



1987

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KLİNİĞİMİZDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ
ALAN DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLU
HASTALARIN DEMOGRAFİK ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Neşe DOĞAN
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER**

NİSAN 2011

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KLİNİĞİMİZDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ
ALAN DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLU
HASTALARIN DEMOGRAFİK ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Neşe DOĞAN

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**KLİNİĞİMİZDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ALAN DİFERANSİYE TİROİD
KARSİNOMLU HASTALARIN DEMOGRAFİK ANALİZİ**

DR.Neşe DOĞAN

05.05.2011

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN
Nükleer Tıp
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yard.Doç.Dr. Sabri ZİNCİRKESER
Nükleer Tıp A.D.
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN
2. Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
3. Yard.Doç.Dr. Sabri ZİNCİRKESER
4. Prof. Dr. Celalettin CAMCI
5. Prof. Dr. Kemal BAKIR

I. ÖNSÖZ

Bilgisi, tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve sabrıyla eğitimimde büyük emeği olan başta hocam Prof. Dr. Y.Zeki Çelen'e ve Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Sabri Zincirkeser'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı Sayın Yard. Doç. Dr Seval Kul'a teşekkür ederim.

Sevgisini ve tezin hazırlanmasında katkısını hep yanımda bulduğum eşim Dr. Mehmet Doğan'a ve olmasalardı asla üstesinden kalkamayacağım canım aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Neşe Doğan
Gaziantep – 2011

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
KISALTMALAR	IX
TABLolar	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diferansiye tiroid karsinomu	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.2. Tanı	4
2.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları	4
2.2.2. Biyokimyasal testler	5
2.2.3. Tiroid sintigrafisi	5
2.2.4. Tiroid ultrasonografisi	5
2.2.5. İnce iğne aspirasyon biyopsisi	6
2.3. Diferansiye tiroid karsinomunun patolojik özellikleri ve klinik ilişkileri	6
2.3.1. Papiller tiroid karsinomu	6
2.3.1.1. Papiller karsinomun alt tipleri	7
2.3.1.2. Papiller tiroid karsinomunda prognozu belirleyen faktörler	9
2.3.2. Folliküler tiroid karsinomu	11
2.3.2.1. Foliküler karsinomun alt tipleri	12
2.3.2.2. Folliküler tiroid karsinomunda prognozu belirleyen faktörler	13
2.4. Lokal metastazlar	13
2.4.1. Lenf nodu metastazları	13
2.4.2. Lokal ilerlemiş diferansiye tiroid karsinomu	14

2.5. Uzak metastazlar	15
2.5.1. Akciğer metastazları	15
2.5.1.1. Papiller tiroid karsinomunda akciğer metastazları	16
2.5.1.2. Folliküler tiroid karsinomunda akciğer metastazları	16
2.5.1.3. Pediatrik yaş grubunda akciğer metastazları	17
2.5.2. Kemik metastazları	17
2.5.3. Beyin metastazları	18
2.5.4. Diğer uzak doku ve organ metastazları	19
2.6. Evreleme	19
2.7. Cerrahi Tedavi	22
2.7.1. Tiroidektomi	22
2.7.2. Tamamlayıcı tiroidektomi	25
2.7.2.1. Komplikasyonları	25
2.7.3. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda cerrahi tedavi	25
2.7.3.1. Çizgili kas invazyonu	26
2.7.3.2. Rekürren larengeal sinir invazyonu	26
2.7.3.3. Üst solunum yolu invazyonu	26
2.7.3.4. Larenks invazyonu	26
2.7.3.5. Trakea invazyonu	27
2.7.3.6. Farenks ve özofagus invazyonu	27
2.7.4. Lenf nodu metastazlarında cerrahi tedavi	27
2.7.4.1. Boyun diseksiyonu	27
2.7.5. Lenf nodu rekürrenslerinde cerrahi tedavi	27
2.7.6. Uzak metastazlarda cerrahi tedavi	28
2.7.6.1. Santral sinir sistemi metastazlarında cerrahi tedavi	28
2.7.6.2. Kemik metastazlarında cerrahi tedavi	28
2.8. Radyoaktif İyot Tedavisi	28
2.8.1. Radyobiyojoloji	28
2.8.2. Radyobiyojolojik prensipler	28
2.8.3. Tiroid karsinomu hücrelerinde iyot metabolizması	
Farklılıkları	29
2.8.4. Hastanın bilgilendirmesi	30

2.8.5. Hastanın iyottan korunması	30
2.8.6. Hastanın TSH'sinin yükseltilmesi	30
2.8.7. Rekombinan tiroid stimüle eden hormonu uygulaması	31
2.8.8. Lityum ile radyoaktif iyot tedavisi etkinliğinin artırılması	32
2.8.9. Retinoik asit ile rediferansiasyon	32
2.8.10. Suberoylanilid hidroksamin asit uygulaması	33
2.8.11. Tedavi dozunu belirleme	33
2.9. Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulamaları	33
2.9.1. Ablasyon tedavisi	33
2.9.1.1. Ablasyon tedavisinin gerekçesi	34
2.9.1.2. Ablasyonun terapötik etkisi	34
2.9.2. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda radyoaktif iyot tedavisi	34
2.9.3. Lenf nodu metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi	35
2.9.4. Kemik metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi	35
2.9.5. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi	35
2.9.5.1. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisinin tanıdaki yeri	35
2.9.5.2. Ablasyon tedavisinin akciğer metastazlarının oluşumunda engelleyici etkisi	35
2.9.5.3. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi dozu	36
2.9.5.4. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği	36
2.9.5.5. Rezidüel ve rekürren akciğer metastazlarında tedaviyi sonlandırma kararı	36
2.10. I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde metastaz odağı saptanamayan tiroglobulini yüksek hastalarda radyoaktif iyot tedavisi	36
2.11. Radyoaktif İyot Tedavisinin Yan Etkileri	37
2.11.1. Tükürük bezi fonksiyon bozuklukları	37
2.11.2. Konjunktivit ve lakrimal bez hasarı	38
2.11.3. Boyunda ağrı, hassasiyet ve şişlik	38
2.11.4. Gastrointestinal semptomlar	38

2.11.5. Paratiroid bezi fonksiyon bozuklukları	39
2.11.6. Kemik iliği depresyonu	39
2.11.7. Testiküler fonksiyon bozuklukları ve erkek fertilitesi	39
2.11.8. Over fonksiyonları ve kadın fertilitesi	40
2.11.9. Anaplastik dönüşüm	40
2.11.10. Lösemi	40
2.11.11. Diğer solid tümörler	40
2.11.12. Santral sinir sistemi	40
2.12. Radyasyona bağlı akciğer reaksiyonları	41
2.13. Eksternal beam radyoterapi	41
2.13.1. Adjuvan eksternal - beam radyoterapi	42
2.14. Rekürrens, Rezidüel Hastalık ve Metastaz tanısında	
Biyokimyasal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri	42
2.14.1. Tiroglobulin ve antitiroglobulin	42
2.14.2. I-131 ile tüm vücut sintigrafisi	44
2.14.3. F-18 FDG PET	47
2.14.4. Talyum-201 klorid	47
2.14.5. Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile	48
2.14.6. Tc-99m-tetrafosmin	48
2.14.7. Indium-111-octreotide	48
2.14.8. Tc-99m-methylene diphosphonate	48
2.14.9. Akciğer grafisi	48
2.14.10. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi	49
2.14.11. Boyun ultrasonografisi	49
2.14.12. Diğer radyolojik yöntemler	49
2.15. Levotiroksin (LT4) ile TSH supresyon tedavisi	49
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	51
3.1. Tiroid karsinomunun özellikleri	51
3.2. Evreleme	51
3.3. Prognoz	51
3.4. Uygulanan Cerrahi Tedavi	52
3.5. Alınan Radyoaktif iyot Tedavisinin Toplam Dozu ve Sayısı	52

3.6. Patolojiyi etkileyen faktörler	52
3.7. Prognozu etkileyen faktörler	52
3.8. Tanı sırasında uzak metastazla ilişkili faktörler	52
3.9. Verilerin dijital ortamda kaydı	52
3.10. İstatistiksel değerlendirme	52
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	95
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	100
7. KAYNAKLAR	102

III. ÖZET

KLİNİĞİMİZDE RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ALAN DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMLU HASTALARIN DEMOGRAFİK ANALİZİ

Dr.Neşe DOĞAN

Uzmanlık tezi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi:Yard. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER

Nisan 2011, 96 sayfa

Çalışmamızın amacı, iyi diferansiye tiroid karsinomunun yaş ve cinsiyetle ilişkisini saptamak, hastalığın mortalite ve morbiditesini etkileyen risk faktörlerini ve bunların birbirleriyle ilişkilerini ortaya koymak, prognozu etkileyen faktörleri saptamaktır. 2008-2010 yılları arasında ablasyon tedavisi alan iyi diferansiye tiroid kanserli 550 hastayı içeren retrospektif çalışmada hastaların 450'si kadın, 98'i erkek olarak bulunmuştur. Kadın/erkek oranı tüm diferansiye tiroid karsinomunda 4,46/1, papiller karsinomda 3.69/1, folliküler karsinomda 6/1, mikropapiller karsinomda 4/1 dir.

Hastalarımızın tanı yaşları 15-84 yaş arasında dağılım göstermekte olup ortalama tanı yaşı $43,9 \pm 13,5$ yıldır. Ortalama tanı yaşı bayan hastalarda $43,2 \pm 13,7$ iken erkek hastalarda $47,3 \pm 12,5$ olarak tesbit edilmiştir

Tümör tipleri içinde % 95.8 ile en yüksek oranda papiller karsinom, ikinci sıklıkta % 3.9 ile folliküler karsinom, üçüncü sıklıkta % 0.4 ile hurthle hücreli karsinom tesbit edilmiştir. Tüm tiplerde kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından yüksek olarak saptanmıştır.

Papiller tiroid karsinomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $43,9 \pm 13,3$ yıl, folliküler tiroid karsinomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $45,7 \pm 18,9$ yıl olarak bulunmuş olup, papiller veya folliküler histolojik tipte tiroid karsinomu ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Kadın hastalarda diferansiye tiroid karsinomunun prognozu erkek hastalara göre daha iyidir.

Primer tümör çapı 4 cm.den küçük ve tiroide sınırlı olan hastaların (T1 ve T2) prognozu, primer tümör çapı 4 cm.den büyük veya tiroid dışına invazyon yapanlara (T3, T4a, T4b) göre daha iyidir.

Anahtar Kelimeler: Papiller tiroid kanseri, Foliküler tiroid kanseri, Prognoz, Risk faktörleri

IV. ABSTRACT

DEMOGRAPHICAL ANALYSIS OF PATIENTS, TAKEN RADIOACTIVE IODINE THERAPY FOR THE DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA IN OUR CLINIC

Dr. Nese Dogan

Residency Thesis

Nuclear Medicine Department

Supervisor: Asist. Prof. Dr. Sabri Zincirkeser

April 2011, 96 pages

Our aim is to determine the variability of good differentiated thyroid carcinom on sex and age, factors effect prognose and to reveal risk factors which effect mortality and morbidity of the disease and the relation between them. Our retrospective examination determined that 550 patients who have taken ablation therapy on 2008-2010 consist 450 female and 98 male.

The rate of female/male is 4.46/1 in differentiated thyroid ca, 3.69/1 in papillaria ca, 6/1 in folliculer ca, 4/1 in micropapillaria.

Our patients' average diagnosis age is 43.9+/-13.5, ranging age 15-84. The average diagnosis age is 43.2+/- 13.7 for female while 47.3+/-12.5 for male.

It has been found papillaria ca is most rated in types of tumor, %95.8. The second most rated type is folliculer ca, %3.9, and the third one hurtle cell ca, %0.4. In all type of cancers female patients were more than males.

The examination has shown that the average diagnosis age of papillaria thyroid cancer is 43.9+/-13.3, folliculer thyroid cancer 45.7+/-18.9; but there were not any statistically significant difference between the average diagnosis age for folliculer cancer and for papillaria cancer.

Differentiated thyroid cancer prognose of the female patients is better than males.

The prognose of the patients (T1 and T2) whose primer tumor diameter is less than 4 cm and limited in the thyroid tissue is better than whose (T3, T4a, T4b) primer tumor is larger than 4cm and better than invasoned out of thyroid.

Keywords: Papillary thyroid ca, Follicular thyroid ca, Prognostic, Risk factors

V. KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
Anti-Tg	: Antitiroglobulin
ark.	: Arkadaşları
BT	: Bilgisayarlı tomografi
cGy	: Santi-Gray
cm	: Santimetre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme- linked immunosorbent assay
F18-FDG	: Flor-18 florodeoksiglukoz
I-123	: İyot-123
I-131	: İyot-131
IMA	: Immunoradiometric assay
IUAC	: International Union Against Cancer
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
keV	: Kiloelektronvolt
LT4	: Levotiroksin
MCi	: Miliküri
mm	: Milimetre
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
mU/L	: Miliünite/Litre
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
ng/ml	: Nanogram/Mililitre
NIS	: Sodyum iyodür simport
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
RhTSH	: Rekombinan insan tiroid stimüle eden hormonu
RIA	: Radioimmunoassay
SUV	: Standardized uptake value
T3	: Triiodotironin
Tc-99m-DTPA	: Teknesyum-99m-Dietilen triamin penta asetik asit
Tc-99m-MIBI	: Teknesyum-99m-metoksi isobutyl isonytril
Tg	: Serum tiroglobulin
Tl-201	: Talyum 201- klorid

TABLO LİSTESİ

	sayfa
Tablo 1 : Tiroid nodülünün malign olabileceğini belirten ipuçları	4
Tablo 2 : Papiller tiroid karsinomunda hastalığın prognozu ile tümör varyantları arasındaki ilişki	10
Tablo 3 : Papiller tiroid karsinomunda hastalığın beklenen seyri ile tümör hücrelerinin ve kitlesinin özellikleri arasındaki ilişki	10
Tablo 4 : Folliküler tiroid karsinomunda hastalığın prognozu üzerinde etkili faktörler	13
Tablo 5 : Diferansiye tiroid karsinomunun invaze edebileceği komşu doku ve organlar	14
Tablo 6 : Lokal ilerlemiş diferansiye tiroid karsinomunda tek değişkenli analizde prognozu belirleyen faktörler	15
Tablo 7 : Papiller tiroid karsinomunda akciğer metastazlarının genel özellikleri	16
Tablo 8 : Folliküler tiroid karsinomunda akciğer metastazlarının genel özellikleri	16
Tablo 9 : Tanı sırasında kemik metastazlarının yerleşim yerleri	17
Tablo 10 : Kemik metastazı olan diferansiye tiroid karsinomlu hastalar arasında daha iyi prognoza sahip olanlar	18
Tablo 11 : Diferansiye tiroid karsinomu için prognostik evreleme sistemleri	19
Tablo 12 : AJCC'nin diferansiye tiroid karsinomu için TNM tanımları ve kıstasları	20
Tablo 13 : AJCC'nin TNM tanımlarına göre diferansiye tiroid karsinomunun evre grupları	21
Tablo 14 : Tiroid Nodüllerine Karsinom Olasılığı Açısından Cerrahi Yaklaşım önerileri	22
Tablo 15 : Total – totale yakın tiroidektominin avantajları	23
Tablo 16 : Malign tiroisitlerin iyot tutulumu ve metabolizmasındaki farklılıkların	28
Tablo 17 : RhTSH uygulamasının endikasyonları	29
Tablo 18 : Radyoaktif iyot tedavisinin çeşitli risk faktörlerine bağlı yan etkileri	35

Tablo 19 : Yanlış negatif Tg ölçümünün olası nedenleri	41
Tablo 20 : I-131 ya da I-123 ile tüm vücut sintigrafisi öncesi hasta hazırlığı	42
Tablo 21 : I-131 ile tüm vücut sintigrafisi için standart rhTSH protokolü	43
Tablo 22 : Nüks ve persistans açısından hastaların gruplandırılması.	47
Tablo 23 : Hastaların yaşa göre dağılımı	50,51
Tablo 24 : Hastaların cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 25 : Hastaların illere göre coğrafi dağılımı	52
Tablo 26 : Kapsül invazyonu varlığı	53
Tablo 27 : Damar invazyonu varlığı	53
Tablo 28 : Lenf nodu metastazı	53
Tablo 29 : Akciğer metastazı varlığı	54
Tablo 30 : Kemik metastazı varlığı	54
Tablo 31 : Tümör çapı oranı	55
Tablo 32 : Verilen doz miktarı oranı	55
Tablo 33 : Postablatif 6. ay taramalarında tutulum oranı	56
Tablo 34 : Postablatif 18. ay taramalarında tutulum oranı	56
Tablo 35 : Postop. sintigrafide bakiye doku varlığı	56
Tablo 36 : Hastaların I 131 tedavisini kaçınıcı kez aldıklarının oranı	57
Tablo 37 : Tümörün tek/çok odaklı olma oranı	57
Tablo 38 : Patolojik tip oranları	57
Tablo 39 : Patolojik Tiplerin Ortalama Tanı Yaşları	58
Tablo 40 : Patolojik alt tip oranları	58
Tablo 41 : Yaş Grupları İle İyi Ve Kötü Prognozlu Alt Tiplerin Karşılaştırması	58

Tablo 42 : Çap ile prognoz arasında ilişki	59
Tablo 43 : İyi ve kötü prognozlu patolojik alt tiplerin prognozlarının karşılaştırılması	59
Tablo 44 : Uygulanan cerrahi tipi	60
Tablo 45 : AMES skorlamasına göre evreleme	60
Tablo 46 : Evreleme ile cinsiyet arasındaki ilişki	61
Tablo 47 : Uygulanan cerrahi ile kadın/erkek ilişkisi	61
Tablo 48 : Patolojik tip ile cinsiyet arasındaki ilişki	62
Tablo 49 : Papiller tiroid karsinomunun alt tipleri ile cinsiyet arasındaki ilişki	62
Tablo 50 : Kapsül İnvazyonu ile Cinsiyet arasındaki ilişki	63
Tablo 51 : Damar invazyonu ile cinsiyet arasında ilişki	63
Tablo 52 : Lenf nod metastazı ile cinsiyet arasındaki ilişki	64
Tablo 53 : Akciğer metastazı ile cinsiyet arasındaki ilişki	64
Tablo 54 : Kemik metastazı ve cinsiyet arasındaki ilişki	65
Tablo 55 : Tümörün uni/bilateral oluşu ile cinsiyet arasındaki ilişki	65
Tablo 56 : Tümörün tek/multipl oluşu ile cinsiyet arasındaki ilişki	66
Tablo 57 : Postablatif 6. Ay tarama sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki	66
Tablo 58 : Postablatif 18. Ay tarama sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki	67
Tablo 59 : Postop sintigrafide bakiye doku varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki	67
Tablo 60 : Verilen doz sayısı ile cinsiyet arasındaki ilişki	68
Tablo 61 : Tümör çapı ile cinsiyet arasındaki ilişki	68
Tablo 62 : İyi- kötü prognoz oranı	69
Tablo 63 : Prognoz ve cinsiyet arasındaki ilişki	69
Tablo 64 : Prognoz ve kapsül invazyonu arasındaki ilişki	70
Tablo 65 : Patolojik tip ve prognoz arasındaki ilişki	70

Tablo 66 : Prognoz ve yaş grupları arasındaki ilişki	71
Tablo 67 : Damar İnvazyonu ve Prognoz arasındaki ilişki	71
Tablo 68 : Lenf nodu metastazı ve prognoz	72
Tablo 69 : Akciğer metastazı ve prognoz arasındaki ilişki	72
Tablo 70 : Kemik metastazı ve prognoz arasındaki ilişki	73
Tablo 71 : Sintigrafide bakiye doku ve prognoz arasındaki ilişki	73
Tablo 72 : 45 yaş altı ve üstü yaş grubuyla prognoz arasındaki ilişki	74
Tablo 73 : Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile yaş grupları arasındaki ilişki	74
Tablo 74 : Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki	75
Tablo 75 : Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile çap arasındaki ilişki	75
Tablo 76 : Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile damar invazyonu arasındaki ilişki	75
Tablo 77 : Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile kapsül invazyonu arasındaki ilişki	76
Tablo 78 : Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki	76
Tablo 79 : Patolojik tiplerle tanı sırasında uzak metastaz varlığı arasındaki ilişki	77

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid karsinomları TSH'a duyarlı ve duyarsız olmak üzere ikiye ayrılır. TSH'a duyarlı tiroid karsinomları iyi diferansiye tiroid karsinomu olarak anılır. Tiroid kanserlerinde iyi diferansiyasyon özelliği tümöre, tiroglobulin sentez edebilme, iyot tutabilme ve TSH ile stimüle olabilme özelliklerinden birini veya birkaçını kazandırır. Diferansiye tiroid karsinomu papiller ve folliküler tiroid karsinomunu kapsar. Diferansiye tiroid karsinomu endokrin sistemin en sık görülen malign hastalığı olup her yıl yaklaşık 7/ 100.000 kişiye diferansiye tiroid karsinomu tanısı konmaktadır. Diferansiye tiroid karsinomu malign hastalıkların ~% 2'sinden, malign hastalıklara bağlı ölümlerin ~% 0,4'ünden sorumludur. İnsidansında son 25 yılda ~% 50 artış yaşanmıştır. Bu artışta gelişen tanı yöntemlerinin katkısı büyüktür. Öyleki ultrasonografi ile tesadüfen ortaya çıkan nodüller insidentaloma olarak adlandırılmaktadır.

Diferansiye tiroid karsinomuna kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla rastlanmaktadır. Ortalama tanı yaşı kadınlarda 40, erkeklerde 44'tür. Diferansiye tiroid karsinomunun prognozu genellikle iyidir. Ancak hastalığın prognozu üzerinde tümörün patolojik özellikleri, lokal ve uzak metastazların varlığı, hastanın yaşı ve cinsiyeti etkilidir. 15 yaş altı ve 45 yaş üstü prognoz daha kötüdür.

Papiller tiroid karsinomu sıklıkla lenfojen yolla yayılır. Organ metastazı olarak en sık akciğer, ikinci sıklıkta kemiğe metastaz yapar. Foliküler tiroid karsinomu ise daha çok hematojen yolla yayılır ve uzak organ metastazı en sık akciğerdedir.

Amacımız; ablasyon tedavisi almak için kliniğimize başvuran diferansiye tiroid karsinomlu hastaların retrospektif yaklaşımla tiroid karsinomu sıklığını, papiller ve foliküler karsinom görülme oranını, yaş ve cinsiyetle ilişkisini, coğrafik dağılımını, patolojik özelliklerini, metastaz oranlarını, hastalığın mortalite ve morbiditesini etkileyen risk faktörlerini ve bunların birbirleriyle ilişkilerini ortaya çıkarmak, hastalığın prognozunu etkileyen faktörleri saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diferansiye Tiroid Karsinomu

Tiroid karsinomları endokrin sistemin en yaygın malignitesidir (1). Tiroid bezinde primer malign hastalığa neden olabilecek dört hücre tipi bulunur. Bunlar folliküler hücreler, parafolliküler hücreler, bağ dokusu hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleridir. Folliküler hücreler papiller tiroid karsinomu, folliküler tiroid karsinomu ve anaplastik tiroid karsinomundan, parafolliküler hücreler medüller tiroid karsinomundan, bağ dokusu hücreleri sarkomlardan, bağışıklık sistemi hücreleri ise lenfomadan sorumludurlar (2). Papiller ve folliküler tiroid karsinomları birlikte diferansiye tiroid karsinomu adıyla anılır (3). Tiroid bezinin metastatik hastalığı da söz konusudur. Tiroid bezine klinik olarak önem taşıyan metastazların primeri renal hücreli karsinom, meme karsinomu, akciğer karsinomu, malign melanoma, larenks karsinomu ve kolon karsinomudur (2).

2.1.1. Epidemiyoloji

Endokrin sistemin malign hastalıkları çok nadirdir. Amerika Birleşik Devletleri'nin 2002 yılı istatistikleri incelendiğinde cilt dışı malign hastalıkların %1,8'inden malign hastalıklara bağlı ölümlerin %0,41'inden endokrin sistem maligniteleri sorumlu bulunmuştur. Endokrin sistem malignitelerinin %91,2'sini ve endokrin sistem malignitelerine bağlı ölümlerin %56,4'ünü tiroid karsinomları oluşturmuştur (2, 4). Diferansiye tiroid karsinomlarının yıllık insidansı %0,07 olup, 2003 yılında ABD.de yeni tanı konan yeni kanser vakaları içinde oranı %1,6 olarak bildirilmiştir (5).

İyi diferansiye tiroid karsinomu kadınlarda 2,5 kat daha sıktır. Papiller tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı kadınlarda ~40, erkeklerde ~44'tür (2). Yaşa özel insidans hızı yaşla birlikte artış gösterir, 50 yaş civarında ~9/100.000 oranına ulaşır plato yapar (1). Tiroid karsinomu insidansında son 25 yılda %50 artış olmuştur (3). Fransa Tiroid Kanseri Komitesi'nin yaptığı araştırmada tiroid karsinomu insidansında bir artış olduğu ve bunun en çok papiller mikro karsinom alt tipinde izlendiği bildirilmiştir. Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle birlikte iyonize radyasyona maruziyetteki artış (özellikle nükleer silah denemeleri sonucu ortaya çıkan iyonize radyasyonun etkisiyle), kanser tanısı koyduran histolojik kriterlerdeki gelişmeler, ultrasonografideki gelişmeler ile insidental tiroid nodüllerinin kolayca saptanabilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir (3,6).

Tiroid hastalıklarında tanı yöntemlerinin zaman içinde gelişmesinin tiroid karsinomu insidansını artırdığı bildirilmiştir. Tiroid karsinomu

insidansındaki artışta tiroid nodüllerine yaklaşımın etkili olduğu kanıtlanmıştır (6).

2.1.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

1) Radyasyon: Çocukluk çağında tiroid bezinin 2000 raddan fazla dozda radyasyona maruz kalması diferansiye tiroid karsinomu etiyojisinde en bilinen olaydır.

Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon özellikle papiller patern daha az sıklıkla da foliküler paternde diferansiye tiroid karsinomu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu durum özellikle çocuklarda daha belirgindir (7). Radyasyona maruziyetten 5 yıl sonra başlamak üzere, her yıl tiroid bezinde yeni nodül gelişme riski %2 artar Maruziyetten 20–40 yıl sonra diferansiye tiroid karsinomu riski en yüksek düzeyine ulaşır (8). Radyasyona maruziyet sonucu oluşan papiller tiroid kanseri histolojik açıdan daha agresif ve nüks etmeye daha eğilimli olmakla birlikte prognoz açısından diğer papiller tiroid karsinomlarından farklı değildir (9).

2) Genetik faktörler: Ailesinde diferansiye tiroid karsinomu olanlar bu hastalık için topluma oranla 10 kat daha fazla riske sahiptirler. Bazı genetik geçişli hastalıklarda ve sendromlarda diferansiye tiroid karsinomu riski artmıştır. Bunlar; papiller renal neoplazi, famiyal non-medüller tiroid karsinomu, famiyal adenomatöz polipozis, Gardner sendromu ve Cowden hastalığıdır (2). Hücre yüzeyi reseptörlerinden c-erbB, c-erbB2 /neu, ret ve trk'nın özellikle papiller tiroid karsinomunda üretimi artmıştır. Bu reseptörler tirozin kinazı tetikleyerek aktive tirozin kinaz oluşmasından sorumludur. Artmış aktive tirozin kinaz onkojenik etkiye sahiptir (10). Sinyal uyum proteinlerinden ras proteininin aktivasyonu mitojen aktive protein kinaz kaskadını uyarır; bu durum proliferasyonda artışa, fenotipik diferansiasyondaki kayba ve genomik kararsızlığa neden olur. Aktive olmuş ras proteinine anaplastik tiroid karsinomunda ~%50, folliküler tiroid karsinomunda ~%29, papiller tiroid karsinomunda ~%12 sıklıkta rastlanır Ras mutasyonuna hem benign hem de malign tümörlerde rastlanırken; ret, trk ve tirozin kinaz onkogenleri daha çok papiller karsinomada görülür (10).

3) Tiroid bezi fonksiyonlarında yetersizlik: Tiroid bezi fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda, sürekli ve şiddetli tiroid stimulan hormon (TSH) uyarısı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkmaktadır. İyot eksikliği, tiroid bezinin hormon üretme yeteneğinde yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini artırmaktadır. Deneysel çalışmalarda uzun süre iyottan yoksun diyetle beslenen hayvanlarda başlangıçta folliküler hiperplazi, daha sonra sırasıyla nodül ve adenom gelişme oranının arttığı bulunmuştur (11). Endemik guatr bölgelerinde folliküler tiroid karsinomu papiller tiroid karsinomundan daha sık görülmekte ancak iyot profilaksisi uygulanınca oran tersine dönmektedir (12). İyot eksikliği kanser oluşumunda muhtemel etkindir. Çünkü endemik bölgelerde uygulanan iyot profilaksisinden sonra daha az sayıda tiroid kanser vakası tespit edilmiştir (13) İyot insan vücudu için eser bir elementtir. Günlük iyot ihtiyacı 1 yaşın altındaki bebeklerde 40 µg/gün, 1-10 yaş arası çocuklarda 60-100 µg/gün, adolesan ve erişkinler için 50-100 µg/gün, gebeler ve laktasyondakiler için 150 µg/gün civarındadır.(14) Dünya'da bir çok coğrafik alanda endemik iyot eksikliği tanımlanmıştır. Bu alanlar genellikle dağlık bölgelerdir. Dağlık alanlar guaterner buzulları altında en uzun süre kalan ve buzullar eridikten sonra iyodun derin yer tabakalarına çekilmesinden dolayı iyot açısından fakir topraklara sahiptir.(15) Dünyadaki en ciddi guatr endemileri Himalayalar ve And dağlarında görülmektedir.

Afrika kıtası içleri ve daha az oranda Avrupa'da düşük rakımlı denizden uzak alanlarda da iyot eksikliği olduğu bilinmektedir.(16)

Güneydoğu Anadolu bölgesi de dağlık bir bölge olup, Türkiye'de iyot eksikliği görülen illerimiz arasındadır.

