitif	Ekstratiroidal yayılım yok
	Vasküler invazyon pozitif	Vasküler invazyon yok
	Servikal/mediastinel lenf nodu (+)	Lenf nodu metastazı yok
	Bazı tümör alt tipleri: Hurthle hücreli, tall cell, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan, insüler varyantlar	Kapsüllü papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, kistik papiller karsinom
	Belirgin nükleer atipi, tümör nekrozu ve vasküler invazyon (histolojik derece)	Nükleer atipi, tümör nekrozu ve vasküler invazyon yok
	Radyoiyot konsantrasyonu kötü tümörler	Radyoiyotu iyi konsantre eden tümörler
	Uzak metastaz pozitif	Uzak metastaz yok

**TABLO 3:** Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler (56)



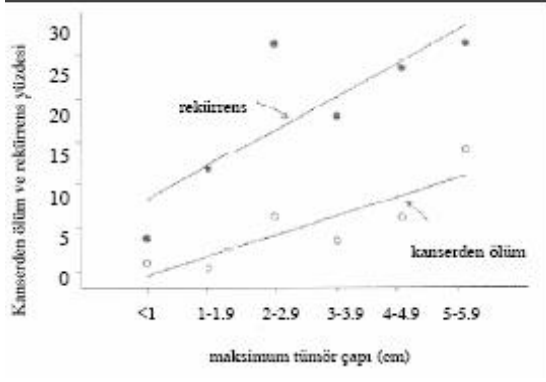
Şekil 1: Yaş ile rekürrens ve mortalite riski arasındaki ilişki (63).

2. *Beraberinde otoimmün fenomen olması:* Bir çalışma dışında, Graves hastalığı ile birlikte olan ya da olmayan DTK'nin tedaviye cevap ya da mortalite açısından farkları saptanmamıştır (60). Pacini ve arkadaşlarının çalışmalarında DTK'li hastaların %23'ünde dolaşan tiroid otoantikörleri saptanmış, antikörleri pozitif ve negatif gruplar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (61).

3. *Tümör histopatolojisi:* Sağkalım oranlarının papiller kanserlilerde oldukça iyi olmasının yanı sıra kanser spesifik mortalite oranları histolojik alt tipler arasında çok büyük değişkenlik gösterir (62). PTK'nin %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve folliküler tip iyi prognostik faktör iken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. Folliküler karsinomlar içinde geniş invaziv tipi (çevre dokulara ve damarlara yoğun invazyonları ile tanınırlar) ve hurtle hücreli, insular ve trabeküler histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte. Folliküler karsinom kapsül ve damar invazyonu ile belirlenir. Damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir. Çoğu folliküler karsinomlar, vasküler invazyon olmadan sadece hafif kapsül invazyonu gösteren minimal invaziv tümörlerdir; uzak metastaz ve ölüme daha az neden olurlar (63). Eğer tümörün çoğunu veya tamamını Hurthle (onkositik) hücreler oluşturuyorsa Hurthle hücreli kanser olarak tanımlanır. Foliküler kansere benzer şekilde Hurthle hücreli tümörlerde benign veya malign ayrımı ince iğne aspirasyon biyopsisi veya frozen inceleme ile yapılamaz. Çapı 4 cm'nin üzerinde olan tümörlerin malign olma ihtimali daha yüksektir (64).

National Cancer Data Base (NCDB) raporunda foliküler ve Hurthle hücreli kanser için 10 yıllık relatif sağkalım oranları sırasıyla %85 ve %76 olarak bildirilmiştir. İki büyük seride Hurthle hücreli kanser hastalarında pulmoner metastaz oranı %25 ve %35 olarak bulunmuştur (foliküler kanser metastaz sıklığının yaklaşık iki katı) (19).





Şekil 2: Maksimum tümör çapı ile rekürrens ve mortalite riski arasındaki ilişki (63).

4. *Tümör grade ve DNA ploidi*: Papiller kanser için tümör grade'i hem univariate hem de multivariate analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğin verilerine göre anormal DNA içeriği yüksek riskli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte bulunmuştur (63).

5. *Tümör çapı*: Hem folliküler hem de papiller karsinomlar için kanser spesifik mortalite ve rekürrens ile tümör çapı arasında lineer bir ilişki vardır ve tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (65). Tümör çapı 1.5 cm'den küçük olanlar için 30 yıldan sonra rekürrens oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yapılan tüm çalışmalarda tümör çapının 4 cm'nin üzerinde olması ve ekstratiroidal yayılımın kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (65). Yine 30 yıllık kanser spesifik mortalite, 1.5 cm'nin altındaki tümörlerde %0.4 ken, 1.5 cm'nin üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (57). Tümör çapı 1 cm'nin altında olan papiller kanserler mikrokarsinom olarak adlandırılırlar. Genellikle tesadüfi olarak benign tiroid hastalıkları için yapılan operasyon sırasında yakalanırlar. Sıklığı otopsi serileri ile %1 ile 36 arasında değişmektedir. Diğer PTK'den farklı olarak kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir.

Papiller mikrokarsinomların rekürrens ve kansere özgü mortalite oranları sıfıra yakındır (66). Papiller mikrokarsinomların %20'si multifokaldir ve servikal lenf nodlarına sıklıkla metastaz yapar. Bir çalışmada multifokal mikrokarsinomların nodal metastaz oranı %60 olarak bildirilmiştir (67). 281 papiller mikrokarsinomlu hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur (68). Multifokal olanlar, lenf nodu metastazı yapmış, kapsülsüz olanlar, stromada skleroz

içeren, folliküler tipte olanlar daha kötü prognozlidir. Bazı çalışmalarda yüksek nodal metastaz oranları bildirilmiştir. Sugino ve arkadaşları 1992-1995 yılları arasında 112 papiller mikrokarsinomlu hastayı incelemişler, multifokal mikrokarsinomalarda başlangıçta lenf nodu metastazını %63.8 olarak bulmuşlardır (69).

6. *Multifokalite-multisentrisite*: Multifokalite, aynı tiroid lobunda birden fazla tümör odağını, multisentrisite ise her iki lobda da tümör odakları bulunmasını ifade etmek için kullanılır. Multifokalite anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (70). Diferansiye tiroid karsinomlarında tiroid glandının seri kesitlerinde %87.5 oranında multifokalite saptanmıştır (71). Multifokal tümör insidansı %17 ile %37 arasında bildirilmiştir (72). Multifokal hastalığın yüksek insidansına rağmen rezeke edilmemiş lobda rekürrens insidansı %4.6 ile %8 arasındadır (73).

7. *Tiroid dışına invazyon*: Diferansiye tiroid karsinomlarının yaklaşık %10'unda tiroid kapsülüne ve kapsülü açarak çevre yumuşak dokuya yayılım izlenebilir. Bu durum morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu invazyon makroskobik düzeyde görülebilir veya ancak mikroskobik olarak ayırt edilebilir. İnvaziv olan tümörlerde, invaziv olmayanlara göre rekürrens iki kat fazladır. İnvaziv tümörü olan hastaların yaklaşık 1/3'ü bir dekat içinde ölmektedir (74). Yumuşak doku invazyonu olmadan sadece tiroid kapsülüne olan sınırlı düzeyde invazyon da aynı şekilde prognozu kötüleştirir (63).

8. *Lenf Nodu Metastazı*: Tiroid kanserinin lenf nodu metastazları tümör lokalizasyonuna bakılmaksızın en çok alt juguler (seviye IV) lenf nodlarına olmaktadır (%52). Daha sonra seviye V (%45), seviye III (%33) ve seviye II (%30) bölgelerine metastaz sıklıkla görülür. Tümörün tiroid içi yayılımında, istmusu aşan veya nüks tümörlerde bilateral lenf nodu metastazı veya kontralateral metastaz olasılığı fazladır (39). Lenf nodu metastazlarının prognoza etkisi net değildir. Bazı çalışmalarda ise tümörün lenf nodlarına metastaz yapması hem hastalık rekürrensi hem de kansere spesifik mortalite açısından çok önemli bir prognostik risk faktörüdür (74). Yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı olan hastaların %15'inde mortalite izlenirken, lenf nodu

metastazı olmayan hastalarda mortalite izlenmemiş (75). Bir çalışmada papiller kanserli hastaların %36'sında, folliküler kanserli hastaların ise %17'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (76). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazının rekürrens ve mortalite üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (77). Papiller ve foliküler kanserli hastalarda servikal veya mediastinal lenf nodu metastazlarının bulunması 30 yıllık kansere özgü mortaliteyi arttırmaktadır (lenf nodu pozitif hastalarda %10, lenf nodu negatif hastalarda %6) (57).

*9.Uzak Metastaz:* Belirgin derecede mortalite artışı ile ilişkilidir. Folliküler kanserde papiller kansere göre daha sık uzak metastaza rastlanır (papiller kanser için %10, folliküler kanser için %25). Ayrıca bu metastazların yaklaşık yarısı ilk tanı anında mevcuttur (78). Tümör histolojisine bakılmaksızın hastaların yaklaşık yarısı ilk beş yıl içerisinde ölmektedir (78). 13 çalışmanın ve 1231 hastanın değerlendirmeye alındığı bir metaanalizde tespit edilen uzak metastaz alanları akciğer (%49), kemik (%25), akciğer ve kemik (%15), santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokular (%10) olarak bildirilmiştir (78). Bir çalışmada uzak metastaz için hastanın yaşının, metastaz lokalizasyonunun, göğüs grafisindeki görünümünün ve I-131 tutulumunun prognostik öneme sahip olduğu belirtilmektedir (79). Genç yaşta, akciğer metastazı olan, direkt grafide lezyon görülmeyen, ancak I-131 TVT'da diffüz akciğer tutulumu izlenen hastalarda sağkalım oranı yüksek iken, kemik metastazı olan, büyük nodüler akciğer metastazı olan, direkt grafide akciğerde patolojik görünüm izlenen, ancak I-131 TVT'da tutulumu izlenmeyen hastalarda ise sağkalım oranı düşük olarak bulunmuştur (79). Akciğer filminde görülen ve I-131 konsantrasyonuna eden küçük nodüler metastazlarda ise sağkalım oranı bu ikisinin arasındadır (19).

*10. Onkogenler:* Tiroide spesifik diferansiyasyon genlerinin (TSH reseptör, Tg ve tiroid peroksidaz (TPO) genleri vb. ) ekspresyonunun kaybı, p53 onkogeninde somatik mutasyonlar, RAS geni nokta mutasyonları, p21 proteininin aşırı ekspresyonu ve Cmyc ekspresyonunun kötü prognoz ile birlikte olduğu belirtilmektedir (63).

### 5.5.6. Prognostik Skorlama Sistemleri

Birçok hasta üzerinde yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda prognoz açısından hasta yaşı, cinsiyeti, tümör boyutları, histolojik grade ve tipi, multifokalite/multisentrisite, lokal invazyon, metastatik hastalık varlığı gibi faktörler çalışılmıştır. Histopatoloji diğer prognostik faktörlerle kombine edilerek pek çok skorlama sistemleri oluşturulmuştur. American Joint Committee of Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) 'in postoperatif klinikopatolojik evreleme sistemi prognozu belirleme, mortalite riskini belirleme ve takip planı oluşturma açısından tüm hastalara önerilmektedir. Bu sisteme göre hastalar risk açısından 3 ana grup altında toplanır (80) (Tablo 4).

DÜŞÜK RİSK	İNDETERMİNE RİSK	YÜKSEK RİSK
Tüm makroskobik tümör çıkarılmış	Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyon	Tam olmayan tümör rezeksiyonu
Bölgesel dokulara tümör invazyonu yok	Servikal lenf nodu metastazı	Makroskobik tümör invazyonu
Lokal/uzak metastaz yok	Agresif histolojide tümör/ vasküler invazyon	Uzak metastaz varlığı/ olasılığı
Agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon yok	Post ablasyon TVT'de tiroid loju dışında tutulum saptanması	Post ablasyon TVT'de görüntülerle ilişkisiz TG yüksekliği
I-131 tedavisi almışsa tedavi sonrası TVT'de tiroid loju dışında I-131 tutulumu izlenmemesi		

**TABLO 4:** Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda mortalite risk sınıflaması

Günümüze kadar oluşturulmuş olan klinik evreleme ve prognostik skorlama sistemlerinin tümü histopatolojik tipi esas almaktadır. Tiroid karsinomu Tümör Nod Metastaz (TNM) sistemi diğer tümörlerden değişik olarak farklı bir strateji izler; tüm dört ana histolojik tipe (papiller, foliküler, medüller, anaplastik karsinom) göre genel bir klasifikasyon uygular. Bu skorlama sistemlerinin oluşturulma amacı daha yoğun tedavi edilecek yüksek riskli hastalarla daha az yoğun tedavi edilecek düşük riskli hastaları ayırt edebilmektir. Birkaç tane skorlama sistemi vardır:

*EORTC (European Organization for the Research and Treatment of cancer):* Tanı zamanındaki yaş, cinsiyet, temel histolojik tip, tiroid dışı invazyon ve uzak metastaz varlığını içerir.

*AMES:* Lahey Kliniği tarafından geliştirilmiştir. TNM gibi hem papiller hem de folliküler kanser için kullanılır. Yaş, uzak metastaz varlığı, primer tümör yayılımı ve tümör boyutununu içerir (Tablo 5).

	<b>DÜŞÜK RİSK</b>	<b>YÜKSEK RİSK</b>
<b>Yaş</b>	Erkek<40 Kadın<50	Erkek>40 Kadın>50
<b>Metastaz</b>	Uzak metastaz yok	Uzak metastaz var
<b>Tümör Yayılımı</b>	Tiroide sınırlı papiller Minimal invazyon gösteren folliküler	Tiroid dışına yayılan papiller, Geniş invazyon gösteren folliküler
<b>Tümör Boyutu</b>	<5 cm	>5 cm

**TABLO 5:** *AMES prognostik sınıflama sistemi (39).*

*AGES:* Yaş, tümör grade, yayılım, tümör boyutunu içerir. Tümör grade kullanıldığı için genelde tercih edilmez.

*MACIS:* Mayo Klinik tarafından geliştirilmiştir. Papiller karsinomlu hastalarda prognozu belirlemek için kullanılır. Metastaz, yaş, cerrahinin şekli ve derecesi, boyundaki çevre dokulara yayılım ve tümör boyutu bakılarak değerlendirilir. Skor 6'nın üzerindeyse yüksek riskli, 6'nın altındaysa düşük risklidir (Tablo 6) (39).

American Thyroid Association (ATA) tarafından oluşturulan sınıflama sisteminde tümörün boyutu (T), nodal yayılım (N) ve uzak metastaz (M) varlığı dikkate alınmıştır. Tiroid karsinomu TNM klasifikasyon sisteminde hastalığın evrelendirilmesinde hücre tipinin yanı sıra önemli bir prognostik faktör olan yaş da esas alınmıştır (80). Bu sistemde TNM kullanılarak bir evreleme sistemi de oluşturulmuştur. Buna göre 45 yaş altındaki hastalarda T ve N evresi önemli olmaksızın metastaz yoksa stage I, metastaz varsa stage II olarak değerlendirilmiştir. 45 yaş üstündeki hastalarda ise durum biraz daha karışıktır. Lenf nodu ve uzak metastaz olmaksızın T1 evrede stage

I, T2 evrede stage II olarak yorumlanır. Lenf nodu ve uzak metastaz olmaksızın T3 evre, uzak metastaz olmaksızın herhangi bir T evresine ve lenf nodu evresi N1a' ya sahip hastalar stage III, uzak metastaz olmaksızın T evresi T4b'ye kadar olan T ve herhangi N evrede hastalar stage IVa, uzak metastaz olmaksızın T4b ve herhangi N evrede olanlar stage IVb ve herhangi bir T ve N evrede ancak uzak metastaz saptanan hastalar ise stage IVc olarak değerlendirilmektedir (80) (Tablo 7).

FAKTÖRLER	PUANLAMA
Uzak Metastaz	Var:3 Yok:0
Yaş	<39:3,1 >40:yaşx0,08
Cerrahi Eksizyon	Tamamen çıkarılmış:0 Tamamen çıkarılmamış.1
Çevre Dokuda İnvazyon	Var:1 Yok:0
Tümör Boyutu	Boyut(cm)x0,3

**TABLO 6:** MACIS prognostik puanlama sistemi (39).

## 5.6. Tiroid Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri

DTK'nin primer tedavisinde kullanılan yöntemler tartışılmaya devam etmektedir. Tedavide ana prensip; düşük riskli kanserlerde agresif tedaviden, nüks ve mortalite riski yüksek hastalarda eksik tedaviden kaçınmaktır. Tedavi yönteminin iyi seçilmesi, nüks ve mortalitenin minimale indirilmesi açısından önemlidir (81).

Yapılan çok sayıdaki çalışmalar incelendiğinde; tiroid kanserinden ölüm ya da rekürrens riski taşıyan hastalara total ya da totale yakın tiroidektomi ve sonrasında I-131 ablasyon ve L-tiroksin tedavisi uygulanmaktadır (82). Standart tedavi seçenekleri: Cerrahi, I-131 ablasyon, L-tiroksin ile TSH supresyonu, eksternal radyoterapi ve deneme aşamasındaki bazı tedavi seçeneklerini içerir.

### 5.6.1. Cerrahi Tedavi:

Cerrahi yöntem, tiroid karsinomlarının tedavisinde ilk basamak olarak seçilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılan cerrahi yöntemin seçimini, cerrahın deneyimi yanında hastanın yaşı, cinsiyeti ve tümörün özellikleri (tümör büyüklüğü, kapsül dışına taşma, metastaz varlığı vb.) belirler.

<b>T1</b>	Tümörün en geniş çapı <2 cm	
<b>T2</b>	2cm<tümör çapı<4 cm	
<b>T3</b>	Tümör çapı>4 cm, tiroide sınırlı/ minimal ekstratiroidal yayılım	
<b>T4a</b>	Herhangi boyutta tümör, tiroid kapsülünü aşmış, subkutanöz yumuşak dokuya, larenks, trakea, özefagus veya rekürren sinire invaze	
<b>T4b</b>	Tümör prevertebral fasya, karotid arter ve mediastinel damarlara invaze	
<b>TX</b>	Tümör boyutu belirsiz, fakat ekstratiroidal yayılım yok	
<b>NO</b>	Metastatik lenf nodu yok	
<b>N1a</b>	Level VI tutulmuş (pretrakeal,paratrakeal, prelaringeal)	
<b>N1b</b>	Unilateral, bilateral ve kontralateral servikal ve süperior mediastinel lenf nodu tutulumu	
<b>NX</b>	Operasyonda lenf nodu izlenmedi	
<b>MO</b>	Uzak metastaz yok	
<b>M1</b>	Uzak metastaz var	
<b>MX</b>	Uzak metastaz bilinmiyor	
<b>Stage</b>	Yaş<45	Yaş>45
<b>Stage I</b>	Herhangi T ve N, MO	T1, N0, M0
<b>Stage II</b>	Herhangi T ve N, M1	T2, N0, M0
<b>Stage III</b>		T3, N0, M0 T1, N1a, MO T2, N1a, MO T3, N1a, MO
<b>Stage IVa</b>		T4a, NO, MO T4a, N1a, MO T1, N1b, MO T2, N1b, MO T3, N1b, NO T4a, N1b, MO
<b>Stage IVb</b>		T4b, herhangi N, MO
<b>Stage IVc</b>		Herhangi T ve N, M1

**TABLO 7:** ATA diferansiye tiroid karsinomu TNM sınıflama ve evreleme sistemi

1987'de Mayo klinikte tedavi edilen düşük riskli (MACIS skor<4) hastaların incelenmesinde tek taraflı lobektomi ve bilateral lobektomi geçiren hastalar arasında sağkalım açısından fark saptanmamış ve daha geniş cerrahinin sadece yüksek riskli hastalar için gerekli olduğu bildirilmiştir (63). Bunun yanında, 1998'de yine Mayo klinikte AMES kriterlerine göre düşük riskli hastalar unilateral lobektomi ve bilateral

lobektomi açısından karşılaştırılmış, uzak metastaz ve mortalite açısından fark saptanmamış. Ancak 20 yıllık rekürrens ve nodal metastaz oranları unilateral lobektomi sonrası %14 ve %19, bilateral lobektomi sonrası %2 ve %9 olarak bulunmuş. Sonuçta düşük riskli hastalar için de bilateral lobektominin daha uygun bir tedavi olduğu bildirilmiştir (83). Kullanılan cerrahi yöntemlerden biri olan total tiroidektomide (TT) istmus ve piramidal lob dahil olmak üzere her iki lobun ekstrakapsüle olarak çıkarılması söz konusudur. Lobektomi veya hemitiroidektomide ise tümörün lokalize olduğu lob ve istmus çıkarılırken, totale yakın tiroidektomide (TYT) tümörün olduğu tarafa total, karşı tarafa bu lobun posterolateral parçasının %5'inden daha az bir kısmı kalacak şekilde operasyon yapılması benimsenir (81). Rezeksiyonun genişliği ve servikal lenf nodu disseksiyonunun gerekliliği konusunda fikir birliği yoktur. Chicago Üniversitesi'nden bildirilen seride 1cm'nin üzerindeki papiller kanserlerde TYT yapmak lobektomi ve subtotal tiroidektomi ile karşılaştırıldığında, mortaliteyi ve rekürrens riskini azaltmıştır (84). Diğer bir seride 1.5 cm'den büyük, multifokal, servikal metastaz veya lokal invazyonu olan hastalarda, TT sonrasında (%11) subtotal tiroidektomiye göre (%22) rekürrens oranları daha düşük bulunmuştur (85).

