

T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
PROF.DR.ERHAN VAROĞLU

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TİROGLOBULİN
İLE TEDAVİ SONRASI TARAMANIN KARŞILAŞTIRILMASI

ARŞ. GÖR. DR. İSMAİL KOÇAK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. OKTAY SARI

KONYA

2012

T.C.

KONYA ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

PROF.DR.ERHAN VAROĞLU

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TİROGLOBULİN İLE
TEDAVİ SONRASI TARAMANIN KARŞILAŞTIRILMASI

ARŞ. GÖR. DR. İSMAİL KOÇAK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. OKTAY SARI

KONYA

2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
TABLolar, ŞEKİLLER ve RESİMLER	iii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi.....	4
2.2. TİROİD KANSERLERİ ve EVRELEMESİ.....	5
2.2.1. Papiller Karsinoma	8
2.2.2. Foliküler Karsinoma.....	10
2.2.3. Hürtle Hücreli Kanser	11
2.2.4. Medüller Karsinoma.....	11
2.2.5. Anaplastik Karsinoma	12
2.3. TİROİD KANSERLERİNDE PATOFİZYOLOJİ.....	12
2.4. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ.....	15
2.4.1. Tiroid Cerrahisi.....	15
2.4.2. Lenf Nodu Cerrahisi.....	16
2.4.3. Radyoaktif I-131 Tedavisi	16
2.4.4. TSH Süpresyon Tedavisi.....	17
2.5. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TAKİP.....	17
2.5.1. I-131 Tüm Vücut Tarama	17
2.5.2. Tiroglobulin	19
2.5.3. Radyolojik Yöntemler	20
2.5.4. F-18 FDG PET	20
2.6. RADYOAKTİF İYOT-131.....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	37
6. ÖZET.....	41
7. ABSTRACT	42
8. KAYNAKLAR	43
9. TEŞEKKÜR	49

KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee in Cancer
DIT	Diiodotirozin
F-18-PET/BT	Flor- 18 Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
I-131	İyot-131
In-111	İndium-111
MIT	Monoiodotirozin
NIS	Sodyum-iyot simporter
Tc 99m	Teknesyum 99 m
Tc 99m MIBI	Teknesyum 99 m Metoksi izo butil izonitril
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
Tg	Tiroglobulin
TGab	Tiroglobulin antikor
TPO	Tiroid peroksidaz
T3	Triiyodotironin
T4	Tetraiyodotironin
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TVT	Tüm Vücut Tarama
TgN	Tiroglobulin Negatif
TgP	Tiroglobulin Pozitif

TABLolar, ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

TABLolar

Tablo-1. Tiroid kanserlerinin TNM sınıflandırması

Tablo-2. Tiroid kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması

Tablo-3. TgN ve TgP gruplarda TVT ile tespit edilen uzak metastazlar

Tablo-4. Diferansiye tiroid kanserli 431 hastanın tüm vücut tarama ayrıntıları ve hastalara ait veriler

ŞEKİLLER

Şekil-1. Tiroid bezinin anatomik ve histolojik görünümü

Şekil-2. Tiroid hormonlarının yapım depolanma ve salgılanması

Şekil-3. Tiroid hormonlarının salınım döngüsü

Şekil-4. Tiroid papiller karsinomanın histopatolojik görünümü

Şekil-5. Tiroid foliküler karsinomanın histopatolojik görünümü

RESİMLER

Resim-1. Tg gerçek negatif, TVT pozitif hasta örneđi

Resim-2. Tg pozitif, TVT pozitif hasta örneđi

Resim-3. Tg pozitif, TVT negatif hasta örneđi

Resim-4. Tg gerçek negatif, TVT negatif hasta örneđi

Resim-5. TVT ile uzak metastaz tespit edilen hasta örneđi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri tüm endokrin kanserlerinin yaklaşık % 90'ını oluşturmalarına karşın kansere bağlı ölümlerin ancak % 0,4'ünden sorumlu olduğu için istatistiki açıdan küçük bir sağlık problemi olarak görülebilmektedir. Göreceli benign klinik seyirlerine karşın tiroid kanserlerine bağlı ölümler diğer endokrin tümörlerin tümüne bağlı ölümlerden daha fazla sayıdadır. Otopsi serilerinde prevalansın % 5-7 olarak bildirilmesi ve klinik seyri birbirinden farklı histolojik tiplerin varlığı nedeniyle tiroid kanserleri önemini korumaktadır.