4) Bazı benign tiroid bezi hastalıkları: Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarına eşlik ettiği bildirilmiştir. Fokal veya diffuz tiroiditler, özellikle de Hashimoto tiroiditi ile tiroit kanserinin ilişkisi konusunda sonuçları birbiriyle çelişkili olan çok sayıda seri yayınlanmıştır (17,18). Graves hastalığında bulunan, tiroid uyarıcı antikörlerin, karsinogenezde TSH benzeri etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak Graves hastalığında tiroid kanseri sıklığında belirgin bir artış saptanmamıştır.

2.2. Tanı

2.2.1. Anamnez ve Fizik Muayene Bulguları:

Hastaların hikayesinde çocukluk ve genç erişkinlik çağında boyun bölgesine radyoterapi yapılmış olması önemli bir bulgudur. Uzun zamandan beri mevcut olan guatrın son zamanlarda hızla büyümesi anaplastik karsinom için uyarıcıdır. Diferansiye tiroid karsinomu hastaların hemen tamamında tiroid bezinde nodül ile ortaya çıkar. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Hastanın anamnezinde, belirti ve bulgularında tiroid nodülünün malign olabileceğini düşündüren ipuçları vardır. Bu ipuçları Tablo 1'de özetlenmiştir (19,20).

Tablo 1: Tiroid nodülünün malign olabileceğini düşündüren ipuçları

Anamnezi
Yaşın 15'ten küçük 60'tan büyük olması
Erkek cinsiyet
Boyun bölgesine radyasyon öyküsü
Ailesinde tiroid, böbrek, meme ve kolon karsinomu öyküsü
Ailesinde familyal tiroid karsinomu bulunması
MEN2 ile ilişkili bulgular (hiperparatiroidi vs.)
Tiroid karsinomu ile ilişkili diğer familyal sendromlar
Gardner sendromu, familyal polipozis koli
Carney kompleksi
Cowden hastalığı
Bası ve invazyon ile ilgili olabilecek belirtiler
Ses kısıklığı ya da diğer ses değişiklikleri
Solunum güçlüğü
Öksürük
Yutma güçlüğü
Fizik muayene bulguları
Büyük boyutlu nodül
Hareketsiz nodül
Sert nodül
Nodülün çevresinde ağrı ya da hassasiyet

Servikal lenfadenopati
 Nodülde hızlı büyüme
 Tiroid hormonu ile tedavi sırasında nodülün büyümesi

2.2.2. Biyokimyasal testler

1-1,5 cm den büyük tiroid nodülü saptanan hastada ilk yapılacak test serum tirotropin (TSH) ölçümüdür. Amacı hipertiroidiye neden olabilecek otonom fonksiyonu olan nodülün ön tanısını koymaktır. Tiroid otoantikörlerinin ölçümü Hashimoto tiroiditi ile hurthle hücre tümörlerini ayırmak için önemlidir, çünkü ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) her ikisinde de hurthle hücrelerinden zengin içerik elde edilebilir. Serum tiroglobulin (Tg) ölçümünün değeri çok düşüktür. Benign tiroid nodülü olan hastalarda tiroidektomi operasyonu yapılmamışsa tiroglobulin değeri yüksek saptanabilir. Serum kalsitonini ölçümünün mutlaka gerekli olduğu koşullar; ailesinde medüller tiroid karsinomu, multipl endokrin neoplazi tip 2 ya da histolojik tipi bilinmeyen tiroid karsinomu olan hastalardır. Bununla birlikte serum kalsitonin ölçümünün sporadik medüller tiroid karsinomunu saptamada değeri vardır (19,20).

2.2.3. Tiroid sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinin TSH değeri düşük hastalarda İİAB öncesinde endikasyonu vardır. Tiroid nodülleri sintigrafide radyoaktif iyodu konsantre edebilme yeteneklerine göre dört gruba ayrılırlar. Hiperfonksiyone nodül iyodu normal tiroid dokusuna göre daha fazla konsantre ederken, fonksiyone nodül normal tiroid dokusu ile aynı oranda, hipofonksiyone nodül ise daha az oranda konsantre eder. Fonksiyonsuz nodül iyodu hiç konsantre etmez. Fonksiyone olan nodüllerde malignite olasılığı fonksiyonsuz nodüllere göre çok daha düşüktür. Tiroid nodüllerinin %5-10'u otonom fonksiyonları olan adenomlardır ve tiroid sintigrafisinde sıcak nodül görünümü oluşturarak kolayca tanınırlar. Sıcak nodüllerde İİAB endikasyonu birkaç istisna dışında yoktur. Bu istisnalar nodülün hızlı büyümesi ve sintigrafide hipoaktif alana sahip olmasıdır. Tiroid sintigrafisinin diğer endikasyonu İİAB'nin folliküler tümör ile sonuçlanmasıdır. Otonom fonksiyonu olan tiroid nodüllerinin İİAB'de histopatolojik görünümü folliküler yapılar oluşturan diferansiye tiroid karsinomuna benzer. Eğer otonom fonksiyonu olan tiroid nodülü yeterince tiroid hormonu salgılayamıyorsa TSH'yi süprese edemez. Bu durum genellikle çapı 2,5 cm.den küçük otonom fonksiyonlu tiroid nodüllerinde karşımıza çıkar (19,20).

2.2.4. Tiroid ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi (US) tiroid nodüllerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır fakat tiroid nodülleri değerlendirmede en uygun araç olduğu kesinlik kazanmamıştır. Tiroid US'si ile fizik muayenede tek nodül saptanmış hastaların yaklaşık yarısında başarılı İİAB uygulaması garanti edilebilecek kadar büyük başka nodüller tespit edilmiştir. Benign ve malign nodüller US'de genellikle benzer özellikler gösterirler. Fakat bazı özellikler nodülün karsinom olabileceğini düşündürür. Bu özellikler diffüz mikro kalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınır, nodülün sonolüsent halosunun düzensizliği ya da sonolüsent halo bulunmamasıdır. Boyun bölgesinde lenfadenopatinin varlığı da US ile araştırılmalıdır. Lenfadenopati bulunursa nodülün

karsinom olma ihtimali yükselir. US'de tiroid nodülünün benign olabileceğini düşündüren özellikler de tanımlanmıştır. Bu özellikler belirgin sonolüsent halo, sınırlarının düzgünlüğü, içerisinde kaba kalsifikasyonlar, çevresinde halka şeklinde kalsifikasyondur. Fakat US'de tiroid nodülüne ait hiçbir özellik karsinomu dışlayamaz (19,20).

2.2.5. İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İİAB'nin esas amacı tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. İİAB olması gerektiği gibi yapılı ve yeterli örnek alınabilirse güvenilirliği hastaların %80'inde yeterli bilgi verir (21). Tiroid nodülüne sahip hastaların hemen hepsinde İİAB malignite tanısı için en uygun testtir. Ancak otonom fonksiyona sahip tiroid nodüllerinin hemen tamamı benign oldukları için İİAB uygulanmaz. Testin diğer kısıtlaması nodülün boyutu ile ilişkilidir. 1 santimetre (cm) testin uygulanmasının uygun olduğu en küçük nodül boyutu olarak kabul görmüştür. Ayrıca 1 cm.den küçük tümör boyutuna sahip olan diferansiye tiroid karsinomu hastalarında yaşam beklentisi normal popülasyonla aynıdır. Nodüllerin birçok nedenle palpe edilmesi güç ya da imkansız olabilir. Bu durum nodülün küçük boyutlu olmasının yanında nodülün yerleşim yerinden ve çevre dokuların yapısından kaynaklanabilir. Nodülün palpe edilememesi yukarıda tartışılan boyut sınırı dışında İİAB uygulamasının uygun olmadığı anlamına gelmez (19,20). Tiroid nodülünden İİAB ile alınan materyalin patoloji raporunda sıklıkla bulunan tanımlar; yetersiz biyopsi, benign tiroitler, papiller tiroid karsinomu, şüpheli papiller tiroid karsinomu ve folliküler tümördür. Folliküler adenomlarla folliküler yapılar oluşturan diferansiye tiroid karsinomları İİAB ile birbirinden ayıramaz. Bu nedenle her ikisini de kapsayan folliküler tümör adı kullanılır. İİAB'nin yanlış negatif sonuçları %2-3'tür yanlış pozitif sonuçları ise %2-5'tir (19,20).

2.3. Diferansiye tiroid karsinomunun patolojik özellikleri ve klinik ilişkileri

Tiroid karsinomunun patolojik özellikleri hastanın kliniği ve prognozunda önemli bir rol oynar. Bezde bulunan folliküler hücrelerden diferansiye tiroid karsinomları gelişirken parafolliküler hücrelerden meduller karsinoma gelişir. Diferansiye tiroid karsinomu terimi folliküler hücreden kaynaklanan tüm iyi diferansiye tiroid karsinomlarını tanımlamaktadır.

2.3.1. Papiller tiroid karsinomu

Diferansiye tiroid karsinomunun en yaygın tipidir, %80-85'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır, toplumlara göre bu sıklık değişkenlik gösterir. Erkek:kadın oranı 1:2 ile 1:10 arasında değişir. Sıklıkla hayatın 3-5 dekadında ortaya çıkarlar (22). Radyasyona maruziyet ile ilişkili diferansiye tiroid karsinomu tipidir, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon papiller tiroid karsinomu gelişiminden sorumlu tutulabilir. Çernobil'de meydana gelen nükleer kaza sırasında o bölgede yaşayan çocuklar arasında bugün papiller tiroid karsinomu oldukça yaygındır. Nadiren ailesel geçiş gösterir. Diyet ve çevrede iyot miktarı arttıkça papiller tiroid karsinomunun diğer tiroid karsinomu türlerine göre oranı artar (23). Papiller tiroid karsinomlarına Basedow hastalığı, Hashimoto hastalığı, adenomlar, nodüller eşlik

edebilir, aralarındaki ilişki kesin değildir (22). Papiller tiroid karsinomunun 10 yıllık sağ kalımı yaklaşık %93'tür (24). Papiller kanser tiroid dokusunun herhangi bir yerinde oluşabilir. Histolojik olarak birçoğunda foliküler komponent vardır; predominan olduğu durumlarda mikst lezyon papiller karsinom olarak değerlendirilir (25). Mikroskopik olarak papiller tiroid karsinomu çekirdekdeki ayırtedici oluşumlar ile karakterizedir. Belirgin çekirdek özellikleri, normal yuvarlak folikül hücre çekirdeğinin daha büyük, elonge veya oval şekle girmesi, içi boşalmış görünüm alması (şeffaf, buzlu cam, orphan Annie çekirdek) şeklindedir. Çekirdekcik kenara itilmiştir (26). Çekirdek içi inklüzyonlar karakteristiktir. Papilla merkezinde veya stroma içerisinde yer alan psammom cisimcikleri tipik olmakla birlikte sadece kanserle sınırlı değildir (25).

Papiller tiroid karsinomu kitleleri genellikle belirtisizdir. Ancak diğer tiroid karsinomu kitlelerinde olduğu gibi aşırı derecede büyümeleri ve lokal invazyon yapmalarına bağlı olarak semptomlara neden olabilirler. Fizik muayene bulguları da genellikle diğer tiroid karsinomları ile aynıdır. Bu bulgular Tablo 1'de tanımlanmıştır. Vakaların üçte birinde tiroid dışı yayılım görülür. Larenks, trakea, özofagus ve cilde direkt uzanımı nadirdir (22). Lateral servikal, santral servikal ve mediastinal lenf nodlarına metastazları sıktır. Tanı sırasında vakaların yarısında büyük, %85'inde mikroskopik lenf nodu metastazları vardır. Lenf nodu metastazları ile tümör boyutu arasında doğru orantılı ilişki vardır. Tümör istmusa yerleşimli veya bilateral ise servikal lenf nodu metastazları bilateral olma eğilimindedir (27).

Vakaların %10'unda uzak metastaz gelişir. Uzak metastazı tanı anında %5 sıklıktadır, diğer %5 daha sonraki yıllarda ortaya çıkar. Uzak metastazların %49'u akciğerde, %25'i kemikte, %15'i hem akciğerde hem de kemikte, %12'si santral sinir sisteminde ve diğer organlardadır (27). Akciğer metastazları büyük nodüller şeklinde ya da lenfanjitik tümör yayılımına bağlı kar tanesi şeklinde olabilir. Akciğer metastazları bazen radyolojik olarak teşhis edilemeyecek kadar küçük ve yaygın olup yalnızca İyot-131 (I-131) ile tedavi sonrasında yapılan tüm vücut taramasında ortaya çıkarlar (27). Papiller tiroid karsinomu klinik özellikleri ve prognozları açısından birbirinden farklı varyantlara sahiptir. Varyantların prognoz özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Varyantlardan bir kısmı Dünya Sağlık Örgütü'nün 1988 tarihinde yayımladığı sınıflamada tanınmıştır ancak daha sonradan başka varyantların olabileceği klinik araştırmalarla ortaya konmuştur (27).

2.3.1.1. Papiller karsinomun alt tipleri

Papiller mikro karsinom: tümör çapı 1 cm.den küçüktür. %20'si çok odaklıdır. Çok odaklı mikro karsinomlar sıklıkla lenf metastazı yaparlar ancak nadiren büyük kitle oluştururlar. Akciğer metastazları nadirdir. Nadiren gerçekleşen bu iki durum dışında rekürrens ve kansere özel mortalite hızları sifıra yakındır (27).

Enkapsüle varyant papiller tiroid karsinomu: Çevresi tamamen fibröz kapsülle sarılmıştır. Papiller tiroid karsinomlarının %10'unu oluşturur. Rekürrens hızı düşüktür. Kansere özel mortalite hızı ise sifıra yakındır (27). Bu alt tip papiller tiroid karsinomunun klasik çekirdek özelliklerini taşır.

Foliküler varyant papiller tiroid karsinomu: Papiller tiroid karsinomlarının %10'unu oluşturur. Genellikle kapsülsüzdür. Mikro folliküler mimarisine bakılınca folliküler tiroid karsinomundan ayırt edilemez. Tipik hücre yapısı ile papiller tiroid

karsinomu olduğu anlaşılır. Metastazlarında psammoma cisimleri bulunur ve metastaz karakteristiği alışılmış papiller tiroid karsinomu özelliği gösterir. Prognozu alışılmış papiller tiroid karsinomundan daha kötüdür (27).

Diffüz makro folliküler varyant papiller tiroid karsinomu: Nadir varyantlardan birisidir. Kadınlarda sıktır. Üçte birinde hipertiroidi vardır. Frozen kesitinde adenom ile ayrılamaz. Çoğu uzak metastaza neden olur, mortalite hızı yüksektir (27).

Tall cell varyant papiller tiroid karsinomu: Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Alışılmış papiller tiroid karsinomu hücrelerine göre iki kat daha uzun hücrelerden oluşan yaygın papiller yapılar oluştururlar. Klasik papiller mimariye ilaveten hücreler sahip oldukları aşırı miktardaki stoplazmalarından dolayı uzundurlar. Tanı için tümör hücrelerinin en az %70'inin uzun yapıda hücrelerden oluşması gereklidir. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır. Hücreleri I-131'i daha az konsantre ederler. Mortalite hızı alışılmış papiller tiroid karsinomuna göre iki – üç kat daha fazladır (27).

Kolumnar hücreli varyant papiller tiroid karsinomu: Tall cell varyant papiller tiroid karsinomu ile ilişkili olabilecek nadir varyantlardan birisidir. Berrak sitoplazmalı ve köşeleri belirgin hücrelerden oluşmuşlardır. Erkeklerde daha sıktır. Uzak metastazlara %90 sıklıkta rastlanır. Genellikle radyoaktif iyot tedavisine dirençlidir. Eğer tümör kapsülle çevrelenmişse prognozu daha iyidir (27).

Diffüz sklerozan varyant papiller tiroid karsinomu: Papiller tiroid karsinomlarının %5'ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Genellikle her iki tiroid lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Skleroz ve çok sayıda psammoma cisimlerine raslanır. Lenf nodu metastazları çok sıktır. Akciğer metastazlarına %25 sıklıkta rastlanır. Sitolojisini tiroiditten ayırmak zordur. Alışılmış papiller tiroid karsinomu ile kıyaslandığında metastazları daha fazla ve mortalite hızı daha yüksektir (27).

Oksifilik (Hurthle hücreli) varyant papiller tiroid karsinomu: Papiller tiroid karsinomlarının %2'sinde hücre yapısı Hurthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Ailesel olma eğilimi vardır. İİAB ile ayırt edilemez. Daha geniş alanı kapsayan kesitler incelenerek papiller mimari görülür ve tanı konur. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir. Bu özellikleri ile de folliküler hurthle hücreli karsinoma benzer (27).

Solid ya da trabeküler varyant papiller tiroid karsinomu: Baskın olarak solid mimariye sahiptir. Hücrelerinin yapısı alışılmış papiller tiroid karsinomu hücrelerine benzer. Tiroid dışına yayılım ve akciğer metastazı yapmaya meyillidir. Çocuklarda daha sık rastlandığını ve prognozunun alışılmış papiller tiroid karsinomuna benzediğini iddia eden araştırmalar vardır (27).

İnsüler varyant papiller tiroid karsinomu: İnsüler karsinom folliküler tiroid karsinomunun varyantı olarak kabul edilmektedir. Fakat insüler varyant papiller tiroid karsinomunun solid hücre adacıkları ve tiroglobulin içeren küçük folliküllerden

oluşmuş, hücreleri papiller diferansiasyon gösteren farklı bir patolojik antite olarak göz önünde bulundurulması önerilir. Alışılmış papiller tiroid karsinomu ile kıyaslandığında ortalama tanı yaşı daha ileri, tümör boyutu daha büyük, servikal lenf metastazları daha az uzak metastazları daha fazla, kansere spesifik mortalite hızı daha yüksek olma eğilimindedir (27).

2.3.1.2. Papiller tiroid karsinomunda prognozu belirleyen faktörler

1)Tanıda gecikme: Tiroid karsinomunun tiroid lojunda sessiz kitle olarak ortaya çıkışından ilk tedavi uygulanana kadar geçen sürenin uzaması kansere spesifik mortalite hızını arttırır. Yapılan bir araştırmada 4 aylık gecikme ile 18 aylık gecikme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

2)Yaş: 15 yaş altı ve 45 yaş üstü prognoz daha kötüdür. Tiroid karsinomunda mortalite hızı 40 yaşından sonra artış gösterir, 60 yaşından sonra dramatik olarak yükselir. Rekürrens hızı ise 20 yaşından küçük hastalarda ~%40, 60 yaşından büyük hastalarda ise ~%20 oranındadır (28-31). Çocuklarda teşhis konduğunda hastalık genellikle çok ilerlemiştir. Rekürrens daha sıktır. Ancak prognoz iyidir (32,33). Birçok klinisyen hastanın yaşını hastaya yaklaşımda önemli ölçüt olarak görmektedir (28,32).

3)Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir. Bazı araştırmalarda erkek cinsiyet kötü prognoz açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (3, 28).Erkek hastalarının ortalama tanı yaşının tipik olarak kadınlardan geç oluşu, uzak metastaz oranının 2 kat yüksek oluşu ve tanı anında bölgesel metastazların %30 daha sık görülüşü prognoz daha kötü oluşuna katkıda bulunmaktadır.

4)Familiyal sendromlar: Familiyal papiller tiroid karsinomu sporadik papiller tiroid karsinomuna göre daha kötü seyirlidir. Lokal ve uzak metastazlar ile rekürrens daha sık görülür. Papiller tiroid karsinomu ile ilişkili diğer hastalık ve sendromlarda prognoz sporadik papiller tiroid karsinomu ile aynıdır (20).

5)Tümör Boyutu: Tümör boyutu ile kanser nüks ve ölüm oranları arasında doğru orantı vardır. Çapı 1 cm.nin altındaki tümörler mikrokarsinom olarak tanımlanırlar ve prognozları çok iyidir. Oysa çapı 4 cm.nin üstünde olan tümörlerde nüks, bölgesel yayılım ve uzak metastaz oranları belirgin olarak artmaktadır.

6)Tümör varyantı: Tümör varyantı ile prognoz arasında güçlü ilişki vardır. Papiller tiroid karsinomu varyantlarında prognoz beklentisi Tablo 2’de özetlenmiştir (27).

Tablo 2: Papiller tiroid karsinomunda hastalığın prognozu ile tümör varyantları arasındaki ilişki

İyi	Kötü	Kötü olma potansiyeli var	Değerlendirilecek kadar vaka yok
Enkapsüle Kistik	Tall cell Kolumnar	Foliküler Solid-trabeküler	Lipomatöz stroma Kribriform Miksoid varyant
Mikrokarsinoma	Diffüz sklerozan Diffüz makro-foliküler Dediferansiye İnsüler	Hurthle hücreli Basedow ile birlikte	Fasciitis-like stroma

7) Tümörün kitlesinin histolojisi ve davranış özellikleri: Papiller tiroid karsinomunda tümör kitlesinin özellikleri, tümör hücrelerinin histolojik özellikleri, tümör kitlesinin davranışları ile hastalığın rekürrensi ve mortalitesi arasında ilişki vardır. Bu ilişkiler Tablo 3’te özetlenmiştir (3, 20, 22).

Tablo 3: Papiller tiroid karsinomunda hastalığın beklenen seyri ile tümör hücrelerinin ve kitlesinin özellikleri arasındaki ilişki

Kötü seyir	İyi seyir
1. Şiddetli atipi	1. Hafif atipi
2. Nekroz	2. Nekroz yok
3. Damar invazyonu olması	3. Damar invazyonu olmaması
4. Primer tümör boyutu >4,5 cm	4. Primer tümör boyutu < 1,5 cm
5. Tümörün çok odaklı olması	5. Tümörün tek odaklı olması
6. Lenfositik infiltrasyon olmaması	6. Lenfositik infiltrasyon olması
7. Lokal – bölgesel invazyon olması	7. Tümörün tiroid bezinde sınırlı olması
8. Bası semptomları oluşturması	8. Asemptomatik olması
9. Hızlı büyümesi	9. Yavaş büyümesi

8) Hastalığın tek/her iki lobda başlaması: Multisentrik tümörlerde tek odaklı tümörlere göre lenf nodu metastazı iki kat fazla, pulmoner bölge ve diğer uzak metastazlar ile persistan hastalık oranı iki-üç kat daha fazla görülmektedir.

9) Lokal tümör invazyonu: Yaklaşık %5-10 hastada morbidite ve mortaliteyi arttıran lokal invazyon görülür. Lokal invazyonun en sık olduğu yapılar boyun kas ve damarları, rekürren laringeal sinirler, larinks, farinks ve özefagusdur. İnvazyon sonucu sık görülen semptomlar vokal kord paralizisine bağlı ses kısıklığı, öksürük, disfaji, hemoptizi, stridor ve nörolojik disfonksiyondur.

10) Lenf nodu metastazı: Bazen tiroid karsinomunun ilk belirtisi büyümüş bir servikal lenf nodu olabilir. Papiller tiroid karsinomunda folliküler tiroid karsinomundan çok daha sık rastlanır. Özellikle bilateral veya servikal lenf nodu metastazı olması veya lenf nodunun kapsülünün de invaze olması lokal nüks ve uzak metastaz riskini arttıran kötü prognostik özelliklerdir (3).

11) Damar İnvazyonu: Gerek papiller gerekse folliküler tiroid karsinomunda damar invazyonu görülmesi kötü prognostik kriterdir.

12) Uzak Metastaz: Papiller tiroid karsinomlu hastaların yaklaşık %10'unda, folliküler tiroid karsinomlu hastaların ise %25'inde uzak metastaz oluşur. Bu hastaların yarısında tanı anında uzak metastaz saptanırken diğerlerinde ilk tanıdan on yıllar sonra gelişir. Uzak metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe, %10'u ise santral sinir sistemine ve diğer organlara olur (34). Mortalite ihtimali metastatik kitlenin büyüklüğüne, yerine ve radyoaktif iyot konsantrasyonuna göre değişir. Sadece radyoaktif iyot tedavisi sonrası tesadüfen saptanan mikroskopik akciğer metastazlarında survi daha uzun iken, radyoaktif iyot konsantrasyonuna etmeyen veya büyük nodüller şeklinde izlenen kitlelerde daha kısadır.

2.3.2. Folliküler tiroid karsinomu

Papiller tiroid karsinomundan sonra görülen en yaygın diferansiye tiroid karsinomu tipidir. Diferansiye tiroid karsinomlarının %15-20'sini oluşturur (22). Sıklığı endemik iyot eksikliği yaşanan bölgelerde %40'a çıkabilir, iyot eksikliği yaşanmayan bölgelerde ise %5'e inebilir (22,23). İleri yaşlarda ortaya çıkar. Özellikle ileri yaşta erkeklerde saptanan tiroid nodüllerinin folliküler tiroid karsinomu olma olasılığı yüksektir. Ancak kadınlarda erkeklere göre daha sıktır (22). Folliküler tiroid karsinomunun 10 yıllık sağ kalımı yaklaşık %85'tir (24). Mikroskopik olarak follikül yapıları oluşturan ve intranükleer inklüzyonlar, psammom cisimcikleri, papiller yapılar gibi papiller tiroid karsinomunun tipik çekirdek özelliklerinin bulunmadığı bir tümör tipidir. Hücre yapısında belirgin atipi, pleomorfizm, nekroz ve mitoz görülebilir.

Folliküler tiroid karsinomu kitlesinin folliküler adenom ve folliküler varyant papiller tiroid karsinomu ile ayrımının yapılabilmesi için çıkarılması gerekir. Tanısı için kapsül ve/veya damar invazyonlarının görülmesi şarttır. Yaptıkları invazyonun derecesine göre iki tipe ayrılır. Bunlar; minimal invaziv folliküler tiroid karsinomu ve yaygın invaziv folliküler tiroid karsinomudur. İki tip hem morfolojik ve hem de klinik olarak farklılıklar gösterir (22). Hurthle hücreli tiroid karsinomu ve insüler tiroid karsinomu folliküler tiroid karsinomunun varyantları olarak kabul edilirler (27). Genellikle sessizdirler ve tek solid nodül şeklindedirler. Kitlelerinde nekroza fazla rastlanmaz. Diğer tiroid lobuna uzanım gösterebilirler. Papiller tiroid karsinomu gibi lenf nodu metastazları sık değildir. Papiller tiroid karsinomuna kıyasla uzak metastazlarına daha sık rastlanır. Akciğer, kemik ve santral sinir sistemi en sık metastaz

yaptığı bölgelerdir. Metastazları genellikle I-131 konsantre etme yeteneğindedir. Yaygın metastatik hastalıkta I-131 tedavisini takiben nadiren tirotoksikoz görülebilir. İlk ortaya çıkışı metastaza bağlı klinik bulgular ve görüntüleme bulguları olabilir. Akciğer grafisinde akciğer parankiminde büyük nodüler kitleler, kemikte patolojik kırık oluşturan osteolitik kitleler, santral sinir sisteminde çeşitli nörolojik sekel oluşturan kitleler şeklinde ortaya çıkabilirler. Metastatik kitlelerde nadiren tiroid hormonu üretimi ve triiodotironin (T3) tirotoksikozu gelişebilir (27).

2.3.2.1. Foliküler karsinomun alt tipleri

Minimal invaziv folliküler tiroid karsinomu: Görünümü folliküler adenoma benzer ancak kapsül invazyonu ve damar invazyonu göstermesi ile adenomdan ayrılır. Diğer farkı kapsülünün kalın ve düzensiz olmasıdır. Çapı 1 cm.den büyüktür. Mikro folliküler büyüme paternine sahiptir. Hemorajik, kistik, fibrotik değişiklikler içerebilir. Tanı için tümör kapsülünün tüm katmanlarının invazyonu ve/veya tümör hücrelerinin sınırdaki kontur düzensizlikleri ya da folliküler hücre kümelerinin kapsülün içine gömülmüş olarak görünmesi tanı için yeterli değildir. Vasküler invazyon diyebilmek için neoplastik hücrelerin büyük çaplı damarın lümeni içine doğru uzanması, damar duvarı ile bağlantı kurması, trombüse benzer görünüm oluşturmaları ve lümeni parsiyel ya da total olarak oblitere etmesi gerekir. Patolojik ayırıcı tanısında folliküler adenomun yanı sıra dominant tiroid nodülü, folliküler varyant papiller tiroid karsinomu, tübüler-folliküler varyant medüller tiroid karsinomu vardır. Metastazlarını akciğer ile başta femur, pelvis, sternum ve kranyum olmak üzere kemiğe yapar. Prognozu iyidir, tedaviye yanıtı %95'in üzerindedir (22).

Yaygın invaziv folliküler tiroid karsinomu: Genellikle kapsülsüzdür, çevre dokuya geniş invazyon yapar. Mikroskopide hücrelerin çoğu solid alanlar, trabeküler patern, yüksek mitotik aktivite, belirgin çekirdek anaplazisi ve nekroz gibi malign hücre özellikleri gösterir. Metastaz yapma oranı %80'dir. Metastaz yaptığı bölgeler akciğer, kemik, beyin ve karaciğerdir. Mortalitesi %20'dir (22).

İnsüler Tiroid Karsinomu: Bazı karsinomlar morfolojik ve davranış olarak ne iyi diferansiye ne de anaplastik grubuna sokulabilirler. Tiroid karsinomlarından insüler tiroid karsinomu da bu duruma uyar. Kadınlarda daha siktir. Tanı anında ortalama yaş 55'tir. Mikroskopik olarak yaygın mitoz ve nekroz içeren fibroz septalarla ayrılan hücre adacıklarından oluşur. Tanı anında genellikle 5 santimetrenin üstündedir. Tiroid dışına yayılım ve damar invazyonu gösterir. İnsüler tiroid karsinomu agresif ve fataldir. Sıklıkla bölgesel lenf nodlarına ve başta akciğer ve kemikler olmak üzere uzak organlara metastaz yapar. İnsüler tiroid karsinomu Dünya Sağlık Örgütü tarafından folliküler tiroid karsinomunun varyantı olarak tanınmaktadır (22).

Hurthle hücreli karsinoma: Hurthle hücreleri mitokondri birikimine bağlı olarak büyük eozinofilik sitoplazmalı foliküler epitel hücreleridir. Tümoral olmayan durumlarda da görülebilirler. Bu tümörün hurthle hücreli olarak tanımlanabilmesi için hücrelerinin en az %75'inin hurthle hücrelerinden oluşması gerekir. Kadınlarda daha siktir. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Folliküler tiroid karsinomlarının anatomik sınıflaması olan minimal ve yaygın invaziv formlar Hurthle hücreli karsinoma için de geçerlidir. Bölgesel lenf nodu metastazları siktir. Uzak metastazlarını genellikle akciğer ve

kemiklere yapar. Metastazları bazen tanı sonrası 10 yılı geçen sürelerde ortaya çıkabilir (22). Hurthle hücreli tiroid karsinomunun 10 yıllık sağkalımı yaklaşık %76'dır (24).