Kanser şüphesi olan bir tiroid nodülünde, minimal girişimin lobektomi olduğu konusunda fikir birliği vardır. Bir tiroid lobunda sınırlı, düşük risk grubunda yer alan olgularda istmusektomi + total lobektomi gibi sınırlı bir girişimin yeterli olduğu, bu olgularda TT'nin sağkalım üzerine etkisi olmadığı, fakat morbiditeyi arttırdığı ileri sürülmüştür (86). Cady ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu tür olgularda lezyon tarafında total lobektomiye yeterli bulurken, 19 yıllık 57 olguluk serilerde nüks görmedikleri gibi, hiçbir olgu da ölmemiştir (86). TT veya TYT uygulayan uzmanlar ise bu görüşün tersini savunmaktadır. Tiroid kanserlerinin hemen tümüne total tiroidektomi önermektedirler (87). Bazı araştırmacılar primer hipotiroidi ve rekürrens sinir yaralanmaları gibi komplikasyonların TT hastalarda daha sık görüldüğünü öne sürmüşler, bunun aksini düşünen araştırmacılar ise cerrahın yeterli tecrübesi varsa bu komplikasyon riskinin sınırlı cerrahi girişimlerden fazla olmayacağını iddia etmektedirler (87). Sadece lobektomi uygulanan hastalarda %5-10 karşı tiroid lobunda rekürrens oranı, yüksek tümör rekürrens riski ve yüksek pulmoner metastaz insidansı (%11) saptanmıştır (88). Lobektomi uygulanmış olan hastalarda karşı lobdaki



mikroskopik metastazlar gözden kaçabilir. Birçok çalışmada lobektomiden daha geniş cerrahinin kanser rekürrensinde bağımsız değişken olduğu vurgulanmıştır (89).

Benign tiroid hastalıkları için yapılan cerrahi operasyonlarda tespit edilmiş papiller mikrokarsinomda (çap<1cm), hastanın önceden radyasyona maruz kalma öyküsü yoksa, tümör tek odaklı ve tiroide sınırlı, düşük riskli, radyolojik veya klinik saptanmış metastatik lenf nodu yoksa ve kötü prognoz ile ilgili herhangi olumsuz bir durum saptanmamışsa lobektomi uygulanabilir (90). Ayrıca İİAB ve frozen ile tanı konulamayan, vasküler invazyon izlenmeyen çapı<4cm'den küçük minimal invaziv folliküler kanserlerde de bazı seçilmiş vakalarda lobektominin yeterli olabileceğini savunan çalışmalar vardır (91).

TT'yi savunan araştırmacılar tarafından metastatik odakların taranabilmesi için I-131 kullanımını sağlamak, rekürrensin erken tanısında Tg'nin etkinliğini artırmak, papiller kanserlerin %30-85'inin multifokal olması, nüks riskini azaltması ve sağkalımı arttırması, rezidü dokuda andiferansiye tümör gelişimini (%1) engelleme, reoperasyon ihtiyacını ortadan kaldırdığından operasyona bağlı komplikasyon gelişimi olasılığını en aza indirmek gibi faydalar öne sürülerek total tiroidektominin gerekliliği ispatlanmaya çalışılır (81). Uzmanların çoğu multifokal/multisentrik, lokal invaziv tümörü olan, lenf nodu veya uzak metastazı olan hastaların ve çocukluk çağında radyasyona maruz kalan hastaların TT/TYT adayları oldukları konusunda aynı fikirdedirler (81). Soh ve Clark'a göre TT ve TYT %32'den az bir komplikasyon oranı ile gerçekleştirilebilir (92). Mazzaferri ve arkadaşları, TT ile nüksün azaldığını ve sağkalımın uzadığını bildirmişlerdir (57). Massin ve arkadaşları, TT yapılmış ve ablasyon verilmiş 500 hastada ölüm oranını %11, sınırlı girişim uygulanmış ve ablasyon verilmemiş vakalarda ise ölüm oranını %30 olarak bulmuşlardır (93).

TT'den daha sınırlı cerrahi seçenekleri savunan araştırmacılar ise TT yönteminin lobektomiye göre komplikasyon riskinin yüksek olması, rezidü dokuda nüks riskinin %5'den az olması, tümörün multisentrik olmasının prognozda anlamlı bir farklılık yaratmaması, lobektomi yapılan hastalarda da prognozun çok iyi olması bilgilerini öne sürmektedirler (81).

#### *Tamamlayıcı Tiroidektomi:*

Cerrahi girişimin temel hedefi tümöral dokunun tamamıyla ortadan kaldırılmasıdır. Önemli olan postoperatif patolojik tanısı tiroid kanseri gelen hastalarda yeni bir cerrahi girişime gereklilik olup olmadığına karar vermektir. Konservatif bir ameliyatla kalan rezidü dokunun yok edilmesi için yeniden bir cerrahi girişim yerine önerilen I-131 ablasyon tedavisi bazen başarılı olamamakta veya hasta tekrarlayan I-131 dozlarına maruz kalabilmektedir (R89). Genel olarak çapı<1cm, tek odak, düşük riskli, intratiroidal ve lenf nodu tutulumu göstermeyen vakalar dışındaki, başlangıçta total/totale yakın tiroidektomi gerekliliği olan hastalarda endikedir (80).

Tamamlayıcı tiroidektomi yapılmış olguların ilk operasyonda normal saptanan karşı loblarında patolojik sonuçlar ile %30 oranında bir veya birkaç tümör odağı saptanmaktadır (81). Operasyon esnasında paratrakeal lenf nodu disseksiyonu yapılmakta, sonuç pozitif saptanırsa modifiye lenf disseksiyonu yapılmalıdır (81).

#### *Lenf Nodu Disseksiyonu:*

Papiller tiroid kanseri vakalarında mikroskopik servikal lenf nodu metastazı oranı %80-90'a çıkabilmektedir (94). Çocuklarda ve gençlerde bu oran daha yüksektir. Palpabl lenf nodlarının tek tek çıkarılması, küçük mikrometastatik lenf nodlarının da rekürrensi etkilediği bilindiğinden önerilmemektedir. Operasyonda sternokleidomastoid kas, internal juguler ven ve spinal aksesuar sinir korunmaktadır. Santral veya lateral servikal lenf nodları tutulan hastalarda terapötik santral boyun disseksiyonu uygulanması önerilir (80). Klinik olarak santral lenf nodu tutulumu saptanmayan özellikle T3-T4 tümörü olan papiller karsinomlu hastalarda profilaktik olarak santral boyun disseksiyonu öneriler arasındadır. T1-T2 tümörlerde ise profilaktik santral boyun disseksiyonu olmadan TT yeterli olduğu bildirilmektedir (80). Ayrıca biyopsi ile kanıtlanmış lateral servikal lenf nodu metastazı olan vakalarda terapötik lateral boyun lenf nodu disseksiyonu uygulanması önerilmektedir (80).

#### *Cerrahi Tedavi Komplikasyonları:*

Tiroid kanserlerinin tedavisinde ilk basamak olan cerrahi tedavi sırasında, total tiroidektomi ve servikal lenf nodu disseksiyonu sonrasında en sık görülen komplikasyonlar arasında hipoparatiroidi ve rekürren laringeal sinir yaralanması en

başta gelir (95). Bazı çalışmalarda erişkinlerde TT'den sonra hipoparatiroidi görülme oranı yaklaşık olarak %10 iken bu oran çocuklarda neredeyse %20' dir (96). Kalıcı ses kalınlaşması ve kalıcı hipoparatiroidi oranı çok daha düşüktür. Erişkinlerde yapılmış olan cerrahi serilerden yedisi tekrar değerlendirilmiş ve kalıcı rekürren larengeal sinir yaralanması ve kalıcı hipoparatiroidi oranları sırasıyla total tiroidektomi sonrasında %3 ve %2.6 ; subtotal tiroidektomi sonrasında %1.9 ve %0.2 olarak bulunmuştur (97). Diğer bir çalışmada TT'den hemen sonra hastaların %5.4'ünde görülen hipokalseminin hastaların sadece %0.5'inde bir yıldan daha uzun süre devam ettiği saptanmıştır (98).

### 5.6.2. Radyoaktif I-131 Ablasyon Tedavisi:

#### 5.6.2.1. Radyoaktif I-131'in fiziksel özellikleri:

I-131 nükleer santrallerde uranyumun fisyonu sırasında veya telluriumun nötronlarla bombardımanı sonucunda elde edilir. Yarı ömrü 8 gündür. Beta bozunması ile Xenon 131'e parçalanır. Bozunması sırasında ortaya çıkan beta partiküllerinin minimum enerjisi 69 kiloelektrovolt (keV), ortalama enerjisi 190 keV, maksimum enerjisi 606 keV'dir. 364 keV enerjiye sahip gama emisyonu bu bozunma sırasında ortaya çıkan, görüntüleme için kullanılan ve çevreyi etkileyen esas radyasyondur.

#### 5.6.2.2. Radyoaktif I-131'in hücreye alınması:

Tiroid hücre membranından I-131'in transportunun sodyum transportuna bağlı olduğu bilinmektedir. Çalışmalar Na-K-ATPaz'ın iyon geçişini sağladığı bir Na-I kotransport sisteminin varlığını göstermiştir. Bu sistemde membranda yerleşik olan transporter, Na'a bağlı I'un membrandan geçişini sağlar. O'Neill ve arkadaşları, iodid transportunun elektrojenik ve tamamıyla Na bağımlı olduğunu bulmuşlardır. Nakamura ve arkadaşları ise transport molekülünün bir I taşımak için 2 Na'un taşıyıcı moleküle bağlanması gerektiğini saptamışlardır. Kaminski ve arkadaşları Na-I kotransport aktivitesinin TSH ile ilişkili FTRL-5 hücrelerinin bazolateral membranında bulunan bu molekülün aktivasyonu için TSH'a ihtiyacı olduğunu bulmuşlardır. Nilsson ve arkadaşları tarafından da ortaya konduğu gibi iyotun hücreden lümeneye alınması tamamen TSH etkisi altında ve çok kısa sürede olur.

### 5.6.2.3. Radyoaktif I-131 radyobiyolojik özellikleri:

Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı radyoiodun tiroid bezine olan affinitesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca I-131'in gama enerjisi sayesinde görüntüleme de sağlanabilmektedir. Fiziksel yarılanma ömrünün 8 gün olması nedeniyle tiroid dokusunda ve kanserli dokuda uzun bir süre etki gösterebilir. İnce barsağın üst kısımlarından absorbe olur. Kapsül ve solüsyon formları vardır. Ancak havaya radyasyon yayımı daha az olduğundan günümüzde kapsül formu daha çok tercih edilir (99). I-131'in beta partikülleri doku içerisinde 0.08- 2.3 mm (ortalama 1 mm) arasında ilerleyebilirler. Genel olarak bütün beta partikülleri doku içerisinde ilerlerken mikrometre başına ortalama 0.2 keV düzeyinde enerji transfer ederler. Bu düzey alfa partikülleri ve Auger elektronları ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Ancak doku içerisinde milimetreyi geçen ilerleme mesafesine sahip olduklarından birçok hücreyi etkileyebilmektedirler. I-131 tedavisi temel olarak sitotoksik etki yoluyla işlev görür. Hücrelerin öldürülebilmesi için çok sayıda beta partikülüne ihtiyaç vardır. Bunun en önemli sebebi partikül başına transfer edilen enerjinin hücrenin öldürülebilmesi için çok düşük düzeyde kalmasıdır. Bunun için doz mümkün olduğunca yüksek tutulmalıdır. Hücrelerin çok sayıda beta partikülü ile karşı karşıya kalmalarını sağlayan yine kendileridir. Bir tümör kitlesi çok sayıda hücreden oluşmaktadır ve hücreler ortamdaki yakaladıkları I-131'in beta partikülleri ile birbirlerini etkilerler. Dolayısıyla bir hücre birçok hücreden gelen beta partikülünün enerjisine maruz kalarak hem ölür hem de kendisinden saçılan beta partikülleri ile diğerlerinin ölümüne katkıda bulunur. Bu olaya çapraz ateş etkisi denir. Çapraz ateş etkisi, beta partikülleri ile tedavinin temel ilkesidir. Bu bilgiler ışığında beta partikülleri ile tedavide başarısızlığın nedenleri düşünüldüğünde bazı sonuçlara ulaşılır. Ortadan kaldırılması düşünülen kitlenin radyoaktif maddeyi yeterince konsantre edememesi, hedef dokunun beta partikülünün maksimum menziline iki katından büyük olması, kitle heterojenliği nedeniyle kitleyi oluşturan hücrelerin çapraz ateşten homojen etkilenmemeleri ve böylece kitlenin varlığını devam ettirecek canlı hücrelerin kalması tedavi başarısızlığının nedenleri arasındadır. Tümör hücrelerinin ikiye bölünme hızı çok yüksekse ortamdaki radyoaktif madde konsantrasyonu azalırken yeni hücreler ortaya çıkacak ve kitlenin varlığını devam ettireceklerdir (144).

#### 5.6.2.4. Radyasyonun oluşturduğu moleküler etkiler:

Radyasyon temel etkisini DNA üzerinde gösterir. DNA'da oluşabilecek hasarlar tek zincir kopması, baz hasarı, DNA- protein çapraz bağlantısı olabilir. Bu hasarlar radyasyonun direk iyonizan etkisi ya da serbest radikaller aracılığı ile olabilir (144).

#### *Tiroid karsinomu ve normal tiroid hücrelerinde iyot metabolizması farklılıkları:*

Papiller ve folliküler kanserde iyot metabolizması son derece değişmiştir. Normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında tiroid kanser hücresinde iyot uptake azalmıştır. Hastaların 1/3'ünde buna bağlı olarak kanser dokusu saptanamayabilir. Buna ek olarak iyot organifikasyonu da bozulmuştur. Biyolojik yarı ömrün kısa olması nedeniyle tiroid hormon sentezi de hemen hemen hiç yoktur. Bu anormallikler Na-I simporter (NIS) ve peroksidaz geninin ekspresyonunda azalma ile ilişkilidir. Pendrin ve Tg azalmakla birlikte tümörlerin çoğunda üretilir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretim sistemi (Duox) normal, azalmış veya artmış olabilir. Tümör hücrelerinin çoğunda TSH reseptörleri eksprese olur. TSH stimülasyonu sonucu tümör hücresinde radyoaktif iyot konsantre edilebilir ve Tg üretimi artar. NIS ekspresyonundaki azalma nedeniyle I-131 verilmeden önce yüksek düzeyde TSH stimülasyonu sağlanmalıdır. Normal tiroid dokusunda da iyot uptake heterojendir. Bu durum NIS ekspresyonunun heterojenitesine bağlanmıştır. Papiller ve folliküler tiroid kanseri olan hastalarda da iyot uptake değişkenlik gösterir. Ancak genellikle tümör hücresinde iyot uptake normal tiroid hücresine oranla daha düşüktür. Bununla birlikte metastatik tümör odaklarında da iyot uptake aynı şekilde değişkendir. Bu durum radyoaktif iyot tedavisinin tuzaklarından biridir (145).

#### 5.6.2.5. Ablasyon tedavisinin önemi ve gerekliliği:

Radyoaktif I-131 tedavisi, tiroid kanseri tanısı almış hastalarda operasyon sonrası kalan rezidü dokunun ablasyonu (ablasyon tedavisi) veya tiroid loju içinde ve uzak bölgelerdeki kanser metastazlarını (I-131 metastaz tedavisi) hedef dokuda I-131 tutulumu sağlanarak tedavi etmek amacıyla uygulanır (100).

Diferansiye tiroid kanseri hastalarında cerrahi tedavi sonrası tedavi şekli klinisyene göre değişebilmektedir. Bir kısmı hasta takibinin kolay olması açısından tüm hastalara ablasyon tedavisi uygulanırken, bir kısım klinisyen ise tümörün agresivitesi ve yaygınlığını göz önüne alarak seçilmiş hastalara bu tedaviyi uygulamaktadır. Ancak her

iki grup ablasyon tedavisinin nüks ve mortalite açısından yararlı olduğu konusunda hemfikirdirler (101). Retrospektif uzun dönem çalışmalarla ablasyon sonrası nüks ve mortalite oranlarında düzelmeye olduğu ortaya konmuştur. Mazzeferri ve arkadaşları 802 hastanın 30 yıllık takibi sonunda 1.5 cm'den büyük, multifokal, kapsül/lenf invazyonu olan tümörlerde, ablasyon tedavisinden sonra nüksün %16, sadece T4 tedavisi alanlarda ise %38 olduğunu, mortalitenin ise sırayla %3 ve %8 olduğu belirtmişlerdir (102). Buna karşılık Mayo Klinik'te yapılan ve aynı evreleme ile seçilen 1542 hastalık bir çalışmada; nüks oranı ablasyon tedavisi verilen grupta %16.6 iken sadece T4 tedavisi verilen grupta ise %19.1, mortalite oranı ise sırayla %5.9 ve %7.8 olarak bulunmuştur. İki çalışma arasındaki fark bu çalışmadaki cerrahi genişliğinin, Mazzeferri'nin çalışmasındaki hastalardan daha fazla olmasına bağlanmıştır (103). 1500 hasta ile yapılan retrospektif diğer bir çalışmada sadece cerrahi tedavi almış hastalar ile cerrahi + ablasyon tedavisi almış hastalar karşılaştırılmış, ablasyon alanlarda nüks ve mortalite oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (104). Saman ve arkadaşları 1599 hastayı 43 yıl boyunca takip etmişler. Yaşam süresinin arttırılmasında ablasyon tedavisinin en kuvvetli prognostik belirleyici olduğunu göstermişlerdir (19).

Rezidü dokunun miktarı, ablasyon başarısını etkileyebilmektedir. USG yardımıyla ölçülen rezidü ağırlığı 2 gr'ın altında ise küçük, 2 gr'dan fazla ise büyük rezidü olarak kabul edilmektedir (107). Maxon ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada küçük rezidü dokuda ablasyon başarısı %94 iken büyük rezidü dokuda %68 olarak bulunmuştur (105).

I-131 ablasyon tedavisi ile tiroidektomi sonrası kalan normal tiroid dokusunun yok edilmesi planlanır. I-131 kalan dokuda olabilecek mikroskobik odakları da yok eder; çünkü kanser hücreleri komşu normal tiroid hücreler tarafından alınan I-131'in yaymış olduğu radyasyonla ışınlanır. Rezidü dokuda I-131 tutulumu kanser hücresinden belirgin olarak daha fazladır. Bu sebeple rezidü doku fazla miktarda ise lokal/uzak metastazlarının istenen düzeyde görüntülenebilmesini engeller. Dolayısıyla bu dokunun tamamen yok edilmesi, hastada olabilecek metastatik odakların I-131 tutulumunu arttırarak TVT'ların sensitivitesini yükseltir (106). Bunun yanında takip sırasında rekürrens için çok önemli bir gösterge olan serum Tg ölçümlerinin sensitivite ve spesivitesini arttırır. Çünkü Tg proteini tümör dokusu tarafından üretilebildiği gibi normal tiroid dokusu tarafından de üretilebilir. Başarılı ablasyon yapılan hastalarda

rezidü dokusu kalmadığı bilindiğinden Tg yüksekliği nüks veya metastaz açısından daha anlamlı hale gelir (107).