Dünya genelinde yapılan birçok çalışmada tiroid kanseri görülme sıklığının tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile açıklanamayacak bir artış gösterdiği vurgulanmaktadır. Çernobil Nükleer Santrali kazasından yaklaşık 4 yıl sonra radyoaktif ile kontamine olmuş eski Sovyet Rusya ülkelerinde tiroid kanseri insidansında ciddi artış kaydedilmiştir. Bu artışın kaza sırasında 5 yaşın altında olan popülasyonda en fazla olduğu tespit edilmiştir. Kazada en çok etkilenen Belarus'ta tiroid kanser insidansında çocuklarda 75 kat, adolesanlarda 10 kat ve erişkinlerde 3,5 kat artış saptanmıştır. Belki de radyasyon ile yakın ilişkisi ve her iki cinste de hem genç hem de erişkin popülasyonda görülebilmesi nedenleri ile tiroid kanserleri tıp literatüründe insidansına kıyasla büyük ilgi görmektedir.

Total tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisine mükemmel yanıt alınmasına karşın I-131 tutmayan tümör tiplerinde radyoterapi ve kemoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleri de etkisiz kalmaktadır.

Tedavi sonrası takipte kullanılan I-131 tüm vücut tarama ve serum tiroglobulin (Tg) ölçümü ile rezidüel tümör ve metastatik odakların tümünün saptanması mümkün olmamaktadır. Özellikle I-131 tutmayan tümör tiplerinde standart takip yöntemlerinin yanı sıra boyun ultrasonografisi, Tc 99m sestamibi, Tc 99m Tetrafosmin ve Talyum-201 gibi alternatif radyofarmasötikler ile yapılan tüm vücut taramalar önem kazanmaktadır. Son yıllarda aynı hasta grubunun takibinde F-18 FDG-PET/BT'nin diğer ajanlardan üstün olduğuna dair raporlar yayınlanmaktadır.

Hastalığın takibinde vazgeçilmeyen 2 yöntem olan I-131 tüm vücut tarama ile Tg ölçümü ile ilgili literatürde çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. I-131 tüm vücut tarama ile nüks lezyonu ve metastazları ayırt etme imkanı vardır. Literatürde pek çok çalışmada TSH düzeyi yüksekken bakılan Tg ölçümünün (stimüle Tg) çok değerli olduğu, stimüle Tg'nin I-31 tüm vücut taramaya üstünlüğü bildirilmektedir. Tüm vücut taramanın, lokalizasyonu gösterme açısından bir avantajı vardır. Stimüle Tg değeri düşük olmasına rağmen tüm vücut taramada lezyon saptandığına dair sınırlı sayıda yayın mevcuttur.

Bu retrospektif çalışmada diferansiye tiroid kanserli hastalarda I-131 tedavi sonrası tüm vücut tarama ile tiroglobulin değerlerinin karşılaştırılması ve tüm vücut taramanın Tg'e üstün olup olmadığının gösterilmesi amacıyla planlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