2.3.2.2. Folliküler tiroid karsinomunda prognozu belirleyen faktörler

Folliküler tiroid karsinomunda hastanın yaşı ve cinsiyeti, karsinomun anatomik ve histolojik varyantları, tümör kitlesinin özellikleri, tümör hücrelerinin özellikleri, tümörün davranışı prognoz üzerinde etkilidir. Bu özelliklerin prognozu hangi yönde etkilediği Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Folliküler tiroid karsinomunda hastalığın prognozu üzerinde etkili faktörler	
Kötü yönde etkili özellikler	İyi yönde etkili özellikler
1. Erkek cinsiyet	1. Kadın Cinsiyet
2. Tanıda yaşı 40'tan büyük	2. Tanıda yaşı 40'tan küçük olması
3. Tümör kitlesinin 4 cm.den büyük olması	3. Tümör kitlesinin 4 cm.den küçük olması
4. Çok sayıda kapsül ve damar invazyonu görülmesi	4. Az sayıda kapsül ve damar invazyonu görülmesi
5. Yaygın invaziv varyant	5. Minimal invaziv varyant
6. Lokal – bölgesel invazyon olması	6. Tümörün tiroid bezinde sınırlı olması
7. Uzak metastaz olması	7. Uzak metastaz olmaması
8. Şiddetli atipi olması	8. Hafif atipi olması
9. Hurthle hücreli tiroid karsinomu	
10. İnsüler tiroid karsinomu	

2.4. Lokal metastazlar

2.4.1. Lenf nodu metastazları

Papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazlarına hastaların %30-80'inde rastlanmaktadır. Boyun diseksiyonu materyalinin daha ayrıntılı incelenmesiyle bu oran %90'a kadar ulaşır. Ancak mikroskopik lenf nodu metastazlarının yalnızca %10'unda klinik hastalık tablosu oluşur (35). Folliküler tiroid karsinomunda lenf nodu metastazlarına sık rastlanmaz (27). Papiller tiroid karsinomunda lenf nodu metastazlarının sıklığı ile tümör içinde gelişen lenf damarlarının varlığı arasında ilişki kurulmuştur (36). Diferansiye tiroid karsinomunda lenf metastazlarına sıklıkla pretrakeal, paratrakeal, prelarengeal, üst orta ve alt jugular ve supraklaviküler bölgelerde rastlanır. Daha az sıklıkla; submandibular, posterior servikal ve üst mediastinal bölgelerde olabilirler (37).

Aksiller bölgede nadiren rastlanır (38). Servikal bölgede lenf bezi metastazları primer tümörün karşı tarafında da bulunabilir (37). Lenf metastazlarının varlığı lokal ve uzak rekürrens ile mortalite hızını arttırır. (3). Lokal rekürrenslerdeki artış lateral servikal kompartımanlar ve mediastendeki lenf nodu metastazlarında belirgindir (39). Tanısı fizik muayene, USG ve operasyon sırasında inspeksiyonla konulabilir (35) Diferansiye tiroid karsinomlarında lenf nodu rekürrensleri %15-20'dir (40). Yalnız lenf nodu rekürrenslerinde 30 yıllık mortalite oranı %16'dır (3). Rekürrensler fizik muayene ve US ile saptanabilirler. En sık orta juguler lenf bezlerinde ortaya çıkar (41). Rekürrenslerde cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi birlikte düşünülmelidir. Tedavi yaklaşımları ilgili bölümlerde tartışılmıştır (40).

2.4.2. Lokal ilerlemiş diferansiye tiroid karsinomu

Diferansiye tiroid karsinomları tiroid kapsülünü aşarak çevre dokuları invaze edebilirler. Ayrıca lenf nodu metastazlarında da tümör hücreleri lenf nodunun kapsülünü aşarak çevre dokuları invaze edebilirler. Diferansiye tiroid karsinomunun çevre dokuları invaze etmesi halinde lokal rekürrens oranı ve uzak metastaz oranı artmıştır. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomuna genellikle ileri yaşlarda rastlanır. Primer tümörün diferansiasyonu genellikle kötüdür. Tall cell varyant, trabeküler varyant papiller tiroid karsinomu ve yaygın invaziv varyant, insüler varyant folliküler tiroid karsinomlarında daha siktir. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomu invaze ettiği bölgelere göre bazı belirti ve bulgulara neden olur. Muayenede boyunda sert ve hareketsiz kitlelerin palpasyonu lokal ilerlemiş tiroid karsinomunu düşündüren bulgudur. Ses boğukluğu, ses kısıklığı, öksürük,

hemoptizi, dispne, stridor solunum yollarında invazyonu düşündürür. Yutma güçlüğü özofagus invazyonunu düşündürür. Diferansiye tiroid karsinomlarının invaze edebileceği komşu doku ve organlar Tablo 5'te sıralanmıştır. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda cerrahi tedavi öncesi görüntüleme ile invazyon bölgesine göre uygun cerrahi yaklaşım cerrahi tedavi bölümünde, eksternal - beam radyoterapi ve radyoaktif iyot tedavisi ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak ele alınmıştır (42). Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda prognoz üzerinde etkili olan özellikler ve tedavi yaklaşımları Tablo 6'da özetlenmiştir (43).

Tablo 5: Diferansiye tiroid karsinomunun invaze edebileceği komşu doku ve organlar

Çizgili kas: Sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid

Rekürren larengeal sinir

Üst solunum yolları

Larenks

Trakea

Farenks

Özofagus

Tablo 6: Lokal ilerlemiş diferansiye tiroid karsinomunda tek değişkenli analizde prognozu belirleyen faktörler

Daha iyi prognoz	Kötü Prognoz
45 yaşını geçmemiş hasta	45 yaşını geçmiş hasta
Parsiyel tiroidektomi	Total tiroidektomi
Tümör çapı 1,5 cm.den küçük	Tümör çapı 1,5 cm.den büyük veya T4
Lenf nodu diseksiyonu uygulanmış	Lenf nodu diseksiyonu uygulanmamış
Radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış	Radyoterapi uygulanmamış
Eksternal - beam radyoterapi uygulanmış	Eksternal-beam radyoterapi uygulanmamış

2.5. Uzak metastazlar

Diferansiye tiroid karsinomları genellikle iyi seyirlidir. Ancak riskli hastalarda uzak metastazlara rastlanmaktadır. Çeşitli klinik araştırmalarda %5 ila %23 oranında rastlanmıştır. 2200 hastanın incelendiği geniş çaplı klinik araştırmada metastazların %47'si tanı anında saptanırken diğer %53'ü tanıdan 6 ay ila 41 yıl, ortalama 42 ay sonra ortaya çıkmıştır (44). En sık akciğer metastazı görülür. Kemik metastazları ikinci sıklıkta izlenir. Nadiren beyin ve diğer organ metastazları görülebilir (45). Diferansiye tiroid karsinomunda tüm metastazların %49'unu akciğer metastazları, % 24'ünü kemik metastazları %19'unu yaygın metastazlar, %8'ini soliter diğer organ metastazları oluşturur (46).

2.5.1. Akciğer metastazları

Papiller ve folliküler tiroid karsinomlarının akciğer metastazları farklılıklar göstermektedir. Farklılıklar Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmiştir (44,47,48,49) .

2.5.1.1. Papiller tiroid karsinomunda akciğer metastazları: Akciğer metastazları için ileri yaş ve erkek cinsiyet risk faktörüdür (48). Akciğer metastazlarının tanısında akciğer grafisi, yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisi kullanılabilir. Metastatik hastalığın yaklaşık yarısı akciğer grafisinde tanı konulamayacak kadar küçük kitlelerden oluşmaktadır. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ile hastaların %80'ine tanı konulabilir ve milier – mikro nodüler akciğer metastazları için kontrast madde kullanılmasına gerek duyulmaz. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisinde radyolojik yöntemlerle tanı konulamayan akciğer metastazları yakalanabilir (49). Metastatik hastalıkta hastanın yaşının ileri olması, metastatik tümör kitlelerinin boyutunun büyük olması, plevra effüzyonu varlığı sağ kalım üzerinde olumsuz yönde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturmuştur (48). Sağ kalımı etkileyen diğer faktör çoğul organ metastazının olmasıdır. (46). Erkek cinsiyet akciğer metastazı gelişimi için risk faktörüdür. Ancak metastaz gelişmiş grupta sağ kalım üzerinde cinsiyetin etkisi yoktur (48).

Tablo 7: Papiller tiroid karsinomunda akciğer metastazlarının genel özellikleri

Özellik	Bulgu
Sıklığı	%1–8
Tanı sırasında akciğer metastazı olan hasta oranı	3%
Metastazların ilk tedavi sırasında ortaya çıkma oranı	~%50
5 yıllık sağ kalımı	91%
20 yıllık sağ kalımı	51%
Metastatik kitlelerin genel anatomik özelliği	Milier - mikro nodüler
Çoğul organ metastazı	~%30
Tanıda akciğer grafisinin duyarlılığı	~%50

2.5.1.2.Foliküler tiroid karsinomunda akciğer metastazları: Foliküler tiroid karsinomları metastazlarını hematojen yolla yaparlar. Akciğer metastazları genellikle büyük nodüller oluştururlar. Metastazların %80'inin tanısı genellikle akciğer grafisi ile konulabilir. Akciğer grafisi ile tanı konulamayan vakalar radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisi ile tanınmıştır. Akciğer metastazı gelişmiş foliküler tiroid karsinomu olgularında tümör kitlesinin boyutunun büyüklüğü sağ kalımı olumsuz etkileyen istatistiksel olarak anlamlı faktördür. Foliküler tiroid karsinomunda uzak metastazın ilk yerleşim yeri genellikle akciğerlerdir. Akciğerleri kemikler izler. Akciğer metastazlarının cerrahi yöntemlerle çıkarılmasının sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi yoktur (47).

Tablo 8: Foliküler tiroid karsinomunda akciğer metastazlarının genel özellikleri

Özellik	Bulgu
Sıklığı	%8–33
Tanı sırasında akciğer metastazı olan hasta oranı	% 19
Metastazların ilk tedavi sırasında ortaya çıkma oranı	~%75
20 yıllık sağ kalımı	% 68
Metastatik kitlelerin genel anatomik özelliği	% 27
Diğer organlarda metastaz	Makro nodüler
5 yıllık sağ kalımı	~%30
Tanıda akciğer grafisinin duyarlılığı	~%80

2.5.1.3. Pediatrik yaş grubunda akciğer metastazları: Tiroid karsinomlarının yaklaşık %5'i pediatrik yaş grubunda görülür (50). Pediatrik yaş grubunda diferansiye tiroid karsinomu tipi hastaların ~%93'ünde papillerdir (33). Milier – mikro nodüler akciğer metastazları uzak metastazların hemen hepsini oluşturur. Hastaların %9 ila %30'unda akciğer metastazlarına rastlanır. Akciğer grafisiyle yaklaşık yarısında uzak

metastaz tanısı konulamaz (50). Akciğer grafisinde milier – mikro nodüler akciğer metastazlarına tiroid karsinomu tanısı konulmadan rastlanırsa milier akciğer tüberkülozu zannedilebilir (33). Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisi pediatrik yaş grubunda akciğer metastazlarının tanısını koymada çok etkilidir (50). Radyoaktif iyot tedavisinde remisyona ulaşmak için 5-6 seferde toplam 500 miliküri (mCi) I-131 verilmesi gerekebilir (33). Tam remisyon oranı %17-83 arasında değişmektedir.

2.5.2. Kemik metastazları

Diferansiye tiroid karsinomunda kemik metastazlarının sıklığı % 2,3 ila % 12,7 arasında değişmektedir (45). Genellikle ileri yaştaki hastalarda görülür, vakaların % 93'ü tanı sırasında 45 yaşından büyüktür (51). Vakaların %85'i folliküler tiroid karsinomu, geri kalanı papiller tiroid karsinomudur. Primer tümörün boyutu ile kemik metastazı gelişimi arasında doğru orantılı ilişki vardır. Kemik metastazlı vakaların yaklaşık yarısında başta akciğer olmak üzere beyin, böbrek üstü bezleri, plevra ve karaciğer metastazlarına rastlanmıştır. Kemik metastazlarının en sık belirtisi ağrıdır. Ağrı, vakaların yaklaşık 1/3'ünde diferansiye tiroid karsinomu tanısı öncesinde ilk defa doktora gitme nedeni olmuştur. Vakaların yaklaşık yarısında tanı sırasında metastaza rastlanmıştır, 1/5'inde çok odaklıdır. Ancak vakaların yalnız 1/3'ünde metastazlar zamanla yaygınlaşma göstermemektedir. Tanı sırasında kemik metastazlarının yerleşim gösterdiği kemikler Tablo 9'da özetlenmiştir (45). Kemik metastazlarında 5 ve 10 yıllık sağ kalım sırasıyla %41 ve %15'tir. Prognozu etkileyen tek değişkenli ve çok değişkenli özellikler tanımlanmıştır, Tablo 10'da özetlenmiştir (52). Kemik metastazlarında küratif veya palyatif amaçlı cerrahi tedavi, radyoaktif iyot tedavisi, embolizasyon, eksternal - beam radyoterapi kullanılabilir. Tedavi yaklaşımları ilgili bölümlerde tartışılmıştır (45, 51).

Tablo 9: Tanı sırasında kemik metastazlarının yerleşim yerleri

Yerleşim yeri	Sıklığı (%)
Femur	22
Torakal vertebralar	15
Lomber vertebralar	15
Pelvis	13
Sternum	9
Servikal vertebralar	8
Skapula	6
Kotlar	4
Klavikula	3
Kranyum	2

Tablo 10: Kemik metastazı olan diferansiye tiroid karsinomlu hastalar arasında daha iyi prognoza sahip olanlar

Tek değişkenli analizde	Çok değişkenli analizde
1. Yaşın 45'ten küçük olması 2. Radyoaktif iyot tedavisi 3. Metastazın tam ekstirpasyonu 4. Hastalığın kemik metastazı semptomlarıyla ortaya çıkması	1. Diğer organlarda metastaz olmaması 2. Radyoaktif iyot tedavisinin toplam dozunun 200 mCi'yi geçmesi 3. Hastalığın kemik metastazları semptomlarıyla ortaya çıkması 4. 45 yaşından küçüklerde metastazın tam ekstirpasyonu

2.5.3. Beyin metastazları

Beyin metastazı olan diferansiye tiroid karsinomu vakaları kötü prognozu haber veren risk faktörlerine sahiptir. Diferansiye tiroid karsinomu hastalarında %1'den az sıklıkta rastlanmaktadır. Genellikle diğer metastazlarla birlikte dir. Bu nedenle uzak metastaz saptanmış hastalarda beyin metastazlarının varlığı bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile araştırılmalıdır (53). Beyin metastazlarında en uygun tedavi yaklaşımı cerrahi tedavidir. Cerrahi yaklaşım ilgili bölümde tartışılmıştır. Cerrahi tedavi uygulanamayanlarda sınırlı da olsa radyoaktif iyot tedavisi ya da eksternal - beam radyoterapi verilebilir (54). Radyoaktif iyot tedavisi beyin metastazlarında intrakranial kanamaya neden olabilir, tedavisi sırasında alınması gereken önlemler ilgili bölümde tartışılmıştır (55).

2.5.4. Diğer uzak doku ve organ metastazları

Diferansiye tiroid karsinomunda nadiren cilt, mammarial gland, sürrenal gland, karaciğer ve böbrek metastazlarına rastlanabilir. (45, 56, 57, 58). Tiroid karsinomunda cilt metastazları oldukça nadirdir. Metastazların sıklıkla yerleştiği bölgeler skalp, yüz ya da boyundur. Lezyonlar; soliter ya da multipl olabilir, genellikle belirtisizdir. Tipik olarak yavaş büyüyen, eritematöz ya da mor renkli, ciltten kabarık, genellikle ülserasyon göstermeyen kitleler şeklindedirler (59).

2.6. Evreleme

Diferansiye tiroid karsinomunu evrelemek için en az 9 sistem önerilmiştir, sistemler Tablo 11'de özetlenmiştir. Bu sistemler tiroid karsinomunu evrelemede az ya da çok kabul görmüştür. Ancak bu sistemlerden uluslararası düzeyde benimseneni yoktur. Yaygın evreleme sistemlerinin olmayışı tiroid karsinomu sonuçlarını çok merkezli klinik tecrübelerle ve enstitüler arası karşılaştırmalarla değerlendirmeye engel olmuştur. Evrensel kabul edilmiş evreleme sistemi olmadığından TNM evrelemesi International Union Against Cancer (IUAC) tarafından tanıtılmış, American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından desteklenmiştir (2). TNM sisteminde tümörün

TNM tanımı belirlendikten sonra diferansiye tiroid karsinomu için hastanın yaşı da göz önünde bulundurularak evreleme yapılır. TNM tanımları Tablo 12’te evreleme sistemi Tablo 13’te özetlenmiştir. (2).

Tiroid karsinomunun evreleri ve tiroid karsinomuna bağlı ölümler arasında genellikle ilişki vardır. Ancak bazı evreleme sistemlerinde düşük evreye sahip hastaların yaşamlarını yitirdikleri görülmüştür. TNM evrelemede evre 1 ya da evre 2’ye sahip hastalarda %10’a varan ölüm oranları görülünce TNM sistemine güven sarsılmıştır. Yaşı kullanan sistemlerin rekürrenssiz survey için risk sınıflamasını doğru yapmaması söz konusudur çünkü genç yaşlarda rekürrens ile daha sık karşılaşılmaktadır. Birçok evreleme sistemi cerrahi sonrası uygulanmış ancak rekürrensi ve tedaviye yanıtı dikkate almamıştır. Evreleme sistemlerinin en çok işe yaradığı yer epidemiyolojik çalışmalardır. (3).

Tablo 11: Diferansiye tiroid karsinomu için prognostik evreleme sistemleri

Evreleme Sistemi	Evrelemede Kullanılan Kıstaslar
EORTC	Yaş, cinsiyet, hücre tipi, invazyon, metastaz
AGES	Yaş, tümörün grade’i, yayılım, boyut
AMES	Yaş, metastaz, yayılım, boyut
DAMES	DNA ploidi, yaş, metastaz, boyut
MACIS	Metastaz, yaş, rezeksiyonda tamlık, invazyon, boyut
Ohio State	Boyut, servikal metastaz, çok odaklılık, invazyon, uzak metastaz
Sloan-Kettering	Yaş, histoloji, boyut, yayılım, metastaz
NTCTS	Boyut, çok odaklılık, invazyon, diferansiyasyon servikal metastaz, ekstra servikal metastaz
TNM	Boyut, yayılım, lenf nodu metastazı, uzak metastaz

Tablo 12:AJCC'nin diferansiye tiroid karsinomu için TNM tanımları ve kıstasları

Primer Tümör

TX	Primer tümörün boyutu değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulunamıyor
T1	Tümör ≤ 2 cm ve tiroide sınırlı
T2	Tümör $>2 <4$ cm ve tiroide sınırlı
T3	Tümör >4 cm ve tiroide sınırlı veya tümör herhangi boyutta ancak tiroid dışına uzanmış
T4a	Tümör herhangi boyutta ancak tümör cilt altı yumuşak dokular, larenks, trakea, özefagus ya da rekürren larenks sinirine invazyon yapmış veya tiroid içi anaplastik tiroid karsinomu **
T4b	Tümör prevertebral fasya veya karotid arter ya da mediastinal damarları tümüyle tıkamış veya tiroid dışına uzanmış anaplastik tiroid karsinomu**

Bölgesel lenf nodları (N) (Santral kompartıman, lateral servikal ve üst mediastinal)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı
N1a	VI. grup servikal lenf nodlarına metastaz (pretrakeal ya da paratrakeal, ve prelarengeal)
N1b	Unilateral, bilateral, ya da kontralateral servikal ya da superior mediastinal lenf nodlarına metastaz

Uzak Metastaz (M)

MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

* Bütün T kategorilerine tümör tek odaklı ise a, çok odaklı ise b eklenir.

**Bütün anaplastik karsinomlar T4 tümör olarak varsayılır.

Tablo 13:AJCC'nin TNM tanımlarına göre diferansiye tiroid karsinomunun evre grupları

45 yaş altı			
Evre I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
45 yaş üstü			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4 a	N0	M0
Evre IV a	T4 a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4 a	N1b	M0
Evre IV b	T4 b	Herhangi bir N	M0
Evre IV c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7. Cerrahi Tedavi

2.7.1. Tiroidektomi

Total – totale yakın tiroidektominin gerekçeleri: Endokrin cerrahisinde tiroid cerrahisi uygulamaları tartışmalıdır. Lobektomi – istmusektomi ve ekstrakapsüler total tiroidektomi seçenekler arasındadır. Ancak yaygın kabul görmüş yaklaşım 2 gr.dan az doku bırakacak şekilde totale yakın tiroidektomidir. Düşük riskli hastalarda lobektomi – istmusektomi seçeneği tartışmanın odağındadır. Bazı araştırmacılar tiroid karsinomu düşük riske sahipse cerrahi yaklaşımı lobektomi – istmektomi ile sınırlı tutma taraftarıdır. En önemli gerekçeleri total – totale yakın tiroidektomide komplikasyon oranının yüksek olmasıdır. Bilinmesi gerekir ki hastaların riskinin düşük mü yüksek mi olduğu ameliyat sonrası dönemde ortaya konur. Hiçbir evreleme sistemi hastaların sahip olduğu riski ameliyat öncesi dönemde ortaya koyamaz. Düşük riske sahip hastalarda ölüm ve rekürrensi ameliyat öncesi dönemde öngören yöntem yoktur.

Deneyimli cerrahların elinde total tiroidektominin komplikasyon oranı çok düşüktür. Bu nedenle total ya da totale yakın tiroidektomi hem düşük riskli hem de yüksek riskli hastalarda tercih edilmelidir. Cerrahinin türüne karar vermede temel anlaşmazlık noktalarından birisi de düşük riske sahip, 1–4 cm. çapında tümörü olup metastazı olmayan hastalardır. Burada kritik nokta AMES, AGES ve TNM’de olduğu gibi evreleme sistemlerinin çoğu hastayı eğer yaşı genç ise düşük risk grubuna sokmasıdır. Düşük riskli genç hastalarda savunulan lobektomi – istmektomi yaklaşımının hastayı içine düşürdüğü temel sıkıntı yüksek lokal ve uzak rekürrens oranıdır. Bununla birlikte total tiroidektomi uygulananlarda mortalite oranı %50 daha azdır. Total – totale yakın tiroidektominin avantajları Tablo 15’de özetlenmiştir. (3, 20, 39, 60).

Tablo 14: Tiroid Nodüllerine Karsinom Olasılığı Açısından Cerrahi Yaklaşım Önerileri

1.	İİAB sonucu benign olmasına rağmen çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanacaksa lobektomi uygun yaklaşım olabilir. Frozen kesit yöntemi gereksizdir.
2.	İİAB sonucu folliküler tümör ise hastaların büyük kısmında lobektomi yeterli olur. Küçük boyutta diferansiye tiroid karsinomu ile karşılaşılsa çoğu zaman tamamlayıcı tiroidektomiye gerek duyulmaz. Frozen kesit yöntemi cerrahinin yönetiminde yetersiz ve gereksizdir
3.	İİAB sonucu Hurthle hücreli tümör ya da şüpheli papiller tiroid karsinomu ise hastanın tamamlayıcı tiroidektomi eziyetini çekmemesi için totale yakın tiroidektomi uygun cerrahi yaklaşım olabilir. Frozen kesit yönteminin faydası şüphelidir
4.	İİAB sonucu papiller tiroid karsinomu ise totale yakın tiroidektomi uygun cerrahi yaklaşım olabilir.
5.	İİAB sonucu medüller tiroid karsinomu ise total tiroidektomi ile birlikte boyun diseksiyonu uygun yaklaşımdır. Boyun diseksiyonunun tarzını saptamada frozen kesit yöntemi faydalı olabilir

Tablo 15: Total – totale yakın tiroidektominin avantajları

1.	Radyoaktif iyot normal bakiye dokunun ablasyonunda, bölgesel ve uzak metastazların teşhis ve tedavisinde kullanılabilir
2.	Bütün normal tiroid dokuları ortadan kaldırıldığında serum Tg düzeyi persistan ya da rekürren hastalığı göstermede sensitif belirteç olarak kullanılabilir.
3.	Papiller tiroid karsinomuna sahip hastaların %85'inde karşı tiroid lobunda mikroskobik odaklara rastlanmıştır. Eğer total – totale yakın tiroidektomi uygulanırsa rekürrense neden olabilecek bu odaklar temizlenmiş olur.
4.	Lobektomi uygulanan hastaların yaklaşık %7'sinde karşı tiroid lobunda rekürrens gelişmiştir. Rekürrens gelişen hastaların önemli bir kısmı tiroid karsinomu nedeniyle hayatlarını yitirecektir
5.	Rekürrens oranları total tiroidektomilerde ve bilateral uygulamalarda daha düşüktür.
6.	Karşı lobda yerleşik diferansiye tiroid karsinomunun düşük ihtimalli de olsa anaplastik tiroid karsinomuna dediferansiye olma ihtimali vardır.
7.	Papiller tiroid karsinomunda kitlenin çapı 1,5 cm.den büyükse, folliküler tiroid karsinomu minimal invaziv formda değilse total – totale yakın tiroidektominin sağ kalım oranlarını yükselttiği görülmüştür.
8.	Tamamlayıcı tiroidektomide komplikasyon riski yüksektir.

Lobektominin yeterli görüldüğü diferansiye tiroid karsinomu: Papiller mikro karsinomlarda tümör çapı 1 cm.yi geçmiyorsa, radyasyona maruziyet yoksa tümör tek odaklıysa, damar invazyonu yoksa kötü prognoz kriteri sayılan diğer histolojik risk faktörlerine sahip değilse lobektomi uygulanabilir. Minimal invaziv folliküler tiroid karsinomunda da tümör 4 cm.den küçükse, damar invazyonu yoksa lobektomi yeterli olabilir (3, 20).

2.7.2. Tamamlayıcı tiroidektomi

Rekürrens potansiyeli olan riskli diferansiye tiroid karsinomunda büyük bakiye doku ya da loblardan birisi bırakılmışsa çıkarılması gerekir. Çünkü radyoaktif iyot tedavisi ile ablasyon tedavisinin tiroidit, ciddi ağrı, ciddi ödem, tirotoksikoz gibi yan etkileri olabilir. Büyük tiroid dokuları TSH'nin yükselmesine engel olup I-131'in tiroisitler tarafından tutulamamasına ve ablasyonun gerçekleştirilememesine neden olur. Aynı zamanda I-131'in önemli kısmı bakiye doku tarafından tutulup metastazların gözden kaçmasına ve tedavi edilememelerine neden olur. Tamamlayıcı tiroidektominin ilk cerrahi tedaviyi takiben 6 hafta içinde yapılmasının lenfatik ve hematojen yayılımı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Tamamlayıcı tiroidektomi 1 cm.den büyük ve/veya çok odaklı tümörde, metastatik hastalıkta, radyasyona maruziyet öyküsünde,

rekürrenste ve cerrahi sınırlarda tümör bulunduğunda göz önünde bulundurulmalıdır (3, 20, 43).

2.7.2.1. Komplikasyonları:

Hipoparatiroidi ve rekürren larengeal sinir yaralanması en sık karşılaşılan komplikasyondur. Hipoparatiroidi yetişkinlerde % 10, çocuklarda ise % 20 sıklıkta cerrahi komplikasyon olarak ortaya çıkar. Ancak kalıcı hipokalsemi ve ses boğukluğu seyrekdir. Cerrahi tedavi sonrası persistan hipoparatiroidi oranı yetişkinlerde % 0,5 iken çocuklarda %10'dur. Komplikasyon gelişmesinde cerrahi tedavinin genişliği de etkilidir. Subtotal tiroidektomi uygulananlarda hipoparatiroidi sıklığı yaklaşık % 0,3 rekürren larengeal sinir yaralanması sıklığı yaklaşık % 1,9'dur. Total tiroidektomide ise bu oranlar sırası ile % 2,6 ve % 3'tür. Cerrahi tedavide komplikasyon oranı geniş serilerde % 4,3 olup bu oran yılda 100 ve üzerinde tiroidektomi yapan merkezlerden elde edilmiştir. Yıllık tiroidektomi sayısı 10 ve altında olan merkezlerde komplikasyon oranı % 18'e kadar ulaşmaktadır. Sonuç olarak komplikasyon gelişmesi yalnızca cerrahi tedavinin genişliğine bağlı değildir (3,20).

2.7.3. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda cerrahi tedavi

Lokal ilerlemiş tiroid karsinomuna sık rastlanmaz. Ancak belirti ve bulguları ile lokal ilerlemiş tiroid karsinomu şüphesi uyandıran hastalarda cerrahi tedavinin genişliğine karar verebilmek için ameliyat öncesi iyi değerlendirme gereklidir. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunun belirti ve bulguları çevre dokulara bası ya da invazyon sonucu gelişir. Tümör kitlesinin çevre dokularla ilişkisi ve lokal metastazların varlığını araştırmak için hastanın belirtileri göz önünde bulundurularak larengoskopi, trakeobronkoskopi, özofagoskopi, BT ve MR ile değerlendirilmelidir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde iyot içeren kontrast madde kullanılmamalıdır. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda uzak metastazların sıklığı artmıştır. Diferansiye tiroid karsinomunun en sık uzak metastaz bölgeleri olan akciğerler, kemikler ve beyin uygun görüntüleme yöntemleri ile araştırılmalıdır. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunun diferansiasyonu genellikle kötü olduğundan F-18 florodeoksiglukoz (F18-FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) metastazları göstermede fayda sağlar. Diferansiye tiroid karsinomu boyunda orta hat yapılarından çizgili kasları, larengeal siniri, üst solunum yolunu, farenksi, larenksi, trakeayı ve özofagusu invaze edebilir. Sıklıkla lenf nodlarına metastaz yapabilir, metastatik lenf nodlarının kapsülünü invaze ederek çevre dokuları etkileyebilir (42). Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda agresif cerrahi yaklaşım hastaliksız sağ kalımı ve toplam sağ kalımı uzatır (43).