Rezidü dokusunun fazla olması I-131 TVT'de servikal ve akciğer metastazlarının görüntülenmesini de engeller. Nüks/metastatik tümör odağı tarafından yüksek oranda I-131'in tutulabilmesi için serum TSH düzeylerinin yüksek olması gerekir. Rezidü doku büyük olursa istenen TSH düzeyine erişilemeyebilir.

Retrospektif pek çok çalışmada ablasyon tedavisinin rekürrens ve mortalite oranını ciddi şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak düşük riskli grupta ablasyonun belirgin bir yarar sağladığı gösterilememiştir. Bu nedenle ablasyon tedavisi, uzak metastazı olduğu bilinen, tümör boyutundan bağımsız belirgin ekstratiroidal yayılımı olan, tümör çapı 4 cm'den büyük olan (diğer yüksek risk faktörleri var olmasa bile) hastalarda önerilmektedir. 1-4 cm boyutunda tiroide sınırlı tümörde ise lenf nodu metastazı varsa veya diğer risk faktörleri (yaş, tümör boyutu, lenf nodu varlığı kombinasyonu ya da tek başına histolojik tip) gibi indetermine ve yüksek risk faktörleri bulunan bazı seçilmiş hastalarda da önerilmektedir. Tümör boyutu 1 cm'den küçük, tek odaklı ve diğer yüksek risk faktörleri yoksa önerilmemektedir. Tüm odakları 1 cm'den küçük olan multifokal tümörlerde, diğer risk faktörleri de yoksa yine ablasyon öncelikli olarak önerilmez (80).

Ablasyon tedavisinde verilecek doz da tartışmalı bir konudur. Yeterli ablasyonu sağlayacak doz miktarını belirlemek için pek çok çalışma yapılmış, ancak henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Total tiroidektomi sonrası ablasyon için verilecek aktivite miktarının 300-500 Gy absorpsiyon dozu vermesi gerektiği bildirilmektedir. Harry R. ve arkadaşlarının 85 hastada yaptıkları bir çalışmada 300 Gy absorblanmış doz verilen hastalarda ablasyon başarısı %84 olarak bulunmuştur (108). Verilecek dozun hesaplanmasında kantifikasyon ve sabit doz olmak üzere 2 farklı yöntem kullanılır. Kantifikasyon yönteminde kalan rezidü dokunun gram cinsinden ağırlığı, efektif yarı ömür ve iyot uptake gibi değerlerin hesaplanması gerekir. Zaman alıcı ve maliyeti arttırıcı bir yöntem olduğu için günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sabit doz yönteminin ise uygulanması kolaydır.

Optimal ablasyonu sağlayacak doz miktarını belirlemek amacıyla pekçok çalışma yapılmıştır. Verilen doz miktarı, tiroid dokusunun absorbe ettiği doz değeri ile orantılıdır. Bu nedenle ablasyon başarısı, aslında absorbe edilen doza bağlıdır. Bu

absorbe edilen doz değeri de rezidü doku miktarı, hasta hazırlığı, serum TSH değeri ve tiroid hücrelerinin yüksek TSH etkisine maruz kalma süresi ile ilişkilidir. Fix standart doz uygulamasında verilecek doz miktarı 30 mCi (1100 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) arasında değişir (109). Pilli ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lenf nodu metastazı olmayan tiroid kanser hastaları 2 gruba ayrılarak, bu gruplara 50 mCi ve 100 mCi doz verilerek, ablasyon başarısı açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. (110). Bununla birlikte 3 ayrı prospektif çalışmada 30 mCi ile yeterli ablasyon sağlandığı gösterilmiştir (111,112,113). Bir çalışmada hastalara sadece 25 mCi verilerek ablasyon başarısı %81.6 olarak hesaplanmıştır (114). Bir diğer çalışmada ise 63 hasta iki gruba ayrılarak 30 mCi (1073 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) doz verilerek, ablasyon başarıları sırasıyla %81 ve %84 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu çalışmada ablasyondan 3-4 ay sonra ablasyon başarısının değerlendirildiği ve Tg için sınır değerin yüksek tutulduğu dikkate alınmalıdır (5 mg/l) (115).

Bat ve arkadaşları 50 mCi vererek ablete ettikleri hastalarda 30 mCi'den daha iyi ablasyon başarısı elde etmişlerdir (116). Hackshaw ve arkadaşları 41 vaka takdimi, 12 prospektif çalışma ve 6 randomize çalışmayı derleyerek yaptıkları meta analiz sonucunda ablasyon başarısının 30 mCi (1110 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) doz verilen hastalarda benzer olduğunu göstermişlerdir (117).

#### 5.6.2.6. Hasta Hazırlığı:

Ablasyon tedavisi, total/totale yakın tiroidektomiden 4-6 hafta sonra yapılır. Bu zaman içinde hastaya tiroid hormonu verilmez. Eğer T4 preparatı başlanmışsa en az 2-3 hafta önce bırakmalı, hipotiroidi riski nedeniyle T3 preparatı başlanacaksa 2-4 hafta kullanıldıktan sonra tedaviden 2 hafta önce kesilmelidir. Ayrıca I-131 uptake'ini arttırmak için 15 gün önceden iyot içeren yiyecek ve içecekleri içermeyen bir iyot diyeti başlanır. Bayan hastaların hamile olup olmadıkları araştırılmalıdır. Ablasyon için serum TSH değerinin 30 IU/ml'nin üzerinde olması gerekir. Hipotiroidizmi tolere edemeyen veya TSH değeri yükseltilemeyen hastalarda rhTSH (rekombinant TSH) uygulanabilir. Bu amaçla hastaya rhTSH preparatları 0.9 mg dozunda 2 gün kas içine enjekte edilerek uygulanır (118). Ablasyondan 1-2 gün sonra T4 preparatına başlanır. Tedaviden 2-10 gün (özellikle 5.-7. Gün) sonra postablasyon TVT yapılarak verilen radyoaktif iyodun tutulup tutulmadığı ve bilinmeyen metastaz olup olmadığı araştırılır. Tedavi öncesi I-



131 TTV'nin uygulanması tartışmalıdır. Ancak son yıllarda çoğu merkezde terk edilmiştir. Çünkü bu tarama için verilen 2-5 mCi I-131'in tiroid hücrelerinde stunning etkisine neden olduğu ve dolayısıyla ablasyon için verilecek I-131 tutulumunu belli ölçüde engellediği gösterilmiştir (119). Ancak total/totale yakın tiroidektomi olmamış, reoperasyona gönderilecek ve uptake'i %5'in üzerinde olan hastalarda önerilmektedir (80). Düşük riskli hastalarda ablasyon başarısı için gerekli minimum aktivite (30-100 mCi) uygulanması önerilirken, mikroskobik rezidüel hastalık varsa ya da agresif tümör sitolojisi mevcutsa (tall cell, insular, kolumnar hücreli karsinom) daha yüksek dozlar (100-200 mCi) verilmesi tavsiye edilmektedir (80).

#### *5.6.2.7. Ablasyon Tedavisi Sonrası Takip:*

Tedaviden sonra hastalar rekürrens tespiti nedeniyle takip edilir. Nüks her zaman görülebildiğinden hastalar uzun süre takip edilmelidir (gerekirse ömür boyu). Ablasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi tedaviden 6 ay sonra yapılır. Bunun için değişik protokoller vardır. En sık uygulanan protokolda, supresyon tedavisi kesilir, 15 gün 2x50 mikrogram /gün T3 (Tiromel) verilir. Hasta 15 gün ilaşsız bırakılır. İlacın kesilemediği durumlarda yine rhTSH uygulaması ile hasta hipotiroididen korunur ve sonrasında kanda TSH, Tg ve ATG değerleri ölçülür, boyun USG yapılır, 5-10 mCi I-131 verilerek TTV çekilir. TTV'de tiroid lojunda aktivite izlenmemesi, Tg değerinin <0.1 mg/dl ve ATG'nin normal düzeyde olması, boyun USG'nin normal olması rezidü ablasyonun gerçekteştiğini gösterir. Ablasyon olmayan vakalarda ablasyon oluncaya kadar 6-12 ayda bir ablasyon tedavisi uygulanır (101).

#### *5.6.3. TSH Supresyon Tedavisi:*

Diferansiye tiroid karsinom hücrelerinin hücre membranında TSH reseptörü eksprese olur ve TSH'a yanıt olarak Tg üretimi ve hücre büyümesi artar. T4 preparatı kullanılarak TSH süprese edilir ve rekürrens riski böylelikle azaltılmaya çalışılır (80). Yapılan bir çalışmada total/totale yakın tiroidektomi sonrası ablasyon tedavisi verilen ve tedavi sonrası agresif tiroid hormon supresyonu uygulanan ve ortalama 3 yıl boyunca takip edilen 2936 hastada, evre 3 ve 4 olanlarda sağkalımı arttırdığı, evre 2 hastalarda da faydalı olduğu saptanırken, evre 1 vakalarda anlamlı bir fayda göstermediği bulunmuştur (120).

Başlangıçta orta ve yüksek riskli hastalarda TSH değerinin 0.1 mU/L'nin altında tutulması önerilir. Düşük riskli hastalarda ise normal sınırın hafif altında tutulması yeterlidir (0.1-0.5 mU/L). Buna benzer şekilde ablasyon almamış düşük riskli hastalarda da TSH'nin 0.1-0.5 mU/L düzeyinde tutulması önerilir (80).

#### 5.6.4. Radyoiod Metastaz Tedavisi:

##### 5.6.4.1. Lokal ve Bölgesel Rekürrenlerin Tedavisi:

Boyunda tiroid lojunda, çevreleyen yumuşak dokularda ve bölgesel lenf nodlarında rekürrens görülebilir. Bunlar olumsuz prognoz taşırlar ve mortaliteye neden olabilirler. Rekürren kanserin I-131 TVT ile saptanması ve iyodu tutuyor olması prognozu olumlu yönde etkileyen bir durumdur. Tüm tespit edilen rekürrenler mümkünse cerrahi olarak çıkarılmalı ardından terapötik dozda I-131 ile tedavi edilmelidir. Cerrahi olarak çıkarılamayan tümörlere 6-9 ay arayla tekrarlanan dozlarda terapötik I-131 uygulanmalıdır (R63). Maksimum kümülatif I-131 dozu tam bilinmemekle birlikte bir çalışmada Schlumberger ve arkadaşları 600 mCi olarak bildirmişlerdir (121). Tam olarak çıkarılamayan lokal rekürrenler ve iyot tutmayan tümörler eksternal radyoterapiden (RT) faydalanabilirler.

##### *Ablasyon ve metastaz tedavisinde I-131 tedavi dozunun ayarlanması:*

Bunun için üç ayrı metod vardır:

a- Ampirik sabit doz: En yaygın kullanılan ve en basit metoddur. Rezidü veya metastatik lezyonun I-131 tutma yüzdesine bakmadan doz ayarlanır. Lenf nodu metastazları için 100-175 mCi, yetersiz çıkarılmış tümör varlığında 150-200mCi, uzak metastaz varlığında 200mCi I-131 dozu uygulanır.

b- Kantitatif tümör I-131 dozunun hesaplanması metodu: Her ünite I-131 uygulaması ile lezyona taşınan radyasyon miktarını tahmin etmek için kullanılan bir metoddur. Kanser dokusuna 85 Gy'den daha fazla doz veren aktivite miktarının tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (122).

c- Kan ve tüm vücut doz hesaplaması ile belirlenen üst limitte doz uygulaması: Kanda maksimum 200cGy doz taşımak için hesaplanan dozun uygulanmasıdır (63).

#### 5.6.4.2. Uzak metastazların tedavisi:

*Cerrahi tedavi:* Akciğerde tek makronodüler lezyonu olanlar, aynı lobda birden fazla lezyonu olanlar (özellikle I-131 tutmuyorsa) opere edilir. Kemik metastazlarının I-131 tutması sınırlıdır bu nedenle palyatif (patolojik kırıkların önlenmesi ve vertebral kord basısının önlenmesi amacıyla) veya küratif amaçlı cerrahi uygulanır. Beyin metastazları nadir görülür, genellikle I-131 tutarlar ama mümkünse nörolojik semptomların varlığından ötürü cerrahi olarak çıkarılmaları gereklidir.

*RAI tedavisi:* Uzak metastazlı hastalarda terapötik dozda I-131 tedavisine hastaların %35-45'inde iyi cevap alınır. Uzak metastazlarda, özellikle diffüz mikronodüler akciğer tutulumunda terapötik dozda I-131 tedavisi uygulanır. Erişkin hastalarda tedavi dozu 200mCi olup 6-9 ayda tekrarlanabilir. I-131 tedavisine papiller karsinomlar, folliküler karsinomlardan daha iyi yanıt verirler (63).

#### 5.6.5. Radyoaktif İyot Tedavisinin Komplikasyonları:

I-131'in oral yoldan verilmesi ile akut herhangi bir yan etki görülmez. Bazı hastalarda bulantı-kusma ve birkaç gün sürebilen tiroid lojunda rahatsızlık hissi olabilir. Yine bazen geçici submandibuler veya parotis sialadeniti ile karşılaşılabilir. Yüksek doz I-131 tedavisi sonrası ise geçici kemik iliği supresyonu olabilir. Bu etki özellikle kemik metastazı varlığında ortaya çıkar.

Uzun süreli yan etkilerinin başında ise pulmoner fibrozis ve lösemi gelir. Pulmoner fibrozis, I-131 verildikten yıllar sonra bile gelişebilir ve bu yan etki radyosensitif olan akciğer metastazlarına ve iyodun kümülatif dozuna bağlıdır. Pulmoner fibrozis gelişme olasılığı verilen kümülatif doz 300-400 mCi'ye ulaştığında artmaktadır. Genç hastalarda ise akciğer metastazlarının progresyon hızı yavaş olduğundan verilen radyoaktif iyot tedavilerinin zaman araları uzun olduğundan kümülatif doz ihmal edilebilir (101).

Lösemi oluşma olasılığı da yine kümülatif doza bağlıdır. Brincker ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radyoaktif iyot tedavisi verilen hastalarda lösemi insidansı %2 olarak bulunmuştur. Lösemi gelişen hastalarda verilen kümülatif dozun genelde 400 mCi'den fazla olduğu saptanmıştır (123).

İnfertilite, abortus ve major konjenital anamolilerde artış lehine elde bulgu yoktur. Kadın hastalar tedavi sırasında hamile olmamalı ve tedaviden 6 ay-1 yıl sonrasında gebelik planlanmalıdır (101).

Pochin'in yaptığı bir çalışmada, radyoaktif iyot tedavisinden sonra iyi diferansiye tiroid karsinomlarında %2-3 oranında anaplastik karsinoma dönüşme olduğu saptanmıştır (124). Ancak henüz bu bulguyu destekleyen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

#### 5.6.6. *Radyoterapi:*

Bölgesel adjuvan eksternal radyoterapinin kullanımı, diferansiye tiroid karsinomlarında hala tartışmalı bir konudur. Cerrahi tedavi sonrasında lokal-bölgesel rekürrensi önlemek için verilebileceği belirtilmektedir (125). Eksternal RT; lokal ileri evre ve rezeke edilemeyen tümörlerde palyatif tedavi amacıyla kullanımının dışında nadiren kullanılır. Lokal ileri hastalıkta, 60 yaş civarında ve ekstratiroidal yayılımı olan fakat belirgin bir rezidüsü olmayan hastalarda relaps olmayan dönemi uzattığı ve hastalığa bağlı mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (80). Primer tümör tedavisinde ise eksternal RT'nin, 45 yaş üstü, cerrahi anında belirgin ekstratiroidal yayılımı olan, mikroskopik rezidüel hastalığı olma olasılığı yüksek olan, geniş rezidü tümörü olan, ancak cerrahi ve I-131 tedavisinden fayda görmeyecek hastalarda kullanılabilirliği belirtilmektedir (80). Yapılan bir çalışmada, RT verilen ve verilmeyen hastaları 5 yıl boyunca takip etmişler. Lokal - bölgesel rekürrens kontrolü, tedavi verilen grupta %95.2 olurken, tedavi verilmeyen grupta %67.5 olarak bulunmuştur (126).

Palyatif amaçla verilen eksternal RT'nin endikasyonları arasında hızlı büyüyen lenf nodu metastazları, solunum sorunları, yutma güçlüğü, büyük damar invazyonları ve ağrılı kitleler sayılabilir (127).

#### 5.6.7. *Kemoterapi:*

Diğer tüm tedavilerin başarısız olduğu durumlarda bleomisin ve özellikle doksorubicin ile %20 - 30 oranında kısa süreli remisyon oranları bildirilmiştir. Sadece semptomatik ve ilerleyici hastalık durumlarında kullanılmalıdır (63).

#### 5.6.8. *Retinoik asit tedavisi:*

Metastaz yapmış rekürren tiroid karsinomlarının %30'unda zaman içerisinde dediferansiyasyon görülür. Dediferansiyasyon, tiroid karsinomu hücrelerinde iyot tutulumundan sorumlu NIS proteininin ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu azalmanın klinik etkisi olarak ise hücrelerin iyot tutma yeteneklerini kaybetmesi ve radyoaktif iyot tedavisinden fayda sağlanamaması söz konusu olabilir. Diğer bir durum ise TSH reseptörlerde izlenen azalmadır. Bu azalmaya bağlı olarak tiroksin tedavisinde istenen başarı sağlanamaz. Retinoik asitten beklenen, hücrelerde rediferansiyasyon yapmasıdır. Rediferansiyasyon başarılı olursa hem radyoaktif iyot tedavisi hem de tiroksin tedavisi başarılı olacaktır.

Retinoik asit A vitaminin biyolojik aktif metabolitidir. Retinoik asit genetik, proliferatif ve diferansiyasyon sürecini geniş spektrumda etkiler. Bu etkilerini moleküler düzeyde retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörlerine bağlanarak yapar. Retinoik asitin reseptörleri tiroid karsinomu hücrelerinde çeşitli derecelerde eksprese olur. Retinoik asitin dediferansiyasyon tiroid karsinomu hücreleri üzerindeki etkileri tip 1 5'-deiyodinazın indüksiyonu, NIS mRNA'sının ekspresyonunda artış, tiroglobulin mRNA'sının ekspresyonunda artış, diferansiyasyon belirteci olan alkali fosfatazın indüksiyonu, intrasellüler adezyon molekülü 1'in indüksiyonu, dediferansiyasyon belirteci olan CD 97'de azalmadır. Bu etkilerin görülmesi farklı derecelerde olur. Ümit edilen en önemli değişiklik hücrelerin yeniden I-131 tutma yeteneğini kazanmasıdır. Bu tedavi için uygun hastalar, radyoaktif iyot tedavisi için iyodu yeterince konsantre edemeyen metastatik tümör kitlesine sahip olanlardır. Retinoik asit 1-1.5 mg/kg/gün dozda, radyoaktif iyot tedavisi öncesi 60-90 gün boyunca verilmelidir (128). Retinoik asit tedavisinin sonuçları çok merkezli bir araştırmada değerlendirilmiştir. Retinoik asit sonrası radyoaktif iyot tedavisi verilen 50 hastada radyoaktif iyot tutulumunda artış % 42, olumlu klinik yanıt %20 oranında saptanmıştır. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlarda hastaların Tg seviyesinde yükselmenin sebebi rediferansiyasyondan çok progresyonla ilişkili bulunmuştur (128).

#### 5.6.9. *Uzun Dönem Takip:*

Diferansiyasyon tiroid kanserli hastalarda total/totale yakın tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisi sonrası uzun dönem takipte esas hedef olası bir rekürrense karşı

hastanın izlenmesidir. Düşük riskli hastalarda daha az agresif yönetim stratejileri kullanmak daha güvenilir ve etkilidir. Yüksek riskli hastalar ise daha agresif takip edilirler, çünkü hastalık rekürrensının erken saptanması uygun ve etkili bir tedavi için de bir fırsattır. Uzun dönem takibin ikinci önemli hedefi ise tiroksin monitorizasyonu ile replasman tedavisi takibidir (80). Persistan tümör yok demek için, klinik olarak ve görüntüleme yöntemleri ile tümörün olmadığı gösterilmesi ve AntiTg normal seviyede iken TSH stimülasyonu ve supresyonu altında Tg düzeylerinin ölçülebilen değerin altında olması gerekir (80). Düşük riskli hastalarda ablasyon tedavisinden sonraki ilk yıl boyun USG negatif ise ve TSH supresyonu altında ölçülemeyen değerin altında Tg değeri mevcut ise, nüks hastalığın olmadığını göstermek için tiroksin kesilmesinden veya rhTSH verilmesinden sonra serum Tg değerine de bakılmalıdır. İlk yıl nüks hastalık olmadığı gösterilen düşük riskli hastalarda yıllık klinik takip ve tiroid hormon replasmanı altında Tg ölçümleri ile takip edilir. Ablasyon sonrası ilk diagnostik I-131 TVT ablasyon sonrası 6. ayda yapılır, TVT sonucu negatif ise, boyun USG’de patoloji saptanmaz ise ve antiTg negatif iken Tg değeri de ölçülemeyen düzeyde ise sonraki takiplerde rutin I-131 TVT önerilmez (80).