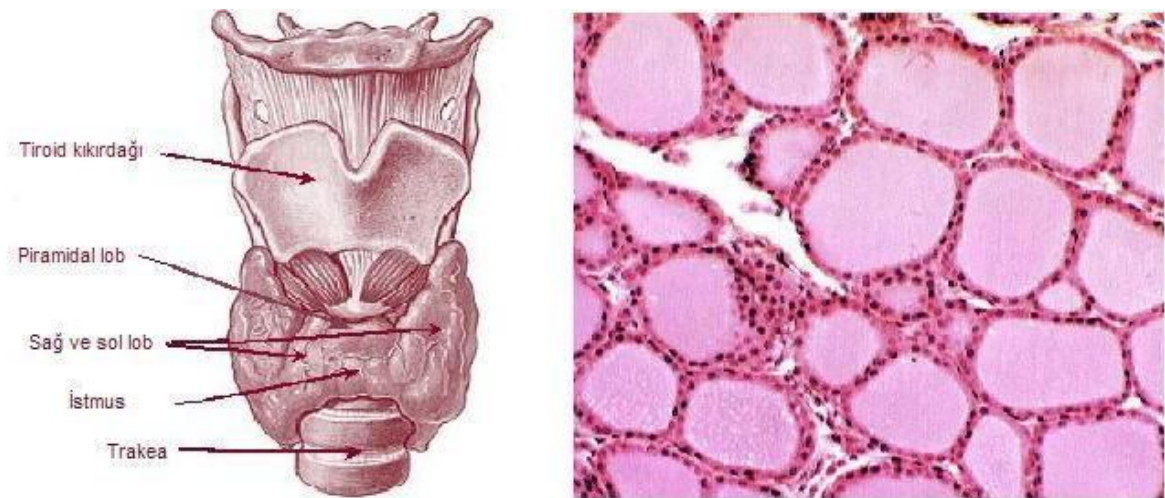
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

Tiroid bezi embriyolojik hayatın 3. haftasında yutak tabanından çıkan bir tomurcukla başlar. Oluşturduğu tiroglossal kanal boyunca aşağı doğru inerek trakeanın önünde istmus ile bağlantılı iki lob halinde yer alır. 6. haftada iniş kanalı olan duktus tiroglossus kapanır. 10. haftada fetal tiroid iyodu tutmaya ve bağlamaya, 12. haftada ise işlev görmeye başlar. Embriyolojik gelişim kusuruna bağlı olarak göç yolu üzerindeki doku kalıntılarından dil kökünde veya hiyoid kemik civarında “ektopik tiroid” ya da duktus tiroglossusun tam kapanmaması sonucu “piramidal lob” gelişimi, “duktus tiroglossus kist ve fistülleri” ortaya çıkabilir (1).

2.1.2. Tiroid Bezinin Anatomisi ve Histolojisi

Tiroid bezi boyunun önünde, larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki lob ve aralarındaki istmustan oluşmuştur. Erişkinlerde ağırlığı 15-20 gr arasındadır. Üst tiroid arterleri eksternal karotis arterin, alt tiroid arterleri subklavian arterin bir kolu olan tiroservikal trunkusun dalıdır (1).

Histolojik olarak foliküllerden oluşur. Her bir folikülün ortasında lümeni ve bu lümen etrafında sıralanmış ve apeksleri lümene doğru olan epitel hücreleri vardır. Folikül lümeninde tiroglobulin içeren ve kolloid adı verilen madde bulunur. Folikül hücreleri tarafından yapılarak lümene atılan tiroglobulin içinde iyotlanmış ve iyotlanmamış tirozinler bulunur (1).