2.7.3.1. Çizgili kas invazyonu: Çizgili kaslardan en sık sternohyoid, sternothyroid ve omohyoid kaslar invazyona uğrar. Bu kaslara invazyon halinde çıkarılması gerekir. Kasların çıkarılmasıyla morbiditeye rastlanmamıştır. Çizgili kas invazyonu olan hastalarda rekürrens, uzak metastaz sıklığı artmıştır (42).

2.7.3.2. Rekürren larengeal sinir invazyonu: Rekürren larengeal sinir invazyonunda cerrahi tedavi tartışmalıdır. İnvazyonun oluşma şekli primer tümörün direk uzanması ya da larengotrakeal oluktaki lenf nodu metastazlarının lenf nodu kapsülü dışına uzanması ile olur. Tek başına ya da diğer dokuların invazyonları ile birlikte görülebilir. Hastada

ses kısıklığı ya da boğulma hissi gibi vokal kord paralizisi belirtileri varsa ve larengoskopide vokal kord paralizisi saptanırsa invaze olmuş rekürren larengeal sinir çıkarılabilir. Ancak diğer larengeal sinir invaze ise mikroskobik hastalık bırakılacak şekilde korunmalıdır. İnvaze olmuş rekürren larengeal sinirde mikroskobik hastalığın kalması yaşam beklentisini kısaltmaz, rekürrensi arttırmaz. Vokal kord paralizisi olmayan hastalarda her iki larengeal sinir mikroskobik hastalığın kalmasına izin verecek derecede korunmalıdır. Geride bırakılan hücrelerin diferansiyasyonu kötü olabileceğinden radyoaktif iyot tedavisi ile birlikte eksternal - beam radyoterapi verilmesi uygun yaklaşım olacaktır. Genç hastalarda tümör hücrelerinin diferansiyasyonu daha iyi olacağından radyoaktif iyot tedavisi ile geride bırakılan hücrelerin yok edilmesi olasılığı yüksektir. Tek taraflı vokal kord paralizilerinde rehabilitasyon amaçlı lateralizasyon ameliyatı, çift taraflı vokal kord paralizilerinde solunumun rahatlatılması amaçlı trakeostomi ve sonrasında lateralizasyon ameliyatı ile trakeostominin kapatılması göz önünde bulundurulmalıdır (42).

2.7.3.3. Üst solunum yolu invazyonu: Cerrahi tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Genellikle tümörün direk uzanmasıyla gerçekleşir. Tiroid kıkırdağı ve krikoid kıkırdağı tümörün üst solunum yoluna giriş kapısıdır. İnvazyon lümenine ulaşmışsa organa parsiyel yaklaşımla tümörün tamamının rezeksiyonu uygundur. İnvazyon lümenine ulaşmamışsa rezidüel mikroskobik tümör dokusu kalacak şekilde tıraşlama önerilmektedir. Rezidüel mikroskobik hastalık radyoaktif iyot tedavisi ve eksternal radyoterapi ile kontrol altına alınabilir (42).

2.7.3.4. Larenks invazyonu: Tümörün direk uzanımı ile gerçekleşir. Eğer tümör lümenine ulaşmamışsa mikroskobik hastalık kalacak şekilde tıraşlama ve eğer gerekli ise anatomik rekonstrüksiyon uygun yaklaşımdır. Tümör lümenine uzanmamışsa parsiyel larenjektomi ile tümör dokusunun tamamı uzaklaştırılır. Total larenjektomi nadiren gerekli olur, subglottik invazyonda, rekürren krikotiroid invazyonunda uygulanır (42).

2.7.3.5. Trakea invazyonu: tümör dokusunun anterior ya da posterolateral bölgeden direk uzanmasıyla gerçekleşir. Trakea invazyonunun yaygınlığı BT, MR, bronkoskopi ile değerlendirilmelidir. Eğer tümör lümenine ulaşmamışsa mikroskobik hastalık kalacak şekilde tıraşlama uygun yaklaşımdır. Eğer tümör lümenine ulaşmışsa tümör dokusunun tamamı çıkarılmalı ve anatomik rekonstrüksiyon yapılmalıdır (42).

2.7.3.6. Farenks ve özofagus invazyonu: Tümörün direk uzanımı ile gerçekleşir. İnvazyon kas tabakasında sınırlıdır. Mukoza envazyona dirençlidir. Özofagus invazyonu sıklıkla dıştan bası nedeniyle yutma güçlüğü belirtisi ile birlikte gelir. Mukoza korunacak ve sınırlarında tümör dokusu olmayacak şekilde kas tabakasının çıkarılması uygun cerrahi yaklaşımdır. Servikal özofagusta tüm katmanlarda veya halka şeklinde envazyon varsa etkilenen bölgenin segmental olarak çıkarılması uygundur. Farenks envazyonunda farenksin tümör dokusuyla birlikte parsiyel eksizyonu gerekir. Parsiyel farenks eksizyonunda parsiyel larenks eksizyonu da sıklıkla gerekli olur. Farenks ve özofagus envazyonlarının cerrahi tedavilerinde gerek duyulursa anatomik rekonstrüksiyon yapılabilir (42).

2.7.4. Lenf nodu metastazlarında cerrahi tedavi

2.7.4.1. Boyun diseksiyonu: Papiller tiroid karsinomu sıklıkla boyun lenf nodlarına metastaz yapar. Profilaktik lenf diseksiyonu yapıldığında lenf metastazına %30– 80 sıklıkta rastlanmıştır, mikro metastazların sıklığıysa %90'a ulaşmaktadır. Buna karşın birçok cerrah profilaktik lenf nodu diseksiyonu yapmamaktadır. Bunun nedeni mikroskobik lenf metastazlarının yalnızca %10'unda klinik açıdan önemli nodal hastalık gelişmektedir. Papiller tiroid karsinomunda lenf nodları için uygun yaklaşım büyümüş lenf nodlarından biyopsi alınması ve lenf nodu metastazı teşhis edilirse santral ya da modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanmasıdır. Tiroidektomi sırasında santral lenf nodlarından büyümüş olan varsa operasyonun santral lenf nodu diseksiyonu ilave olacak şekilde genişletilmesi uygun yaklaşımdır. Büyümüş servikal lenf nodu olan hastalarda histolojik olarak metastaz tanısı konursa anatomik – kompartıman oryantasyonlu boyun diseksiyonu önerilir. Yalnızca büyümüş lenf nodlarının hedef alınması uygun yaklaşım değildir çünkü sistematik kompartıman oryantasyonlu boyun diseksiyonu hem rekürrens oranlarını hem de sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı ve olumlu yönde değiştirmiştir. İlk ameliyatın ve tekrarlayan ameliyatların öncesinde boyun US'sinin santral ya da lateral boyun bölgelerinde klinik olarak gizli kalmış lenf nodu metastazlarını teşhis etmede etkili olduğu saptanmıştır. US hastaların %39'unda cerrahi tedavi yaklaşımında değişikliğe neden olmuştur. Yüksek kalitede US hastalığın tam rezeksiyonuna olanak sağlamış ve potansiyel lokal rekürrens olasılığını en aza indirmiştir. Ancak klinik olarak gizli olan ve ancak USG ile görüntülenebilen metastatik lenf nodlarının rezeksiyonunun lokal rekürrense ve sağ kalıma olan etkileri araştırılmalıdır (3, 39).

2.7.5. Lenf nodu rekürrenslerinde cerrahi tedavi: Diferansiye tiroid karsinomu hastalarında % 15–20 sıklıktadır. Rekürrensler fizik muayene ve US ile teşhis edilebilir (40). Lenf nodu rekürrenslerinde cerrahi tedavi ve radyoaktif iyot tedavisi birlikte düşünülmelidir (61). Boyutu 1 cm.den küçük metastatik lenf nodlarının tedavisinde radyoaktif iyot tedavisi genellikle başarılıdır. Bununla birlikte tekrarlayan radyoaktif iyot tedavilerinde ya da US'de metastaz bulgusunun devam etmesi halinde cerrahi tedaviye geçmek uygun yaklaşımdır. Çapı 1 cm.den büyük metastatik lenf nodlarının radyoaktif iyot tedavisine yanıtı sınırlıdır, cerrahi tedavi öncelikle düşünülmelidir. (40). Metastatik lenf nodlarının radyoaktif iyot tedavisi sonrasında USG'de görülmesi ya da palpe edilmesi rezidüel hastalığın devam ettiğini düşündürür. Bu özellikteki lenf nodlarının histolojik incelemesinde malign tiroositlere rastlanmıştır. Bu tiroositler uzun dönemde ortaya çıkabilecek rekürrensten sorumlu olabilirler (62). Bu nedenle lenf metastazlarının cerrahiyle çıkarılmaları I-131 konsantratsiyonlu etseler bile göz önünde bulundurulmalıdır (62). Lenf nodu metastazlarının radyoaktif iyot tedavisi sonrasında yapılan tüm vücut sintigrafisinin sağladığı bilgiler ışığında lenf metastazlarının yeri tespit edilir. Hastanın vücudundaki radyasyon dozu cerrahi tedaviye olanak sağlayacak derecede azalınca cerrahi gama prob ile metastatik lenf nodlarının eksizyonu uygun olur (62). Cerrahi gama prob metastatik lenf nodlarının hem daha kolay bulunmasını hem de eksizyon sonrası doğrulamasını yapmak için büyük katkı sağlar. (63).

2.7.6. Uzak metastazlarda cerrahi tedavi

2.7.6.1. Santral sinir sistemi metastazlarında cerrahi tedavi: Beyin metastazlı vakaların değerlendirildiği üç araştırma incelendiğinde, vakaların %48'inde beyin metastazı tek lezyon şeklindedir (53,54,64). Soliter lezyon erişilebilir lokalizasyonda ise cerrahi tedavi önerilir.

2.7.6.2. Kemik metastazlarında cerrahi tedavi: Yaygın metastazlı hastalarda kemik metastazlarına cerrahi tedavi uygulanması sağ kalımı istatistiksel açıdan anlamlı derecede etkilememiştir (45). Ancak tiroid karsinomu National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2005 kılavuzunda semptomatik, yük binen kemiklerdeki metastazlara palyatif amaçlı cerrahi tedavi önerilmektedir (20). Palyatif amaçlı tedavide geliştirilmekte olan yeni yaklaşım embolizasyon tedavisidir. Tiroid karsinomu NCCN 2005 kılavuzunda da önerilmiştir (20).

2.8. Radyoaktif İyot Tedavisi

2.8.1. Radyobiyojoloji

I-131'in fiziksel özellikleri: I-131 nükleer santrallerde uranyumun fisyonu sırasında telluriumun nötronlarla bombardımanı sonucunda elde edilir. Yarı ömrü 8,02 gündür. Beta bozunması ile Xenon 131'e parçalanır. Bozunması sırasında ortaya çıkan beta partiküllerinin minimum enerjisi 69 kiloelektronvolt (keV), ortalama enerjisi 190 keV, maksimum enerjisi 606 keV'dir. 364 keV enerjiye sahip gama emisyonu bu bozunma sırasında ortaya çıkan, görüntülemeye kullanılan ve çevreyi etkileyen esas radyasyondur.

2.8.2. Radyobiyojolojik prensipler: I-131'in beta partikülleri doku içerisinde 0,08- 2,3 milimetre (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 kıyaslandığında oldukça düşüktür. Ancak doku içerisinde milimetreyi geçen ilerleme mesafesine sahip olduklarından birçok hücreyi etkileri altına alırlar. Hücrelerin öldürülebilmesi için çok sayıda beta partiküle ihtiyaç vardır. Bunun en önemli sebebi partikül başına transfer edilen enerjinin hücrenin öldürülebilmesi için çok düşük düzeyde kalmasıdır. 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 beta partikülleri ile tedavinin temel ilkesidir. Bu bilgiler ışığında beta partikülleri ile tedavide başarısızlığın temeli irdelendiğinde şu sonuçlara ulaşılır. Ortadan kaldırılması düşünülen kitle radyoaktif maddeyi yeterince konsantre edemezse, beta partikülünün maksimum menziline iki katından büyükse, heterojense kitleyi oluşturan hücreler çapraz ateşten homojen etkilenmeyecekler ve kitlenin varlığını devam ettirecek canlı hücreler kalacaktır. Tümör hücrelerinin ikiye

bölünme hızı çok yüksekse ortamdaki radyoaktif madde konsantrasyonu azalırken yeni hücreler dünyaya gelecek ve kitlenin varlığını devam ettireceklerdir (65,66).

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. DNA'da çift zincir kopması birim mesafede enerji transferleri çok yüksek olan alfa partikülleri ya da Auger elektronları ile gerçekleşir (66).

2.8.3. Tiroid karsinomu hücrelerinde iyot metabolizması farklılıkları

Diferansiye tiroid karsinomu hücreleri ile normal tiroisitlerin iyot metabolizması kıyaslandığında radyoaktif iyot tedavisinde doz seçimine ve hasta hazırlığına ışık tutulacaktır. Diferansiye tiroid karsinomu hücrelerinde iyot tutulumu ve metabolizması Tablo 16'da özetlenmiştir. (61).

Tablo 16: Malign tiroisitlerin iyot tutulumu ve metabolizmasındaki farklılıkları

1.	İyot tutulumu %30 ya da daha fazla azalmıştır.
2.	İyot organifikasyonu bozulmuştur.
3.	İyotun biyolojik yarı ömrü kısalmıştır.
4.	Sodyum iyodür simport (NIS) proteini ekspresyonu azalmıştır.
5.	Peroksidaz enzimi aktivitesi azalmıştır.
6.	Pendrin azalmıştır.
7.	Tiroglobulin azalmıştır.
8.	Hidrojen peroksit azalmıştır.
9.	TSH reseptörü sayısı normaldir.
10.	TSH reseptörüne verilen cevap normaldir.

2.8.4. Hastanın bilgilendirmesi

Hasta yapılacak tedavinin gerekliliği, kısa ve uzun dönem yan etkileri, radyasyondan korunma prensipleri hakkında bilgilendirilmelidir. Kadın hastaların hamile olmadığından ve bebek emzirmediğinden emin olunmalıdır. Tedavi için hastanın onayı alınmalıdır (67).

2.8.5. Hastanın iyottan korunması

Tedavi öncesi diyetten yüksek miktarda iyot içeren yiyecekler çıkarılmalı, iyot içeren ilaçlar kesilmeli, dahili ya da harici iyot kullanılan medikal uygulamalardan kaçınılmalıdır (67).

2.8.6. Hastanın TSH'sinin yükseltilmesi

Hem benign tiroisitlerde hem de malign tiroisitlerde TSH uyarısı iyot tutulumunu artırır. TSH'nin tedavi öncesi 30 mU/ml değerine ulaşması istenir. Bu amaca ulaşmak için totale yakın tiroidektomi operasyonu sonrasında levotiroksin (LT4) ya da T3 verilmeden 4–6 hafta beklenebilir. LT4 tedavisi alan hastalarda; LT4 radyoaktif iyot tedavisinden 1 ay önce kesilmelidir. Bu hastalarda hipotiroidinin belirtilerini azaltmak için kısa süreli T3 verilebilir. T3 radyoaktif iyot tedavisinden 2 hafta önce kesilmelidir (67).

2.8.7. Rekombinan tiroid stimüle eden hormonu uygulaması: Radyoaktif iyot tedavisi öncesi rekombinan insan tiroid stimüle eden hormonu (rhTSH) enjeksiyonu ile eksojen yoldan TSH yükseltilebilir. rhTSH uygulamasının endikasyonları ve uygulama sırasında ortaya çıkabilecek yan etkiler çeşitli araştırmacılar tarafından yayınlanmış, Luster ve ark. tarafından derlenmiştir. RhTSH uygulamasının endikasyonları Tablo 18'de özetlenmiştir (68). RhTSH iyi tolere edilen ilaçtır. % 10,5 bulantı, % 7,3 hafif baş ağrısı yan etkileri görülebilir (20). Endojen TSH stimülasyonunda olduğu gibi rhTSH verilmesiyle santral sinir sistemi, kemik, akciğer, spinal kord metastazları ve lokal – bölgesel tümör kitleleri ve metastazlarında ödem veya hemorajiye bağlı ani büyüme ve bası bulguları olabilir. Riskli hastalarda bu koşullar için hazırlıklı olmak gerekir. Bası bulgusu gelişen hastalara glukokortikoidlerle müdahale edilir. (68). Rekombinan TSH radyoaktif iyot tedavisinden önce 2 gün üst üste 0,9 mg dozda IM yolla verilir. 3. günde radyoaktif iyot tedavisi uygulanır (69).

Tablo 17: RhTSH uygulamasının endikasyonları

Endojen TSH'nin üretiminde yetersizlik	
1-	Uzun dönem süpresyon tedavisi
2-	Büyük bakiye doku ve/veya fonksiyon gösteren metastazlar
3-	Glukokortikoid tedavisi
4-	Radyasyona bağlı tiroidit
5-	Hipotalamik ya da hipofizer hastalık veya hasar
Uzun dönem TSH uyarısı altında kaldığında TSH etkisi ile çevre dokularda bası bulgularına neden olabilecek tümöre sahip hastalar	
1-	Kemik metastazları
2-	Akciğer metastazları
3-	Lenf nodu metastazları
4-	Beyin ya da spinal kort metastazları
Hayatı tehdit eden, güçsüzlüğü arttıran hastalıkların eşlik etmesi	
1-	İskemik kalp hastalığı
2-	Böbrek yetmezliği
3-	Hipoksi ya da dispne
4-	Beyin damar hastalığı
5-	Depresyon
6-	Ciddi gastrit
7-	Genel yorgunluk
8-	Ciddi baş ağrısı

Retinoik asit ile rediferansiasyon tedavisi sırasında süpresyon tedavisi kesilmesiyle şiddetlenen hiperlipidemi.

Hastanın hipotiroidinin getirdiği sıkıntıları yaşamak istememesi, radyoaktif iyot tedavisi için beklemek istememesi, süpresyon tedavisinin kesilmesini istememesi.

2.8.8. Lityum ile radyoaktif iyot tedavisi etkinliğinin artırılması

Lityum, sodyum ve potasyuma benzer bir monovalan katyondur. Hücre seviyesinde sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum ile yarışmaya girerek tiroglobulin ve tiroid hormonları gibi iyot içeren hücrel proteinlerin yapımını azaltır. Bu durum radyoaktif iyodun hücreden atılımını yavaşlatarak biyolojik yarı ömrünü uzatır ve etkinliğini artırır. Lityum ile etkinliğin artırılması için radyoaktif iyot tedavisi öncesi toplam 300 mg lityumun günde 1–3 kerere 10 mg/kg/gün doza eşdeğer olacak şekilde 1 hafta boyunca verilir radyoaktif iyot tedavisi sonrası aynı dozda 5-7 gün daha devam edilmesi gereklidir. Bu uygulama I-131 tutulumunu metastatik lezyonlarda belirgin, normal tiroid dokusunda hafifçe artırır. Lityum iyodun retansiyonunu tümör dokusunda %50, normal dokuda %90 oranında arttırmaktadır. Net etki tümörde radyasyon dozunun 2 kat artışıdır. Lityum terapotik indeksi çok dar olan ilaçtır. Bu uygulama sırasında serum lityum seviyesi günlük ölçülmelidir. Serum lityum seviyesi 0,8 – 1,2 ng/L üzerinde olmamalıdır (70).

2.8.9. Retinoik asit ile rediferansiasyon

Diferansiye tiroid karsinomu vakalarının çoğunda prognoz iyidir. Yıllardır kullanılan standartlaşmış tedavi yaklaşımları tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi ve LT4 ile süpresyon tedavisidir. Metastaz yapmış rekürren tiroid karsinomlarının %30'unda zaman içerisinde dediferansiasyon görülür. Dediferansiasyon tiroid karsinomu hücrelerinde iyot tutulumundan sorumlu NIS proteininin ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu azalmanın klinik etkisi hücrelerin iyot tutma yeteneklerini kaybetmesi ve radyoaktif iyot tedavisinden fayda sağlanamamasıdır. Diğer etki ise TSH reseptörlerinde azalmadır. Bu azalmanın klinik etkisi ile LT4 ile süpresyon tedavisinin başarısız olmasıdır. Retinoik asitten beklenen hücrelerde rediferansiasyon yapmasıdır. Rediferansiasyon başarılı olursa hem radyoaktif iyot tedavisi hem de LT4 ile süpresyon tedavisi başarılı olacaktır. Retinoik asit A vitaminin biyolojik aktif metabolitidir. Ümit edilen en önemli değişiklik hücrelerin yeniden I-131'i tutma yeteneğini kazanmasıdır. Retinoik asit tedavisinin endikasyonu iyot tutma yeteneği zaman içerisinde dediferansiasyon nedeniyle azalmış ya da kaybolmuş hücrelerin rediferansiasyonudur. 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 (71). 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 rediferansiasyondan çok progresyonla ilişkili bulunmuştur Retinoik asit tedavisinde hastaların % 38'inde ciltte kuruluk, % 36'sında dudaklarda kuruluk, % 8'inde mukozalarda kuruluk, % 2'sinde

bulantı, % 2'sinde burun kanaması, %4'ünde saç dökülmesi, % 4'ünde kan sayımında değişiklikler, % 4'ünde görme bozuklukları, % 4'ünde öksürük yan etkileri görülmüştür. Hastaların % 42'sinde ise herhangi bir yan etki görülmemiştir (72). Retinoid tedavisi sırasında lipid metabolizması bozuklukları görülebilir. Karşılaşılabilecek durumlar; serum trigliserid yüksekliği, serum kolesterol yüksekliği, düşük dansiteli lipoproteinlerin yüksek dansiteli lipoproteinlere oranında artıştır (73). Retinoidler teratojen etkiye sahiptirler (73). Ancak radyoaktif iyot tedavisi ile hamilelik bir arada düşünülemediğinden retinoidlerin teratojen etkisi radyoaktif iyot tedavisini ilgilendirmez.

2.8.10. Suberoylanilid hidroksumin asit uygulaması

İyot tutulumu olmayan tiroid karsinomu hücrelerinde bu özelliklerini geri kazandırabilecek ajanlar üzerinde çalışılmaktadır. suberoylanilid hidroksumin asit deasetilaz inhibitörüdür. Tiroid karsinomu hücrelerinde iyot tutulumundan sorumlu NIS proteinin ekspresyonunu arttırarak etki gösterir. (74).

2.8.11. Tedavi dozunu belirleme

Radyoaktif iyot tedavisi dozu belirlenirken 3 farklı yaklaşım söz konusudur. İlki ampirik sabit doz yöntemi, ikincisi kantitatif dozimetre yöntemi üçüncüsü kan dozimetresi yöntemidir (20). Ampirik sabit doz uygulamasına göre ablasyon tedavisinde 30-100 mCi, lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda 150-200 mCi, lenf nodu metastazlarında 100- 175 mCi, uzak metastazlarda 200 mCi, milier – mikro nodüler akciğer metastazlarında 150 mCi verilmesi uygun bulunmuştur (20). Kantitatif dozimetre yöntemine göre radyoaktif iyot tedavisinde verilecek dozun belirlenmesinde hedefteki kitleye uygulanması gereken radyasyon göz önünde bulundurulur. Başarılı ablasyon için bakiye dokunun 30000 santigray (cGy) ve üzerinde radyasyona maruz kalması gerekir. Metastatik tümör kitlesinin ortadan kaldırılması için 8000 cGy ve üzerinde radyasyona maruz kalması gerekir. 3500 cGy ve altında kalan dozlarda radyoaktif iyot tedavisinden fayda sağlanamaz. Bu yöntem milier – mikro nodüler yaygın akciğer metastazlarında tümör kitlesi hesaplanamayacağı için kullanılamaz (20).

Kan dozimetresine göre verilecek radyoaktif iyot tedavisinde doz seçimi kanın maruz kalacağı radyasyona ve 48 saat sonra vücutta kalacak radyoaktif iyot dozuna göre belirlenir. Kanın maruz kalacağı radyasyon dozu 200 cGy ve altında olmalıdır. 48 saat sonra vücutta kalacak radyoaktif iyot 120 mCi'nin altında kalmalıdır. Ancak diffüz akciğer tutulumlarında bu miktar 80 mCi'nin altına çekilmelidir (20).

2.9. Radyoaktif İyot Tedavisi Uygulamaları

2.9.1. Ablasyon tedavisi

Total ya da totale yakın tiroidektomi uygulananlarda malign tiroisitlerin tiroid yatağından tamamen uzaklaştırıldığına inanılır. Malign tiroisit içermeyen düşük hacimli normal tiroid dokusunun I-131 ile yok edilmesine bakiye dokunun ablasyonu denir.

2.9.1.1. Ablasyon tedavisinin gerekçesi: Bakiye dokunun ablasyonu diferansiye tiroid karsinomunda birçok fayda sağlamaktadır. Lokal – uzak rekürrens ve mortalite oranını azaltır. Mortalite oranı üzerindeki etki özellikle 1,5 cm çapından daha büyük tümör kitlesine sahip olanlarda belirgindir. Normal rezidüel tiroisitlerin yanında malign tiroisitleri de yok eder. Lokal ya da uzak rekürrenslerin saptanmasında Tg ölçümünün kullanılabilmesi için bakiye dokunun ablasyonu gereklidir. Bakiye doku ablasyonu Tg ölçümünü anlamsız hale getirme potansiyeli olan antitiroglobulin (anti-Tg) üretiminin durdurulmasında da etkilidir. Tedavi sonrası yapılan tüm vücut sintigrafisi sonuçları ile düşük doz I-131 ile yapılan tanı amaçlı tüm vücut sintigrafisinin sonuçları kıyaslandığında yaklaşık %25 oranında klinik açıdan önemli farklılığa rastlanmıştır. Bu nedenle tedavi sonrası yapılan tüm vücut sintigrafisi sonuçları hastaya yaklaşımı değiştirebilir. (3, 20, 25). Bakiye doku ablasyonunun gerekli olmadığı durumlar: Tümör tipi papiller mikro karsinom ya da okkült papiller karsinom ise geçerlidir. Bu durumda ablasyon tedavisinin verilmemesi için koşullar aranır. Tümör çok odaklı değilse, lokal ya da uzak metastaz yoksa, tiroid dışı yayılım yoksa ablasyona gerek duyulmaz (40).

2.9.1.2. Ablasyonun terapötik etkisi: Tümör çapı 1,5 cm.yi geçen hastalarda ablasyon tedavisinin LT4 ve diğer medikal tedavilere göre lokal rekürrensi, uzak rekürrensi, mortaliteyi azalttığı ortaya konmuştur. Ablasyon tedavisi verilmeden yalnızca LT4 tedavisi verilen hastalarda lokal rekürrens 4 kat fazla, uzak rekürrens 5 kat fazla görülmüştür. Kansere bağlı ölüm oranı ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak kadar yüksektir. Ablasyon tedavisi 1510 hastada bağımsız olarak değerlendirildiğinde lokal ve uzak rekürrensler ile mortalite oranlarını azalttığı bulunmuştur (3).

Ablasyon tedavisinde I-131 dozu tartışmaları: Ampirik sabit doz yöntemiyle bakiye dokusu çok küçük olan hastalarda 30 mCi I-131 ile ablasyon tedavisi verilebilir. Bu yaklaşım maliyeti düşürür, hastanın maruz kalacağı radyasyonu azaltır (3). Küçük bakiye dokusu olanlarda ablasyonun başarısında; 30–50 mCi I-131 ya da daha yüksek doz I-131 verilmesinin farklı olmadığı savunulmuştur (76). Buna karşın, ablasyon tedavisinin değerlendirildiği meta analizde; 30 mCi I-131 ile ablasyon hastaların %16-72'sinde başarısız bulunmuştur. 77–100 mCi I-131, 30 mCi I-131 ile kıyaslandığında ablasyon tedavisinde daha başarılı bulunmuştur. Araştırma sonucunda diferansiye tiroid karsinomu hastalarında totale yakın tiroidektomi ile birlikte 77–100 mCi I-131 ile ablasyon tedavisi önerilmiştir. (77).

2.9.2. Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda radyoaktif iyot tedavisi

Lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda ampirik sabit doz uygulamasına göre verilmesi gereken I-131 dozu radyobiyojik prensipler ve hastalığın lokal yayılımı göz önünde bulundurularak 150 – 200 mCi arasında olması önerilmiştir. Bununla birlikte kantitatif dozimetre ve tolere edilebilir en yüksek doz yöntemleri ile de doz hesaplaması yapılabilir (20, 40). Lokal ilerlemiş tiroid karsinomu olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisinin değerlendirildiği üç ayrı klinik araştırmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir. Üçü de lokal ilerlemiş papiller tiroid karsinomlarının folliküler tiroid karsinomlarına göre radyoaktif iyot tedavisine daha iyi yanıt verdiğini ortaya koymuştur (78,79,80). Araştırmalarının sonucunda lokal ilerlemiş papiller tiroid

karsinomu hastalarının tek seferde ortalama 300 mCi, kümülatif 2000 mCi I-131 ile tedaviye olumlu yanıt verebileceğini vurgulamışlardır. Pelikan ve ark. uzak metastazları olmayıp yalnız lokal ilerlemiş papiller tiroid karsinomu olan hastaların %66'sında ortalama 416 (167 - 1081) mCi I-131 tedavisi ile tam remisyona sağlamışlardır. Hastaların %15'inde parsiyel remisyona sağlanmış, %19'u yaşamını yitirmiştir. Yaşamını yitiren hastaların takip süresi ortalama 9,1 yıldır. Uzak metastazı olmayıp yalnız lokal ilerlemiş folliküler tiroid karsinomu olan hastaların %50'si radyoaktif iyot tedavisine rağmen ortalama 12 yıl içerisinde yaşamlarını yitirmişlerdir (80).

2.9.3. Lenf nodu metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi

Diferansiye tiroid karsinomunda lenf nodu rekürrensleri %15-20 sıklıktadır. Büyümüş lenf nodundan yapılan iğne biyopsisinde malign tiroisitlere rastlanırsa cerrahi tedavi göz önünde bulundurulur. Lenf nodu metastazlarının çapları 1 cm.nin altında ise rahatlıkla radyoaktif iyot tedavisi verilebilir. 1 cm.nin üzerindeki lenf nodu metastazlarında radyoaktif iyot tedavisine genellikle tam yanıt alınmaz. Radyoaktif iyot tedavisi dozu ampirik sabit doz yöntemi ya da kantitatif doz yöntemleri ile saptanabilir (40). Ampirik sabit doz yöntemine göre 100-175 mCi I-131 verilebilir (20). Lenf nodu metastazlarında radyoaktif iyot tutulumundan sorumlu olan NIS proteini kaybına hastaların %27'sinde rastlanmıştır. Bu durum bazı hastalarda metastazların radyoaktif iyot tedavisinden istifade edemeyeceği anlamını taşır (81). 2-3 kez radyoaktif iyot tedavisine karşın lenf nodu metastazlarının persistansı ile karşılaşılırsa cerrahi tedavi kaçınılmazdır (40).