Boyun USG, servikal lenf nodu metastazlarını saptamada yüksek sensitiviteye sahiptir. Son verilere göre, USG ile saptanan şüpheli lenf noduna yönelik yapılan İİAB materyalinde Tg ölçümü de yöntemin duyarlılığını arttırmaktadır. Serum TSH stimüle iken kanda Tg değeri düşük olsa da USG’de servikal metastaz saptanabilir. Cerrahi ve ablasyon tedavisinden sonra boyun USG ile tiroid loju ve lateral/santral kompartmanlardaki lenf nodlarının değerlendirilmesi 6. - 12. ayda yapılmalı, sonraki takiplerde periyodik olarak hastanın rekürrens riski ve Tg değerine göre takip edilmelidir. USG ile saptanan şüpheli lenf nodunun kısa aksı 5-8 mm’den büyük ise İİAB ile sitoloji ve biyopsi materyalinde Tg ölçümü yapılması önerilmektedir. Eğer kısa aksı 5-8 mm’den küçük lenf nodu saptanırsa, biyopsi yapılmadan takip edilebilir, boyutu büyürse ve vital yapıları tehdit ederse biyopsi düşünülmelidir (80).

#### *5.6.9.1. Uzun Dönem Takipte Tiroksin ile TSH Supresyonu:*

(ATA)’nın kasım 2009’da yayınlanan son rehberinde hastaların risk durumuna göre TSH supresyonunda hedeflenen TSH değerleri yeniden düzenlenmiştir. Persistan hastalığı olanlarda serum TSH 0.1 mU/L nin altında tutulmalıdır. Klinik ve

biyokimyasal olarak hastaliksız olan yüksek risk grubundaki hastalarda 5-10 yılda serum TSH değeri 0.1-0.5 mU/L arasında tutulmalıdır. Nüks hastalık saptanmayan düşük riskli hastalarda TSH değerinin 0.3-2 mU/L arasında tutulması önerilirken, ablasyon tedavisi almamış, hastaliksız, düşük riskli, normal boyun USG ve düşük Tg değeri olan hastalarda TSH değerinin 0.3-2 mU/L değerlerine çıkmasına izin verilebilir (80).

#### *5.6.9.2. Rekürrens, Rezidüel Hastalık ve Metastaz Tespitinde ve Takibinde Kullanılan Parametreler:*

##### *Tg ve ATG:*

Tiroglobulin, normal ya da neoplastik tiroid follikül hücresi tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. 660 kilodalton boyutundadır. Sentezi TSH tarafından tetiklenir. Sentezlendikten sonra follikül boşluğuna geçer, hormon üretimi için follikül hücresine yeniden alınması ve proteolize uğraması gerekir. Total tiroidektomili hastalarda ölçülebilen düzeyde Tg varlığı rekürrensi düşündürür. Çünkü, total tiroidektomi ve rezidü ablasyonu yapılarak tüm normal tiroid hücreleri yok edildiğinde, Tg üretiminin tek kaynağı malign tiroid hücreleridir. Total tiroidektomi yapılamamış hastalarda Tg ölçümü çok anlamlı değildir (99).

Tg ölçümü günümüzde 3 farklı yöntemle yapılmaktadır. Bunlar immunoradiometric assay (IMA), tek ve çift otoantikoru radioimmunoassay (RIA) ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)'dır. En popüler ölçüm yöntemi olarak IMA gösterilmektedir (130). Tg ölçümü için örnek, tiroidektomi ve I-131 tedavisinden en az 4-6 hafta sonra alınmalıdır ve rutin takipte 3 aydan daha kısa aralıklarla ölçülmesine gerek yoktur.

Serum Tg düzeyini yorumlarken iki önemli faktör dikkate alınmalıdır:

##### *a. Serum TSH düzeyi:*

Neoplastik hücreler tarafından Tg üretimi kısmen TSH kontrolü altındadır. Serum Tg ölçümünün duyarlılığı TSH'nin uyarılması ile %15- 20 arttırılır. T4 tedavisi kesildikten sonra uyarılmış Tg düzeyi ölçümü ile tiroid kanserini tespit etme duyarlılığı %85-95 iken, T4 tedavisi altında bu oran %50'ye kadar düştüğü saptanmıştır (129). Bu nedenle

bazal Tg düzeyleri yanında TSH'nin yükseldiği durumda da Tg düzeyine bakılmalıdır. Tg için eşik değer 2 µg/L alındığında metastatik tiroid kanserini tespit etmede Tg'nin, rhTSH veya T4 tedavisinin kesilmesi ile uyarılması arasında fark saptanmamıştır.

*b. Dolaşımında ATG Varlığı:*

Tiroglobulin otoantikoru toplumun %4-27'sinde mevcuttur. Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının da %15-30'unda bulunur. ATG'nin serumdaki varlığı serum Tg düzeyi ile ilişkili değildir. ATG varlığı Tg ölçümünde sıklıkla hata oluşmasına neden olur. ATG'nin varlığında serum Tg hem bağlı hem de serbest halde dolaşabilir. Bu durum Tg ölçümünde sorunlara neden olur. Tiroglobulinin antijenik gücü, sahip olduğu iyot konsantrasyonunun derecesi ile ilişkilidir (131). ATG sensitif, kantitatif immünoassay yöntemi ve sensitif olmayan aglütinasyon ile ölçülebilir. Uzun dönemde ATG yüksekliği diferansiye tiroid karsinomu hastalarında %10'a varan oranlara ulaşabilir. Bu durum mikroskobik hastalığa ya da lenfositlerin hafızalarından dolayı ATG üretimine bağlı olabilir (130).

*Diagnostik I-131 TVT:*

I-131 TVT, diferansiye tiroid karsinomlarında radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ve hastalığın takibinde kullanılabilir. Bununla birlikte ablasyon tedavisi öncesinde I-131 TVT kullanımı, tiroisitler üzerinde yaptığı stunning etkisi nedeniyle oldukça kısıtlanmıştır. Stunning etkisi, tanısal I-131 tarama dozu, follikül harabiyetini uyarırsa görülebilir. Hasarlanmaya bağlı olarak rezidü veya metastazların I-131 uptake'i azalır, böylece I-131'in terapötik etkisi bozulur (132). Çoğu iyi diferansiye metastatik tiroid karsinomları iyodu tutma yeteneğine sahiptir. I-131 ya da I-123 ile tüm vücut sintigrafisi öncesinde uygun hasta hazırlığı yapılmalıdır. Tarama için T4 alımının kesilmesi ile ya da rhTSH uygulanarak arttırılan TSH düzeyi, en düşük 30 IU/ml olmalıdır. İlaç kesildikten ortalama 4-6 hafta içinde bu düzeylere ulaşılabilir. Etkin bir tutulum için hastanın son zamanlarda iyoda maruz kalmaması gereklidir. I-131 TVT'den iki hafta önce iyot alımı da kısıtlanmalıdır. 1-10 mCi (genellikle 5 mCi) I-131 verildikten sonra 48. ve 72. saatte tarama yapılır. T4 tedavisi kesildiyse, TVT'dan üç gün sonra tekrar başlanır (63).



Radyoaktif iyot tedavisi sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisi, hastalığın yönetiminde çok önemli rol oynar. Rekürrenslerin ve rezidüel hastalığın gösterilmesinde duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80-100'dür (133). Gallowitsch ve arkadaşları, 5 mCi I-131 ile tüm vücut taramasının duyarlılığının hastalığın lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Sensitivite değerleri sırasıyla lokal rekürrenste %57; lenf nodu metastazlarında %22; mediasten metastazlarında %50; akciğer metastazlarında %43; kemik metastazlarında %54 olarak bulunmuştur (134).

Serum Tg ölçümleri ve I-131 ile TVT sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda iki teknik arasında iyi bir uyum olduğu saptanmıştır (135). Ölçülebilir serum Tg düzeyleri genellikle pozitif I-131 taraması ile birlikte ve rezidü varlığını ya da metastatik hastalığı işaret eder. Ölçülemez serum Tg düzeyleri genellikle negatif I-131 taraması ile birlikte ve hastanın remisyonda olduğunu gösterir. İki büyük retrospektif çalışmada, serum Tg düzeyleri ölçülemez olduğunda, TVT'nin daima negatif olduğu tespit edilmiş, bu hastaların 10 yıllık takiplerinde lokal rekürrensin hastaların sadece %0.6'sında görüldüğü bildirilmiştir (63). Bununla birlikte, serum Tg değeri artmış ancak tanınan I-131 TVT'si negatif olan hastaların anlamlı bir kısmında (%13) metastaz varlığını tahmin etmede Tg, TVT'dan üstün bulunmuştur (136). Pacini ve arkadaşları (143) rh-TSH ile uyarılmış serum Tg düzeyleri ile metastatik hastaların %100'ünün saptanabildiğini bildirirken, Mazzaferri ve arkadaşları da 107 hastalık serilerinde rh-TSH ile uyarılmış Tg düzeylerinin, TVT'dan daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (137).

Tg değeri yükselen hastalarda tanı amaçlı I-131 TVT'nin hastaların %15-50'sinde negatif sonuç verdiği belirtilmiştir (138). Tg değeri yüksek iken I-131 TVT'nin negatif olmasının nedenleri aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- *İyot yakalama defektleri:* Malign tiroid hücrelerinde NIS proteini ekspresyonu, tiroid peroksidaz enzimi ve pendrin gibi iyodu yakalama ve organifiye etmeden sorumlu çok sayıda metabolik olay defektlidir (130).
- *Diferansiyasyon kayıpları:* Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının yaklaşık üçte birinde diferansiyasyonda azalma ve %1.8'inde anaplastik dönüşüm saptanmıştır. Her iki olayda da tiroid hücrelerine spesifik metabolik özellikler kaybolmaktadır. Bu durumda iyot tutulumu azalmaktadır (130).

- *Küçük boyutlu metastazlar:* Malign hücreler iyodu konsantrasyonunu yüksek tutabilecek kadar küçük boyutta olabilirler (130).
- *Hasta hazırlığındaki problemler:* Hastaların I-131 ile tüm vücut sintigrafisi öncesinde, hücrelerde radyoaktif iyot tutulumunu arttıracak hazırlık aşamasından geçmesi gerekir. Bu hazırlıkların uygun yapılmamış olması yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (130).
- I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde tutulum gösteren alanlar normal tiroid dokusu ve maligniteleri için çok spesifiktir. Ancak koroid pleksus, tükürük bezleri, mide ve böbrekler de normal olarak tutulabilir. Radyoaktif iyot gastrointestinal sistemde, üriner sistemde normal olarak dağılır. Tiroglobulin aracılığı ile karaciğere ve safra sistemine ulaşabilir. Terleme, idrar bulaşı ve baş boyun bölgesindeki sekresyonların cilde yayılması ile anormal bulgular oluşturabilir. Ayrıca birçok tümör, kist, enfeksiyon ve enflamasyon alanında da birikim gösterebilir (130).

#### *F-18 FDG PET:*

İyi diferansiyasyonlu tiroid kanserlerinin postoperatif takibinde, özellikle Tg seviyesi yüksek olup I-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda, hastalığın lokalize edilmesinde FDG-PET önemli rol oynamaktadır. Daha önceden tiroidektomi ve ablasyon tedavisi görmüş olan hastalarda Tg değeri 10 ng/ml'den yüksek olduğunda ve I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde yüksekliği açıklayabilecek herhangi bir bulgu saptanmamış ise yapılır (139). Enjeksiyon sırasında hastanın aç olması, diyabetikse kan şekerinin regüle olması istenir. TSH'si yüksek hastalarda F-18 FDG PET'nin T4 tedavisi alan hastalara göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (140). Tümör grade'i yükseldikçe F-18 FDG PET'in duyarlılığı artar. Tümörün diferansiyasyonu kötüleştikçe F-18 FDG PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü artar. Bu durumun klasik özelliği tümör kitlesinde iyot tutulumunun olmamasıdır. Tümör tipi ile F-18 FDG PET'in duyarlılığı değişkenlik gösterir. Duyarlılık; papiller tiroid karsinomlarında %73, folliküler tiroid karsinomlarında %78, hürthle hücreli tiroid karsinomlarında %85 olarak belirtilmiştir (141). Birçok araştırma incelendiğinde F-18 FDG PET'in bütün hastalarda duyarlılığı %70-100, özgüllüğü %75-95'tir (141). Diferansiyasyonlu tiroid karsinomu metastazlarının F-18 FDG PET'te görüntülenmesi, SUVmax değerlerinin yüksekliği, tutulum gösteren lezyonların hacminin fazlalığı tiroid karsinomuna bağlı mortalite riskini artırır (142)

## **5. AMAÇ:**

Bu çalışmada DTK tanısı alan ve cerrahi tedavisi tamamlanarak ablyasyon tedavisi verilen hastalarda ablyasyon tedavi öncesi ve sonrası takipte (6.ay, 1.yıl, 2.yıl) hasta ve hastalığa ait klinik ve laboratuvar bulguların ablyasyon başarısına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 6. GEREÇ VE YÖNTEM

### 6.1. Hastalar:

Temmuz 2007- Eylül 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Radyonüklid Tedavi Polikliniği'ne başvuran, diferansiye tiroid karsinomu tanısı almış, total ve/veya totale yakın tiroidektomi yapılmış ve I-131 ablasyon tedavisi verilmesi için refere edilen hastalar değerlendirmeye alındı. Çalışmaya alınacak hastalar seçilirken, verilerin toplanmaya başladığı Eylül 2009'a kadar en az 6. ay kontrollerine gelmiş olmaları ön koşul olarak belirlendi. Hastalara ait bilgiler arşiv amaçlı kullanılan File-maker Dosyalama Sistemi'nden retrospektif olarak tarandı. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör kapsül varlığı ve tümör kapsül invazyonu, tümör boyutu, tümör sayısı, tümör lokalizasyonu, tiroid kapsül ve lenf/damar invazyonu, patolojik lenf nodu varlığı, operasyon şekli, preablasyon Tg değeri, ATG, TSH, metastaz tarama için görüntülemeler (tiroid ve kemik sintigrafisi, boyun ve abdomen USG, toraks ve beyin BT), verilen doz, post-ablasyon I-131 TVT, 6. ay diagnostik I-131 TVT, boyun USG, Tg, ATG sonuçları Microsoft Excell programına aktarıldı.

Yaşları 18-78 yıl arasında değişen (ortalama  $45\pm 13$  yıl) toplam 191 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 41'i (%21.5) erkek ve 150'si (%78.5) kadındı. Hastaların 170'i (%89) papiller, 21'i ise (%11) folliküler karsinom tanısını almıştı.

Metastatik grubu oluşturan 15 hastada (%7.8) lenf nodu ve/veya uzak metastaz tespit edilmişti. Bu hastalara 175-200 mCi gibi yüksek dozlarda metastaz/ablasyon tedavisi uygulanmıştı. Ardışık olarak 3. doza kadar metastaz/ablasyon tedavisi uygulanan bu hastalarda, her tedaviden sonra tiroid bezi ablasyonu sağlanıp sağlanmadığına bakıldı.

Metastaz negatif 176 hastada (%92.2) ise 50-150 mCi gibi (2 hastada 50 mCi, 3 hastada 75 mCi, 139 hastada 100 mCi, 32 hastada 150 mCi) dozlarda ablasyon tedavisi uygulanmıştı. İlk doz sonrası ablasyon sağlanamayan hastalarda klinik ve labaratuvar bulgularına göre 2. ve 3. doz ablasyon tedavisi uygulanmıştı. İlk tedaviden sonra küçük ve hafif düzeyde rezidü doku saptanan ve Tg değerleri normal sınırlarda olan hastalar takibe alınmıştı.

## **6.2. Tedavi Protokolü:**

Hastaların hepsinde tedavi dozları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Radyonüklid Tedavi Konseyi'nde görüşülerek karar verilmişti. Ablasyon dozuna karar verilirken standart doz yöntemi uygulanmıştı. İzlenen yol şu şekildeydi:

1. Düşük riskli, lenf nodu veya uzak metastaz saptanmayan hastalara standart 100 mCi,
2. Tiroid kapsül, lenf/damar ve çevre yumuşak doku invazyonu olan, lenf nodu veya uzak metastazı olmayan hastalara 150-175 mCi,
3. Yüksek riskli, tanı anında lenf nodu metastazı saptanan hastalara 150-175 mCi,
4. Yüksek riskli, görüntüleme yöntemleri (kemik sintigrafisi, beyin ve toraks BT, boyun ve abdomen USG ) ile uzak metastaz saptanan hastalara 200 mCi,
5. Rezidü doku miktarının fazla olması nedeniyle 2 hastada 50 mCi, mikrokarsinom saptanması nedeniyle 3 hastada 75 mCi doz verilmişti.

## **6.3. Takip Protokolü:**

Hastalar ilk 3 ay boyunca supresyon dozunun ayarlanması için TFT ile takip edilmişti. Ablasyon başarısı ve yeniden evreleme amaçlı ilk kontrol 6. ayda yapılmıştı, Bu dönemde T4 supresyon tedavisi kesilerek 1 ay sonra Tg, ATG değerleri, boyun USG ve 10 mCi I-131 verilerek diagnostik TVT yapılmıştı. Ablasyon başarılı kabul edilenler 2. kontrollerine ablasyon sonrası 1. yılda, 3. kontrollerine ise 2. yılda alınmışlardı. Bu kontrollerde T4 preparatı kullanımı altında iken Tg ve ATG değerleri ve boyun USG ile değerlendirilmişlerdi. İkinci ve 3. ablasyon sonrası kontroller de benzer şekilde yapılmıştı.

## **6.4. Ablasyon Başarı Kriterleri:**

Hastalar ile ilgili ablasyon başarıları 6. ayda yapılan tanısal I-131 TVT sonuç raporlarından elde edildi. Tiroid lojunda rezidü bildirilmeyen hastalarda 'ablasyon başarılı' olarak kabul edildi. Tetkik sonuç raporlarında tiroid lojunda rezidü doku tanımlanan 49 hastanın I-131 TVT görüntüleri rezidü doku varlığı ve odak sayısı yönünden 2 Nükleer Tıp uzmanı tarafından bağımsız olarak tekrar değerlendirildi.