Şekil-1. Tiroid bezinin anatomik ve histolojik görünümü

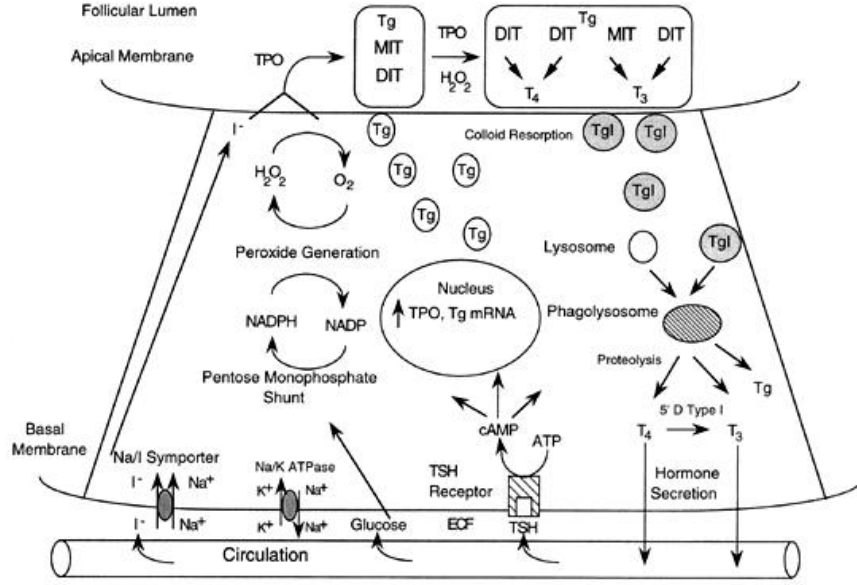
2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Normal bir erişkinde günlük 100-150 mikrogram iyot alımı tiroid hormonlarının yapımı için yeterlidir. Başlıca kaynağı besinler olan inorganik iyot sindirim sisteminden hızla emilerek ekstrasellüler sıvı havuzuna geçer. Tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı normal koşullarda tiroid stümlan hormon (TSH)'un etkisi altında gerçekleşir. Folikül hücresi içindeki peroksidaz enzim sistemi iyodu okside eder ve ağır bir protein olan tiroglobulin molekülündeki tirozinlere bağlanır. Tiroglobuline bağlı tirozinin iyotlanması sonucu monoiyodotirozin (MİT), diiyodotirozin (DİT) oluşur. MIT ve DİT'in birbirleri ile bağlanmaları ile triiyodotironin (T3) ve tetraiyodotironin (T4) oluşur. Tiroid hormonlarını içeren tiroglobulin folikül lümeninde kolloid halinde depolanır. Organizmanın hormon gereksinimi ve TSH ile gelen uyarılara göre tiroglobulinin yıkımı sonucu T3 ve T4 serbest halde kana geçer (1).

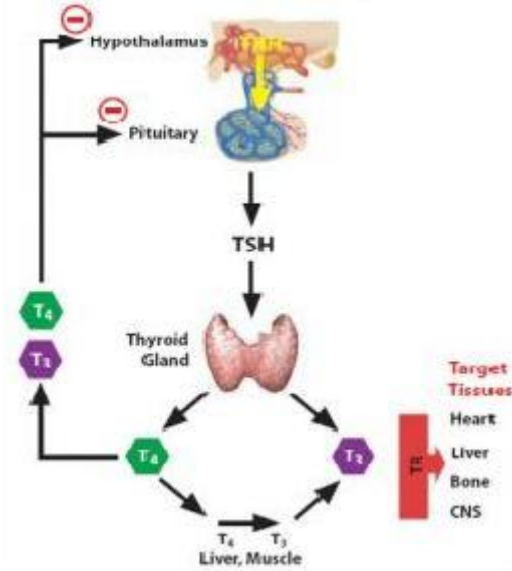
Tiroidden salgılanan başlıca hormon T4'tür. Normal koşullarda T3'ün ancak % 20 kadarı doğrudan tiroidden salgılanır. Geri kalan bölümü, T4'ün yıkılarak bir iyodunu bırakması sonucu oluşur. T3'ün plazma düzeyi T4'den çok daha düşüktür. Hücre düzeyinde aktif hormon olan T3'ün serbest fraksiyonları hücre içine girer ve etkisini gösterir. Tiroid hormonlarının büyük bölümü (% 99,97) kanda proteinlere bağlı olarak dolaşır. Fizyolojik aktif fraksiyonları (% 0,02) ise kanda serbest halde dolaşır (1).

Tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin başında tiroksin bağlayan globülin (TGB) % 80 gelir. Çeşitli faktörler kan TBG düzeyini etkileyerek tiroid hormon düzeylerinde değişikliğe neden olabilir. Örneğin; gebelik ve östrojen kullanımı TBG düzeyinde yükselmeye, akut ve kronik tiroid dışı bazı hastalıklar ile androjen kullanımı ise azalmaya yol açarlar (1).