2.9.4. Kemik metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi

Diferansiye tiroid karsinomunun kemik metastazlarında radyoaktif iyot tedavisinin genellikle uzun süreli ve tekrarlayan yüksek dozlarda verilmesi gerekir. Tedavi dozu seçiminde hastalığın durumu ve radyobiyolojik prensipler göz önünde bulundurularak ampirik 200 mCi ya da kantitatif parametrelerle saptanmış dozlar kullanılabilir (20).

2.9.5. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi

2.9.5.1. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisinin tanıdaki yeri: Diferansiye tiroid karsinomunun akciğer metastazları radyoaktif iyot tedavisi sonrası iyot tutulumu gösterenler ve göstermeyenler olarak iki ayrı grupta incelenebilir. Hindie ve ark. akciğer metastazları olan hastaların % 63'ünde radyoaktif iyot tedavisi sonrası metastazlarda I-131 tutulumu görmüş, % 37'sinde görmemişlerdir. Tutulum gözlenen hastaların cerrahi tedavi sonrası ortalama Tg değerleri 154 nanogram/mililitre (ng/ml) olmasına rağmen % 55'inde akciğer grafisinde metastaz saptanmamıştır. Akciğer grafisinde metastaz saptanamayan bu hastalara radyoaktif iyot tedavisinin verilmemiş olması halinde akciğer metastazının tanısının gecikeceği iddiasında bulunulmuştur (82).

2.9.5.2. Ablasyon tedavisinin akciğer metastazlarının oluşumunda engelleyici etkisi: Mazzaferri ve ark. tanı sırasında uzak metastazı olmayan hastalarda ablasyon tedavisinin uzak rekürrensleri azaltıcı etkisi olduğunu saptamışlardır. (3). Diferansiye tiroid karsinomu teşhisinden uzun zaman sonra ortaya çıkan akciğer metastazları ve bu

hastalara uygulanan tedavi şekilleri değerlendirildiğinde ablasyon tedavisi ve total tiroidektominin koruyucu etkisinin olduğu görülmektedir. Diferansiye tiroid karsinomu teşhisinden 1 ila 24 yıl sonra ortaya çıkan akciğer metastazları incelenmiştir. İnsidens hızı yalnız parsiyel tiroidektomi uygulananlarda % 11, parsiyel tiroidektomi ile birlikte ablasyon tedavisi verilenlerde, % 5, total tiroidektomi uygulananlarda % 3, total tiroidektomi ile birlikte ablasyon tedavisi verilenlerde % 1,3'tür (83).

2.9.5.3. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi dozu: Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisi dozu ampirik sabit doz yöntemi ya da kantitatif doz yöntemleri ile saptanabilir. Diffüz akciğer metastazlarında kantitatif doz yöntemlerinin yetersizliğinden ve getirdikleri sınırlamalardan yukarıda bahsedilmiştir. Akciğer metastazlarında ampirik yaklaşımla 200 mCi I-131 verilebilir ancak milier – mikro nodüler akciğer metastazlarında bu doz 150 mCi'ye düşürülmesi önerilmiştir. Diffüz akciğer tutulumlarında 48. saatte vücutta bakiye kalan I-131'in 80 mCi'nin altında olması istenir.

2.9.5.4. Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği: Çocuklar ve genç erişkinlerde radyoaktif iyot tedavisine yanıt daha iyidir ancak tam remisyona ulaşmak zordur. Hod ve ark. akciğer metastazı olan 15 genç hastanın radyoaktif iyot tedavisi sonrası sonuçlarını yayımlamışlardır. Hastalardan 1'inde tam remisyon, 9'unda parsiyel remisyon sağlanmıştır. 4 hastada hastalık kontrol altında tutulmuş, 1 hasta yaşamını yitirmiştir (84). Radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği ile metastatik kitlelerin radyolojik olarak teşhis edilebilecek kadar büyük olması arasında ilişki kurulmuştur.

2.9.5.5. Rezidüel ve rekürren akciğer metastazlarında tedaviyi sonlandırma kararı: Bazı yazarlar ortalama 500 mCi radyoaktif iyot tedavisi verildikten sonra tedaviyi sonlandırmayı tavsiye etmiştir (85). Hindié ve ark. akciğer metastazlarında verilen toplam doz 500 mCi'yi geçtikten sonra rekürren ya da rezidüel hastalıkta radyoaktif iyot tedavisine aralıkları uzatılarak devam edilmesini savunmuşlardır. (82). Bununla birlikte agresif radyoaktif iyot tedavisi verilmesi halinde akciğer metastazı olan çocukların %10'undan fazlasında akciğer fibrozisi ile karşılaşmışlardır (33).

2.10. I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde metastaz odağı saptanamayan tiroglobulini yüksek hastalarda radyoaktif iyot tedavisi :

Tg'nin yükselmeye başlaması rekürrens ilk bulgusudur (86). Tg yüksekliğinin hastalığın persistansı ile korelasyonu yüksektir (87). Rekürrenleri göstermede Tg yüksekliği tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisine kıyasla daha sensitiftir (88). Tg yüksekliği saptanan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi sonrası Tg değerinde düşme görülmüştür. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında yapılan tüm vücut sintigrafisiyle tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi ile görülmeyen neoplastik odaklar teşhis edilebilmiştir (87). Yalnızca Tg yüksekliği ile kendini belli eden, henüz büyümeye fırsat bulamamış metastatik odakların erken dönemde radyoaktif iyot tedavisi ile ortadan kaldırılması daha kolaydır (86). Kabasakal ve ark. mikro metastazlarda radyoaktif iyot tedavisinin daha başarılı olduğunu göstermiştir (89). Tg yüksekliği izlenen, tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi ile tutulum gözlenmeyen hastalarda radyoaktif iyot tedavisi dozunun başlangıçta 100 mCi olması önerilmiştir (87).

Tekrarlayan tedavilerde I-131 dozu 100-300 mCi arasında verilebilir (86). I-131 tutulumu olmayan ve diğer yöntemlerle teşhis edilen izole boyun, mediasten, abdomen, beyin ve kemik metastazlarında cerrahi tedavi uygun yaklaşımdır (90). Beyin ve kemik metastazlarında, lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda eksternal beam radyoterapi göz önünde bulundurulmalıdır. Kemoterapi diferansiye tiroid karsinomunda etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul görmemiştir (86).

2.11. Radyoaktif İyot Tedavisinin Yan Etkileri

Radyoaktif iyot tedavisinin çeşitli risk faktörlerine bağlı yan etkileri Tablo 18’de özetlenmiştir (91).

Tablo 18: Radyoaktif iyot tedavisinin çeşitli risk faktörlerine bağlı yan etkileri

Büyük rezidü tiroid dokusuna bağlı yan etkiler

Tiroidit
Tirotoksikoz
Rekürren laringeal sinir güçsüzlüğü

200mCi.den yüksek doz radyoaktif iyot uygulanmasına bağlı yan etkiler

Geçici kemik iliği supresyonu
Fasial sinir güçsüzlüğü
Stomatit

Toplam dozun 500mCi.den yüksek olmasına bağlı yan etkiler

Kalıcı kemik iliği supresyonu
Tükürük kanalı obstrüksiyonu
Nazolakrimal kanal obstrüksiyonu
Konjonktivit, göz kuruluğu
Alopesi
Epistaksis

Yaygın akciğer metastazı bulunmasına bağlı yan etkiler

Pnömoni veya akciğer fibrozisi

Beyin veya vertebra metastazına bağlı yan etkiler

Beyin dokusu veya spinal kordda kitle etkisi

2.11.1. Tükürük bezi fonksiyon bozuklukları

Tükürük bezi hücreleri NIS proteinine sahip olduklarından iyodu konsantre edebilirler. Konsantre edilen iyot plazmaya oranla 30-40 kez fazladır. Bu nedenle radyoaktif iyot tedavisi sonrasında radyasyona bağlı siyaloadenit en sık karşılaşılan yan etkidir (92). Tükürük bezi hasarı radyasyonun tükürük bezlerine direk etki etmesi

sonucunda oluşur (55). Tükürük bezi hasarına karşı korunmada hastaların bol su içmesi, limonlu şeker yemeleri, çiklet çiğnemeleri yada pilokarpin uygulaması kullanılabilir. Bu yöntemlerin hepsi tükürük bezinde I-131 birikimini azaltmaya yöneliktir (93). Tükürük bezi hasarı erken dönemde siyaloadenit ya da tat duyusu kaybı, geç dönemde ağız kuruluğu ya da kserostomi ile kendisini gösterebilir. (92). Çağlar ve ark. yaptığı araştırmada radyoaktif iyot tedavisi sonrasında hastaların % 54'ü ağız kuruluğundan yakınmıştır. Fakat bu hastaların % 16'sında objektif tükürük bezi hasarına rastlanmamıştır. Buna karşın yakınması olsun ya da olmasın bütün hastalar tükürük bezi hasarı varlığı açısından tükürük bezi sintigrafisi ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda hastaların % 69'unda tükürük bezlerinin etkilendiği ortaya konmuştur. Parotis bezi hasarı % 81, submandibular bez hasarı % 13, parotis ve submandibular bez hasarı % 6 oranında saptanmıştır (94). Tükürük bezlerinin etkilenmesi doza bağlıdır. Verilen doz yükselse ya da tekrarlayan radyoaktif iyot tedavisi söz konusu ise risk artar. Tükürük bezlerinin tamamının etkilenmesi toplam 500 mCi'den fazla I-131 dozunda gerçekleşir. 1000 mCi I-131 dozuna ulaşırsa kalıcı ağız kuruluğuna sıklıkla rastlanır (55). Amifostin tedavisi ile tükürük bezi hasarları azaltılabilir (95).

2.11.2. Konjunktivit ve lakrimal bez hasarı

Konjunktivit yan etkisi I-131 dozu ile ilişkili bulunmamıştır (93). Solans ve ark. lakrimal bez fonksiyon bozuklukları ve kseroftalmi için radyoaktif iyot tedavisi almış hastaları 3 yıl gözlemlenmiştir. Objektif kseroftalmiye ilk yıl % 17,7, ikinci yıl % 13,9, üçüncü yıl % 7,6 oranında rastlanmıştır (96).

2.11.3. Boyunda ağrı, hassasiyet ve şişlik

I-131'e bağlı radyasyon tiroiditinin boyunda ve yüzde ağrı hassasiyet ve şişlik olabilir. Bu bulgular genellikle lobektomi uygulanan hastalarda görülür, total veya totale yakın tiroidektomi uygulanan hastalarda yaygın servikal lenf metastazları yoksa görülmez. I-131 verilmesini takiben 48 saat içerisinde ortaya çıkar. 3-4 gün sonra ortaya çıkan benzer bulgular radyasyon tiroiditinden ayrı tutulmalıdır. Radyasyon tiroiditine bağlı ağrılı veya ağrısız şişliklerin tedavisinde kortikosteroid kullanılır (55). Baş boyunda radyasyon tiroiditi dışında ağrıya neden olabilecek durum tükürük bezlerinin şişmesidir.

2.11.4. Gastrointestinal semptomlar

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası ortaya çıkan gastrointestinal yan etkiler bulantı, kusma ve tat duyusu kaybıdır (97). I-131 tedavisi verilen hastalarda en sık görülen gastrointestinal semptom bulantıdır. Bulantı en erken 2 saat en geç 2 gün içerisinde ortaya çıkmıştır. Hastaların çok azı kusmanın engellenmesi için kas içi antiemetik ilaç tedavisine ihtiyaç gösterir. Kusma bulantıya göre çok daha az sıklıkta karşılaşılan yan etkidir. Hastaların % 5-8'inde görülür. Kan dozu 200 cGy'in altında ise kusma sıklığı % 5'in altına iner. Baygınlık, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi akut radyasyon hastalığı belirtileri eski araştırmalarda bildirilmiştir. Verilen I-131 dozu 200 mCi'nin altında ve kan dozu 200 cGy'in altında ise bu hastalığa rastlanılmamaktadır (55). 150 – 200 mCi I-131 alan hastaların yaklaşık yarısında tat duyusu bozuklukları gelişir. Tat duyusu

bozuklukları yalnızca tükürük bezi hasarı oluşmuşsa söz konusudur. İzole kalıcı tat duyusu bozukluğu bildirilmemiştir (55).

2.11.5. Paratiroid bezi fonksiyon bozuklukları

Paratiroid bezleri radyasyona fazla hassas değildirler. Ancak yerleşimleri itibari ile I-131'in beta partiküllerinden etkilenebilirler. Tirotoksikoz nedeniyle 4 – 40 mCi I-131 tedavisi verilen hastalarda hipoparatiroidi gelişebilir. 80 – 150 mCi I-131 ile tedavi edilen hastaların % 58'inde paratiroid rezervinde azalma tespit edilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası aşikâr hipoparatiroidi nadirdir. Bununla birlikte radyoaktif iyot tedavisi sonrası kas krampları ve parestezi tanımlayan hastalarda kalsiyum seviyesinin takibi önerilmektedir (55).

2.11.6. Kemik iliği depresyonu

Radyoaktif iyot tedavisi geçici kemik iliği depresyonuna neden olabilir. Bu durum eritrosit, lökosit ve trombosit sayılarında tedavi sonrası geçici azalmalar şeklindedir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası 5 – 9 haftalarda ortaya çıkar. Lökosit sayısı radyoaktif iyot tedavisi sonrası 1. yılda hafif düşük seyir gösterebilir. Kemik iliği depresyonu gelişimi için risk faktörleri; tüm vücut radyasyon dozunun 200 cGy'yi geçmesi, daha öncesinde eksternal radyoterapi verilmiş olması, yaygın kemik metastazları olmasıdır. Radyoaktif iyot tedavisi öncesinde ve sonrasında, 5 – 9 haftalarda, kan sayımı yapılmalıdır. Tedavi öncesi kan sayımı anormal olan hastalar hematolojik incelemeye alınmalıdırlar. Bu hastalara uygun görüldüğü takdirde kemik iliği depresyonu riskini en aza indirmek için koloni stimulan faktörü verilebilir (55).

2.11.7. Testiküler fonksiyon bozuklukları ve erkek fertilitesi

150 mCi I-131 ile radyoaktif iyot tedavisinde hipotiroidide olan erkeğin testislerinden hesaplanan adsorbe edilen radyasyon dozu 75–100 cGy'dir (0,5–1 cGy/mCi). Kalıcı sterilite için testislerin maruz kalması gereken radyasyon dozu 500 cGy'dir. Radyoaktif iyot tedavisi alan erkeklerde testiküler germinal hücre hasarı, sperm sayısında azalma ve gonadotropinlerde yükselme saptanmıştır. Ancak bu durum hemen her zaman geri dönüşlüdür. Nadiren azospermi görülebilir. Literatürde azospermi görülen vakaların çoğu birkaç kez radyoaktif iyot tedavisi almıştır ve kümülatif I-131 dozu 500 mCi'nin üzerindedir. Bununla birlikte radyoaktif iyot tedavisi almış erkek hasta popülasyonunda izlenen infertilite prevalansı ile normal toplumda izlenen infertilite prevalansı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Testislere radyasyonun ulaşma yolu kandaki serbest I-131, tiroid hormonu yapısına girmiş I-131, mesanede biriken idrarda bulunan I-131 ve I-131 konsantrasyonuna edebilen pelvik metastazlardır. Testislerin radyasyona daha az maruz kalması için hasta tedavinin ilk günlerinde bol su içmeli ve sık idrara çıkmalıdır (55).

2.11.8. Over fonksiyonları ve kadın fertilitesi

150 mCi I-131 ile radyoaktif iyot tedavisinde kadının overlerinden hesaplanan adsorbe edilen radyasyon dozu 21 cGy'dir. Bu yüksek doza rağmen over fonksiyonlarında ve fertilitte üzerinde ciddi risk saptanmamıştır. Radyoaktif iyot

tedavisi sonrası 1. yıla kadar amenore ve gonadotropinlerde yükselme görülebilir. Radyoaktif iyot tedavisi almış kadınlarla almamış olanlar karşılaştırıldığında fertilitte, doğum ağırlığı ve prematüre doğum oranları arasında fark görülmemiştir. Radyoaktif iyot tedavisi verilen kadınlarda kromozom kırılmaları gözlenmiş olsa da tedavi sonrası doğan çocuklarında görülmemiştir. Radyoaktif iyot tedavisinin kadın fertilitesi üzerindeki riski çok düşük gözükmetedir. Hastanın radyoaktif iyot tedavisi verildikten sonra bir hafta boyunca bol su içmesi ve sık tuvalete gitmesi overlerin mesaneyle komşuluğu sebebiyle alacağı radyasyon dozunu azaltır (55).

2.11.9. Anaplastik dönüşüm

Diferansiye tiroid karsinomunu anaplastik karsinoma dönüşebilir. I-131 tedavisi ile bu dönüşüm arasında nedensel bir ilişki kurulamamıştır. Dönüşüm hastalığın doğal sürecinde olabilir. Anaplastik dönüşüm ile ilgili diğer öngörü; radyoaktif iyot tedavisi ile tiroid karsinomu kitlelerinde diferansiasyonu iyi bölgelerde hücre ölümü gerçekleşirken diferansiasyonu kötü bölgelerde gerçekleşmez. Bakiye kalan bu hücrelerin çoğalmasa diferansiasyonun değiştiği izlenimini verebilir (55).

2.11.10. Lösemi

Vaka sayısı çok fazla olan birçok retrospektif araştırmada radyoaktif iyot tedavisi sonrasında lösemi insidansının artmadığı saptanmıştır. Ancak çok yüksek dozda, sık aralıklarla ve yaygın metastatik hastalığa sahip olanlarda verilen radyoaktif iyot tedavisi sonrası lösemi vakalarına rastlanmıştır. Bu nedenle hastalara verilecek kümülatif radyoaktif iyot tedavisi dozunun 1000 mCi'yi geçtiği, tedavilerin 2-3 ayda bir verildiği, yaygın metastatik hastalığı olanlarda risk göz önünde bulundurulmalı ve hasta bilgilendirilmelidir. Radyoaktif iyot tedavisinde her seansta 100-200 mCi verilirse, seanslar arası zaman aralığı 6 ay olursa, verilen kümülatif doz 800 mCi'yi geçmezse lösemi riskinin olmadığından söz edilebilir (41).

2.11.11. Diğer solid tümörler

Tiroid karsinomunda hem meme karsinomu hem de adrenal bez tümörleri insidansı artmıştır. Ancak bu artıştan radyoaktif iyot tedavisi sorumlu tutulmamıştır. Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında çok az sayıda mesane karsinomu, paratiroid lenfoması vakası bildirilmiştir. Radyoaktif iyot tedavisinden elde edilecek faydanın tedaviye bağlı ikinci solid tümör riskinden daha fazla olduğu hastalara bildirilmelidir (55).

2.11.12. Santral sinir sistemi

Tiroid karsinomunun beyin metastazları nadirdir. Bu hastalarda radyoaktif iyot tedavisi hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir. Akut beyin ödemi ve akut kanama ile karşılaşılabilir. Tedavide önlem olarak gliserol ya da kortikosteroid verilebilir. Beyin metastazlarının varlığı tedavi öncesinde MRI ile araştırılmalıdır. Radyoaktif iyot tedavisinden önce cerrahi yöntemlerle çıkarılabilecek metastaz odakları araştırılmalıdır (55).

2.12. Radyasyona bağı akciğer reaksiyonları

Akciğer metastazı olan tiroid karsinomu hastalarında radyoaktif iyot tedavisi sonrası akciğer fonksiyonlarında bozulma ciddi yan etkidir. Radyoaktif iyot tedavisi ile ilgili ilk araştırmalarda tedavi sonrasında radyasyon pnömoniti ve ölüm gözlenen vakaların ardından fonksiyon gösteren akciğer metastazlı hastalarda 48. saatte I-131'in vücuttaki retansiyonunun 80 mCi'yi geçmemesi gerektiği hesaplanmıştır. Bu bilgi ışığında yapılan radyoaktif iyot tedavilerinde ne radyasyon pnömoniti ne de radyasyonun etkilerine bağı solunum fonksiyonu bozuklukları görülmüştür. Akciğer metastazlı hastalarda solunum fonksiyonlarındaki bozulmadan metastazların akciğeri işgal etmesi sorumlu tutulmuştur. Akciğer metastazlı hastalarda I-131 dozu etkisini yitirmeyecek ölçüde kısıtlanmalıdır. Bu yaklaşım hastada solunum yetmezliği gelişmeden verilebilecek en yüksek doz ile tedaviye olanak sağlar. Kortikosteroidler pnömonite karşı önlem olarak kullanılabilir (55).

a) Radyasyon pnömoniti: Radyasyona maruziyetten sonra 1-3 ay içerisinde ortaya çıkar. Semptomlara radyolojik değişiklikler eşlik etmez. Radyasyon pnömoniti akciğer metastazlı hastalarda radyoaktif iyot tedavisini takiben gelişen öksürük, dispne ve pulmoner infiltrattan oluşan ve hayatı tehdit eden semptomlar bütününe verilen addır. En önemli risk faktörü uygulanan radyoaktif iyot dozu ve akciğerdeki yarı ömrüdür. 48 saat sonunda tüm vücutta kalan radyoaktif iyot dozunu hesaplayarak radyasyon pnömoniti gelişimi açısından risk altındaki hastaların saptanabileceği bildirilmiştir. Buna göre 48 saat sonunda tüm vücutta 80 mCi .den düşük doz kalanlarda risk çok düşüktür. Semptomlar ağır ve ilerleyici ise steroid tedavisi kullanılır.(91)Başlıca semptomlar sıklık sırasına göre dispne, öksürük ve ateştir.

b) Radyasyon fibrozu: Radyasyona maruziyetten sonra 6-24 ay içerisinde gelişir. 2. yıldan sonra daha fazla ilerleme göstermez. Fibrozise bağı akciğer yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon kor pulmonale gelişimine neden olur.

2.13. Eksternal beam radyoterapi

Diferansiye tiroid karsinomunda eksternal radyoterapinin gerekliliği üzerine iyi tasarlanmış prospektif randomize çalışmalar yoktur. NCCN klavuzuna göre eksternal radyoterapinin 45 yaşından büyük hastalara uygulanması önerilmiştir (20). Bölgesel adjuvan radyoterapinin özellikle lokal olarak geniş invazyon yapmış tümör kitlesi olan, çok sayıda lenf nodu metastazı bulunan ve cerrahi sınırdaki tümör saptanmış hastalara verilmesi uygundur (98). Ayrıca yutma ve solunum problemi, hızla büyüyen lenf metastazları, büyük damar invazyonları, ağrılı yumuşak doku veya kemik metastazları olan hastalara palyatif eksternal radyoterapi uygulanabilir (20,99,100). Beyin metastazında da adjuvan eksternal radyoterapi başarılı bulunmuştur (53).

2.13.1. Adjuvan eksternal - beam radyoterapi

Adjuvan eksternal - beam radyoterapi cerrahi tedavi sonrasında lokal – bölgesel tümör rekürrensini engellemek için verilebilir. (101). Uygun hastalar; çok sayıda lenf metastazı gelişmiş, primer tümör kitlesi çevre yumuşak dokuları ya da damarsal

yapıları invaze ederek lokal ilerlemiş, cerrahi sınırlarda tümöre rastlanmış ya da DNA anöploidisi saptanmış olanlardır. Özellikle Hurthle hücreli tiroid karsinomu hassastır (101). Bölgesel adjuvan eksternal - beam radyoterapi verilen ve verilmeyen hastalar klinik araştırmalarla kıyaslanmıştır. 5 yıllık lokal – bölgesel rekürrens kontrolü verilen grupta % 95,2 oranında sağlanırken verilmeyen grupta bu oran % 67,5'tir (102).

2.14. Rekürrens, Rezidüel Hastalık ve Metastaz tanısında Biyokimyasal Testler ve Görüntüleme Yöntemleri

2.14.1. Tiroglobulin ve antitiroglobulin

Tiroglobulinin tek üretim yeri tiroisitlerdir. Tiroglobulin, üretimi TSH tarafından tetiklenen, 660 kilodalton boyutunda glikolize proteindir. Tiroid hormonu sentezinde ve depolanmasında ana substrattır. Yaklaşık 134 tirozil artığından oluşur, artıkların %20'sinden azı iyot bağlamıştır. Artıklardan yalnızca 6-8'i iyodotironine dönüşme şansına sahiptir. Tg sentezlendikten sonra kolloid boşlukta bulunur. Hormon üretimi için tirositlere yeniden alınması ve proteolizi gerekir. Bu basamaklar TSH kontrolü altındadır. Tg bu süreçte seruma karışır. Tg'nin serum yarı ömrü 3 ila 30 saat olup metabolize edildiği yer karaciğerdir. 1gr normal tiroid dokusunun seruma aktaracağı Tg düzeyi TSH normal iken ~1 ng/ml.dir. TSH süprese iken, <0,1 miliünite/litre (mU/L) bu değer 0,5 ng/ml.ye kadar düşer (103). Tg ölçümü diferansiye tiroid karsinomunun takibinde rezidüel hastalığın ve rekürrenslerin gösterilmesinde en sensitif biyokimyasal yöntemdir.

a) Tg ölçüm yöntemleri: 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 (104). Diferansiye tiroid karsinomunda Tg ölçümü hastalığın farklı dönemlerinde farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Bu dönemler ve Tg ölçümünün sonuçlarının ne anlama geldiği aşağıda tartışılmıştır.

b) Radyoaktif iyot tedavisi sonrası Tg ölçümünde hasta hazırlığı: Radyoaktif iyot tedavisi sonrası Tg ölçümünde 3 farklı hasta hazırlığı söz konusudur. İlki LT4 tedavisi sırasında ölçüm, ikincisi endojen TSH yüksekliği sağlanarak yapılan ölçüm, üçüncüsü rhTSH uygulaması ile yapılan ölçümdür.

c) Yanlış pozitif Tg ölçümü: Diferansiye tiroid karsinomu hastalarında Tg'nin ölçülebilmesi için bakiye doku, rezidüel hastalık ve rekürrenslerde endojen ya da eksojen TSH uyarısına cevap verebilen Tg üretimi olması gerekir. Yanlış pozitif Tg'nin en sık nedeni ablasyon tedavisi sonrası Tg üretebilen rezidüel normal bakiye dokunun kalmasıdır. Anti-Tg varlığı Tg ölçümünde sıklıkla hata oluşmasına neden olur. Anti-Tg'nin varlığında serum Tg hem bağlı hem de serbest halde dolaşabilir. Bu durum Tg ölçümünde sorunlara neden olur.

d) Yanlış negatif Tg ölçümü: Tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi pozitif iken Tg'nin negatif olduğu hastaların sayısı az fakat önemlidir. Bunun olası nedenleri Tablo 19'da özetlenmiştir (104,105).

 Tablo 19: Yanlış negatif Tg ölçümünün olası nedenleri

- Yöntemin duyarlılığının düşük olması
 - Anti-Tg antikorlarının olması
 - Hook etkisi
 - Üretilen Tg'nin immünolojik olarak inaktif olması
 - Monoklonal gammopatiler
 - Son dönem böbrek yetmezliği
 - Malign tiroisitlerin dediferansiasyonu
 - Kullanılan antikorların heterofilik olması
-

e) Antitiroglobulin ölçümü: Tiroglobulin otoantikoru toplumun % 4-27'sinde bulunur. Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının % 15-30'unda vardır. Anti-Tg'nin serumdaki varlığı serum Tg düzeyi ile ilişkili değildir. Tg'nin antijenik gücü sahip olduğu iyot konsantrasyonunun derecesi ile ilişkilidir (105). Anti-Tg ölçümü diferansiye tiroid karsinomu takibinde bağımsız test olarak kullanılabilir. Ablasyon tedavisinden sonra süpresyon tedavisi alan hastalarda ortalama 3 yıl sonra anti-Tg ölçülemeyecek düzeye gelmelidir. Persistan ve rekürren hastalığı olanlarda ise Anti-Tg yüksekliğinin persistansı görülebilir. Serum Tg'nin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu durumlarda anti-Tg diferansiye tiroid karsinomunda rekürrens ve rezidüel hastalığın varlığı için belirteç olarak kullanılabilir.

f) Cerrahi tedavi öncesinde Tg ölçümünün yeri: Tiroid karsinomu tanısı alan hastalar arasında hastalığın tiroid içinde sınırlı olması, lokal metastaz yapmış olması ya da uzak metastaz yapmış olması ile cerrahi tedavi öncesi Tg değerleri arasında ilişki kurulamamıştır. Hastalığın tedavi sonrasında remisyona ulaşp ulaşmaması ile cerrahi tedavi öncesi Tg değeri arasında ilişki kurulamamıştır (102).

g) Ablasyon tedavisi sırasında Tg ölçümünün yeri: Bernier ve ark. Ablasyon tedavisi günü I-131 verilmeden önce (TgD0) ve I-131 tedavisinin 5. gününde (TgD5) Tg ölçümü yaparak ablasyon tedavisinin sonuçlarını önceden haber veren önemli bilgilere ulaşmışlardır. Araştırmanın bulguları Tablo 25'te özetlenmiştir. Araştırmanın çarpıcı sonuçları şu şekilde sıralanabilir. TgD0 <5 nanogram/mililitre (ng/ml) ve TgD5/TgD0 ≥ 20 olması başarılı ablasyon için bağımsız faktördür. TgD0 ne olursa olsun TgD5/TgD0 ≥ 20 olan 302 hastadan yalnızca 12'sinde ablasyon tedavisi başarısız olmuştur. Yüksek TgD0, düşük TgD5/TgD0 oranı, radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisinde uzak metastaz bulgusu ya da tiroid loju dışında boyunda I-131 tutulumu gösteren bölge izlenmesi ablasyonun olacağını göstermiştir (106).

h) Hastalığın takibinin ilk yılında Tg ölçümünün yeri: Hastalığın takibinin ilk yılında TSH yüksek iken yalnızca bir Tg ölçümü sonucuna bakılarak karar verilecek olursa Tg'nin 5-10 ng/ml değerinden yüksek olmasının rekürrens ya da rezidüel

hastalık için pozitif prediktif değeri % 42-53'tür. Oysa aralıklarla yapılan ölçümlerde Tg yükselme eğiliminde ise bu durumda pozitif prediktif değer % 83'e yükselir (107).