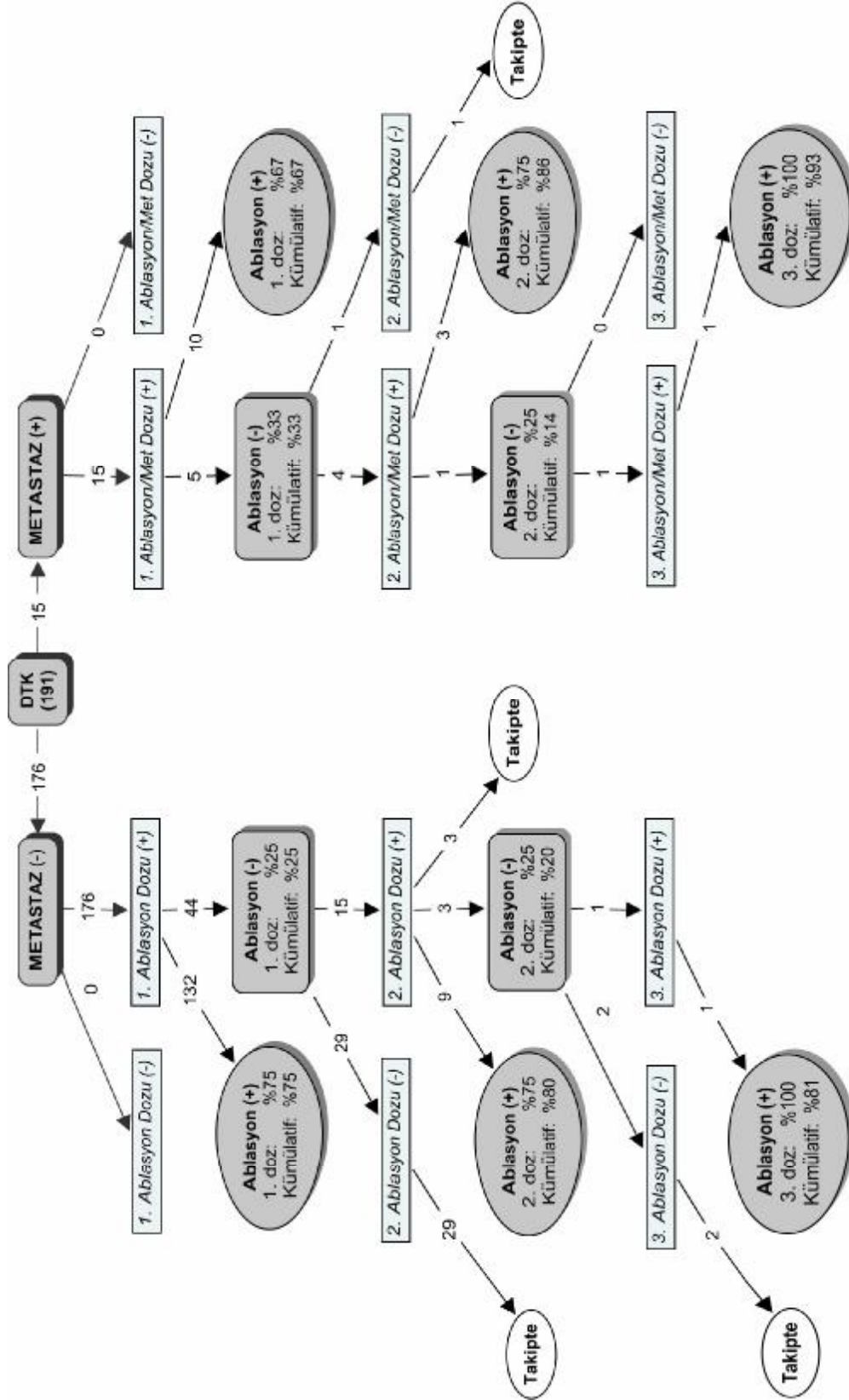
Hastaların tümünde sonuç raporuna paralel olarak rezidü varlığı her iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından da pozitif olarak yorumlandı. Rezidü doku miktarı ile ilgili değerlendirme için “şüpheli rezidü”, “hafif rezidü”, “orta derecede rezidü” ve “belirgin tutulum” olmak üzere 4 kategori belirlendi. İki Nükleer Tıp uzmanı tarafından farklı yorumlanan görüntüler birlikte değerlendirilerek konsensusa ulaşıldı.

### **6.5. Değerlendirmeler ve İstatistiksel Analiz:**

Altıncı ay I-131 TVT’da tiroid lojunda rezidü aktivite izlenmemesi ‘başarılı ablasyon’ ve hafif de olsa rezidü doku izlenmesi ‘başarısız ablasyon’ olarak değerlendirildi. Hastaya ve hastalığa ait ablasyon başarısını etkileyebilecek değişkenler “sayısal ve kategorik değişkenler” olarak gruplandırıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımının homojen olmaması nedeniyle, bu değişkenlerin ablasyon başarısı ile ilişkisinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise ki-kare testi kullanıldı. Ayrıca bu değişkenlerin kümülatif olarak ablasyon başarısı üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi için, sebep-sonuç ilişkilerinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olan logistik regresyon analizi uygulandı. Bu yöntemde tek değişkenli analizlerde ablasyon başarısı ile ilişkisi saptanan değişkenler ile literatürde ablasyon başarısını etkilediği düşünülen değişkenler kullanılarak iki ayrı model oluşturuldu. Bir modele patolojik lenf nodu varlığı (var/yok), diğer modele ise patolojik lenf nodu sayısı (0-1, >2) değişkenleri alındı. Ayrıca bu iki değişkenin yanında her iki modele de yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör odak sayısı, tiroid kapsül invazyonu, lenf/kan damar invazyonu değişkenleri eklendi.

Tedavi öncesi değerlendirme için hastalar metastatik ve metastaz negatif olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar içinde ayrı ayrı kategorik ve sayısal değişkenler ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiye bakıldı (ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı).

6. ayda elde edilen Tg ve ATG değerleri ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiye Mann-Whitney U testi ile bakıldı.



ŞEKİL-3: Metastaz (+) ve Metastaz (-) gruplarda ablasyon başarısı.

## 7. BULGULAR:

### 7.1. Tanımlayıcı bulgular ve ablasyon başarısı:

191 hastaya ait tanımlayıcı bulgular Tablo-8'de özetlenmiştir. Ablasyon tedavileri sonunda hastaların 142'sinde (%74.3) ablasyon başarılı, 49'unda ise (%25.7) ablasyon başarısız bulunmuştur. Subgruplara göre ablasyon tedavileri ve ablasyon başarıları Şekil-3'de şematize edilmiştir.

Metastatik grupta yer alan 15 hastanın 10'unda (%67) ilk doz sonrası ablasyon başarılı olurken, 5'inde (%33) ablasyon başarısız olmuştur. Bu 5 hastanın 1'ine 2. kez tedaviye gerek görülmezken 4'üne ikinci ablasyon dozu verilmiş ve 3'ünde ablasyon başarısı (%75) sağlanırken 1'inde sağlanamamıştır. İkinci ablasyon dozu sonrası kümülatif ablasyon başarısı %86'dır. Bu hastaya 3. ablasyon dozu verilmiş ve ablasyon başarısı elde edilmiştir. Metastatik hastalarda 3 ablasyon dozu sonrası kümülatif ablasyon başarısı %93.3 olarak bulunmuştur.

Metastaz negatif grupta yer alan 176 hastanın 132'sinde (%75) ilk doz sonrası ablasyon başarısı elde edilirken, 44 hastada (%25) ablasyon sağlanamamıştır. Ablasyon başarısı elde edilemeyen 44 hastanın 15'ine ikinci ablasyon dozu verilmiş; 3 hasta kontrol I-131 TVT çekimi için henüz gelmediğinden değerlendirilememiş, 9 hastada (%75) ablasyon başarısı elde edilmiş, 3 hastada (%25) ise ablasyon sağlanamamıştır. 2 ablasyon dozu sonrası kümülatif ablasyon başarısı %80'dir. Bu 3 hastanın 1'ine 3. ablasyon dozu verilmiş ve ablasyon başarısı sağlanmıştır. Metastatik olmayan hastalarda 3 ablasyon dozu sonrası kümülatif ablasyon başarısı %81 olarak hesaplanmıştır.

### 7.2. Kategorik değişkenler ile ablasyon başarısı arasındaki ilişki:

Patolojik lenf nodu bulunmayan hastalar ile bulunan hastalar arasında ablasyon başarısı yönünden anlamlı bir fark bulunmazken; lenf nodu sayısı 2 ve üzerinde olan hastalar ile 0-1 lenf nodu saptanan hastalar arasında ablasyon başarısı yönünden anlamlı bir fark bulundu ( $p<0.05$ ). Ablasyon başarısı ile hastaya ve hastalığa ait diğer kategorik değişkenler arasında anlamlı bulgu saptanmadı.

Patolojik lenf nodu açısından 0-1 lenf nodu olan grubun 138'inde (%76.2), 2 veya daha fazla sayıda lenf nodu bulunanların ise 4'ünde (%40) ablasyon başarısı elde



edilmiştir. Buna göre patolojik lenf nodu sayısı arttıkça ablasyon başarısı oranı azalmaktadır (Tablo 9).

### **7.3. Sayısal değişkenler ile ablasyon başarısı arasındaki ilişki**

Sayısal değişkenlerle ablasyon başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Ablasyon başarısız ve başarılı grupta grup ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 10'da verilmiştir.

KATEGORİK DEĞİŞKEN	GRUPLAR	SAYI	% DEĞERİ
Cinsiyet	Kadın	150	78.5
	Erkek	41	21.5
Tümör Tipi	Papiller	170	89
	Foliküler	21	11
Tümör Kapsül Varlığı	Yok	138	72.8
	Var	53	27.2
Tümör Kapsül İnvazyonu	Kapsül Yok	138	72.3
	Kapsül(+) İnvazyon(-)	23	12 (44)*
	Kapsül(+) İnvazyon(-)	30	15.7 (56)*
Tümör Odak Lokalizasyonu	Tek Odak	137	71.7
	Multifokal	17	8.9
	Multisentrik	37	19.4
Tümör Odak Sayısı	1	137	71.7
	2	39	20.4
	3	13	6.9
	4	2	1.0
Tiroid Kapsül İnvazyonu	Yok	126	66
	Şüpheli	11	5.8
	Var	54	28.2
Lenfatik İnvazyon	Yok	161	84.3
	Var	30	15.7
Kan Damarı İnvazyonu	Yok	164	85.9
	Var	27	14.1
Lenf Nodu Diseksiyonu	Yapılmış	27	12.6
	Yapılmamış	167	87.4
Boyun USG Rezidü Varlığı	Yok	131	68.6
	Var	60	31.4
Boyun USG Patolojik Lenf Nodu	0	172	90.1
	1	8	4.2
	2	5	2.6
	3	2	1.0
	4	4	2.1
Tiroid Sintigrafisi	Yok	46	24.1
	Var	145	75.9
Kemik Sintigrafisi Metastaz	Negatif	179	93.7
	Şüpheli	12	6.3
Toraks BT Metastaz	Negatif	164	85.9
	Şüpheli	22	11.5
	Pozitif	5	2.6
Beyin BT Metastaz	Negatif	187	97.9
	Şüpheli	4	2.1
Batın USG Metastaz	Negatif	189	99.0
	Şüpheli	2	1.0
Verilen Ablasyon Dozu	50 mCi	2	1.0
	75 mCi	3	1.6
	100 mCi	139	72.8
	150 mCi	32	16.8
	175 mCi	12	6.3
	200 mCi	3	1.5
Ablasyon Başarısı	Başarısız	49	25.7
	Başarılı	142	74.3

**TABLO 8:** Tanımlayıcı bulgular ve ablasyon başarısı.

\*Tümörü kapsüllü olan olgularda kapsül invazyon oranı

KATEGORİK DEĞİŞKEN	ABLASYON BAŞARISI		p DEĞERİ
	Sayı	%	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek (n=41)	29	70.7	0.55
Kadın (n=150)	113	75.3	
<b>Tümör Tipi</b>			
Papiller (n=170)	127	74.7	0.79
Foliküler (n=21)	15	71.4	
<b>Tümör Kapsül Varlığı</b>			
Var (n=53)	39	75	1.0
Yok (n=138)	103	74.1	
<b>Tümör Kapsül İnvazyonu</b>			
Kapsül (-) (n=139)	103	74.1	0.89
Kapsül (+), invazyon (-) (n=22)	18	78.3	
Kapsül (+), invazyon (+) (n=30)	22	73.3	
<b>Tümör Odak Lokalizasyonu</b>			
Tek odak (n=136)	100	73.5	0.35
Multifokal (n=17)	15	88.2	
Multisentrik (n=37)	26	70.3	
<b>Tiroid Kapsül İnvazyonu</b>			
Yok (n=126)	93	73.8	0.60
Şüpheli (n=11)	7	63.6	
Var (n=54)	42	77.8	
<b>Lenf İnvazyonu</b>			
Yok (n=161)	121	75.2	0.64
Var (n=30)	21	70.0	
<b>Kan Damarı İnvazyonu</b>			
Yok (n=164)	122	74.4	1.0
Var (n=27)	20	74.1	
<b>Patolojik Lenf Nodu Varlığı</b>			
Yok (n=171)	131	76.6	0.09
Var (n=20)	12	60.0	
<b>Patolojik Lenf Nodu</b>			
0-1 (n=181)	138	76.2	0.02*
2+ (n=10)	4	40.0	
<b>Boyun USG Rezidü</b>			
Yok (n=131)	96	73.3	0.58
Var (n=59)	46	78.0	

**TABLO 9:** Hasta ve Hastalığa ait faktörlerin (kategorik değişkenler) ablasyon başarısı ile ilişkisi. \* İstatistik olarak anlamlı sonuç

SAYISAL DEĞİŞKENLER	ABLASYON BAŞARISI (ORTALAMA±STANDART SAPMA)		p DEĞERİ*
	Ablasyon yok	Ablasyon var	
Tümör Çapı	20.8±17.7	18.7±14.3	0.53
Tümör Odak Sayısı	1.4±0.7	1.4±0.6	0.87
Patolojik Lenf Nodu Sayısı	0.4±1.1	0.2±0.6	0.09
Tiroid Sintigrafisi Rezidü Sayısı	1.6±1.3	1.4±1.2	0.31
Preablasyon Tg	22.7±56.4	12.7±41.1	0.80
Preablasyon ATG	43.2±70.6	54.7±115.6	0.89
Preablasyon TSH	70.6±30.5	75.1±34.2	0.29
Boyun USG Lenf Nodu Sayısı	0.3±0.8	0.2±0.7	0.30
Postablasyon TVT Rezidü Sayısı	2.7±1.2	2.4±1.3	0.27
Verilen Doz	114.3±31.4	113.6±26.7	0.83
Yaş	42.9±13.7	45.7±12.7	0.10

**TABLO 10:** Hastaya ve hastalığa ait bazı faktörlerin (sayısal değişkenler) ablasyon başarısı ile ilişkisi (ortalama ve standart sapma değerleri).

\*Mann Whitney U testi

#### 7.4. Çok değişkenli analiz sonuçları

Modele konan değişkenlerden patolojik lenf nodu sayısı dışındaki değişkenler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu modelde patolojik lenf nodu sayısı tek değişkenli analizdeki gibi 0-1 lenf nodu olan hastalar ile 2< lenf nodu olan hastalar olmak üzere 2 grup halinde değerlendirildi. Birden fazla lenf nodu saptanan hastalarda her bir patolojik lenf nodu saptanması ile ablasyon başarısı olasılığının %80 oranında azalmakta olduğu saptandı (Tablo 11).

DEĞİŞKEN	p	OR	%95 GÜVEN ARALIĞI
Patolojik Lenf Nodu Sayısı (0-1, 2<)	0.02	0.20	0.05 - 0.82
Patolojik Lenf Nodu Varlığı	0.20	1.96	0.68 - 5.61
Yaş	0.24	1.02	0.98 - 1.04
Cinsiyet	0.37	0.69	0.30 - 1.56
Tümör Tipi	0.97	1.02	0.28 - 3.68
Tiroid Kapsül Invazyonu	0.48	0.56	0.11 - 2.79
Tümör Odak Sayısı	0.77	0.92	0.54 - 1.55
Lenf Invazyonu	0.55	0.64	0.15 - 2.75
Kan Damarı Invazyonu	0.73	1.30	0.28 - 6.00
Constant	0.37	1.85	

**TABLO 11:** Çok değişkenli istatistik (Logistik Regresyon )

Modele alınan değişkenler: patolojik lenf nodu varlığı, patolojik lenf nodu sayısı (0-1 / 2+), yaş, cinsiyet, tümör tipi, tiroid kapsül invazyonu, tümör odak sayısı, lenf invazyonu, kan damarı invazyonu.

### 7.5. Birden fazla ablasyon tedavisi alan hastalar

İlk 6. ay kontrolünde “ablasyon başarısız” gruba giren 49 hastanın 19’una (%38) ikinci kez ablasyon tedavisi verilmişti. 30 hastanın I-131 TVT görüntülerinde rezidü tutulumunun çok hafif düzeyde olması, Tg<0.2 mg/dl ve ATG<20 mg/dl saptanması ve boyun USG’de rezidü doku izlenmemesi nedeniyle ikinci ablasyon dozuna gerek görülmemiştir. 2. ablasyon dozu verilen hastaların 3 tanesi çalışma süresi içinde kontrole henüz gelmediğinden ikinci ablasyon tedavisinin ablasyon başarısı değerlendirilemedi. Geriye kalan 16 hastanın 12’sinde ablasyon başarılı idi. İkinci kez ablasyon tedavisi alan grupta ablasyon başarısı %75 olarak bulundu. Bu gruptan yalnızca 2 hastaya üçüncü ablasyon dozu verildi ve kontrol TVT bulgularına göre ablasyon başarısı elde edildi. Ablasyon başarısı ile kategorik ve sayısal değişkenlerle ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 12-13).

SAYISAL DEĞİŞKENLER	ABLASYON BAŞARISI (ORTALAMA±STANDART SAPMA)		p DEĞERİ*
	Ablasyon yok	Ablasyon var	
Tümör Çapı	27.5±17.7	23.7±17.7	0.52
Tümör Odak Sayısı	2.5±2.1	1.1±0.4	0.16
Patolojik Lenf Nodu Sayısı	0.0	0.8±1.4	0.40
Tiroid Sintigrafisi Rezidü Sayısı	1.6±1.3	1.4±1.2	0.31
Preablasyon Tg	6.9±6.3	17.6±26.5	0.75
Preablasyon ATG	49.0±42.4	27.5±19.9	0.34
Preablasyon TSH	68.5±0.7	72.6±45.2	0.67
Kontrol Tg	0.3±0.1	28.3±79.4	0.79
Kontrol ATG	36.0±22.6	20.3±0.9	0.07
Postablasyon TVT Rezidü Sayısı	2.5±0.7	1.4±0.6	0.06
Verilen Doz	125.0±35.3	158.9±41.1	0.21
Yaş	31.5±17.7	40.0±11.5	0.42

**TABLO 12:** İkinci kez ablasyon tedavisi alanlarda ablasyon başarısı ile sayısal değişkenlerin ilişkisi. \*Mann Whitney U testi

KATEGORİK DEĞİŞKEN	ABLASYON BAŞARISI		p DEĞERİ*
	Sayı	%	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek (n=4)	4	100	1.0
Kadın (n=12)	10	83.3	
<b>Tümör Tipi</b>			
Papiller (n=14)	12	85.7	1.0
Folliküler (n=2)	2	100	
<b>Tümör Kapsül Varlığı</b>			
Var (n=3)	2	66.7	0.35
Yok (n=13)	12	92.3	
<b>Tümör Kapsül İnvazyonu</b>			
Kapsül yok (n=13)	12	92.3	0.23
Kapsül var, invazyon yok (n=1)	0	0	
Kapsül var, invazyon var (n=2)	2	100	
<b>Tümör Odak Lokalizasyonu</b>			
Tek odak (n=13)	12	92.3	0.22
Multifokal (n=1)	1	100	
Multisentrik (n=2)	1	50	
<b>Tiroid Kapsül İnvazyonu</b>			
Yok (n=10)	9	90.0	1.0
Şüpheli (n=6)	5	83.3	
<b>Lenf İnvazyonu</b>			
Yok (n=12)	11	91.7	0.45
Var (n=4)	3	75.0	
<b>Kan Damarı İnvazyonu</b>			
Yok (n=13)	12	92.3	0.35
Var (n=3)	2	66.7	
<b>Patolojik Lenf Nodu</b>			
0-1 (n=181)	138	76.2	0.19
2+ (n=10)	4	40.0	

**TABLO 13:** İkinci ablasyon dozunu alan hastalarda ablasyon başarısı ile kategorik değişkenlerin ilişkisi.

\*ki-kare analizi

#### 7.6. Tedavi öncesi metastatik ve metastatik olmayan hastalarda ablasyon başarısı

191 hastanın 176'sında (%91) metastaz saptanmamıştır. Metastaz negatif hasta grubunda ablasyon başarısı ile kategorik ve sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Bu faktörlerin kümülatif olarak ablasyon başarısına etkilerini görmek için çok değişkenli analiz yöntemi olarak logistik regresyon modeli oluşturulmuştur ve bu modelde de istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 14).

191 hastanın 15'inde (%7.8) tedavi öncesi lenf nodu/uzak metastaz saptanarak yüksek doz I-131 tedavisi (175 ve 200 mCi) verilmiştir. Bu hasta grubunda ablasyon

başarısı ile kategorik ve sayısal değişkenler arasında boyun USG’de patolojik lenf nodu sayısı dışında istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmamıştır (Tablo 15-16).