Tiroid bezinin fonksiyonunu hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ile birlikte tiroid içi otopregülasyon işlevi düzenler. Hipofizden salgılanan TSH tiroidde iyot tutulumunu, hormon yapımını ve salınımını artırır. Tiroid hormonlarının, özellikle T3'ün kandaki düzeyi yükselince TSH salgılayan hücreler baskılanır, tiroid bezinin çalışması yavaşlar. Tiroid içi işlevlerde (otopregülasyon) tiroidin çalışma düzenine önemli katkı sağlar. Tiroid içinde iyot miktarının artması TSH salgısını azaltır ve T4 salınımını baskılar, iyot eksikliği ise TSH salgısını artırır. İyotun T4 salınımını baskılayan etkisi TSH'dan bağımsız gerçekleşir (Şekil 2,3).



Şekil-2. Tiroid hormonlarının yapım depolanma ve salgılanması



Şekil-3. Tiroid hormonlarının salınım döngüsü

2.2. TİROİD KANSERLERİ ve EVRELEMESİ

Tiroid tümörleri benign ve malign olmak üzere 2 grupta toplanır. Benign tiroid tümörleri genelde adenom tabiatında olurlar. Hemen hemen tüm adenomlar foliküler kökenlidir. Tiroidin malign tümörlerini ise genellikle epitelyal karsinomlar teşkil eder. Klinik olarak tespit edilen tiroid kanserleri nadir rastlanan kanserler arasındadır ve insandaki malign neoplazilerin % 1'inden daha azını oluştururlar. Kadınlarda insidansı daha yüksektir ve bir çok ülkede erkek/kadın oranı 1:1.5-3 arasında değişir. Klinik olarak tespit edilen tiroid kanserleri kadınlarda daha yüksek insidansla görülmesine karşın okült tiroid kanseri görülme sıklığı cinsler arasında belirgin farklılık göstermez (2,3).

Populasyonda tiroid nodülü yaygın olmakla birlikte malignite oranı özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde daha belirgin olmak üzere düşüktür. İnsidansı 100.000 de 3-10 arasında olup, çocuklar ve yaşlılarda daha agresif seyrederek (4). Ömür boyu bir insanda tiroid nodülü gelişme riski % 5-10 kadar olup kadınlar 4 kat daha fazla risk altındadır. Bu populasyon verileri klinik olarak tespit edilebilen nodüllerin % 15 kadarında malignite tespit edilebileceğini göstermektedir (5,6). Geniş otopsi serilerinde olguların % 50'sinde tek veya birden fazla nodül tespit edilmiş olup geniş serilerde yapılan ultrasonografik çalışmalar da bu sonuçları desteklemektedir. İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin yaygınlaşması histopatolojik inceleme amacıyla yapılan cerrahilerin sayısını % 75 azaltırken cerrahi sırasında tespit edilen malignite sayısı da 2-3 kat artmıştır. Soliter nonfonksiyone nodüllerde % 15, multinodüler guatrlarda % 1-5 oranında malignite riski vardır (2).

Soliter nodül, nodül boyutunda hızlı artış, nodülün sert ve çevre dokulara yapışık olması, eşlik eden lenfadenopati, düşük ve ileri yaşlar (<15 ve >45), boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, ultrasonografide nodülün hipoekoik olması, sınır düzensizliği göstermesi ve mikrokalsifikasyonlar içermesi tiroid malignitesi yönünden uyarıcı olabilecek belirti ve bulgular arasında sayılabilir (2).

Genç yaşta papiller karsinomanın görülme sıklığı foliküler karsinomadan fazladır. 1950-1960'lı yıllarda benign baş ve boyun patolojilerine radyoterapi uygulanması sonrası tiroid kanser insidansında 1970'li yıllardan itibaren artış olmuştur (5).