ı) Hastalığın uzun dönem takibinde Tg ölçümünün yeri: Hastalığın teşhisinden 3-5 yıl sonraki takiplerde TSH ile stimüle edilmiş Tg ölçümlerinde kesme değeri 2 ng/ml değerinin altında ve yalnız bir Tg ölçümü göz önünde bulundurulduğunda şu sonuçlara ulaşılmıştır. Anti-Tg'nin negatif olması koşulu ile rekürrens ve rezidüel hastalık için testin pozitif prediktif değeri % 80, negatif prediktif değeri % 98 oranında bulunmuştur. Duyarlılık ve özgüllük ise sırasıyla % 89 ve % 96'dır. Aynı grup hastanın LT4 ile süpresyon tedavisi sırasında yapılan Tg ölçümünün duyarlılığıysa % 22 oranında bulunmuştur (108).

2.14.2. I-131 ile tüm vücut sintigrafisi

I-131 tüm vücut sintigrafisi diferansiye tiroid karsinomunda farklı uygulama yerine sahiptir. Ablasyon tedavisi öncesinde, radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ve hastalığın takibinde ve kullanılabilir. I-131 yerine iyot-123 (I-123) ile tanı amaçlı tüm vücut sintigrafisi kullanılmıştır. Ancak fiyatının yüksek oluşu bu uygulamayı sınırlandırmaktadır. I-131 ya da I-123 ile tüm vücut sintigrafisi öncesinde uygun hasta hazırlığı yapılmalıdır. Yapılması gerekenler Tablo 20'da özetlenmiştir (104).

Tablo 20: I-131 ya da I-123 ile tüm vücut sintigrafisi öncesi hasta hazırlığı

LT4 4-6 hafta, T3 2 hafta öncesinde kesilmelidir.

1-2 hafta önceden düşük iyotlu diyetle geçilmelidir.

İyot kullanılan tıbbi uygulamalardan uzak durulmalıdır.

TSH 30 mU/ml değerinin üzerinde olmalıdır

a) Ablasyon tedavisi öncesinde I-131 ile tüm vücut sintigrafisi: Kullanımı benign ve malign tiroisitler üzerinde yaptığı stunning etkisi nedeniyle oldukça kısıtlanmıştır (109).

b) Radyoaktif iyot tedavisi sonrası tüm vücut sintigrafisi: hastalığın yönetiminde çok önemli rol üstlenir. Rekürrenslerin ve rezidüel hastalığın gösterilmesinde duyarlılığı % 50-90 özgüllüğü % 80-100'dür (110).

c) Rekürrens ya da rezidüel hastalığın gösterilmesinde I-131 ile tüm vücut sintigrafisi: Süpresyon tedavisi ya da TSH uyarısı altında Tg değerinde yükseklik saptanan hastalarda yüksekliğe neden olabilecek tümör dokusunu göstermek için I-131 ile tüm vücut sintigrafisi kullanılabilir. Tetkik öncesinde rhTSH enjeksiyonu yada endojen yolla TSH yükseltilmelidir. RhTSH ile hasta hazırlığı Tablo 21'de özetlenmiştir (110). Verilen I-131 dozu 1-10 mCi arasında değişebilir. Düşük doz I-131 ile tüm vücut sintigrafisinin duyarlılığı % 40-80 özgüllüğü % 90-100 arasındadır

(110). I-131 yerine I-123 kullanıldığında testin duyarlılığı % 75-95'e yükselmektedir (110). 10 mCi I-131 ile 2 mCi I-131 dozunun kıyaslandığı bir araştırmada 10 mCi I-131 hastaların % 98'inde ilave bilgi sağlamamıştır. Bu nedenle 2 mCi I-131 ile birlikte Tg ölçümü daha uygun bulunmuştur (111). Gallowitsch ve ark., 5 mCi I-131 ile tüm vücut taramasının duyarlılığının hastalığın lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Duyarlılıklar; lokal rekürrenste % 57; lenf nodu metastazlarında, % 22; mediasten metastazlarında, % 50; Akciğer metastazlarında, % 43; kemik metastazlarında, % 54'tür (112). Tg değeri yükselen hastalarda tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi hastaların % 15-50'inde negatif sonuç vermiştir (110).

Tg değeri yüksek iken I-131 ile tüm vücut sintigrafisinin negatif olmasının olası nedenleri aşağıda özetlenmiştir.

1. İyot yakalama defektleri: Daha önce tartışıldığı gibi malign tiroisitlerde NIS proteini, tiroid peroksidaz enzimi ve pendrin gibi iyodu yakalama ve organifiye etmeden sorumlu çok sayıda metabolik olay defektlidir (104).

2. Diferansiyasyon kayıpları: Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının yaklaşık üçte birinde diferansiyasyonda azalma ve % 1,8'inde anaplastik dönüşüm saptanmıştır. Her iki olayda da tiroisitlere spesifik metabolik özellikler kaybolmaktadır. Bu durum iyot tutulumunu azaltmaktadır. (104).

3. Küçük boyutlu metastazlar: malign tiroisitler iyodu konsantrasyonun etkisiyle bile sintigrafik olarak detekte edilemeyecek kadar küçük boyutta olabilirler (104).

4. Hasta hazırlığındaki aksaklıklar: 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 (104).

Tablo 21: I-131 ile tüm vücut sintigrafisi için standart rhTSH protokolü

Günler	İşlem
1	10 U (0.9 mg) rhTSH kas içi enjeksiyonu
2	10 U (0.9 mg) rhTSH kas içi enjeksiyonu
3	4 mCi I-131'in oral yolla verilmesi
4	Tüm vücut taraması, Tg ölçümü

I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde tutulum gösteren alanlar normal tiroid dokusu ve maligniteleri için çok spesifiktir. Ancak koroid pleksus, tükürük bezleri, mide ve böbreklerde normal olarak tutulabilir. Üst ve alt gastrointestinal sistemde, üriner sistemde normal olarak dağılır. Tiroglobulin aracılığı ile karaciğere ve safta sistemine ulaşabilir. Terleme idrar bulaşıkları ve baş boyun bölgesindeki sekresyonların cilde yayılması ile anormal bulgular oluşturabilir. Nedeni henüz ortaya konulamamakla birlikte birçok tümör, kist, enfeksiyon ve enflamasyon alanında birikim gösterebilir (104).

Aşağıda vücut bölgelerine göre yanlış pozitif sonuca neden olabilecek fizyolojik – patolojik olaylar tanımlanmıştır (113).

1. Baş-boyun bölgesinde karşılaşılan yanlış pozitif sonuçlar: Takma göz, koroid pleksus tutulumu, dakriyosistit, diş hastalıkları ve cerrahisi, a. carotis communis'in ektazisi, ektopik tiroid dokusu, lateral yerleşimli aberran tiroid dokusu, trakeostomi, tiroglossal kist, timus, metastatik tükürük bezi tümörleri, paratiroid bezinin lenfoepitelyal kistleri, peruk içine terleme, whartin tümörü, siyaloadenit, sinüzit, zenker divertikülü, özofagusta biriken tükürük, oral kavitede biriken tükürük, yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. (113). Kafada meningioma, inflamasyon, kafa derisinde terleme.

2. Toraks bölgesinde karşılaşılan yanlış pozitif sonuçlar: Aksiller terleme, Barret özofagusu, bronşiektazi, akciğerde mantar enfeksiyonları, bronkojenik karsinomlar, pectus excavatum, özofagusa uygulanmış kolon grefti, normal timus tutulumu, timoma, hiatus hernisi, enflamatuvar akciğer hastalıkları, laktasyonda meme tutulumu, perikart effüzyonu, plevroperikardiyal kist, akalazya, struma cordis, torasik papiller menenjioma, trakeostomi bölgesinden trakeobronsiyal sekresyonlar yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (113).

3. Abdominal ve pelvik bölgede karşılaşılan yanlış pozitif sonuçlar: Renal pelvis, üreter ya da mesane divertikülleri, ektopik böbrek, gastrik adenokarsinom, gastrik dublikasyon kisti, hidronefroz, tiroksin metabolizması nedeniyle karaciğer ya da safra kesesi tutulumu, meckel divertikülü, neurilemmoma, struma ovarii, over seröz kistadenomu, rektal teratom, renal kist, skrotal hidrosel, over kistadenokarsinomu, struma ovarii, over kisti, epididimit yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (113).

4. Cilt ve ekstremitelerde karşılaşılan yanlış pozitif sonuçlar: Psöriyazis plakları, romatoid artrit, cilt yanıkları, tükürük, nazal sekresyon, idrar kontaminasyonları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (113).

2.14.3. F-18 FDG PET

a) F-18 FDG PET endikasyonları: Diferansiye tiroid karsinomunda rekürren ya da rezidüel hastalığı teşhis etmede kullanılır. Hastaların daha önceden tiroidektomi ve ablasyon tedavisi görmüş olması gerekir. Tg 10 ng/ml değerinden yüksek olmalı ve I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde yüksekliği açıklayabilecek bulgu saptanmamalıdır (114).

b) F-18 FDG PET sonuçlarının iyileştirilmesi: Enjeksiyon sırasında hastanın aç olması, diyabetikse kan şekerinin regüle olması istenir. TSH'si yüksek hastalarda çekilen F-18 FDG PET süpresyon tedavisi alan hastalara göre daha iyi sonuç verir (115). RhTSH stimülasyonu ile hipotiroidi oluşturmadan yapılan F-18 FDG PET sonuçları, TSH'si endojen yolla yükseltilebilir hastaların sonuçlarıyla kıyaslandığında; tümör/background oranı ve tümör kitlesinin standardized uptake value (SUV) değeri daha yüksek bulunmuştur (116).

c) Tümöre ait özelliklerin sonuca etkisi: Tümörün grade'i yükseldikçe F-18 FDG PET'in duyarlılığı artar. Tümörün diferansiasyonu kötüleştikçe F-18 FDG PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü artar. Bu durumun en basit belirteci tümör kitlesinde iyot tutulumunun olmamasıdır. Tümör tipi ile F-18 FDG PET'in duyarlılığı değişkenlik

gösterir. Duyarlılık şu sırayla yükselmektedir; papiller tiroid karsinomu % 73, folliküler tiroid karsinomu % 78, hurthle hücreli tiroid karsinomu % 85 (117). Birçok araştırma incelendiğinde F-18 FDG PET'in bütün hastalarda duyarlılığı % 70-100, özgüllüğü % 75-95'tir. I-131 ile tarama sonuçları negatif hastalarda duyarlılığı % 70-85, özgüllüğü % 75-90'dır (110). F-18 FDG PET bulgularının prognozla ilişkisi: Diferansiye tiroid karsinomu metastazlarının F-18 FDG PET'te görüntülenmesi, SUV değerlerinin yüksekliği, tutulum gösteren lezyonların hacminin fazlalığı tiroid karsinomuna bağlı mortalite riskini arttırır (118).

2.14.4. Talyum-201 klorid

Tg değeri yükselen hastalarda rekürrensini yerini saptamada I-131 ile tarama bulgularının yeterli bilgi vermediği koşullarda uygulaması düşünülebilir. Tl-201 kloridin (Tl-201) rekürren hastalığı teşhis etmede duyarlılığı % 45-60 özgüllüğü % 80-95'tir. Rezidüel bakiye dokuyu teşhis etmede duyarlılığı düşüktür. Buna karşın papiller tiroid karsinomunun lenf nodu metastazları ve mikro nodüler akciğer metastazlarında daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Kemik metastazlarında duyarlılığı için çok iyi yada çok kötü olduğuna dair araştırmalar vardır. I-131 ile kıyaslandığında özellikle lenf nodu metastazlarını teşhis etmede önemli katkı sağlar, bakiye dokuyu ve akciğer metastazlarını göstermede faydası sınırlıdır (110).

2.14.5. Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile

Tg değeri yükselen hastalarda rekürrensini yerini saptamada I-131 ile tarama bulgularının yeterli bilgi vermediği koşullarda Tc-99m-methoxy isobutyl isonitrile (Tc-99m-MIBI) ile tüm vücut tarama düşünülebilir. Duyarlılığı % 60-90 özgüllüğü % 90-100'dür. Özellikle lenf nodu metastazlarını teşhis etmede belirgin katkı sağlar. Bakiye dokuyu göstermede ve akciğer metastazlarını teşhis etmede değeri sınırlıdır (110).

2.14.6. Tc-99m-tetrafosmin

Tc-99m-tetrafosmin ile yapılan araştırmalar az sayıdadır. Gallowitsch ve ark. uzak metastazları teşhis etmede yöntemi tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisine göre daha duyarlı bulmuşlardır (112). Yapılan az sayıda araştırma birlikte değerlendirildiğinde, yöntemin rekürrensleri göstermede duyarlılığı % 85-90 özgüllüğü % 90-100 oranında saptanmıştır (110).

2.14.7. Indium-111-octreotide

Tg yüksek iken I-131 ile tarama bulgusu negatif olan, az sayıda hastada denenmiştir. Duyarlılığı % 25-75 arasında saptanmıştır (110).

2.14.8. Tc-99m-methylene diphosphate

Schirrmester ve ark. diferansiye tiroid karsinomunun kemik metastazlarında kemik sintigrafisinin yerini araştırmışlardır. Kemik metastazı olduğu bilinen hastaları I-131 ile tüm vücut sintigrafisi, direk grafi, F-18 PET, MR ve kemik sintigrafisi ile değerlendirmişlerdir. Kemik sintigrafisinin duyarlılığını % 64 oranında saptamışlardır.

Ancak kemik sintigrafisi ile I-131 ile tüm vücut sintigrafisi birleştirildiğinde kemik metastazlarını göstermede % 100 duyarlılığa, % 95 özgüllüğe, % 97 doğruluğa ulaşmışlardır (119).

2.14.9. Akciğer grafisi

Akciğer grafisi özellikle milier – mikro nodüler yapıdaki akciğer metastazlarını teşhis etmede yetersiz kalmaktadır. Bal ve ark. yaptıkları araştırmada çocukluk çağında akciğer metastazlarının teşhisinde hastaların % 85’inde başarısız olmuştur. Bunun nedeni çocukluk çağında akciğer metastazlarının genellikle milier – mikro nodüler yapı göstermesidir (120). Ilgan ve ark. akciğer metastazı olan hastaların % 63’ünde akciğer grafisinde metastazları teşhis edememişlerdir (49).

2.14.10. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi

Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi milier – mikro nodüler yayılım gösteren akciğer metastazlarını teşhis etmede başarısız olabilir. Bal ve ark. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ile çocukluk çağındaki hastaların % 62’sinde akciğer metastazlarını teşhis edememişlerdir. Bunun nedeni yukarıda da bahsedildiği gibi çocukluk çağında akciğer metastazlarının genellikle milier - mikro nodüler yapı göstermesidir (120). Ilgan ve ark., yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ile hastaların % 18’inde akciğer metastazlarını teşhis edememişlerdir (49).

2.14.11. Boyun ultrasonografisi

Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde klasikleşmiş yaklaşım stimüle edilmiş Tg ölçümü, boyun US ve tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisidir. Diferansiye tiroid karsinomlarının % 15-20’sinde lenf nodu rekürrensleri görülebilir (40). Paccini ve ark. rekürrensleri teşhis etmede; rhTSH ile uyarılmış Tg ölçümünü tek başına kullandıklarında duyarlılığı % 85, negatif prediktif değeri % 98.2; yöntemle boyun US’unu eklediklerinde duyarlılığı % 96.3, negatif prediktif değeri % 99.5 oranında saptamışlardır (121). Bununla birlikte Torlontano ve ark. boyun US ile lenf nodu metastazı teşhis ettikleri hastaların % 18’inde normal Tg değeriyle karşılaşmışlardır. Bu sonuç; boyun US’unu, hastaların Tg değeri düşük olsa bile uygulanması gerekli bir takip aracı olarak göstermektedir (59).

2.14.12. Diğer radyolojik yöntemler

İskelet grafileri, diferansiye tiroid karsinomunun kemik metastazlarının tamamına yakını iskelet grafilerinde osteolitik görünüme sahiptir. Kemik sintigrafisi iskelet grafilerine kıyasla kemik metastazlarını teşhis etmede daha etkilidir (119). Manyetik rezonans görüntüleme, diferansiye tiroid karsinomunun vertebra metastazlarını teşhis etmede duyarlılığı % 100’e yakındır (119). Beyin metastazlarının tanı ve takibinde MR görüntüleme başarı ile kullanılabilir (53, 64).

2.15. Levotiroksin (LT4) ile TSH supresyon tedavisi

Diferansiye tiroid karsinomu aynı normal tiroid dokusu gibi TSH uyarısına hücre zarında tiroglobulin, NIS proteini gibi tirotropin reseptörlerini arttırarak cevap verir. Bunun sonucunda hem hücre büyümesi hem de fonksiyonu hızlanır. Bu nedenle diferansiye tiroid karsinomunda total tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisi sonrasında nüks riskinin azaltılması amacıyla suprafizyolojik dozda levotiroksin (LT4) kullanarak TSH supresyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz TSH supresyonunun tedavideki yararlarını ve nüksü engellemedeki etkisini bir kez daha göstermiştir (50). LT4 tedavisi dikkatli uygulanmazsa çeşitli yan etkilerle karşılaşılabilir. Subklinik tirotoksikoz, iskemik kalp hastalığında angina ataklarının artışı, atrial fibrilasyon riskinde artış, postmenapozal kadınlarda osteoporoz riskinde artış görülebilir (51). Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek riskli veya tam remisyona sağlanamamış hastalarda nüksün engellenmesi için serum TSH seviyesinin 0,1mU/L'nin altında, düşük riskli hastalarda ise 0,1-0,5 mU/L arasında tutulması tavsiye edilmektedir (45).

Tablo 22: Nüks ve persistans açısından hastaların gruplandırılması

Düşük riskli hastalar:

- 1) Bilinen uzak metastaz yok
- 2) Tüm makroskopik tümör odakları cerrahi olarak çıkarılmış
- 3) Tiroid kapsülü invaze değil
- 4) Boyunda lokal invazyon yok
- 5) Damar invazyonu yok
- 6) Tümör agresiv histolojiye sahip değil (tall cell, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan, hurthle hücreli)
- 7) İlk tanısı amaçlı I-131 tüm vücut taramada tiroid loju dışında tutulum yok

Orta riskli hastalar:

- 1) Cerrahi rezeksiyon sırasında saptanan peritiroidal mikroskopik invazyon
- 2) Agresiv tümör histolojisi
- 3) Damar invazyonu

Yüksek riskli hastalar:

- 1) Cerrahi rezeksiyon sırasında saptanan ekstratiroidal invazyon
 - 2) Uzak metastaz
 - 3) Tedavi amaçlı verilen I-131 sonrası tüm vücut görüntülerinde tiroid loju dışında tutulum saptanması
-

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Tarih:27/01/2011, karar no:01-2011/09) alınarak yapıldı. Hasta dosyaları Nükleer Tıp Kliniğindeki hasta dosyaları arşivinden çıkarılarak incelendi. Retrospektif olarak yapılan bu araştırmanın kapsamı içine 2008-2010 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde izlenen diferansiye tiroid karsinomu hastaları dahil edilmiştir.

3.1. Tiroid karsinomunun özellikleri

Araştırmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp bölümünde 131 tedavisi gören hasta dosyalarından faydalanılmıştır. Eksik bilgileri olan hastalar dışında 550 hasta araştırma kapsamı içine alınmıştır. Hastalara ait veriler, Microsoft word programı ile kaydedilmiştir.

a) Hasta yaşı ve cinsiyeti: Hastalar tanı anındaki yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırılmışlardır.

b) Hasta memleketi: Hastaların yaşadığı şehre göre dağılımları gruplandırılmıştır.

c) Tümör tipi ve alt tipi: Hastalar patoloji raporlarından elde edilen bilgiler ışığında tümör tipi ve alt tipine göre papiller mikrokarsinom, papiller klasik tip, papiller enkapsüle tip, papiller folliküler tip, papiller tall cell tip, papiller diffüz sklerozan, papiller kolumnar hücreli, folliküler minimal invaziv tip, folliküler geniş invaziv tip, hurthle hücreli karsinom olarak sınıflandırılmışlardır.

d) Tümörün patoloji özellikleri: Hastalarda tümör kapsülüne invazyon durumu, damar invazyonu, lenf damarı invazyonu, tek veya her iki lobda oluşu, tek veya multisentrik odaklı oluşu, tümör çapı patoloji raporlarından faydalanılarak araştırılmıştır. Ayrıca hem patoloji raporu hem de izlem sürecinde yapılmış olan tarama veya tedavi amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafileri, tiroid sintigrafisi, US, BT, MR, FDG-PET gibi görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgular dikkate alınarak servikal ve mediastinal lenf nodu varlığı incelenmiştir. Akciğer, beyin, kemik ve diğer organlarda uzak metastaz araştırması yapılırken ilave olarak kemik sintigrafisi, toraks ve boyun tomografisi incelenmiştir.

3.2. Evreleme: AJCC.nin önerdiği TNM evreleme sistemi kullanılarak hastalar evrelerine göre sınıflandırılmışlardır 45 yaş altı ve üstünü ayrı sınıflandıran sistem kullanılmıştır(5).

3.3. Prognoz: Hastalığın prognozu iyi ve kötü prognoz başlıkları altında sınıflandırılmıştır.İyi prognoz tedaviye tam olarak yanıt alınan, görüntüleme yöntemlerinde herhangi yeni bir bulguya rastlanmayıp, bilinen hastalık bulguları da kaybolan, Tg değeri 2 ng/ml.nin altına düşen hastaları kapsamaktadır. Kötü prognoz tanımı tedavi sonucunda görüntüleme yöntemleri ile lokal hastalık veya metastazlarda artış saptanan, Tg değeri gittikçe artan hastaları kapsamaktadır.

3.4. Uygulanan Cerrahi Tedavi: Hastalar uygulanan cerrahi tedavi biçimine göre gruplandırılmıştır.

3.5. Alınan Radyoaktif iyot Tedavisinin Toplam Dozu ve Sayısı: Hastalar hangi dozlarda ve kaç kez radyoaktif iyot tedavisi aldıklarına göre gruplandırılmıştır. Ortalama alınan radyoaktif iyot dozu ve standart sapması belirlenmiştir.

3.6. Patolojiyi etkileyen faktörler: Tümörün gerek papiller veya folliküler histolojide oluşu gerekse iyi veya kötü gidişli prognostik tipte oluşu ile hastanın tanı yaşı ve cinsiyeti arasındaki ilişkileri araştırmak üzere ikili tablolar oluşturulmuştur.

3.7. Prognozu etkileyen faktörler: Hastalığın prognozu ile hastanın tanı yaşı, cinsiyeti, tümörün papiller veya folliküler histolojide oluşu, tümörün iyi veya kötü prognostik tipte oluşu, primer tümörün büyüklüğü ve yaygınlığı, multisentrisitesi, kapsül ve damar invazyonu, postop sintigrafideki bakiye doku, tanı sırasında servikal veya medistinal lenf nodu metastazı varlığı, tanı sırasında uzak metastaz varlığı ve hastalığın evresi arasındaki ilişkileri araştırmak üzere ikili tablolar oluşturulmuştur.

3.8. Tanı sırasında uzak metastazla ilişkili faktörler: Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile hastanın tanı yaşı, cinsiyeti, primer tümörün büyüklüğü ve yaygınlığı, kapsül ve damar invazyonu ve tanı sırasında servikal veya medistinal lenf nodu metastazı varlığı arasındaki ilişkileri araştırmak üzere ikili tablolar oluşturulmuştur.

3.9. Verilerin dijital ortamda kaydı: Elde edilen tüm veriler Microsoft Word 2003 programı ile kaydedilmiştir.

3.10. İstatistiksel değerlendirme: Elde edilen parametrelerin istatistiksel anlamlılığının araştırılması için ki-kare (chi-square) testi uygulanmıştır. Dört gözlü tablolarda gözlenen değerlerden birinin 25.ten küçük olduğu tüm hallerde Yates düzeltmesine göre formülasyon yapılmıştır.

4. BULGULAR

A-Tiroid karsinomunun özellikleri

Hastaların yaşa göre dağılımı Tablo 23’de, cinsiyete göre dağılımı Tablo 24’de, iller göre coğrafi dağılımları Tablo 25’de, kapsül invazyonu varlığı Tablo 26’da, damar invazyonu varlığı Tablo 27’de, lenf nodu metastazı varlığı Tablo tablo 28’de, akciğer metastazı varlığı Tablo 29’da, kemik metastazı varlığı Tablo 30’da, 1cm altı, 1-4 cm arası ve 4 cm üstü tümör çaplarının karşılaştırılması Tablo 31’de, hastalara verilen I131 miktarının oranları Tablo 32’de, postablatif 6 ve 18. ay taramalarında tutulum oranları Tablo 33 ve 34’de, postoperatif sintigrafide bakiye doku varlığı Tablo 35’de, hastaların I131 tedavisini kaçınıcı kez aldıklarının oranı Tablo 36’da, tümörün tek veya çok odaklı olma oranı Tablo 37’de, patolojik tiplerin oranı Tablo 38’de, patolojik tiplerin ortalama tanı yaşları Tablo 39’da, patolojik alt tip oranları Tablo 40’da, yaş grupları ile iyi ve kötü prognozlu alt tiplerin karşılaştırılması Tablo 41’de, tümör çapı ile iyi ve kötü prognozlu patolojik alt tipler arasındaki ilişki Tablo 42’de, iyi ve kötü prognozlu alt tiplerin prognozlarının karşılaştırılması Tablo 43’de, uygulanan cerrahi tiplerinin değerlendirilmesi Tablo 44’de, AMES skorlamasına göre evreleme Tablo 45’de, gösterilmiştir.

Tablo 23: Hastaların yaşa göre dağılımı ve minimum-maksimum tanı yaşları ve ortalaması

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Yaş aralığı	11-20	12	2,2	2,2
	21-30	85	15,5	15,5
	31-40	143	26,0	26,1
	41-50	148	26,9	27,1
	51-60	83	15,1	15,2
	60>	76	13,8	13,9
	Toplam	547	99,5	100,0
Silinen Sistem	3	,5		
Toplam	550	100,0		

Minimum-maksimum tanı yaşları ve ortalaması					
	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviasyon
YAŞ	547	15	84	43,93	13,596

Cinsiyete göre ortalama tanı yaşları					
	CINS	N	ortalama	St. Deviasyon	
YAŞ	Erkek	97	47,32	12,556	P=0,007
	Kadın	450	43,20	13,714	

Hastaların tanı yaşları 15-84 yaş arasında dağılım göstermektedir. Ortalama tanı yaşı $43,9 \pm 13,6$ dir. Erkeklerde ortalama tanı yaşı $47,3 \pm 12,5$, kadınlarda ortalama tanı yaşı $43,2 \pm 13,7$ dir.

Tablo 24 : Hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Erkek	98	17,8	17,9
Kadın	450	81,8	82,1
Toplam	548	99,6	100,0
Silinen Sistem	2	,4	
Toplam	550	100,	

Kadın hasta sayısı 450 (% 82.1), erkek hasta sayısı 98 (% 17.9) olarak bulunmuştur

Tablo 25 : Hastaların illere göre coğrafi dağılımı: Hastanemize başvuran hastaların % 37'si Gaziantep'ten, % 23'ü Şanlıurfa'dan ve 3.sırada % 11'i Adana'dan başvurmuştur:

	Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
ADANA	65	11	11,8
AFYON	1	,2	,2
ANKARA	1	,2	,2
ANTAKYA	5	,9	,9
ANTAKYA	1	,2	,2
ANTALYA	1	,2	,2
BALIKESİR	1	,2	,2
BATMAN	1	,2	,2
BİNGÖL	1	,2	,2
DÜZCE	1	,2	,2
ELAZIĞ	3	,5	,5
GAZİANTEP	205	37	37,3
HAKKARİ	2	,4	,4
HATAY	6	1,	1,1
IRAK	1	,2	,2
İSKENDERUN	2	,4	,4
İSTANBUL	1	,2	,2
K.MARAŞ	54	9,	9,8
KARS	1	,2	,2
KİLİS	17	3,	3,1
KONYA	1	,2	,2
MALATYA	7	1,	1,3
MARDİN	3	,5	,5
MERSİN	11	2,	2,0
NİĞDE	1	,2	,2
OSMANİYE	8	1,	1,5
SAMSUN	1	,2	,2
SİİRT	1	,2	,2
SİVAS	1	,2	,2
Ş.URFA	127	23	23,1
ŞIRNAK	5	,9	,9
VAN	3	,5	,5

Tablo 26: Damar invazyonu varlığı: Hastaların 216(%39)'unda vasküler invazyon (-), 46(8.4)'ünde vasküler invazyon(+) olup 288 hastanın bu bilgisine ulaşılammıştır

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Damar invazyonu	yok	216	39,3	82,4
	var	46	8,4	17,6
	Toplam	262	47,6	100,0
Silinen	Sistem	288	52,4	
Toplam		550	100,0	

Tablo 27: Kapsül invazyonu varlığı: Hastaların 191(% 34.7)si kapsül invazyonu göstermezken, 140(%25.5)'i kapsül invazyonu göstermektedir. 219 hastada ise kapsül invazyonu bilgisine ulaşılammıştır.

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Kapsül invazyonu	yok	191	34,7	57,7
	var	140	25,5	42,3
	Toplam	331	60,2	100,0
Silinen	Sistem	219	39,8	
Toplam		550	100,0	

Tablo 28: Lenf nodu metastazı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Lenf nodu met.	yok	321	58,4	81,9
	var	71	12,9	18,1
	Toplam	392	71,3	100,0
Silinen	Sistem	158	28,7	
Toplam		550	100,0	

Hastalarımızın 321(% 58.4)'ünde lenf nodu metastazı yok iken, 71(% 12.9)'unda lenf nodu metastazı pozitifliği saptanmıştır.158 hasta ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır.