DEĞİŞKEN	p	OR	%95 GÜVEN ARALIĞI
Patolojik Lenf Nodu Varlığı	0.52	1.60	0.44-5.82
Yaş	0.17	1.02	0.99-1.05
Cinsiyet	0.99	0.99	0.39-2.54
Tümör Tipi	0.57	1.37	0.45-4.13
Tiroid Kapsül İnvazyonu	0.59	0.77	0.30-1.96
Tümör Odak Sayısı	0.15	0.99	0.96-1.02
Lenf İnvazyonu	0.54	1.68	0.30-9.31
Kan Damarı İnvazyonu	0.85	0.84	0.14-5.04
Constant	0.97	0.96	

**TABLO 14:** Metastaz negatif hastalarda çok değişkenli analiz sonuçları  
Modele alınan değişkenler: patolojik lenf nodu sayısı (0/1+), yaş, cinsiyet, tümör tipi, tiroid kapsül invazyonu, tümör odak sayısı, lenf invazyonu, kan damarı invazyonu.

SAYISAL DEĞİŞKENLER	ABLASYON BAŞARISI (ORTALAMA+STANDART SAPMA)		p DEĞERİ*
	Ablasyon yok	Ablasyon var	
Tümör Çapı	25.6±12.9	27.5±15.2	0.58
Tümör Odak Sayısı	1.4±0.9	1.8±0.9	0.36
Preablasyon Tg	64.5±94.9	23.3±43.1	0.53
Preablasyon ATG	21.8±6.3	35.6±43.3	0.86
Preablasyon TSH	46.6±18.2	76.5±40.0	0.12
Boyun USG Lenf Nodu Sayısı	1.4±1.9	0.00	<b>0.03**</b>
Postablasyon TVT Rezidü Sayısı	2.2±1.3	3.0±1.1	0.22
Verilen Doz	180.0±11.2	175.0±11.8	0.43
Yaş	37.6±10.7	48.0±15.1	0.14

**TABLO 15:** Metastaz olan hastalarda ablasyon başarısı ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki.

\*Mann Whitney U testi

\*\* İstatistik olarak anlamlı sonuç

KATEGORİK DEĞİŞKENLER	ABLASYON BAŞARISI		p DEĞERİ*
	Sayı	%	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek (n=5)	3	60.0	1.0
Kadın (n=10)	7	70.0	
<b>Tümör Tipi</b>			
Papiller (n=15)	10	66.7	---
Foliküler (n=0)	0	0	
<b>Tümör Kapsül Varlığı</b>			
Var (n=2)	2	100.0	0.52
Yok (n=13)	8	61.5	
<b>Tümör Kapsül İnvazyonu</b>			
Kapsül yok (n=13)	12	92.3	0.56
Kapsül var. invazyon yok (n=1)	0	0	
Kapsül var. invazyon var (n=1)	1	100	
<b>Tümör Odak Lokalizasyonu</b>			
Tek odak (n=9)	5	55.6	0.49
Multifokal (n=1)	1	100.0	
Multisentrik (n=5)	4	80.0	
<b>Tiroid Kapsül İnvazyonu</b>			
Yok (n=6)	4	66.7	1.0
Şüpheli (n=9)	6	66.7	
<b>Lenf İnvazyonu</b>			
Yok (n=6)	4	66.7	1.0
Var (n=9)	6	66.7	
<b>Kan Damarı İnvazyonu</b>			
Yok (n=9)	5	55.6	0.58
Var (n=6)	5	83.3	
<b>Patolojik Lenf Nodu Varlığı</b>			
0-1 (n=12)	9	75.0	0.24
2+ (n=3)	1	33.3	
<b>Boyun USG Rezidü Varlığı</b>			
Yok (n=11)	6	54.5	0.23
Var (n=4)	46	100.0	

**TABLO 16:** Ablasyon tedavisi öncesi metastatik olan hastalarda ablasyon başarısı ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki.

\*ki-kare analizi

### 7.7. Ablasyon başarısı ile kontrol Tg ve ATG değerleri arasındaki ilişki

Ablasyon başarısız grupta kontrol Tg ortalaması  $9.3 \pm 43.3$  iken, ablasyon başarılı grupta  $1.9 \pm 14.4$  olarak hesaplanmış ve ablasyon başarısı ile kontrol Tg değeri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Ablasyon başarısız grupta kontrol ATG ortalaması  $21.5 \pm 6.8$  ve ablasyon başarılı grupta ise  $30.5 \pm 40.8$  olarak hesaplanmıştır. Ablasyon başarısı ile kontrol ATG değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 17).



SAYISAL DEĞİŞKENLER	ABLASYON BAŞARISI (ORTALAMA±STANDART SAPMA)		p DEĞERİ*
	Ablasyon yok	Ablasyon var	
Kontrol Tg	9.3±43.3	1.9 ±14.4	0.04
Kontrol ATG	21.5±6.8	30.5±40.8	0.26

**TABLO 17:** Ablasyon başarısı ile 6. ay kontrol Tg ve ATG değerleri arasındaki ilişki.  
\*Mann Whitney U testi

### 7.8. Rezidü doku derecesi ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki

Ablasyon başarısız grupta yer alan 49 hastanın 6. ayda yapılan diagnostik I-131 TVT görüntülerinden elde edilen rezidü doku derecesi tiroid lojunda rezidü derecesinin hasta grubu içindeki dağılımına ait tanımlayıcı bulgular tablo 18’de verilmiştir.

GRUPLAR	SAYI	% DEĞERİ
0=rezidü yok	142	%74.3
1=şüpheli	4	%2.0
2=hafif	21	%11.2
3=orta	14	%7.3
4=belirgin	10	%5.2
Total	191	%100

**TABLO 18:** Kontrol I-131 TVT’de rezidü derecesi skalası tanımlayıcı bulguları

Rezidü derecesi skalası ile kategorik bazı değişkenler arasında (cinsiyet, tümör tipi, tümör kapsül varlığı ve invazyonu, tiroid kapsül, lenf/kan damarı invazyonu, tümör odak lokalizasyonu, boyun USG rezidü varlığı, patolojik lenf nodu varlığı ve sayısı) istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 19).

DEĞİŞKENLER	REZİDÜ (-)		ŞÜPHELİ		HAFİF		ORTA		BELİRGİN		p
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	
<b>Cinsiyet</b>											
Kadın (n=150)	114	76.0	2	1.3	15	10.0	12	8.0	7	4.7	0.76
Erkek (n=41)	29	70.7	1	2.4	6	14.6	2	4.9	3	7.3	
<b>Tümör Tipi</b>											
Papiller (n=170)	128	75.3	3	1.8	19	11.2	12	7.1	8	4.7	0.83
Folliküler (n=21)	15	71.4	0	0.0	2	9.5	2	9.5	2	9.5	
<b>Tümör Kapsül Varlığı</b>											
Yok (n=138)	102	74.1	2	1.4	18	12.9	9	6.5	7	5.0	0.65
Var (n=53)	40	76.9	1	1.9	3	5.8	5	9.6	3	5.8	
<b>Tümör Kapsül İnvazyonu</b>											
Kapsül (-) (n=138)	102	74.1	2	1.4	18	12.9	9	6.5	7	5.0	0.56
Kapsül(+),invazyon(-) (n=23)	19	82.6	1	4.3	1	4.3	2	8.7	0	0.0	
Kapsül(+),invazyon(+) (n=30)	22	73.3	0	0.0	2	6.7	3	10.0	3	10.0	
<b>Tümör Odak Lokalizasyonu</b>											
Tek odak (n=137)	102	74.5	3	2.2	14	10.2	13	9.5	5	3.6	0.32
Multifokal (n=17)	15	88.2	0	0.0	1	5.9	0	0.0	1	5.9	
Multisentrik (n=37)	26	70.3	0	0.0	6	16.2	1	2.7	4	10.8	
<b>Lenf İnvazyonu</b>											
Yok (n=161)	122	75.8	3	1.9	17	10.6	12	7.5	7	4.3	0.66
Var (n=30)	21	70.0	0	0.0	4	13.3	2	6.7	3	10.0	
<b>Kan Damarı İnvazyonu</b>											
Yok (n=164)	123	75.0	3	1.8	17	10.4	12	7.3	9	5.5	0.90
Var (n=27)	20	74.1	0	0.0	4	14.8	2	7.4	1	3.7	
<b>Boyun USG Rezidü Varlığı</b>											
Yok (n=132)	97	73.5	3	2.3	14	10.6	11	8.3	7	5.3	0.71
Var (n=59)	46	78.0	0	0.0	7	11.9	3	5.1	3	5.1	
<b>Tiroid Kapsül İnvazyonu</b>											
Yok (n=126)	94	74.6	3	2.4	13	10.3	9	7.1	7	5.6	0.77
Var (n=65)	49	75.4	0	0.0	8	12.3	5	7.7	3	4.6	

**TABLO 19:** Kontrol I-131 TVT’de rezidü derecesi skalası ile kategorik değişkenler arasındaki ilişki

## 8. TARTIŞMA

DTK tanımlı hastalarda cerrahi sonrası verilen I-131 ablasyon tedavisinin temel amacı geride kalan rezidü dokunun yok edilmesidir (84,163,164,165). Rezidü doku ablasyonu sonucu mikroskopik tümör odakları da yok edilir. Kanser hücreleri komşu normal tiroid hücreler tarafından alınan I-131'in yaymış olduğu radyasyonla ışınlanır (163). Ayrıca rezidü dokuda I-131 tutulumu kanser hücresinden belirgin olarak daha fazladır. Bu sebeple rezidü doku fazla miktarda ise lokal/uzak metastazların istenen düzeyde görüntülenebilmesine engel olur. Rezidü dokunun tamamen yok edilmesi, hastada olabilecek metastatik odakların I-131 tutulumunu arttırarak TVT'lerin sensitivitesini yükseltir. Ayrıca bu tutulum için serum TSH düzeylerinin de yüksek olması gerekir. Rezidü doku büyük olursa istenen TSH düzeyine erişilemeyebilir (106). Ablasyon tedavisi, takip sırasında rekürrens için çok önemli bir gösterge olan serum Tg ölçümlerinin sensitivite ve spesifitesini de arttırır. Çünkü Tg proteini tümör dokusu tarafından üretilebildiği gibi normal tiroid dokusu tarafından da üretilebilir. Başarılı ablasyon yapılan hastalarda rezidü dokusu kalmadığı bilindiğinden Tg yüksekliği nüks veya metastaz açısından daha anlamlı hale gelir (107).

Literatürde ablasyon tedavisinin rekürrens, metastaz ve mortalite oranını ciddi şekilde azalttığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (102,104,163).

Ablasyon başarısını etkileyebilecek pek çok faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle de ablasyon başarı değerlerinin değişkenlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Radyoiyot emilimi ve tiroid hücresine taşınması, NIS ekspresyonu heterojenitesi, tiroid hücresinin radyosensitivitesi, TSH düzeyi, rezidü doku miktarı, verilen doz miktarı gibi faktörlerin ablasyon başarısını etkilediği bilinmektedir.

Ablasyon tedavisinin temelinde I-131'in kendine özgü 2 özelliği yatmaktadır. Bunlar I-131'in tiroid hücresine olan affinitesi ve beta ışınmasıdır. I-131 ince barsaklardan hızlı bir şekilde emilir ve ekstrasellüler sıvıya geçer. Bu radyoaktif iyodun yaklaşık %20'si tiroid dokusuna gider. Verilen radyoiyodun maksimum oranda rezidü dokuya ulaşması için tedaviden 1-2 hafta önce iyot diyetine başlanması ve iyot içeren gıdalar tüketilmemesi de önemlidir. Emilim aşamasında oluşabilecek sorunlar rezidü dokuya giden I-131 miktarını dolayısıyla da ablasyon başarısını etkileyebilir.

O'Neill ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada radyoiyodun kandan tiroid hücresine Na-I kotransport sistemi ile Na bağımlı olarak ve aktif transport ile taşındığını göstermiştir. Ayrıca NIS (Na-I kotransport sistemi) ekspresyonunun rezidü tiroid dokusunda ve tümör

hücrelerinde heterojen nitelikte olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla bu heterojenite nedeniyle radyoyotun rezidü tiroid dokusuna alınımı beklenenin altında olursa bu durumun ablasyon başarısını da olumsuz etkileyebileceği öngörülebilir.

Kaminski ve arkadaşlarının çalışmasına göre TSH ile ilişkili FTRL-5 hücrelerinin bazolateral membranında bulunan Na-I kotransport sisteminin aktivasyonu için TSH'a ihtiyaç vardır. Bu nedenle hasta hazırlık sürecinde TSH düzeyinin yüksek tutulması çok önemlidir. Rezidü dokunun yeterli düzeyde radyoyodu uptake edebilmesi için optimal TSH düzeyinin 30 IU/ml 'nin üzerinde olması konusunda fikir birliği mevcuttur (159).

I-131'den kaynaklanan beta partikülleri ablasyon tedavisinin temelini oluşturur. Beta partiküllerinin doku içinde 0.8-2.3 mm (ortalama 1 mm) ilerleyebildiği ve ilerlerken mikrometre başına 0.2 keV değerinde enerji transferi yaptığı bilinmektedir. Bu değer diğer ışın türlerine göre oldukça düşük düzeydedir. Bu nedenle başarılı ablasyon için çok sayıda beta partikülüne ve dolayısıyla mümkün olduğunca yüksek doza ihtiyaç vardır. Bu da ablasyon için yeterli sitotoksik etkiyi oluşturacaktır.

Ablasyon tedavisinde optimal doz miktarı hesaplanırken absorblanmış doz miktarı dikkate alınır. Total tiroidektomi sonrası başarılı ablasyon için verilecek aktivite miktarının 300-500 Gy absorpsiyon dozu vermesinin gerekli olduğu bildirilmektedir. Harry R. ve arkadaşları 85 hastada yaptıkları bir çalışmada 300 Gy absorblanmış doz verilen hastalarda ablasyon başarısını %84 olarak bulmuşlardır (108).

Doz seçiminde kantitatif ve standart doz yöntemleri olmak üzere 2 yöntem kullanılır. Kantitatif yöntemde kalan rezidü dokunun gram cinsinden ağırlığı, efektif yarı ömür ve iyot uptake'i gibi değerlerin hesaplanması gerekir. Zaman alıcı ve maliyeti arttırıcı bir yöntem olduğu için günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sabit doz yönteminin ise uygulanması daha kolaydır. Kantitatif ve standart doz yöntemlerinin ayrı ayrı kullanılması ile yapılan çalışmalarda iki yöntem ile elde edilen ablasyon başarıları arasında genel olarak fark olmadığı görülmektedir (146,147). Robbert B. T. Verkooijen ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ise sabit doz yönteminin yeterli ablasyon için daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada bir grup hastaya %10<, %5-10 ve %5> uptake oranlarına göre sırasıyla 30,50 ve 75 mCi doz, diğer grup hastaya da 100 ve 150 mCi standart doz uygulamışlar. Standart doz uygulanan grupta ablasyon başarısının (%56), kantitatif doz uygulanan gruptaki ablasyon başarısından (%43) anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir (162). Standart doz yönteminde düşük doz (30 mCi) veya yüksek doz (100 mCi) olmak üzere 2 seçenekten biri tercih edilmektedir. Düşük doz ve yüksek doz arasında çalışmaların büyük çoğunluğunda ablasyon başarısı açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte yüksek doz tedavi ile ablasyon başarısının daha

iyi olduğunu gösteren birkaç çalışma da mevcuttur (110-117). Hesaplamada zorluklardan kaçınmak nedeniyle ve ablasyon başarısı açısından fark olmaması nedeniyle genel olarak standart doz yöntemi kabul görmektedir.

Çalışmada total tiroidektomi yapılmış differansiye tiroid kanser tanılı (papiller/foliküler) Temmuz 2007- Eylül 2009 tarihleri arasında ablasyon tedavisi için Radyonüklit Tedavi Polikliniği'ne refere edilmiş ve I-131 ablasyon tedavisi verilmiş tüm hastaların (191 hasta) dosya bilgileri retrospektif olarak taranarak değerlendirmeye alındı. Tedaviden 3-4 hafta önce tiroksin kesildi. Tedavi öncesi TSH>30 IU/ml olmasına dikkat edildi. Bu çalışmada lenf/damar invazyonu, lenf nodu ve uzak metastazı olmayan hastalara standart 100 mCi ablasyon dozu verildi. Bu doz seçiminde, düşük doz vermekle ortaya çıkabilecek ablasyon başarısızlığında tekrarlayan dozlar vererek hastayı uzun süre hipotiroidide bırakma ve hastanede kalış süresinin uzaması gibi risklerden kaçınma hedeflendi. Rezidü doku ablasyonu başarısı, 6. ayda yapılan diagnostik I-131 TVT görüntülerinde tiroid lojunda aktivite izlenip izlenmemesine göre değerlendirildi.

191 hastanın ilk doz sonrası ablasyon başarısı %74.3 olarak bulundu. Ablasyon başarısı açısından yapılan çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur. Zidan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 238 hasta çalışmaya alınmış ve postoperatif tiroid sintigrafisinde I-131 uptake değerlerine göre doz hesaplanmıştır. Uptake değeri arttıkça verilen doz azalmış, 30-85 mCi arası doz verilerek, ortalama ablasyon başarısı %94 olarak hesaplanmış ve dozlar arasında fark izlenmemiştir (146). Bal ve arkadaşları 149 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara 30-155 mCi arası doz verilerek %72.8'lik ablasyon başarısı elde edilmiştir. Bu ablasyon oranı bizim sonucumuzla uyumludur. 50 mCi'den yüksek dozlarda ablasyon başarısı yanıtının daha iyi olmadığı bulunmuştur (147). Sirisalipoch S. ve arkadaşları 138 hasta ile yaptıkları çalışmada hastalara 50 ve 100 mCi ablasyon dozu vererek, 50 mCi doz verilen grupta ablasyon başarısını %65.1, 100 mCi verilen grupta %86.7, ortalama ablasyon başarısını ise %76.8 olarak bulmuşlardır. Bu değer de bizim çalışmamızda ulaştığımız ablasyon başarısına yakın bir değerdir (148). Logue ve arkadaşları 121 hasta ile yaptıkları çalışmada doz kararı için standart doz yöntemini kullanmışlar ve ablasyon başarı oranını %80 olarak bulmuşlardır (149). William HB ve arkadaşları 1947-1984 yılları arasında ablasyon tedavisi almış 511 hastada yaptıkları çalışmada ablasyon başarısını %87 olarak bulmuşlardır (150).

Çalışmamızda hastaların %72.8'ine standart 100 mCi, %16.8'ine 150 mCi, %6.3'üne 175 mCi ve %1.5'ine de 200 mCi verilmişti. Ayrıca 2 hastaya 50 mCi ve 3 hastaya da 75 mCi gibi düşük dozlar verilmişti. Verilen doz miktarı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir

ilişki bulunmadı. Standart doz yönteminde düşük doz (30 mCi) veya yüksek doz (100 mCi) olmak üzere 2 seçenekten biri tercih edilmektedir. Düşük doz ve yüksek doz arasında çalışmaların büyük çoğunluğunda ablasyon başarısı açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte yüksek doz tedavi ile ablasyon başarısının daha iyi olduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur. Pilli ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lenf nodu metastazı olmayan diferansiye tiroid kanser tanılı hastaları 2 gruba ayırarak 50 mCi ve 100 mCi vererek ablasyon başarısı açısından iki grup arasında fark olmadığını göstermişlerdir (110). Bunun gibi 3 farklı çalışmada da 30 mCi ile yeterli ablasyon sağlandığı gösterilmiştir (111,112,113). Bir çalışmada ise hastalara sadece 25 mCi verilerek ablasyon başarısı %81.6 gibi yüksek bir değer bulunmuştur (114). Bir diğer çalışmada ise 63 hasta iki gruba ayrılarak 30 mCi (1073 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) I-131 verilmiş. Ablasyon başarısı sırasıyla %81 ve %84 bulunmuş. Ancak bu çalışmada ablasyondan 3-4 ay sonra ablasyon başarısı değerlendirilmiş ve Tg değeri için sınır değer yüksek tutulmuştur (5 mg/l) (115). Hackshaw ve arkadaşları 41 vaka takdimi, 12 prospektif çalışma ve 6 randomize çalışmayı derleyerek yaptıkları meta analiz sonucunda ablasyon başarısının 30 mCi (1110 MBq) ve 100 mCi (3700 MBq) doz verilen hastalarda benzer olduğunu göstermişler (117). Bazı çalışmalarda ise verilen dozlar arasında ablasyon başarısı açısından farklılıklar saptanmıştır. Bat ve arkadaşları 50 mCi verdikleri hastalarda 30 mCi'den daha iyi ablasyon başarısı elde etmişlerdir (116).