Papiller ve foliküler kanserler tiroidin foliküler hücrelerinden gelişirler ve radyoiod tutma yeteneğine sahiptirler. İyi diferansiye karsinomadaki uptake hiçbir zaman normal doku kadar değildir. Hürtle hücreli karsinoma da foliküler kabul edilip aynı yaklaşımlar uygulanır. Medüller tiroid karsinomaları ise tiroidin parafoliküler C hücrelerinden gelişirler, radyoiod tutma yetenekleri yoktur. Anaplastik karsinomaların hemen hemen hepsi iyi diferansiye papiller ve foliküler karsinomalardan gelişir ve çok az diferansiye olduklarından radyoiodu tutamazlar (6).

İyi diferansiye tiroid karsinomaları tiroid kanserlerinin % 90-95'ini, medüller tiroid kanserleri % 5'ini, indiferansiye kanserler ise % 1'ini oluşturur. Diferansiye tiroid kanserleri lokal invazyon, lenfatikler veya damar invazyonu ile yayılabilirler. Evreleme cerrahi ve histopatolojik çalışma ile yapılır (2).

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte birçok faktör tiroid kanserlerinden sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörler dışında çevresel etkenler (başlıca beslenme alışkanlığı) ve kısmen de ülkelerin tıp standardındaki farklılıklar nedeniyle bu konudaki

çalışma sonuçları arasında farklılık bulunmaktadır. Radyasyona maruz kalma ve radyoterapi öyküsü, yaş, cinsiyet, benign tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, Graves), uzun süreli TSH yüksekliği, meme kanseri, tonsillektomi, kalsiyum ve vitamin D eksikliği, şişmanlık, alerji ve multiparite etyolojide suçlanan faktörler arasında sayılabilir (2).

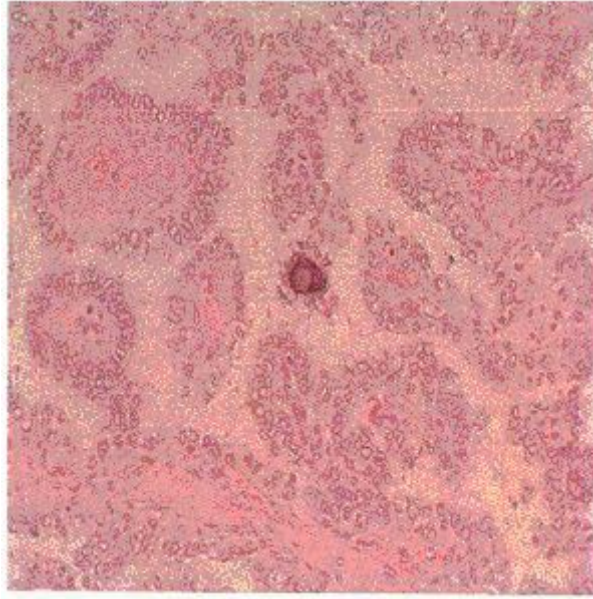
Tiroid kanserleri, prognozu tüm kanser tipleri arasında en iyi olanlardan birisidir. Bu nedenle birkaç dekad süren kohort çalışmalar yapmaksızın tanı ve tedavi modalitelerinin olumlu etkilerini ortaya çıkarmak mümkün değildir. ABD’de ulusal kanser veri tabanının 53.856 tiroid kanserli olgu üzerinde 1985-1995 yıllarını kapsayan çalışmasının sonuçlarına göre 5 ve 10 yıllık survi, papiller karsinom için % 91 ve % 85, foliküler karsinom için % 91 ve % 85, Hürtle hücreli karsinom için % 91 ve % 76, medüller karsinom için % 80 ve % 75 olarak bildirilmiştir (7). Histolojik tip ve hasta yaşı dışında diferansiye tiroid kanserleri için en önemli prognostik faktörler tümör çapı, tümör yayılımı, tümör diferansiasyonu, metastaz varlığı ve tedavi modalitesidir. Tiroid kanserleri için birçok prognostik skorlama sistemi öne sürülmüş olmakla birlikte bu sistemlerden hiçbirinin AJCC’nin TNM sınıflandırmasına üstün olduğu gösterilememiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Tiroid kanserlerinin TNM sınıflandırması