Tablo 29 : Akciğer metastazı varlığı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Akc.met.	yok	508	92,4	96,4
	var	19	3,5	3,6
	Toplam	527	95,8	100,0
Silinen	Sistem	23	4,2	
Toplam		550	100,0	

Hastalarımızın 508(% 92.4)ünde akciğer metastazı yok iken, 19(% 3.5)'unda akciğer metastazı pozitifliği saptanmıştır.23 hasta ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır

Tablo 30: Kemik metastazı varlığı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Kemik met.	yok	513	93,3	97,3
	var	14	2,5	2,7
	Toplam	527	95,8	100,0
Silinen	Sistem	23	4,2	
Toplam		550	100,0	

Hastalarımızın 513(% 93.3)ünde kemik metastazı yok iken 14(% 2.5)'ünde kemik metastazı pozitifliği saptanmıştır.23 hasta ile ilgili bilgiye ulaşılamamıştır

Tablo 31: Tümör çapı oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Tümör çapı	<1	156	28,4	42,6
	1-4	170	30,9	46,4
	>4	40	7,3	10,9
	Toplam	366	66,5	100,0
Silinen	Sistem	184	33,5	
Toplam		550	100,0	

Tümör çapı 1cm'in altında olan 156, 1-4 cm arasında olan 170, 4 cm nin üstünde olan 40 hasta vardı.

Tablo 32: Verilen doz miktarı oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Verilen I131 dozu	0-75	12	2,2	2,6
	75-100	184	33,5	40,3
	100-150	191	34,7	41,8
	150-200	54	9,8	11,8
	200>	16	2,9	3,5
	Toplam	457	83,1	100,0
Silinen	Sistem	93	16,9	
Toplam		550	100,	

12 kişiye 75 mci altında, 184 kişiye 75-100 mci arası, 191 kişiye 100-150 mci arası, 54 kişiye 150-200 mci ve 16 kişiye 200 mci üstünde I 131 verilmiştir.

Kliniğimizde radyoaktif iyot tedavisi ampirik sabit doz yöntemine göre uygulanmaktadır. Primer tümör dokusu iyi diferansiye, 1 cm.den küçük ve tiroide sınırlı olup damar invazyonu göstermeyen, lenf nodülü metastazı veya uzak metastaz olmayan hastalara 75 mci radyoaktif iyot tedavisi uygulanmaktadır. Primer tümörü 1 cm.den büyük ancak tiroid bezine sınırlı, servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz olmayan hastalarda 100mCi, servikal bölgede tümör dokusu veya lenf nodu metastazı olması durumunda 150-175 mCi, akciğer metastazında 150-200mCi, uzak metastazda 200-300 mCi radyoaktif iyot uygulanmaktadır. İkinci kez veya daha çok sayıda radyoaktif iyot tedavisi gereken hastalarda tekrarlayan dozun mümkünse en az ilki kadar olmasına dikkat edilmektedir.

Tablo 33 : Postablatif 6. ay taramalarında tutulum oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
6.ay tarama sonucu	negatif	230	41,8	82,4
	pozitif	49	8,9	17,6
	Toplam	279	50,7	100,0
Silinen	Sistem	271	49,3	
Toplam		550	100,0	

6. ay taramada taraması(-) gelen 230(% 41.8), taraması (+) gelen hasta sayısı 49'du. (% 8.9).

Tablo 34: Postablatif 18. ay taramalarında tutulum oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
18. ay tarama sonucu	negatif	80	14,5	94,1
	pozitif	5	,9	5,9
	Toplam	85	15,5	100,0
Silinen	Sistem	465	84,5	
Toplam		550	100,0	

18. ay taraması (-) gelen hasta sayısı 80(% 14.5), (+) gelen hasta sayısı 5(% 0.9)du. 465 hasta bilgisine henüz tarama zamanı gelmediğinden veya taramaya gelmediklerinden ötürü ulaşılamamıştır.

Tablo 35: Postop. sintigrafide bakiye doku varlığı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Postop. Sint. bakiye	var	142	25,8	30,3
	yok	326	59,3	69,7
	Toplam	468	85,1	100,0
Silinen	Sistem	82	14,9	
Toplam		550	100,0	

Operasyon sonrası tiroid sintigrafisinde bakiye doku 142 hastada yok, 326 hastada vardı.

Tablo 36: Hastaların I 131 tedavisini kaçınıcı kez aldıklarının oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Kaçınıcı doz	1	501	91,1	91,1
	2	37	6,7	6,7
	3	9	1,6	1,6
	4	3	,5	,5
	Toplam	550	100,0	100,0

501 hasta 1 kez, 37 hasta 2 kez, 9 hasta 3 kez, 3 hasta 4 kez I131 tedavisi almıştır.

Tablo 37: Tümörün tek/çok odaklı olma oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Tek/çok odak	Multipl	165	39,5	39,5
	Tek	253	60,5	60,5
	Toplam	418	100,0	100,0

253 hastada tek odak saptanırken, 165 hastada multisentrisite saptanmıştır.

Tablo 38: Patolojik tip oranları

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Patolojik tip	Foliküler	21	3,9	3,9
	Huthle.H	2	,4	,4
	Mikroca	71	13,1	13,1
	Papiller	448	82,7	82,7
	Toplam	542	100,0	100,0

Hastalarımızda % 95 ile en yüksek oranda papiller karsinom, 2. sıklıkta % 3.9 ile folliküler karsinom, 3. sıklıkta % 0.4 ile hurthle hücreli karsinom tesbit edilmiştir. Papiller karsinomun alt tipi olan papiller mikroca bu grupta oranlandığında %13'ünü oluşturmaktadır.

Tablo 39 : Patolojik Tiplerin Ortalama Tanı Yaşları

	Sıklık	Ortalama	Std. Deviation	P
Foliküler	21	45,76	18,918	0,827
Mikrokarsinom	71	43,75	13,613	
Papiller	447	43,95	13,352	
Toplam	539	43,99	13,614	

Foliküler karsinomda ortalama tanı yaşı 45.7 ± 18.9 , papiller karsinomda 43.9 ± 13.3 , papiller mikrokarsinomda ortalama tanı yaşı 43.7 ± 13.6 bulunmuştur.

Tablo 40 : Patolojik alt tip oranları

	Frekans	yüzde	Geçerli yüzde
AZ DİF.	2	,5	,5
Foliküler	170	44,6	44,6
İYİ DİF.	4	1,0	1,0
Minimal İnv.	3	,8	,8
Papiller	198	52,0	52,0
Yaygın inv.	4	1,0	1,0
Toplam	381	100,0	100,0

Tablo 41 : Yaş grupları ile iyi ve kötü prognozlu alt tiplerin karşılaştırması

		ALT TİP PROGNOZ		Toplam
		İYİ	KÖTÜ	
Yaş Grupları	45<	215	24	239
	% PROGNOZ	53,3%	57,1%	53,7%
	45>	188	18	206
	% PROGNOZ	46,7%	42,9%	46,3%
Toplam		403	42	445
		% PROGNOZ	100,0%	100,0%

İyi ve kötü prognozlu patolojik alt tiplerle yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.

Tablo 42 : Tümör çapı ile iyi ve kötü prognozlu patolojik alt tipler arasındaki ilişki

		ALT TİP PROGNOZ		Toplam	
		İYİ	KÖTÜ		
ÇAP	<4cm		264	21	285
		% PROGNOZ	87,10%	72,40%	85,80%
	>=4cm		39	8	47
		% PROGNOZ	12,90%	27,60%	14,20%
Toplam			303	29	332
		% PROGNOZ	100,00%	100,00%	100,00%

Çap ile prognoz arasında anlamlı ilişki görüldü(p=0,047)

Tablo 43 : İyi ve kötü prognozlu alt tiplerin prognozlarının karşılaştırması

		ALT TİP PROGNOZ		Toplam	
		İYİ	KÖTÜ		
PROGNOZ			169	18	187
	İYİ				
		%PROGNOZ	77,90%	85,70%	78,60%
	KÖTÜ		48	3	51
		%PROGNOZ	22,10%	14,30%	21,40%
Toplam			217	21	238
		%PROGNOZ	100,00%	100,00%	100,00%

İyi ve kötü prognozlu patolojik alt tiplerin prognozlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir ilişki yok(p=0,578)

Tablo 44 : Uygulanan cerrahi tipi

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
	Subtotal	22	4,1	4,1
	Total	515	95,9	95,9
	Toplam	537	100,0	100,0

Hastanemizde nüks oranını düşürmek, teşhis ve tedavi amacıyla radyoaktif iyot kullanımını sağlamak ve izlemde duyarlı bir belirteç olan tiroglobulinden yararlanabilmek için bilateral total veya totale yakın tiroidektomi operasyonu tercih edilmektedir.

Tablo 45 : AMES skorlamasına göre evreleme

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
Silinen	EVRE 1	379	68,9	80,0
	EVRE 2	33	6,0	7,0
	EVRE 3	45	8,2	9,5
	EVRE 4	17	3,1	3,6
	Total	474	86,2	100,0
	Sistem	76	13,8	
Toplam		550	100,0	

Hastalarımızdan 379 hasta (% 68.9)'u evre 1, 33 hasta (% 6)'sı evre 2. 45 hasta(% 8.2)'si evre 3, 17 hasta(% 3.1)'i evre 4' tü.

B-Evrenin (Tablo 46), uygulanan cerrahi tipinin (Tablo 47), patolojik tip ve alt tiplerin (Tablo 48, 49), kapsül ve damar invazyonunun (Tablo 50, 51), lenf nodu kemik ve akciğer metastazının (Tablo 52, 53, 54), tümörün uni/bilateral oluşunun (Tablo 55), tümörün tek/çok odaklı oluşunun (Tablo 56), 6 ve 18. ay tarama sonuçlarının (Tablo 57,58), postop sintigrafide bakiye doku varlığının (Tablo 59), verilen doz sayısı (Tablo 60) ve tümör çapının (Tablo 61) cinsiyetle ilişkisi incelenmiştir.

Tablo 46 : Evreleme ile cinsiyet arasındaki ilişki

			CİNS		Toplam
			Erkek	Kadın	
EVRE	1		58	321	379
		% CİNS	70,7%	81,9%	80,0%
	2		9	24	33
		% CİNS	11,0%	6,1%	7,0%
	3		12	33	45
		% CİNS	14,6%	8,4%	9,5%
	4		3	14	17
		% CİNS	3,7%	3,6%	3,6%
Toplam			82	392	474
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Evre ile cinsiyetler arasında anlamlı ilişki yoktur ($p=0.13$).

Tablo 47: Uygulanan cerrahi ile kadın/erkek ilişkisi

			CİNSİYET		Toplam
			Erkek	Kadın	
Cerrahi tipi	Subtotal		4	18	22
		%	4,2%	4,1%	4,1%
	Toplam		92	423	515
		%	95,8%	95,9%	95,9%
Toplam			96	441	537
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Uygulanan cerrahi tipi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur($p=0.765$)

Tablo 48 :Patolojik tip ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam
		Erkek	Kadın	
PAT. TİP	Folli.	3	18	21
	% CİNS	3,7%	4,7%	4,5%
	Papil.	79	369	448
	% CİNS	96,3%	95,3%	95,5%
Toplam		82	387	469
		% CİNS	100,0%	100,0%

Tümörün patolojik tipi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki yok($p=0,920$).

Tablo 49: Papiller tiroid karsinomunun alt tipleri ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam
		Erkek	Kadın	
ALT TİP	FOLİKÜLER	29	141	170
	% CİNS	43,3%	47,5%	46,7%
	KLASİK	26	94	120
	% CİNS	38,8%	31,6%	33,0%
	ONKOSİTİK	8	32	40
	% CİNS	11,9%	10,8%	11,0%
	TRABEKÜLER	4	30	34
	% CİNS	6,0%	10,1%	9,3%
Toplam		67	297	364
		% CİNS	100,0%	100,0%

Papiller tiroid karsinomunun alt tipleri ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki yok ($p=0,548$).

Tablo 50 : Kapsül invazyonu ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
KAPSÜL İN.	yok		37	154	191
		%	61,7%	56,8%	57,7%
	var		23	117	140
		%	38,3%	43,2%	42,3%
Toplam			60	271	331
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Kapsül invazyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur.(p=0.492)

Tablo 51 :Damar invazyonu ile cinsiyet arasında ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
DAMAR İN.	yok		39	177	216
		% CİNS	79,6%	83,1%	82,4%
	var		10	36	46
		% CİNS	20,4%	16,9%	17,6%
Toplam			49	213	262
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Damar invazyonu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur(p=0.561)

Tablo 52: Lenf nod metastazı ile cinsiyet arasındaki ilişki

			CİNS		Toplam
			Erkek	Kadın	
Lenf Nodu Metastazı	yok		56	265	321
		% CİNS	80,0%	82,3%	81,9%
	var		14	57	71
		% CİNS	20,0%	17,7%	18,1%
Toplam			70	322	392
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Lenf nod metastazı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur($p=0.651$).

Tablo 53 : Akciğer metastazı ile cinsiyet arasındaki ilişki

			CİNS		Toplam
			Erkek	Kadın	
A.C. MET	yok		86	422	508
		% CİNS	92,5%	97,2%	96,4%
	var		7	12	19
		% CİNS	7,5%	2,8%	3,6%
Toplam			93	434	527
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Ac metastazı varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki vardır($p=0,025$). Erkeklerde akciğer metastazına kadınlara oranla daha çok rastlanmaktadır.

Tablo 54: Kemik metastazı ve cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
KEM. MET	yok		91	422	513
		% CİNS	96,8%	97,5%	97,3%
	var		3	11	14
		% CİNS	3,2%	2,5%	2,7%
Toplam			94	433	527
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Kemik metastazı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktur($p=0.722$)

Tablo 55 : Tümörün uni/bilateral oluşu ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
UNİLAT. BİLAT.			25	95	120
		% CİNS	25,5%	21,1%	21,9%
	Bilat.		25	113	138
		% CİNS	25,5%	25,1%	25,2%
Unilat		48	242	290	
	% CİNS	49,0%	53,8%	52,9%	
Toplam			98	450	548
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Tümörün tek /her iki lobda oluşu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.($p=0.587$)

Tablo 56: Tümörün tek/multipl odaklı oluşu ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam
		Erkek	Kadın	
Tek/multipl	M	33	132	165
	% CİNS	43,4%	38,6%	39,5%
	T	43	210	253
	% CİNS	56,6%	61,4%	60,5%
Toplam		76	342	418
% CİNS		100,0%	100,0%	100,0%

Tümörün tek/çok odaklı oluşu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.(p=0.436).

Tablo 57 :Postablatif 6. Ay tarama sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam
		Erkek	Kadın	
6. AY	negatif	31	199	230
	% CİNS	70,5%	84,7%	82,4%
	pozitif	13	36	49
	% CİNS	29,5%	15,3%	17,6%
Toplam		44	235	279
% CİNS		100,0%	100,0%	100,0%

6.ay tarama ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.(p=0.023) Erkek hastalarda 6. ay taramalarında pozitiflik oranı daha fazladır.

Tablo 58 : Postablatif 18. Ay tarama sonucu ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam
		Erkek	Kadın	
18. AY	yok	10	70	80
	% CİNS	76,9%	97,2%	94,1%
	var	3	2	5
	% CİNS	23,1%	2,8%	5,9%
Toplam		13	72	85
		% CİNS	100,0%	100,0%

18. Ay tarama ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.(p=0.026) Erkek hastalarda 18. Ay taramalarında pozitiflik oranı daha fazladır.

Tablo 59 : Postop. sintigrafide bakiye doku varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam
		Erkek	Kadın	
Postop. Sint. Bakiye doku	yok	21	121	142
	% CİNS	24,7%	31,6%	30,3%
	var	64	262	326
	% CİNS	75,3%	68,4%	69,7%
Toplam		85	383	468
		% CİNS	100,0%	100,0%

Postoperatif sintigrafisi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.(p=0.212)

Tablo 60: Verilen doz sayısı ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
KAÇINCI DOZ	1		84	416	500
		% CİNS	85,7%	92,4%	91,2%
	2		12	25	37
		% CİNS	12,2%	5,6%	6,8%
	3		1	7	8
		% CİNS	1,0%	1,6%	1,5%
	4		1	2	3
		% CİNS	1,0%	,4%	,5%
Toplam			98	450	548
		% CİNS	100,0%	100,0%	100,0%

Verilen doz sayısı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.(p=0.137)

Tablo 61 :Tümör çapı ile cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
ÇAP	<1		27	129	156
		%	41,5%	42,9%	42,6%
	1-4		29	141	170
		%	44,6%	46,8%	46,4%
	>4		9	31	40
		%	13,8%	10,3%	10,9%
Toplam			65	301	366
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tümör çapı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.(p=0.707)

C-İyi ve kötü prognoz oranı, cinsiyetin, yaş gruplarının, patolojik tipin, kapsül ve damar invazyonunun, lenf nodu kemik ve akciğer metastazının, postop sintigrafide bakiye doku varlığının, prognozla ilişkisi Tablo 62 -72'de incelenmiştir.

Tablo 62 : İyi/kötü prognoz oranı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde
	İYİ	223	40,5	76,4
	KÖTÜ	69	12,5	23,6
	Toplam	292	53,1	100,0
Silinen	Sistem	258	46,9	
Toplam		550	100,0	

İyi prognozlu olan sayısı 223, kötü prognozlu olan hasta sayısı 69 dur. 258 hasta tedavi süreci yeni başlamış olan veya takiplerine gelmeyen hastalardır.

Tablo 63: Prognoz ve cinsiyet arasındaki ilişki

		CİNS		Toplam	
		Erkek	Kadın		
PROGNOZ	İYİ		28	195	223
		%	60,9%	79,6%	76,6%
	KÖTÜ		18	50	68
		%	39,1%	20,4%	23,4%
Toplam			46	245	291
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Prognozla cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır(p=0.006)

Tablo 64 :Prognoz ve kapsül invazyonu arasındaki ilişki

		KAPSÜL İNVAZYONU		Toplam
		yok	var	
PROGNOZ	İYİ		82	138
		%	78,8%	80,2%
	KÖTÜ		22	34
		%	21,2%	19,8%
Toplam			104	172
		%	100,0%	100,0%

Prognoz ile kapsül invazyonu arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir
(p=0.572)

Tablo 65 : Patolojik tip ve prognoz arasındaki ilişki

		PROGNOZ		Toplam
		İYİ	KÖTÜ	
PAT. TİP	Folik.		12	15
		%	5,5%	5,2%
	Hurt. Hc li		1	1
		%	,5%	,3%
	Mini. İnv.		28	35
		%	12,7%	12,2%
Papil.		179	236	
	%	81,4%	82,2%	
Toplam			220	287
		%	100,0%	100,0%

Patolojik tip ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir(p=0.816)

Tablo 66: Prognoz ve yaş grupları arasındaki ilişki

		YAŞ GRUPLARI						
		<20	21-30	31-40	41-50	51-60	60>	Total
PROGNOZ	İYİ	4	34	64	62	32	26	222
	%	57,10%	75,60%	78,00%	82,70%	72,70%	70,30%	76,60%
	KÖTÜ	3	11	18	13	12	11	68
	%	42,90%	24,40%	22,00%	17,30%	27,30%	29,70%	23,40%
ToPLAM		7	45	82	75	44	37	290
							100,00%	100,00%

Prognoz ile tümöre yakalanan yaş arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir(p=0.503)

Tablo 67 :Damar invazyonu ve prognoz arasındaki ilişki

		PROGNOZ		Toplam
		İYİ	KÖTÜ	
DAMAR İNVAZYONU	yok	89	24	113
	%	82,4%	85,7%	83,1%
	var	19	4	23
	%	17,6%	14,3%	16,9%
Toplam		108	28	136
		100,0%	100,0%	100,0%

Damar invazyonu ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.(p=0.894)

Tablo 68 : Lenf nodu metastazı ile prognoz arasındaki ilişki

			PROGNOZ		Toplam
			İYİ	KÖTÜ	
L.N. MET	yok		133	25	158
		%	89,9%	54,3%	81,4%
	var		15	21	36
		%	10,1%	45,7%	18,6%
Toplam			148	46	194
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Lenf nodu metastazı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.(p=0.000)

Tablo 69 : Akciğer metastazı ve prognoz arasındaki ilişki

			PROGNOZ		Toplam
			İYİ	KÖTÜ	
A.C. MET	yok		217	56	273
		%	99,5%	93,3%	98,2%
	var		1	4	5
		%	,5%	6,7%	1,8%
Toplam			218	60	278
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Akciğer metastazı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. (p=0.008)
Akciğer metastazına kötü prognozlu grupta daha sık rastlanmıştır.

Tablo 70 : Kemik metastazı ve prognoz arasındaki ilişki

			PROGNOZ		Toplam
			İYİ	KÖTÜ	
KEM. MET	yok		212	58	270
		%	98,6%	92,1%	97,1%
	var		3	5	8
		%	1,4%	7,9%	2,9%
Toplam			215	63	278
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Kemik metastazı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.(p=0.021)kemik metastazına kötü prognozlu grupta daha sık rastlanmıştır.

Tablo 71 : Postoperatif sintigrafide bakiye doku ve prognoz arasındaki ilişki

			PROGNOZ		Toplam
			İYİ	KÖTÜ	
SİNTİG.	yok		55	13	68
		%	25,7%	24,1%	25,4%
	var		159	41	200
		%	74,3%	75,9%	74,6%
Toplam			214	54	268
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Postoperatif sintigrafide bakiye doku varlığı ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.(p=0.806)

Tablo 72 : 45 yaş altı ve üstü yaş grubuyla prognoz arasındaki ilişki

		PROGNOZ		Toplam	
		İYİ	KÖTÜ		
YAŞ45	<45		125	39	164
		%	56,3%	57,4%	56,6%
	≥45		97	29	126
		%	43,7%	42,6%	43,4%
Toplam			222	68	290
		%	100,0%	100,0%	100,0%

45 yaş altı ve üstü yaş grubuyla prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.(p=0.879)

D-Tanı sırasında uzak metastaz saptanan hastalarla uzak metastazı olmayan hastaların yaş, cinsiyet, tumor tipi, tumor boyutu, damar invazyonu varlığı, tiroid kapsulu invazyonu varlığı, servikal ve mediastinal lenf nodu metastazı varlığına ait özellikleri Tablo 73-78’de incelenmiştir.

Tablo 73: Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı İle Yaş Grupları Arasındaki İlişki

		UZAK METASTAZ		Toplam	
		YOK	VAR		
YAŞGR	<45		288	7	295
		%	56,9%	22,6%	54,9%
	≥45		218	24	242
		%	43,1%	77,4%	45,1%
Toplam			506	31	537
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki vardır (p=0.000).

Tablo 74 : Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı İle Cinsiyet Arasındaki İlişki

		UZAK METASTAZ		Toplam	
		YOK	VAR		
CİNSİYET	E		86	9	95
		%	17,0%	29,0%	17,7%
	K		421	22	443
		%	83,0%	71,0%	82,3%
Toplam			507	31	538
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki yoktur.(p=0.087)

Tablo 75 : Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı İle Çap Arasındaki İlişki

		UZAK METASTAZ		Toplam	
		YOK	VAR		
ÇAP	<4cm		292	16	308
		%	86,1%	76,2%	85,6%
	≥4cm		47	5	52
		%	13,9%	23,8%	14,4%
Toplam			339	21	360
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile çap arasında anlamlı ilişki yoktur.(p=0.240)

Tablo 76 : Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı İle Damar İnvazyonu Arasındaki İlişki

		UZAK METASTAZ		Toplam	
		YOK	VAR		
DAMAR İN.	YOK		200	12	212
		%	82,3%	85,7%	82,5%
	VAR		43	2	45
		%	17,7%	14,3%	17,5%
Toplam			243	14	257
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile damar invazyonu arasında anlamlı ilişki yoktur.(p=0.738)

Tablo 77 :Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı İle Kapsül İnvazyonu Arasındaki İlişki

			UZAK METASTAZ		Toplam
			YOK	VAR	
KAPSÜL İN.	YOK		178	10	188
		%	58,0%	52,6%	57,7%
	VAR		129	9	138
		%	42,0%	47,4%	42,3%
Toplam			307	19	326
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile damar invazyonu arasında anlamlı ilişki yoktur.(p=0.647)

Tablo 78 : Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı İle Lenf Nodu Metastazı Arasındaki İlişki

			UZAK METASTAZ		Toplam
			YOK	VAR	
L.N. MET	YOK		308	12	320
		%	83,9%	54,5%	82,3%
	VAR		59	10	69
		%	16,1%	45,5%	17,7%
Toplam			367	22	389
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Tanı sırasında uzak metastaz varlığı ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki vardır.(p=0.000)

TABLO 79 : Patolojik Tiplerle Tanı Sırasında Uzak Metastaz Varlığı Arasındaki İlişki

		UZAK METASTAZ		Total
		YOK	VAR	
PAT. TİP	FOL.	18	1	19
	%	4,2%	3,4%	4,1%
	PAP.	413	28	441
	%	95,8%	96,6%	95,9%
Total		431	29	460
		100,0%	100,0%	100,0%

Patolojik tiplerle tanı sırasında uzak metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki yok(p=1,000)

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 550 hastanın 450'si kadın (%81.8), 98'i erkek (%17.8) olarak bulunmuştur. Literatürde diferansiye tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (122-124). Bu oran papiller ve folliküler karsinom için de benzerdir. Bizim çalışmamızda literatürde bildirilenlere yakın olmak üzere tüm diferansiye tiroid karsinomu tipleri için bu oran 4,46/1, papiller karsinomda 3.69/1, folliküler karsinomda 6/1, mikropapiller karsinomda 4/1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastalarımızın tanı yaşları 15-84 yaş arasında dağılım göstermektedir. Ortalama tanı yaşı literatür ile uyumlu olarak $43,9 \pm 13,5$ bulunmuştur. Bayan hastalarda ortalama tanı yaşı 43.2 ± 13.7 iken erkek hastalarda 47.3 ± 12.5 olarak tesbit edilmiştir. Carling ve ark.nın (2) 2005 yılında yayınlanan çalışmasında papiller tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı bayan hastalarda 40, erkek hastalarda 44 olarak bildirilmiştir. Merhy ve ark.nın (123) 2001 yılında yaptığı çalışmada diferansiye tiroid karsinomunda medyan tanı yaşı 49 olarak saptanmıştır. Burgess ve ark.nın (125) yaptığı çalışmada ise medyan tanı yaşı bayan hastalarda 41, erkek hastalarda 46 olarak bildirilmiştir .

Çalışmamızda hastalarımızda % 95.8 ile en yüksek oranda papiller karsinom, 2. sıklıkta % 3.9 ile folliküler karsinom, 3. sıklıkta % 0.4 ile hurthle hücreli karsinom tesbit edilmiştir. Papiller mikrokarsinomun toplamda oranı %13.1dir. Muro-Cacho ve ark.nın (126) yaptığı çalışmada diferansiye tiroid karsinomu tipleri içinde papiller karsinom oranı % 85, folliküler karsinom oranı % 15 bulunmuştur . Burgess ve ark.nın (125) tüm tiroid kanseri tiplerini dahil ederek yaptığı geniş ölçekli çalışmada 1982-1997 yılları arasında yeni tanı konan 9053 tiroid kanseri vakası içinde papiller tiroid karsinomu % 65,8, folliküler tiroid karsinomu % 17,8, meduller tiroid karsinomu % 4,6, anaplastik tiroid karsinomu % 1,3 ve diğer tiroid karsinomları % 10,6 oranında saptanmıştır. Merhy ve ark.nın (123) 2001 yılında diferansiye tiroid karsinomu vakalarında yaptığı çalışmada ise papiller karsinom oranı % 82, folliküler karsinom oranı % 11, hurtle hücreli karsinom oranı ise % 7 olarak tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda papiller tiroid karsinomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $43,9 \pm 13,3$ folliküler tiroid karsinomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $45,7 \pm 18,9$ olarak bulunmuştur. Hastalarımızın papiller veya folliküler histolojik tipte tiroid karsinomu olmaları ile tanı yaşı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak literatürde papiller tiroid karsinomunun tanı yaşı 40-44, folliküler tiroid karsinomunun görülme yaşı ise 45-60 olarak bildirilmiştir (127,128).

Çalışmamızda 45 yaş altı ve üstü ile iyi ve kötü prognozlu patolojik alt tipler arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır. Leung ve ark. (129) 1960-2000 yılları arasında yaptıkları 1108 kişiyi kapsayan çalışmada 14 tall cell varyant papiller tiroid karsinomuna rastlamışlardır. Bu 14 hastanın ortalama tanı yaşını genel tiroid karsinomu tanı yaşından biraz daha ileri olmak üzere 53,7 olarak bulmuşlardır . Bu nadir görülen papiller tiroid karsinomu varyantı ile ilgili olarak ülkemizden Köybaşıoğlu ve ark. da (130) 63 yaşında bir olguyu sunmuşlardır .

Çalışmamızda hastalarımızın cinsiyeti ile tümör tipinin papiller veya folliküler olması ve iyi veya kötü histolojik tipte diferansiye tiroid karsinomu olmaları arasında fark bulunmamıştır. Tüm tiplerde kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından yüksek olarak saptanmıştır. Zaten literatürde de tiroid karsinomunun gerek papiller gerekse folliküler tipinin kadın hastalarda erkek hastalara göre 2 ile 4 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (122-124).