Çalışmamızda hastaların ortalama yaşları ablasyon başarılı grupta  $45.7 \pm 12.7$ , ablasyon başarısız grupta ise  $42.9 \pm 13.7$  olarak bulundu. Yaş ortalamaları arasında ablasyon başarısı açısından fark saptanmadı. Hasta yaşının, DTK'lerde en önemli prognostik faktor olduğu bilinmektedir (58). Rekürrens ile yaş arasındaki ilişki farklılık göstermektedir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde rekürrens oranı çok daha yüksektir, diğer yaşlarda ise hastaların sadece %20'sinde rekürrens izlenir (57). Prognostik önemi büyük olan hasta yaşının ablasyon başarısı ile ilişkisi aynı düzeyde değildir. Bu çalışmada saptanan bulgular literatür ile de uyumludur. Ronald C ve Sirisalipoch ve arkadaşları yaptıkları iki ayrı çalışmada yaşın ablasyon başarısı üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur (148,151).

Çalışmamızdaki hastaların 150'si (%78.5) kadın, 41'i (%21.5) ise erkekti. Erkeklerin %70.7'sinde ablasyon başarılı iken, kadınlarda bu oran %75.3 idi. Cinsiyet ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde diferansiye tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (153). Bu oran papiller ve folliküler karsinom için de benzerdir. Çalışmamızdaki bulgu literatür ile uyumludur. Cinsiyetin ablasyon başarısı üzerine etkili olduğunu gösteren çalışma mevcut değildir. Aksine Ronald ve arkadaşları 50 hasta ile 30 mCi ablasyon dozu vererek yaptıkları çalışmada (151),

Sirisalipoch ve arkadaşları (148) ve J-D Lin ve arkadaşları (152) da çalışmalarında erkek ve kadın arasında ablasyon başarısı açısından fark olmadığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda hastaların 170'i (%89) papiller, 21'i (%11) ise folliküler kanser tanısı almıştı. Papiller kanser tanılı hastaların %74.7'sinde ablasyon başarılı iken, folliküler kanser tanılı hastalarda bu oran %71.4 idi. Tümör tipi ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Muro-Cacho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diferansiye tiroid karsinomu tipleri içinde papiller karsinom oranı %85, folliküler karsinom oranı ise %15 bulunmuştur (154). Bu bilgi bizim çalışmamızdaki bulgularla da uyumluluk göstermektedir. Literatürde tümör tipi ile ablasyon başarısı arasındaki bir ilişki olduğunu düşündüren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların %27.2'sinde tümörün kapsüllü olduğu ve %72.8'inde ise tümörün kapsülsüz olduğu bulunmuştur. Kapsüllü tümör izlenen 53 hastanın 23'ünde de (%44) tümör kapsül invazyonu saptanmıştır. Tümör kapsülü varlığı/yokluğu ve tümör kapsül invazyonu varlığı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Papiller tiroid kanserleri yaklaşık %10 gibi düşük bir oranda kapsüllüdür. Folliküler kanserler ise genel olarak kapsüllüdür. Folliküler kanserin adenomdan ayrımı tümör kapsül invazyonu ile yapılır. Tümör kapsül invazyonu sonrası intratiroidal yayılım görüldüğü bilinmektedir. Tek başına tümör kapsül invazyonunun prognostik açıdan anlamlı bir etkisi olduğu konusunda bir bilgi de bulunmamaktadır. Literatürde tümör kapsülü varlığı/yokluğu ve tümör kapsül invazyonu ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunda tek tümör odağı saptanmıştır (%71.7). Multifokal (%8.9) ve multisentrik (%19.4) yerleşim düşük düzeydedir. Multifokalite bir çalışmada %87.5 oranında saptanırken (71) bir diğer çalışmada insidans %17 ile %37 arasında bildirilmiştir (72). Çalışmamızda tümörün odak lokalizasyonu ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda ortalama en büyük tümör çapı ablasyon başarılı grupta  $18.7 \pm 14.3$  mm iken, ablasyon başarısız grupta  $20.9 \pm 17.7$  mm olarak bulunmuştur. Tümör çapı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tümör çapının bağımsız prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu bulgu Passler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da hem papiller hem de folliküler karsinom için aynı şekilde ortaya konmuştur (155). Tümör çapı 1.5 cm'den küçük olanlar için 30 yıldan sonra rekürrens oranlarının, daha büyük tümörlerin üçte biri kadar olduğu bildirilmiştir. Yapılan pek çok çalışmada tümör çapının 4 cm'nin üzerinde olması ve ekstratiroidal yayılımın kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (65).

Mazzaferri ve arkadaşlarının çalışmalarında, 30 yıllık kanser spesifik mortalite 1.5 cm'nin altındaki tümörlerde %0.4 iken, 1.5 cm'nin üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (57). Tsang ve arkadaşları, diferansiye tiroid karsinomunda cerrahi tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve eksternal radyoterapinin etkilerini araştırdıkları çalışmada primer tümör çapının 4cm'den büyük oluşunu tedaviye yanıtı azaltan ve lokal nüks ihtimalini artıran bir faktör olduğunu saptamışlardır (156). Tümör nüksü ve rekürrens üzerine önemli etkileri olan tümör çapının ablasyon başarısı ile bu düzeyde belirgin bir ilişkisi yoktur. Sirisalipoch ve J-D Lin ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada tümör boyutunun ablasyon başarısını değiştirmedeği gösterilmiştir (148,152).

Çalışmamızda hastaların %66'sında tiroid kapsül invazyonu izlenmez iken %5.8'inde şüpheli, %28.2'sinde ise kapsül invazyonu pozitif bulunmuştur. Tiroid kapsül invazyonu olanlarda ablasyon başarısı %77.8, şüpheli olanlarda %63.6 ve tiroid kapsül invazyonu olmayanlarda ise %73.8 olarak bulunmuştur. Tiroid kapsül invazyonu varlığı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tiroid kapsül invazyonu ve ekstatiroidal yayılım tiroid kanserlerinin %10'unda görülmektedir (74). Mazzaferri ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada tiroid kapsül invazyonunu ve lokal çevre doku invazyonunu uzak metastaz ve mortalite açısından risk faktörü olarak kabul etmişlerdir (160). Mazzaferri ve arkadaşları 1355 hasta ile yaptıkları ve 15.7 yıl izlem süresi olan geniş seride tiroid kapsül ve çevre doku invazyonunun tedaviye yanıtı bozan ve mortalite riskini arttıran bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (161). Literatürde tiroid kapsül invazyonu ile ablasyon başarısı arasında ilişki olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda lenf ve kan damarı invazyonları ayrı iki değişken olarak değerlendirilmiş ve %15.7 hastada lenf invazyonu, %14.1 hastada ise kan damarı invazyonu izlenmiştir. Lenf invazyonu izlenen hastalarda ablasyon başarısı %70.0 iken invazyon izlenmeyenlerde %75.2 idi. Kan damar invazyonu izlenen hastalarda ablasyon başarısı %74.1 iken invazyon izlenmeyen hastalarda %74.4 idi. Lenf ve kan damar invazyonu varlığı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Lenf ve kan damar invazyonu, Casara ve arkadaşlarının çalışmalarında ortaya koydukları prognozu etkileyen faktörler arasında yüksek riskli grubu oluşturan etkenlerden biridir (56). Tiroid kapsül ve çevre doku invazyonu ile lenf/kan damarı invazyonu olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edildiklerinden bu hastalara yüksek doz (150-175 mCi) verilmektedir. Dozun artması nedeniyle bu değişkenler ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkinin de tam olarak değerlendirilemiyor olabileceği akılda tutulmalıdır.



Çalışmamızda rezidü doku varlığı ve miktarı ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiye boyun USG ve tiroid sintigrafisi bulguları kullanılarak bakıldı. Hastaların %68.6'sında boyun USG'de rezidü doku izlenmez iken %31.4'ünde rezidü doku pozitif. Rezidü doku pozitif hastalarda ablasyon başarısı %78.0 iken rezidü doku negatif hastalarda ise %73.3 idi. Tiroid sintigrafisinde rezidü doku sayısı ablasyon başarısız grupta  $1.6 \pm 1.3$ , ablasyon başarılı grupta ise  $1.4 \pm 1.2$  olarak bulundu. Boyun USG de rezidü doku varlığı ve tiroid sintigrafisinde rezidü odak sayısı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Amdur RJ ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada rezidü doku miktarlarını USG ile ölçmüşler ve 2 gr'ın altındaki rezidüleri küçük rezidü doku, 2 gr ve üzerindeki dokuları ise büyük rezidü doku olarak sınıflandırmışlardır. 2 gr> olan grupta ablasyon başarısı %94 iken, 2 gr< olan grupta ise %68 olarak bulmuşlardır. Rezidü doku miktarı artıkça ablasyon başarısının azaldığını savunmuşlardır (107). Rezidü doku miktarının değerlendirmesi için kantitatif yöntemler kullanılarak farklı sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda 191 hastanın 20'sinde (%10) patolojik lenf nodu saptanmıştır (maksimum 5 lenf nodu). Patolojik lenf nodu saptanan hastalarda ablasyon başarısı %60.0 iken lenf nodu izlenmeyen hastalarda ise %76.6 olarak bulunmuştur ( $p=0.09$ ). Hastalar en fazla 0-1 adet lenf nodu saptanan ve 2< sayıda lenf nodu saptanan olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ablasyon başarıları sırasıyla %76.2 ve %40.0 olarak bulundu ( $p=0.02$ ). Patolojik lenf nodu varlığı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 0-1 ve 2< olmak üzere 2 gruba ayrıldığında ise patolojik lenf nodu sayısı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Çoklu analiz yöntemi olan logistik regresyon yöntemi ile patolojik lenf nodu varlığı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı ilişki izlenmez iken, patolojik lenf nodu sayısı ve ablasyon başarısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.02$ ). Lenf nodu metastazlarının prognoza etkisi net değildir. Bazı çalışmalarda tümörün lenf nodlarına metastaz yapması hem hastalık rekürrensi hem de kansere spesifik mortalite açısından çok önemli bir prognostik risk faktörüdür (74). Yapılan bir çalışmada lenf nodu metastazı olan hastaların %15'inde mortalite izlenirken, lenf nodu metastazı olmayan hastalarda mortalite saptanmamıştır (75). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazının rekürrens ve mortalite üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (77). Bir çalışmada papiller kanserli hastaların %36'sında, folliküler kanserli hastaların ise %17'sinde lenf nodu metastazı saptanmıştır (76). Literatürde tanı anında patolojik lenf nodu varlığının ablasyon başarısı üzerinde ne tür bir etkisi olduğuna dair veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda patolojik lenf nodu saptanan hastaların oranı %10 idi. İki ve daha fazla lenf nodu pozitif olan hastalar ise tüm hasta grubunun %5'i kadardı.

Patolojik lenf nodu pozitif hasta sayısının örnek büyüklüğünün düşük olması nedeniyle istatistiksel olarak hatalı bir pozitif sonucun çıkmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ablasyon başarısız grupta preablasyon TSH düzeyi  $70.7 \pm 30.5$  IU/ml iken, ablasyon başarılı grupta  $75.1 \pm 34.2$  IU/ml olarak bulundu. Preablasyon TSH düzeyi ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kaminski ve arkadaşlarının çalışmasına göre TSH ile ilişkili FTRL-5 hücrelerinin bazolateral membranında bulunan Na-I kotransport sisteminin aktivasyonu için TSH'a ihtiyaç vardır. Bu nedenle hasta hazırlık sürecinde TSH düzeyinin yüksek tutulması çok önemlidir. Rezidü dokunun yeterli düzeyde radyoyodu uptake edebilmesi için optimal TSH düzeyinin 30 IU/ml 'nin üzerinde olması konusunda bir fikir birliği mevcuttur (159). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda TSH düzeyi optimal dozun (30 IU/ml) üzerinde idi. Bizim çalışmamızda preablasyon TSH düzeyi ile ablasyon başarısı arasında anlamlı ilişki bulunamamasının, tüm hastalardaki TSH değerlerinin optimal değer üzerinde olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Sirisalipoch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ablasyon başarılı grupta TSH düzeyi  $62.9 \pm 31.5$  IU/ml iken ablasyon başarısız grupta  $47.2 \pm 37.8$  IU/ml olarak bulunmuş. TSH düzeyi ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmış. Ancak bu çalışmada ablasyon başarısız gruptaki bazı hastaların TSH düzeylerinin optimal düzeyin altında olduğu dikkate alınmalıdır (148).

Çalışmamızda preablasyon Tg ve ATG değerleri ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiye bakıldı. Ortalama Tg değerleri ablasyon başarısız grupta  $22.6 \pm 56.4$ , ablasyon başarılı grupta ise  $12.6 \pm 41.1$  bulundu. Ortalama ATG değerleri ablasyon başarısız grupta  $43.2 \pm 70.5$ , ablasyon başarılı grupta ise  $54.7 \pm 115.6$  bulundu. Preablasyon Tg ve ATG değerleri ile ablasyon başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tg değeri ablasyon sonrası nüks ve rezidü hastalık saptanmasında ve hasta takibinde oldukça önemli bir parametredir. Total tiroidektomi ve başarılı ablasyon tedavisi sonrası nüks/rezidü tespitinde oldukça yüksek spesifiteye sahip bir parametredir (158). Çünkü total tiroidektomi yapılmış bir hastada kalan rezidü dokunun Tg üretme yeteneği mevcuttur. Dolayısıyla rezidü dokusu bulunan hastada Tg değerinin de yüksek çıkması şaşırtıcı olmayacaktır. Ablasyon başarısına karar vermede I-131 TVT dışında Tg değeri de önemli rol oynar. Hatta I-131 TVT görüntülerinde tiroid lojunda aktivite izlenmeyen ancak Tg  $>0.2$  mgr/dl olan hastalarda rezidü/metastatik odak araştırılması için ileri yöntemler kullanılır.

Çalışmamızda ablasyon sonrası 6. ayda T4 kesilmesi sonrası bakılan Tg ve ATG değerleri ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiye de bakıldı. Kontrol Tg değerleri ablasyon başarısız grupta  $9.2 \pm 43.3$ , ablasyon başarılı grupta ise  $1.9 \pm 14.4$  bulundu ( $p=0.04$ ). Kontrol ATG değerleri ablasyon başarısız grupta  $21.5 \pm 6.8$ , ablasyon başarılı grupta ise  $30.5 \pm 40.8$

bulundu. Kontrol Tg değeri ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tg değeri yükseldikçe ablasyon başarısı olasılığı da azalmaktadır. Ablasyon başarısızlığı ile Tg yüksekliğinin birlikte olduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur (151,152). Ablasyon başarısız grupta rezidü dokunun tamamen ortadan kaldırılmadığı bilindiğinden bu hasta grubunda Tg değerinin de yüksek çıkması beklenen bir bulgudur. Bu bulgu, kontrol Tg değerinin ablasyon başarısını etkileyen bir faktör olarak değerlendirilmesinden daha çok ablasyon başarısı oranının konfirmasyonunun yapılmasında yardımcı bir faktör olarak düşünülmesini gerektirmektedir. Ablasyonun temel endikasyonlarından biri de hastanın takibinde serum Tg değerlerinin kullanılabilmesi için bakiye dokunun yok edilerek Tg değerlerinin ölçülemeyecek değerlere düşürülmesidir. Bu nedenle literatürde de önerildiği gibi serum TG değerleri ile altıncı ay I-131 TVT görüntülemelerinin başarılı ablasyon kriteri olarak kullanılması doğru görünmektedir. Kontrol ATG değeri ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çoklu analiz yöntemi olarak logistik regresyon tekniği kullanıldı. Faktörlerin birbirlerini etkileyerek ablasyon başarısı üzerine etkili olup olmadıkları değerlendirildi. Sebep-sonuç ilişkilerinin belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri regresyon analizidir. Lojistik regresyon özellikle son yıllarda yoğun bir biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem iki sınıflı veya çok sınıflı kesikli değişken olması durumunda normallik varsayımının bozulması nedeni ile doğrusal regresyon analizine alternatif olan sınırlı bağımlı değişken modellerindedir (167). Varsayım kısıtı olmaması nedeni ile kullanım rahatlığının yanı sıra, çözümlenmeden elde edilen modelin matematiksel olarak çok esnek olması, kolay yorumlanabilmesi yönünde olan ilgiyi arttırmıştır (168). Kurulan lojistik regresyon modeli sonucunda yine patolojik lenf nodu sayısının ablasyon başarısını etkilediği bulunmuştur. Patolojik lenf nodu sayısı ile ablasyon başarısı arasında ters yönlü ve oldukça etkili bir ilişki tespit edilmiştir. Patolojik lenf nodu sayısının bir düzey artması (0'dan 1'e veya 1'den 2'ye çıkması) ablasyon olasılığını %80 oranında düşürmektedir. Diğer bir ifadeyle, patolojik lenf nodu sayısı bir derece düşük olan bir hastanın, yüksek olana göre başarılı ablasyon olasılığı % 80 daha yüksektir. Literatürde bununla ilgili bilgi bulunmamaktadır. Ancak patolojik lenf nodu saptanan hasta sayısının saptanmayanlara göre oldukça az sayıda olması (20 hastada pozitif) istatistik sonucunun yanlış olarak anlamlı çıkabileceği de göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle bu bulguyu destekleyecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda “metastaz saptanan” ve “metastaz saptanmayan” subgruplar oluşturulmuştur. Ablasyon öncesi lenf nodu veya uzak metastaz saptanan hastalar metastatik

subgrup olarak kabul edilmiştir. 191 hastanın 15'inde (%7.8) metastaz saptanmıştır. Bu gruba yüksek doz (175-200 mCi) uygulanmıştır. İlk doz sonrası metastatik subgrupta ablasyon başarısı %67 iken metastatik olmayan subgrupta ise %75 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda metastaz saptanmasının ablasyon başarısı olasılığını düşürdüğü bulunmuştur. Literatürde tanı konduğunda metastaz saptanan hastalarda tedaviye yanıt ve prognozun kötü olabileceğini belirten yayınlar mevcuttur. Passler ve arkadaşları, papiller tiroid karsinomunda tanı sırasında servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı olmasını tedaviye yanıtı bozan kötü prognostik kriter olarak belirtmişlerdir (155). Chow ve arkadaşları papiller tiroid karsinomunun prognostik faktörleri ile radyoaktif iyot tedavisi ve eksternal radyoterapinin etkilerini araştırdıkları, 842 hastayı ortalama 9.2 yıl izledikleri çalışmada tanı anında uzak metastaz saptanmasının tedavi yanıtını ve prognozu kötüleştirdiğini bildirmişlerdir (157). Metastatik odak pozitif olduğunda verilen ablasyon dozu hem rezidü dokuya hem de metastatik odağa gidecektir. Ancak rezidü tiroid dokusunun metastatik kitleye göre radyoaktif affinitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında metastaz saptanan hastalarda ablasyon amacıyla tercih edilen daha yüksek dozların ablasyonu sağlamakta yetersiz kaldığı varsayılabilir. Ancak metastaz saptanan hastaların sayısının düşük olmasına bağlı istatistiksel hatalar dışlanamaz.

Çalışmamızda metastatik subgrupta kümülatif ablasyon başarısı %93, metastatik olmayan subgrupta ise %80 olarak bulundu. Metastatik hastalara yüksek doz (175-200 mCi) radyoaktif iyot verilmektedir. Bu grup içinde hastaların aldığı kümülatif doz 600 mCi'ye kadar çıkabilmektedir. Metastaz negatif hastalarda ise daha düşük dozlar verilmekte ve kümülatif I-131 dozu da metastatik hastalardan daha düşük olmaktadır. Metastatik hasta grubundaki yüksek kümülatif ablasyon başarısının yüksek doz tedaviye ve yüksek kümülatif doza bağlı olduğu düşünülmektedir.

Metastatik olan subgrupta boyun USG'de patolojik lenf nodu varlığı ve sayısı dışında diğer faktörlerle ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ablasyon başarısız grupta ortalama boyun USG'de patolojik lenf nodu sayısı  $1.40 \pm 1.94$  iken, ablasyon başarılı grupta boyun USG de patolojik lenf nodu saptanmamıştır ( $p=0.03$ ). Bu bulgu lenf nodu metastazı varlığının ablasyon başarısı üzerinde negatif bir etki gösterdiğini düşündürülebilir. Ancak metastatik grupta hasta sayısının düşük sayıda olmasının örnek büyüklüğü nedeniyle istatistik sonuçlarının yanıltıcı olmasına neden olabileceği da akılda tutulmalıdır. Literatürde boyun USG'de patolojik lenf nodu varlığı ve sayısı ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiyle ilgili veri bulunmamaktadır.

Metastatik olmayan subgrupta istatistiksek analizler yapıldığında hastaya ve hastalığa ait faktörler ile ablasyon başarısı arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Ablasyon başarısız olan 49 hastanın yalnızca 19'una 2. ablasyon dozu uygulanmıştır. 2. doz sonrası ablasyon başarısı %75 olarak bulundu. Geriye kalan 30 hastanın, diagnostik I-131 TVT'de tiroid lojunda görsel olarak çok hafif düzeyde uptake izlenmesi ve T4 kesildikten sonra bakılan Tg <0.2 mgr/dl düzeyinde saptanması nedeniyle 2. ablasyon tedavisi almadan takip edilmesine karar verilmiştir. 2. ablasyon tedavisi sonrası tedavi başarısı ile yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör kapsülü varlığı ve invazyonu, tiroid kapsül invazyonu, tümör çapı, tümör odak sayısı, lenf/kan damar invazyonu, patolojik lenf nodu varlığı/sayısı, boyun USG'de rezidü doku ve patolojik lenf nodu varlığı, tiroid sintigrafisinde rezidü odak sayısı, preablasyon TSH, Tg ve ATG değerleri, verilen doz miktarı gibi hastaya ve hastalığa ait faktörler arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ilk doz sonrası ablasyon başarısı %74.3, 2. doz sonrası ise %75 olarak bulunmuştu. Klaus J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 100 mCi verilen hastalarda 1.,2. ve 3. ablasyon dozları sonrası ablasyon başarıları sırasıyla %84, %73 ve %69 olarak bulunmuş ve bu bulgunun stunning etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür (166). Stunning etkisi, 6. ayda yapılan tanısal I-131 tarama dozu sonrası follikül harabiyetinin uyarılmasına bağlı olarak görülebilir. Hasarlanmaya bağlı olarak rezidü veya metastazların, 2. ablasyon/ tedavi dozu sonrası I-131 uptake'i azalır, böylece I-131'in terapötik etkisi de bozulur (132). Stunning etkisine bağlı olarak takip eden ablasyon tedavilerinde ablasyon başarısında düşme izlenebilir. Bizim çalışmamızda 1. ve 2. ablasyon tedavileri sonrası ablasyon başarı oranlarında fark izlenmemiştir. Stunning etkisine bağlı ablasyon başarısızlığı bizim hasta grubumuzda görülmemekle birlikte birden fazla ablasyon dozu verilen hastalarda stunning etkisi ablasyon başarısızlığında önemli bir faktördür.

## 9. SONUÇ:

I-131 ablasyon tedavisi, diferansiye tiroid kanseri hastalarında cerrahi tedaviden sonra kalan rezidü doyu yok etmeyi hedefleyen başarılı bir tedavi şeklidir.

Yaş, cinsiyet, tümör tipi, tümör kapsülü varlığı ve invazyonu, tiroid kapsül invazyonu, tümör çapı, tümör odak sayısı, lenf/kan damar invazyonu, boyun USG'de rezidü doku ve patolojik lenf nodu varlığı, tiroid sintigrafisinde rezidü odak sayısı, preablasyon TSH, Tg ve ATg değerleri, verilen doz miktarı gibi hastaya ve hastalığa ait faktörler ile ablasyon başarısı arasında anlamlı ilişki yoktur. Ablasyon başarısı bu değişkenlerden bağımsızdır.

Patolojik lenf nodu sayısı ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Ancak bu bulgunun örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle istatistiksel hataya bağlı da olabileceği düşünülmüştür.

## 10. KAYNAKLAR

1. Hay D. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:545-576.
2. Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1991 Jan;66 (1):11-22.
3. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr;86 (4):1447-63.
4. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. *Am J Med.* 1987 Sep;83 (3):479-88.
5. Gökmen FG. Sistematik Anatomi. In: *Endokrin Sistem Anatomisi.* İstanbul, Nobel. 2003.
6. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. In: *Principles of Surgery.* 7th Ed: Schwartz SI, New York, Mc Graw Hill. 1999: 1661–1713.
7. Moore KL. The Neck. In: *Clinically Oriented Anatomy.* 3rd Ed: Moore KL, Baltimore, Williams & Wilkins. 1992: 783–852.
8. Skandalakis JE, Carlson GW, Colborn GL. Neck. In: *Surgical Anatomy The embryological and Anatomic Basis of Modern Surgery.* Int Ed: Skandalakis JE, Greece, Paschalidis Medical Publications. 2004: 1–116.
9. Minuto F, Barreca A, del Monte P, Cariola G, Torre GC, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:621–626.
10. Mehmet Y, İmer O, Hakkı D: İnsan Embriyolojisi, Nobel 2002 Baskı 6, 230–233.
11. Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. Nobel Tıp, İstanbul. 2009;423-428.
12. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. In: Sayek İ.(ed). *Temel Cerrahi.* 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523–1524.

13. Guyton AC: Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. İn: Arthur C (ed). Tıbbi Fizyoloji.3.baskı. Nobel/W.B.Saunders. İstanbul. 2001; 2: 1293–1309.
14. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. Appleton&Lange. 1992;413-420.
15. Schlumberger MJ, Medical Progress. Papillary and follicul thyroid carcinoma. Review Article. New Eng J Med 1998;338:5,297-306.
16. Mc Carty T, Vassilopoulou-Sellin R, Lustig R. Thyroid and Parathyroid Cancers, Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 2003;5:87-105.
17. Robbins and Kumar. Basic Pathology.4th chapter 20.684-687. Published by W.B Sauders Company, Philedelphia 1987.
18. Parkin DM, Muir CS, Whelan SIL. Cancer incidance in five continents. Volume 6. IARC Scientific Publication 120, İnternational Agency for Research on Cancer, Lyon. 1992.
19. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM. A national cancer database report on 53.856 cases of thyroid carcinoma terated in the U.S 1985-1995. Cancer 1998;82:2638-48.
20. Levy F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe 1990-1994 and an overviev of trends from 1955-1994. Eur J Cancer. 1999;35:1477-1516.
21. Classification of Primary Thyroid Tumours, Online Seminars and tutorials, Department of Pathology, SGPGIMS, Lucknow, India.
22. Duffy BJ Fitzgerald P. Thyroid cancer in childhood and adeloscence: a report on twentyeight cases. Cancer 1950;1010-1018.
23. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Editions Nucleon. Paris,1999.
24. Schneider AB, Ron E, Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical text. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996;902-909.
25. Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Lippincott Williams&Wilkins Publishers. 77:875-886.



26. Noguchi S. Overview and Epidemiology, cytologic and hisyology evaluation. In Clarc OH, Noguchi S, eds. Throid Cancer Diagnosis and Treatment. Sti Louis:Quality Mediacal Publishing, Inc, 2000.
27. Mack WJ, Preston S, Epidemiology of thyroid cancer. In:Thyroid Cancer Kluwer Academic Publishers, Boston 1998;1-25.
28. Mc Tiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. Cancer Res. 1987;47:292-95.
29. Francheski S. The epidemiology of thyroid carcinoma. Crit Rev Oncog. 1993;4:25-52.
30. Frich, Akslen LA, Glattre E. Increased risk of thyroid cancer among Norwegian women married to fishery workers-a retrospective cohord study. Br J Cancer. 1997;76:385-389.
31. Poolock WF, Sprong DHJ. The rationale of thyroidectomiya for Hashimoto's thyroidis. West J Surg. 1958;66:17-20.
32. Crile GJ, Hazard JB. Incidence of cancer in struma lymphomatosa. Surg Gynec Obstet. 1962;115:101-103.
33. Holmes HJ, Kreutner A, O'Brien PH. Hashimoto' thyroiditis and its relationship to other thyroid diseases. Surg Gynec Obstet. 1977;144:887-890.
34. Langis SH, Murray T, Bolden S. Cancer statistic. CA Cancer J Clin 1999;49:8.
35. Hedinger C, Williams ED,Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors. :a commentary on the second edition. Cancer. 1989;63:908-911.
36. McConahey WM, Hay ID,Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 1986;61:978-996.
37. Gimm O,Rath FW, Dralle H. Pattren of lymph node metastasis in papiller thyroid carcinoma. Br J Surg 1998; 85:252-254.
38. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differantiated thyroid cancer presenting initially with distand metastatsis. Am J Surg 1997;174:474-476.
39. Mete D, Tiroid Kanseri. İn:Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi patoloji, Nobel Tıp. 2005; 35-48.

40. Gnepp DR, Ogozalek JM, Heffes CS. Fat containing lesions of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:605-612.
41. Isırankul W. Dense fibrozis. Another diagnostic criterion for papillary thyroid carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:645-646.
42. Guiter GE, DeLellis RA. Multinuclear giant cells in papillary thyroid carcinoma. A morphologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1996;106:765-768.
43. Vickery AL, Carcangiu ML, Johannessen JV. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1985;2:90-100.
44. Chan JK, Saw D. The grooved nucleus . The useful diagnostic criterion on papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:672-679.
45. Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic pathology 6 ed. No:650-653; 2000&Copyright: W. B. Saunders Company.
46. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. Clinical importance, surgical treatment and follow-up study. *Cancer* 1990;66:2306-2312.
47. Alberada M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 1998;8:385-391.
48. Rassel H, Thompson LD, Heffess CS. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic correlation of 90 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:462-467.
49. Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Pathol* 1998;22:1512-1520.
50. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J cancer* 1991;48:28.
51. Werner & Ingbars. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Eight Edition.* Lippincott Williams & Wilkins. 2000;27:500.
52. Mete D, Tiroid Kanseri. İn:Diferansiye tiroid kanserlerinde preoperatif tanı yöntemleri, *Nobel Tıp.*2005; 9-14.

53. Schlumberger MJ, Medical Progress. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Review Article. *New Eng J Med* 1998;338:5,297-306.
54. Thyroid Nodule Task Force. AACE clinical practice guidelines for the diagnostic and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 1996;2:78-84.
55. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endoc Med* 2001;86:4:1447-1463.
56. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favera A, Girelli ME. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626-163.
57. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428.
58. Mazzaferri EL. 1999 NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology, NCCN proceedings.* 1999;13(s11A):391-442.
59. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary/follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341-343.
60. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 70: 830- 36.
61. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 373- 80.
62. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2037-2043.
63. Özdoğan M, Güllü S. Derleme (Review): Diferansiye tiroid kanserinin tanı, tedavi ve takibi. *Endokrinolojide Diyalog* 2006; 2: 107-19.
64. LiVolsi V, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994;4:233-236.

65. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am* 1990; 19: 545- 576.
66. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-558.
67. Moosa M, Mazzaferri EL. Occult thyroid carcinoma. *Cancer* 1997;10:180-188.
68. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bossio GB, Caillou B, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-roussey institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553- 59.
69. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O, Mimura T, Iwasaki H, Ito K. Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 445- 48.
70. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992; 70: 1585.
71. Hay ID, Taylor WF, McConahey WM. A prognostic score for predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 1986;119 (Suppl):1-15.
72. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-1040; discussion 1040-1041.
73. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972;124:468-472.
74. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control: JMCC* 2000;7(3):229-239.
75. Sellers M, Benken S, Blankenship A, Soong SJ, Turbat-Herrera E, Urist M, et al. Prognostic significance of servical lymph node metastases in differantiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164: 578- 581.
76. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-1991. *Cancer*. 1997;79:564-573.
77. Baker RR, Hyland J. Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*. 1985;161:546-550.

78. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-388.
79. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F . Treatment distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995; 18:170-72.
80. David S. Cooper. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *THYROID* Volume 19, Number11, 2009.
81. Mete D, Tiroid Kanseri. İn:Diferansiye tiroid kanserlerinin Cerrahi Tedavisi, *Nobel Tıp*,2005; 19-29.
82. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-1991. *Cancer*. 1997;79:564-573.
83. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Herden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124: 958- 66.
84. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-24.
85. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: Factors affecting prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 315- 19.
86. Rossi RL, Cady B: Differentiated carcinoma of thyroid gland. İn: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 3rd ed. Edit: Cady B, Rossi RL, W.b.Saunders Company 1991;139.
87. Gökhan Ü: Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi. İn: *tiroid hastalıkları* Edit.Gökhan Ü. İÜ.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 2000:pp:359.
88. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*. 1984;53:982–992.

89. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *American Association of Endocrine Surgeons. Surgery.* 1995;118(6):1131-1136.
90. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-558.
91. Lin HS, Komisar A, Opher E, Blaugrund SM. Surgical management of thyroid masses: assessing the need for frozen section evaluation. *Laryngoscope.* 1999;109:868-873.
92. Soh EY, Clark OH. Surgical consideration and approach to thyroid cancer. *Endoc Met Clin North Am.* 1996 ;25:115.
93. Loh KC, Greenpan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (Ptnm ) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas. A retrospective analysis of 700 patients. *J Clin End Metab* 1997; 82: 3553.
94. J Hurng-Seng WU et al. Tiroid Kanserlerine Genel Bakış İn: tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Edit: A. İşgör. Avrupa Tıp Kitapçılık LTD Şti:2000;383.
95. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer.* 2000;89:202–217.
96. La Quaglia MP, Black T, Holcomb III GW, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children’s Cancer Group [In Process Citation]. *J Pediatr Surg.* 2000;35:955–959.
97. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 20:88-93.
98. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-724.

99. Sarı O, Serdengeçti M, Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda I-131 tedavisinde yeni yaklaşımlar. Genel Tıp Derg 2002; 12(2):75-80.
100. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:414.
101. Özyeğin M.A: Diferansiye Tiroid Kanserinde Postoperatif Tedavi ve Takip  
İn: Tiroid Kanseri Ed: Düren M. Nobel Tıp Kitapları 2005: 77-81.
102. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr; 86(4):1447-1463.
103. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Dec; 83(12):4195-4203.
104. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. Cancer Control: JMCC 2000;7(3):229-239.
105. Amdur RJ, Mazzaferri EL. I-131 Therapy in a patient with a small thyroid remnant. İn:Essentials of Thyroid Cancer Management Ed: Amdur RJ, Mazzaferri EL. 2005:247-257.
106. Moser E, Frisch S, Braun S. Thyroglobulin and I-131 uptake of remaining tissue in patients with differentiated carcinoma after thyroidectomy. Nucl Med Commun 1988;9:262-266.
107. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement – techniques, clinical benefits and pitfalls. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:841.
108. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, Hinnefeld JD, Chen LS, Cummings D, Aden MD. Radioiodine-131 Therapy for Well-Differentiated Thyroid Cancer- A Quantative Radiation Dosimetric Approach: Outcome and Validation in 85 Patients. J Nucl Med 1992;33:1132-1136.
109. Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, Monzani F, Ferdeghini M. Radioiodine ablation: when and how. Q J Nucl Med Mol Imaginig 2009;53:473-481.
110. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A. A Comparison of 1850 MBq (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) I-131 administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative

- thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3542-3546.
111. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:523-527.
  112. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006;27:627-632.
  113. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Cecceralli C, Agate L. Ablation of thyroid remnants with 30 mCi I-131: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4063-4068.
  114. Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1666-1673.
  115. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq Iodine-131 in postoperative ablation residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991;32:252-254.
  116. Freudenberg LS, Jentzen W, Gorges R, Petrich T, Marlowe RJ, Knust J. I-124 positron emission tomography dosimetry in advanced differentiated thyroid cancer: therapeutic impact. *Nuklearmedizin* 2007;46:121-128.
  117. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. I-131 activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:28-38.
  118. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH (rhTSH) in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000;143:557-563.
  119. Muratet JP, Giraud P, Dever A, Minier JF, Gamelin E, Larra F. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1362-1368.
  120. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16:1229-1242.



121. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E et al. I131 therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997; 7: 273- 76.
122. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Eng J Med* 1983;309:937-941.
123. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital Experience. *Br J Radiol* 1984; 57:323.
124. Pochin EE. Radioiodine therapy of thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 1971;1:503.
125. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1067-1072.
126. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Mar 15;55(4):1006-1012.
127. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer.* 1994;30A(6):733-739.
128. Simon D, Korber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur Jour of Nuc Med* 2002;29 775–782.
129. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow up of patients treated with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98- 105.
130. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and I-131 whole-body scanning. *J Nucl Med.* 2005 Sep;46(9):1473-1480.
131. Burch HB: Papillary thyroid cancer: follow-up In: Wartofsky L, eds:Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management, Totowa New Jersey: Humana Press, 2000;22:229-237.

132. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of I-131 after 185 MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 242-46.
133. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):469-92.
134. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Gomez I. Thyroglobulin and low dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998 May;39(5):870-875.
135. Ashcraft MW, Van Herle AJ: The comparative value of serum thyroglobulin measurements and I-131 total thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3668- 3673.
136. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1488- 1492.
137. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic I131 scanning with rh-TSH useful in the follow up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490- 1498.
138. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):469-492.
139. Medicare National Coverage Determinations Manual Chapter 1, Part 4 (Sections 200 – 310.1).
140. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T. Influence of TSH on uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Apr;31(4):507-512.
141. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 1999 Dec;26(12):1547-52.
142. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, et al. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body

- scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2291-302.
143. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by rh-TSH stimulated serum Tg in the postsurgical follow up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5686- 90.
  144. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2005 Jan;46 Suppl 1:4S-12S.
  145. Klain M, Ricard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Aug;29 Suppl 2:S479-485.
  146. Zidan C, Hefer E, İosilevski G. Efficacy of I-131 ablation therapy using different doses as determined by postoperative thyroid scan uptake in patients with differentiated thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(5):1330-1336.
  147. Bal C, Pandhy AK, Jana S, Pand GS. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996 Jun 15;77(12):2574-2580.
  148. Sirisalipoch S, Buachum V, Tepmongkol S. Prospective randomized trial for evaluation of efficacy of low versus high dose I-131 for post operative remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *Chula Med J* 2006 Oct;50(10):695-706.
  149. Logue JP, Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ. Radioiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome. *Br J Radiol.* 1994 Nov;67(803):1127-1131.
  150. Belerwaltes WH, Rabbani R, Dmuchowski C. An analysis of "Ablation of thyroid remnants" with I-131 in 511 patients from 1947-1984: Experience at University of Michigan. *J Nucl Med* 25:1287-1293,1984.
  151. Comtois R, Theriault C, Vecchio PD. Assessment of the efficacy of iodine-131 for thyroid ablation. *J Nucl Med* 1993;34:1927-1930.

152. Lin JD, Kao PF, Chao TC. The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. *The British Journal of Radiology* 1998;71:307-313.
153. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002;12(10):889-896.
154. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* 2000 May-Jun;7(3):276-287.
155. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zettinig G, et al. Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocrin Related Cancer* 2004;11:131-139.
156. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; Jan 15;82(2):375-388.
157. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Chan PT, Leung TW, et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. 2006;Mar-Apr;77(2):107-113.
158. Francis Z, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Clinical Endocrinology&Metabolism* 2008; 22(6):1039-1046.
159. Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, Monzani F, Ferdeghini M. Radioiodine ablation. When and how. *Q j Nucl Med Mol Imaging* 2009;53:473-481.
160. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1447-1463.
161. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
162. Robbert B T Verkooijen, Frederik A Verburg, Johannes W van Isselt, Cornelis J M Lips, Jan W Smit and Marcel P M Stokkel. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *European Journal of Endocrinology* 2008;159:301–307.

163. Roelants V, Nayer PD, Bouckaert A, Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:722.
164. Lin JD, Kao PF, Chao TC. The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. *Br J Radiol* 1998;71:307.
165. Mellière D, Berrahal D, Hindie E, Becquemin JP, Lange F. Differentiated thyroid carcinoma: long term results of a management protocol based on simple prognostic criteria. *Presse Med* 1997;26:1276.
166. Klaus J, Nicholas JY, Ola O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq Iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32:252-254.
167. Cankurt M, Miran B, Günden C, Şahin A. Awareness to Environmental Pollution in Turkey. Association Annual Meeting, Dallas, TX. 2008;Feb.
168. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi 1. Eskişehir: Kaan Kitabevi; 1999.