Çalışmamızda tanı sırasında 45 yaşın altında olan hastalarda prognozun 45 yaşın üstündeki hastalardan farklı olmadığı görülmüştür. Lin ve ark. (47) uzak metastazı olan folliküler tiroid karsinomu hastaları arasında surveyin yaş ortalaması ile ilişkisini kuramamışlardır. Ancak bu çalışmada hem yaşayan hem de ölen hastaların yaş ortalamaları 45'ten büyüktür . Michael ve ark. (122) 70 yaşından daha büyük hastalarda; kötü prognoz ile ilişkisi olan folliküler histoloji, tiroid dışına uzanım ve vasküler invazyon gibi patolojik özelliklerle daha sık karşılaşmışlardır. Oysa Eichhorn ve ark. nın (131) 2003 yılında yayınlanan diferansiye tiroid karsinomunun uzun dönem survisi üzerine etkili prognostik faktörleri araştırdığı 484 kişilik hasta çalışmasında genç hastalarda prognozun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Sebastian ve ark. da(132) papiller tiroid karsinomunun prognozunu araştıran ortalama 8 yıllık izlem sürecini içeren çalışmalarında 50 yaşın üstündeki hastalarda prognozun daha kötü olduğunu tesbit etmişlerdir. Bizim de çalışmamızda kullandığımız AJCC tarafından desteklenmiş olan TNM sınıflamasında hastalar 45 yaşın altında ve üstünde oluşlarına göre ayrılmışlar, ama yaşla prognoz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (2). Hay, Cady ve Akslen de (133-135) yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu ve surviyi tahmin etmede kullanılan diğer prognostik faktörlerle birlikte AGES,MACIS,AMES ve SAC sınıflamalarında yer aldığını bildirmişlerdir. Clark ve ark. (136) uzak metastazı olan yaşı 45'ten küçük hastalarda, yaşı 45'ten büyük hastalara kıyasla surveyin daha iyi olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda kadın hastalarda diferansiye tiroid karsinomunun prognozunun erkek hastalara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Mazaffer ve ark.nın (3,28,137) farklı yıllarda yayınladığı çalışmalarda kadın hastalarda prognozun erkeklerden daha iyi olduğu, erkek hastaların ortalama tanı yaşının tipik olarak kadınlardan geç oluşu, uzak metastaz oranının iki kat yüksek oluşu ve tanı anında bölgesel metastazların % 30 daha sık görülüşünün prognozun daha kötü oluşuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda papiller tipte tiroid karsinomunun prognozu ile folliküler tipte tiroid karsinom prognozunun farklı olmadığı saptanmıştır. Oysa Tsang ve ark.nın(31) 1998 yılında yayınladığı çalışmada papiller tiroid karsinomunun folliküler tiroid karsinomundan belirgin olarak daha iyi gidişli olduğu belirtilmiş, papiller tiroid

karsinomunda 10 yıllık sağkalım % 93 iken folliküler tiroid karsinomunda % 69 olarak bildirilmiştir. Kumar ve ark. (127) ise papiller tiroid karsinomunun 10 yıllık sağkalımı % 70-85, folliküler tiroid karsinomunda ise 5 yıllık sağkalımı % 70 olarak tesbit etmişlerdir. Haq ve ark. (46) yaptıkları geniş çaplı klinik araştırmada tedaviye rağmen uzak metastaz saptanan hastaların % 58,5'inin folliküler tiroid karsinomu, % 41,5'inin papiller tiroid karsinomu olduğunu bildirmişlerdir. Clark ve ark. (138) uzak metastazı olan papiller tiroid karsinomu hastalarının tedaviye yanıtlarının ve survilerinin daha iyi olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda iyi ve kötü prognostik alt tiplerdeki tiroid karsinomuyla hastalığın prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Oysa Amdur ve ark. (91) 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında gerek papiller gerekse folliküler tiroid karsinomunun agresif histolojik tiplerinin prognozunun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda primer tümör çapı 4 cm.den küçük ve tiroide sınırlı olan hastaların (T1 ve T2) prognozunun, primer tümör çapı 4cm.den büyük veya tiroid dışına invazyon yapanlara (T3, T4a, T4b) göre daha iyi olduğu bulunmuştur. Passler ve ark. (139) 2004 yılında yayınladıkları çalışmada, 603 diferansiye tiroid karsinomu hastasının 35 yıllık takipleri sonucunda hem papiller hem de folliküler karsinomda tümör çapının bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Sebastian ve ark. (132) tümör çapının ve yaygınlığının artmasını kötü prognostik faktör olarak tanımlamışlardır. Mazafferi ve ark. (3) lokal tümör invazyonunu uzak metastaz gelişimi ve kanser mortalitesi açısından risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Tsang ve ark.nın (31) 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 tesbit etmişleridir. Mazafferi ve ark.nın (28) tedaviye yanıtı araştırmak üzere 1355 diferansiye tiroid karsinomu hastasını ortalama 15,7 yıl izledikleri çalışmada, primer tümör çapının 1,5cm ve üstündeki tümör boyutunu ve tümörün lokal invazyon yapmış olmasını tedavi yanıtını bozan ve kanserden ölüm ihtimalini arttıran faktörler olarak bulmuşlardır. Lin ve ark. (47) akciğer metastazlarıyla seyreden folliküler tiroid karsinomunu inceledikleri araştırmada, primer tümörün boyutunu, surveyi daha iyi olan grupta ortalama 44 mm, surveyi daha kotu olan grupta ise ortalama 78 mm saptamışlardır.

Çalışmamızda tanı anında lenf nodlarında metastaz saptanmayan (N0) hastaların prognozunun daha iyi olduğu görülmüştür. Passler ve ark. (139) papiller tiroid karsinomunda tanı sırasında servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı olmasını kötü prognostik kriter olarak belirtmişlerdir. Clark ve ark. (136) lenf nodu metastazı saptanan hastalarda daha sıklıkla uzak metastaz geliştiğini bildirmişlerdir. Tsang ve ark. (31). lenf nodu metastazının bölgesel nüks ihtimalini arttırdığını saptamışlardır.

Çalışmamızda tanı anında evre 1, 2, 3 olan hastaların prognozunun evre 4 olanlardan daha iyi olduğu görülmüştür. Literatürde evreyi etkileyen tümör çapı ve yaygınlığı, servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı, uzak metastaz gibi faktörlerin tümünün prognoz üzerinde etkili oldukları, ilerlemiş evrenin kötü prognozla ilişkisi olduğu bildirilmektedir (3,91,139, 140).

Çalışmamızda; tümörün kapsül invazyonu yapıp yapmamasıyla prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Mazzaferri ve ark., Haq ve ark., Shaha ve ark., (3, 46, 141) geniş hasta grupları ile yaptıkları araştırmalarda, tümörün kapsüllü olması ve kapsül invazyonu yapmasıyla hastalığın ne uzak metastaz yapması ne de prognozu arasında ilişki kurmamışlardır Oysa 1988 yılında AJCC ve UICC tümörün kapsüllü olmasını ya da olmamasını prognostik faktör olarak tanımlamıştır (141).

Çalışmamızda tanı anında uzak metastaz saptanmayan hastaların prognozunun daha iyi olduğu bulunmuştur. Amdur ve ark. (91) uzak metastaz varlığını hastalığın nüksü açısından risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Passler ve ark. (139) folliküler tiroid karsinomunda uzak metastazın kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Chow ve ark.nın (142) 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. Loureiro ve ark. (56) tanı sırasında uzak metastazların kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda; tanı sırasında uzak metastaz saptanan hastaların oranı %5,8'dir. Daha büyük hasta grupları ile yapılan araştırmalarda da yakın oranlar saptanmıştır. Haq ve ark. (31) 1536 hastayı inceledikleri araştırmada bu oranı %7,2 bulmuşlardır .

Çalışmamızda; 45 yaş ve üzerinde olan hastalarda, 45 yaşından küçük olan hastalara oranla tanı sırasında uzak metastazlar daha sık saptandı. Mazzaferri ve ark. (3) 40 yaş ve üzerini uzak rekürrens ve kansere bağlı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Falvo ve ark. (138) 51 yaşından büyük hastalarda mortalite oranlarını daha yüksek bulmuşlardır. Petrich ve ark. (51) tanı sırasında kemik metastazı saptanan hastaların % 93'unun 45 yaşından büyük olduğunu ortaya koymuşlardır. Lin ve ark. (47,48) hem papiller tiroid karsinomunda hem de folliküler tiroid karsinomunda akciğer metastazı olan hastaların yaş ortalamalarını metastazı olmayanlara oranla daha yüksek bulmuşlardır. Beyin metastazı olan hastaların incelendiği üç büyük araştırmada, hastaların yaş ortalaması 47-59 arasında saptanmıştır (53,54,64).

Çalışmamızda erkek hastalarla kadın hastalar arasında tanı sırasında uzak metastazlar açısından anlamlı bir ilişki izlenmedi. Oysa Lin ve ark. (48) papiller tiroid karsinomu olan erkeklerde, kadınlara oranla tanı sırasında akciğer metastazlarına daha sık rastlamışlardır. Clark ve ark. (136) erkek hastalarda uzak metastazlara daha sık rastlamışlardır.

Çalışmamızda; en büyük çapı 40 mm ve üzerinde primer tümöre sahip hastalarda, en büyük çapı 40 mm.den küçük primer tümöre sahip hastalara oranla uzak metastaz görülme sıklığında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Oysa Lin ve ark. (47,48) hem papiller tiroid karsinomunda hem de folliküler tiroid karsinomunda, akciğer metastazı olan hastaların tümör boyutu ortalamalarını, metastazı olmayanlara oranla daha yüksek

bulmuşlardır. Clark ve ark. (136) uzak metastazı olan hastaların, tümör boyutu ortalamalarını metastazı olmayanlara oranla daha yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda; damar invazyonu yapmış primer tümöre sahip hastalarda, damar invazyonu yapmamış primer tümöre sahip hastalara oranla tanı sırasında uzak metastazlar açısından anlamlı bir ilişki izlenmedi. Oysa Falvo ve ark. (143) damar invazyonu saptanmış papiller tiroid karsinomu hastalarında, lenf nodu metastazlarını, uzak metastazları ve uzak metastazlara bağlı ölümleri daha sık saptamışlardır.

Gardner ve ark. (144) intratiroidal ve ekstratiroidal damar invazyonu olan papiller tiroid karsinomu hastalarında, tanı sırasında uzak metastazları daha sık saptamışlardır. Nishida ve ark. (145) damar invazyonu olan diferansiye tiroid karsinomu hastalarında, lenf nodu metastazlarını, ekstratiroidal invazyonu, rekurrensi daha sık saptamışlardır. Damar invazyonu olan hastalarda hastalısız yaşam süresini daha kısa bulmuşlardır.

Çalışmamızda; tiroid bezi kapsülü invazyonu yapmış primer tümöre sahip hastalarda, tiroid bezi kapsülü invazyonu yapmamış primer tümöre sahip hastalara oranla uzak metastaz açısından anlamlı bir fark izlenmedi. Mazzaferri ve ark., Haq ve ark., Shaha ve ark. (3, 46, 142) geniş hasta grupları ile yaptıkları araştırmalarda, tümörün kapsüllü olması ve kapsül invazyonu yapmasıyla hastalığın ne uzak metastaz yapması ne de prognozu arasında ilişki kurmamışlardır.

Çalışmamızda lenf nodu metastazı yapmış primer tümöre sahip hastalarda, lenf nodu metastazı yapmamış primer tümöre sahip hastalara oranla uzak metastaz daha sık saptandı. Clark ve ark. (136) uzak metastazı olan hasta grubunda, lenf nodu metastazlarının daha sık bulunduğunu saptamışlardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmamızda 2008-2011 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğine başvuran diferansiye tiroid karsinomu tanısı konmuş 550 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Amacımız, tiroid karsinomunun yaş ve cinsiyetle ilişkisini saptamak, hastalığın mortalite ve morbiditesini etkileyen risk faktörlerini ve bunların birbirleriyle ilişkilerini ortaya koymak, prognozu etkileyen faktörleri saptamaktır.

Hasta verilerinin kaydı için Microsoft Word 2003 programı kullanılmış, istatistiksel değerlendirme ki-kare (chi-square) testi ile yapılmıştır.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 550 hastanın 450'si kadın (%81.8), 98'i erkek (%17.8) olarak bulunmuştur. Kadın/erkek oranı tüm diferansiye tiroid karsinomunda 4,46/1, papiller karsinomda 3.69/1, folliküler karsinomda 6/1, mikropapiller karsinomda 4/1 dir.

Hastalarımızın tanı yaşları 15-84 yaş arasında dağılım göstermekte olup ortalama tanı yaşı $43,9 \pm 13,5$ yıldır. Ortalama tanı yaşı bayan hastalarda $43,2 \pm 13,7$ iken erkek hastalarda $47,3 \pm 12,5$ olarak tesbit edilmiştir.

Tümör tipleri içinde % 95.8 ile en yüksek oranda papiller karsinom (tüm diferansiye tiroid kanserleri içinde mikropapiller tiroid karsinomu oranı % 13.1), 2. sıklıkta % 3.9 ile folliküler karsinom, 3. sıklıkta % 0.4 ile hurthle hücreli karsinom tesbit edilmiştir. Tüm tiplerde kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından yüksek olarak saptanmıştır.

Papiller tiroid karsinomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $43,9 \pm 13,3$ yıl, folliküler tiroid karsinomu olan hastaların ortalama tanı yaşı $45,7 \pm 18,9$ yıl olarak bulunmuş olup, papiller veya folliküler histolojik tipte tiroid karsinomu ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

45 yaş altı ile 45 yaş üstü hastalar arasında iyi ve kötü prognozlu patolojik alt tipler arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Kadın ve erkek cinsiyetler arasında iyi ve kötü prognozlu patolojik alt tipler arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Tanı yaşı 45 yaş altı veya 45 yaş üstü olması arasında prognoz açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Kadın hastalarda diferansiye tiroid karsinomunun prognozu erkek hastalara göre daha iyidir.

Tümörün papiller veya foliküler tipte oluşu ile prognoz arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

İyi ve kötü prognozlu alt tiplerle hastalığın prognozu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir

Primer tümör çapı 4 cm.den küçük ve tiroide sınırlı olan hastaların (T1 ve T2) prognozu, primer tümör çapı 4 cm.den büyük veya tiroid dışına invazyon yapanlara (T3, T4a, T4b) göre daha iyidir.

Tanı anında servikal veya mediastinal lenf nodlarında metastaz saptanmayan (N0) hastaların prognozu daha iyidir.

Tanı anında uzak metastaz saptanmayan hastaların prognozu daha iyidir.

Tanı anında evre 1, 2, 3 olan hastaların prognozu evre 4 olanlardan daha iyidir.

Tümörün kapsül invazyonu göstermesiyle prognoz arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır.

Tanı yaşı 45 yaş altı veya 45 yaş üstü olması ile tanı sırasında uzak metastaz gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Kadın ve erkek cinsiyetlerle tanı sırasında uzak metastaz gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Tümör çapının 4 cm'nin altı veya 4 cm'nin üstü olması ile tanı sırasında uzak metastaz gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Tümörde damar invazyonu varlığı ile tanı sırasında uzak metastaz gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Tümörde kapsül invazyonu varlığı ile tanı sırasında uzak metastaz gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı varolan hastalarda tanı sırasında uzak metastaz daha sık görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1) Jameson JL, Weetman AP: Disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16 th Edition, New York: The McGraw Hill Companies, 2005; 320: 2014-212.
- 2) Carling T, Udelsman R: Thyroid tumors. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 34: 1502-19.
- 3) Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr; 86(4):1447-63.
- 4) Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2002; 52: 23-47
- 5) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program, Stat. Database: Incidence-SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2003 Sub (1973-2001), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2004, based on the November 2003 submission. Tumors with only one primary and microscopically confirmed. National Cancer Institute, Nov 2004, Bethesda, MD.
- 6) Leenhardt L, Grosclaude P, Cherie-Challine L; Thyroid Cancer Committee. Increased incidence of thyroid carcinoma in france: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. Thyroid. Dec 2004;14(12):1056-60.
- 7) Robbins and Kumar. Basic Pathology. 4th ed. Chapter 20. Published by W.B. Saunders Company, Philadelphia 1987: 684 -687.
- 8) Schneider AB, Bekerman C, Leland J, et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: Comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:4020-4027.
- 9) Nikiforov YE, Nikiforova M, Fagin JA. Radiation-induced post-Chernobyl pediatric thyroid carcinomas. Oncogene 1998;17:1983-1988.

- 10) Figge J; Molecular pathogenesis of thyroid cancer. In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Tatowa New Jersey: Humana Press, 2000: 57-75
- 11) Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. In *Thyroid disease: second edition*: Falk SE. Lippincot Raven. Philadelphia, 1997:495-564.
- 12) Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol* 1985;108:55-60.
- 13) Pfannenstiel P. Erkrankungen der Schilddrüse. In: Wolff HP, Weihrauch TR, eds. *Internistische Therapie*. München-Wien- Baltimore: Urban.Schwarzenberg 1995:820-40.
- 14) Delange F. Requirements of Iodine in Humans. In: Delange F, Dun JT, Glinoe D, eds. *Iodine Deficiency in Europe. A continuing Concern*. Plenum Press, New York, 1993; 5-16.
- 15) Koutras DA, Matovinovic J, Vought R. The Ecology of Iodine. In: Stanbury JB, Hetzel BS, 8eds) *Endemic Goiter, Endemic Createnism*. John Villey, New York, 1980; 185-95.
- 16) Erdoğan MF, Erdoğan G. Türkiye ve Dünyada Endemik Guatr ve İyot Eksikliği Rahatsızlıkları. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19:106-13.
- 17) Hirabayashi RN, Lindsay S. The relationship of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis . *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:243-252.
- 18) Alderson MR. Epidemiology. In: *Thyroid Cancer*. Duncan W (ed). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1980:1-22.
- 19) Kaplan MM : Clinical evaluation and management of solitary thyroid nodules. In: Braverman LE, Utiger RD eds.: *The Thyroid*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 73:996 – 1010
- 20) 2005 National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma v.1.2005 Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf
- 21) Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1764-71.
- 22) Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control*. 2000;7(3):276-87.

- 23) Wartofsky L: Papillary carcinoma: clinical aspects In: Wartofsky L, eds.: Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management, Totowa New Jersey: Humana Press, 2000; 16: 185-192
- 24) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998 ;83(12):2638-48.
- 25) McDougal IR. The Thyroid Disease in Clinical Practice 1.ed.Chapter 8. Published by Chapman & Hall London Cambridge 1992.
- 26) Özata M, Suzuki S: Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:98-105.
- 27) Mazzaferri EL: Thyroid cancer. In: Becker KL eds.: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 40: 382-396
- 28) 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.
- 29) 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(3):564-73.
- 30) Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd. Prospective multicenter study of treatment of thyroid carcinoma: Initial analysis of staging and outcome. *Cancer* 1998;83:1012-1021.
- 31) 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.
- 32) Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: A 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38:669-675.
- 33) Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-1536.
- 34) Mazzaferri, EL. 1993. Thyroid carcinoma: Papillary and follicular. In: Endocrine Tumors. Cambridge: Blackwell Scientific Publications Inc. (Mazzaferri EL, Samaan N, eds.) 278-333
- 35) Dackiw AP, Zeiger M. Extent of surgery for differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am*. 2004; 84(3):817-32

- 36) Hall FT, Freeman JL, Asa SL, Jackson DG, Beasley NJ. Intratumoral lymphatics and lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(7):716-9.
- 37) Lin JD, Liou MJ, Chao TC, Weng HF, Ho YS. Prognostic variables of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with lymph node metastases and without distant metastases. *Endocr Relat Cancer.* 1999;6(1):109-15.
- 38) Koike K, Fujii T, Yanaga H, Nakagawa S, Yokoyama G, Yahara T, Hanzawa M, Kato S, Shirouzu K. Axillary lymph node recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: report of a case. *Surg Today.* 2004;34(5):440-3.
- 39) Beasley NJ, Lee J, Eski S, Walfish P, Witterick I, Freeman JL. Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 128(7):825-8.
- 40) Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2005; 46 Suppl 1:28-37.
- 41) Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S. Followup of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7):3402-7.
- 42) Patel KN, Shaha AR. Locally advanced thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 13(2):112-6.
- 43) Rosa Pelizzo M, Toniato A, Boschini IM, Piotta A, Bernante P, Pagetta C, Palazzi M, Maria Guolo A, Preo P, Nibale O, Rubello D. Locally advanced differentiated thyroid carcinoma: a 35-year mono-institutional experience in 280 patients. *Nucl Med Commun.* 2005; 26(11):965-8.
- 44) Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996; 37:598-605.
- 45) Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56:377-382.
- 46) Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63(1):87-93.
- 47) Lin JD, Chao TC, Hsueh C. Follicular thyroid carcinomas with lung metastases: a 23 year retrospective study. *Endocr J.* 2004; 51(2):219-25.

48) Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid*. 2004; 14(12):1091-6.

49) Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gunalp B, Ozguven MA. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(6):825-30.

50) Chaukar DA, Rangarajan V, Nair N, Dcruz AK, Nadkarni MS, Pai PS, Mistry RC. Pediatric thyroid cancer. *J Surg Oncol*. 2005; 92(2):130-133

51) Petrich T., Widjaja A., Musholt T.J., Hofmann M., Brunkhorst T., Ehrenheim C., Oetting G. & Knapp W.H. (2001) Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases: side-effects and influence of age. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28, 203–208.

52) Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(4):1568-73

53) Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(11):3637-42.

54) McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer*. 2003; 98(2): 356-62.

55) Sweeney D, Johnston G : Radioiodine treatment of thyroid cancer general considerations -II Side effects of radioiodine therapy for thyroid cancer. In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Tatowa New Jersey: Humana Press, 2000; 13: 155-163

56) Loureiro MM, Leite VH, Boavida JM, Raposo JF, Henriques MM, Limbert ES, Sobrinho LG. An unusual case of papillary carcinoma of the thyroid with cutaneous and breast metastases only. *Eur J Endocrinol*. 1997; 137(3):267-9.

57) Iwai H, Ohno Y, Ito H, Kiyokawa T, Aoki N. Renal rupture associated with a poorly differentiated follicular thyroid carcinoma metastasizing to the thigh muscle, lung and kidney. *Intern Med*. 2005; 44(8): 848-52.

58) Kouso H, Ikegami T, Ezaki T, Ishida T, Aimitsu S, Fujihara M, Mori M. Liver metastasis from thyroid carcinoma 32 years after resection of the primary tumor: report of a case. *Surg Today*. 2005; 35(6): 480-2.

59) Avram AM, Gielczyk R, Su L, Vine AK, Sisson JC. Choroidal and skin metastases from papillary thyroid cancer: case and a review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11): 5303-7.

- 60) Giles Y, Boztepe H, Terzioglu T, Tezelman S. The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental thyroid cancer in multinodular goiter. *Arch Surg.* 2004; 139(2): 179-82.
- 61) 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; 29 Suppl 2: S479-85.
- 62) Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, Schlumberger M. Combination of radio-iodine(131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2675–2680.
- 63) Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002; 12(8): 707-11.
- 64) Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, Antonaci A, Gagliardi FM, Delfini R. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of the literature. *J Neurooncol.* 2001; 51(1): 33-40.
- 65) Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7): 3184-9.
- 66) Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2005; 46 Suppl 1: 4-12.
- 67) EANM Proceduree Guideline for Therapy with Iodine-131 Available from: www.eanm.org/scientific_info/guidelines/gl_radio_ther_i131.pdf
- 68) Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer.* 2005; 12(1): 49-64.
- 69) Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant human thyrotropin is helpful in the follow-up and 131I therapy of patients with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. *Thyroid.* 2005; 15(4): 371-6.
- 70) Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 912–916.

- 71) Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise? *Eur J Endocrinol.* 2003; 148(4): 395-402.
- 72) Simon D, Korber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, Grunwald F, Muller-Gartner HW, Schmutzler C, Kohrle J, Roher HD, Reiners C. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *European Journal of Nuclear Medicine* 2002; 29: 75–782.
- 73) Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust.* 1996; 165(3): 164-7.
- 74) Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, Onaya T, Endo T, Kobayashi T. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2865-75. Epub 2004.
- 75) Tuttle M, Kelly WK, Robbins R. SAHA, an oral histone deacetylase inhibitor, slows clinical disease progression in advanced thyroid cancer [abstrakt]. *Thyroid.* 2004; 14: 683.
- 76) Hodgson DC, Brierley JD, Tsang RW, Panzarella T. Prescribing 131Iodine based on neck uptake produces effective thyroid ablation and reduced hospital stay. *Radiother Oncol.* 1998; 47(3): 325-30.
- 77) Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000; 52(6): 765-73.
- 78) Haq MS, McCready RV, Harmer CL. Treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma with high activity radioiodine therapy. *Nucl Med Commun.* 2004; 25(8): 799-805.
- 79) Menzel C, Grunwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Spath G, Biersack HJ. "High-dose" radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996; 37(9): 1496-503.
- 80) Pelikan DM, Lion HL, Hermans J, Goslings BM. The role of radioactive iodine in the treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997; 47(6): 713-20.
- 81) Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Schlumberger M, Filetti S. Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymph-node metastases of papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2000; 143(5): 623-7.
- 82) Hindie E, Melliere D, Lange F, Hallaj I, de Labriolle-Vaylet C, Jeanguillaume C, Lange J, Perlemuter L, Askienazy S. Functioning pulmonary metastases of thyroid

cancer: does radioiodine influence the prognosis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(7): 974-81. Epub 2003 May 7.

83) Johnston G, Sweeney D. Differentiated thyroid carcinoma: radioiodine therapy -I In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Totowa New Jersey: Humana Press, 2000: 213 -220

84) Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med*. 2005; 30(6): 387-90.

85) Reiners C. Radioiodine therapy in patients with pulmonary metastases of thyroid cancer: when to treat, when not to treat? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(7): 939-42.

86) Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric ¹³¹I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative ¹³¹I whole-body scanning results? *J Nucl Med*. 2005; 46(7): 1164-70.

87) Pacini L, Agate R, Elisei M. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative ¹³¹I whole body scan: comparison of patientstreated with high ¹³¹I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 4092– 4097.

88) Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1433–1441.

89) Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31: 1500 –1504

90) Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger MJ. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 175–178.

91) Amdur RJ, Mazzaferri EL. *Essentials of thyroid cancer management*. Springer, 2005.

92) Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med*. 2005; 46(2): 261-6.

- 93) Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(9): 1551-4.
- 94) Çağlar M, Tuncel M, Alpar R. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. *Clin Nucl Med.* 2002; 27(11): 767-71.
- 95) Kutta H, Kampen U, Sagowski C, Brenner W, Bohuslavizki KH, Paulsen F. Amifostine is a Potent Radioprotector of Salivary Glands in Radioiodine Therapy Structural and Ultrastructural Findings *Strahlenther Onkol.* 2005; 181(4): 237-245.
- 96) Solans R, Bosch JA, Galofre P, Porta F, Rosello J, Selva-O'Callagan A, Vilardell M. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. *J Nucl Med.* 2001; 42(5): 738-43.
- 97) Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, Michigishi T, Tonami N. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med.* 2004; 18(4): 345-9.
- 98) 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; 56(4): 1067-72.
- 99) 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; 55(4): 1006-12.
- 100) 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): 733-9.
- 101) Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57(2): 215-21.
- 102) Guarino E, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuli C, Cairano GD, Mazzucato P, Pacini F. Presurgical serum thyroglobulin has no prognostic value in papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2005; 15(9): 1041-5.
- 103) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13(1): 3-126.

104) Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and 131I whole-body scanning. *J Nucl Med.* 2005; 46(9): 1473-80.

105) 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

106) Bernier MO, Morel O, Rodien P, Muratet JP, Giraud P, Rohmer V, Jeanguillaume C, Bigorgne JC, Jallet P. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; [Epub ahead of print]

107) Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3): 1107-11.

108) Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9): 5047-57. Epub 2005.

109) Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, Clerc J. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 1998; 25(3): 242-6.

110) Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001; 30(2): 469-92.

111) Phan TT, van Tol KM, Links TP, Piers DA, de Vries EG, Dullaart RP, Jager PL. Diagnostic I-131 scintigraphy in patients with differentiated thyroid cancer: no additional value of higher scan dose. *Ann Nucl Med.* 2004; 18(8): 641-6.

112) Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Gomez I, Lind P. Thyroglobulin and low dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(5): 870-5.

113) Silberstein EB, McAfee JG, Spasoff AP: Thyroid. In: Silberstein EB, McAfee JG, Spasoff AP, eds.: *Diagnostic Patterns in Nuclear Medicine*, Virginia: Society of Nuclear Medicine, 1998; 19: 63-76

114) Medicare National Coverage Determinations Manual Chapter 1, Part 4 (Sections 200–310.1) Available From:
http://www.cms.hhs.gov/manuals/104_claims/clm104c13.pdf

- 115) Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, Kuwert T. Influence of TSH on uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(4):507-12. Epub 2004.
- 116) Petrich T, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knapp WH. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29(5):641-7. Epub 2002.
- 117) Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26(12): 1547-52.
- 118) Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ. [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; 84(7): 2291-302.
- 119) Schirrmeister H, Buck A, Guhlmann A, Reske SN. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid*. 2001; 11(7): 677-83.
- 120) Bal CS, Kumar A, Chandra P, Dwivedi SN, Mukhopadhyaya S. Is chest x-ray or high-resolution computed tomography scan of the chest sufficient investigation to detect pulmonary metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2004; 14(3): 217-25.
- 121) Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8): 3668-73.
- 122) Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid* 2002; 12(10): 889-896.
- 123) Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, Chertow BS. Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid* 2001; 11(11): 1063-69.
- 124) Starnes HF, Brooks DC, Pinkus GS, Brooks JR. Surgery for thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 1376-1381.
- 125) Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: An increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982.1997). *Thyroid* 2002; 12(2): 141-149.

- 126) Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* 2000; 7(3): 276-87.
- 127) Kumar V. Diseases of the endocrine system. In: Kumar V, Cotran R, Robbins SL, eds: *Basic Pathology*, 5th edition, WB Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, 1992; 20: 643-680.
- 128) Franssila KO. Follicular carcinoma. *Semin Diag Pathol* 198; 2: 101-105.
- 129) Leung AK, Chow SM, Law SC. Clinical features and outcome of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118(1): 32-8.
- 130) Koybasioglu F, Simsek GG, Onal BU. Tall cell variant of papillary carcinoma arising from a thyroglossal cyst: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2006; 50(2): 221-4.
- 131) Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: An analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003; 13 (10): 949-958.
- 132) Sebastian SO, Gonzalez JMR, Paricio PP, et al. Papillary thyroid carcinoma: Prognostic index for survival including the histological variety. *Arch Surg* 2000; 135: 272-277.
- 133) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-1058.
- 134) Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-953.
- 135) Akslen LA. Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma. *Cancer*.1993; 72: 2680-2685.
- 136) Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005; 115(4): 661-7.
- 137) Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology* 1999; 13 (suppl 11A), NCCN proceed: 391. 442.
- 138) Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, Stefano MD, Antoni ED. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol*. 2004; 88(4): 217-22.

- 139) Passler C, Scheuba C, Prager 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.
- 140) Clark JR, Lai P, Hall F, Borglund A, Eski S, Freeman JL. Variables predicting distant metastases in thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005; 115(4): 661-7.
- 141) Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2004; 114(3): 393-402.
- 142) Chow SM, Law SC, Mendenhall WM et al. Papillary thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine and external radiotherapy. 2006; 77(2): 107-13.
- 143) Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005; 241(4): 640-6.
- 144) Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB, Ringel MD. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 126(3): 309-12.
- 145) Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2002; 183(1): 80-6.