T	Primer Tümör	N	Bölgesel Lenf Nodları
Tx	Primer tümör bilinmiyor	N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
T1	Tümör 1 cm’den küçük ve tiroide sınırlı	N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var N1a İpsilateral tutulum N1b kontralateral (servikal-mediastinal)
T2	Tümör 1-4 cm ve tiroide sınırlı	M	Uzak Metastaz
T3	Tümör 4 cm’den büyük ve tiroide sınırlı	M0	Uzak metastaz yok
T4	Tiroid kapsülü dışına yayılmış herhangi bir çapta tümör	M1	Uzak metastaz var
Evre		Papiller ve Foliküler Karsinom	
<i>45 yaş altı</i>			
Evre I	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0
Evre II	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1
<i>45 yaş üstü</i>			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2/T3	N0	M0
Evre III	T4	N0	M0
	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.2.1. Papiller Karsinoma

Papiller karsinoma en sık rastlanılan tiroid malignitesidir (tüm tiroid kanserlerinin % 50-80'i). Papiller veya mikst (papiller-foliküler karsinoma) olabilir. Papiller karsinoma genellikle tümör boyutuna bağlı olarak "occult" ve "klinik" (intratiroidal ve ekstratiroidal) olmak üzere iki gruba ayrılır. Boyutu 1 cm'nin altındaki tümörler "occult=mikrokarsinoma" olarak sınıflandırılır (8). Tiroid papiller mikrokanser olarak da görülebilir ve bunlar tüm papiller kanserlerin % 5,9'unu oluştururlar. Ailesel papiller mikrokanserler çok agresif seyirli olup radikal olarak tedavi edilmelidir (9). Papiller kanser tüm yaş gruplarında rastlanırsa da en sık 45 yaş civarında gelişir. Gençlerde hastalık hafif seyirlidir ve lokal invazyon saptanmaz. Papiller karsinomaların % 80'i multifokaldir. Hastaların yarısında tanı anında bölgesel lenf nodlarına yayılım saptanır. Papiller karsinomada uzak metastazlar uygulanan tedaviye, başlangıç yaşına bağlı olarak değişmek üzere % 4-25 oranında saptanır.



Şekil-4. Tiroid papiller karsinomu: Kesitte psammom cisimciği papiller yapılar izlenmektedir (10)

Papiller tiroid karsinomaları yavaş büyür ve genellikle rastlantısal olarak saptanır. Bu tümörlerin prognozu, tümör boyunda sınırlı olduğunda, uygun tedavi ve takip yapıldığı takdirde mükemmeldir. 650 hastanın 40 yıl takip edildiği bir çalışmada mortalite % 3, 576 hastanın 10 yıl takip edildiği bir diğer çalışmada ise mortalite % 1 olarak saptanmıştır (11,12).

İleri yaş, cinsiyetin erkek olması, ileri histolojik grade, 5 cm'den büyük primer lezyon, başlangıçta bölgesel invazyonun varlığı, lokal rekürrens ve uzak metastazların varlığı kötü prognoz ve artmış mortalite için prognostik faktörlerdir. Küçük papiller karsinomlar genellikle tiroglossal kanalda gelişir, kapsüllüdür. Bölgesel lenf nodlarında metastazın varlığı prognozu etkilemez (13). Uzak metastazların varlığında bile yaşama süresi uzundur. Ancak kemik ve beyin metastazlarının varlığı mortalitede artışa neden olmaktadır (14,15). Yaş ve cinsiyet olarak uyumlu gruplarla "occult" tümör, intratiroidal tümörler (kapsül invazyonu olmayan) ve ekstratiroidal yerleşimli tümörlerde yapılan karşılaştırmalarda ekstratiroidal grupta belirgin olmak üzere bütün gruplarda normale göre yaşam süresinde kısalma saptanmıştır (16).

Papiller tümörün boyutu büyüdükçe prognoz kötüleşir. 1 cm'in altında % 0-0.4, 2-3,9 cm için % 6, 4-6,9 cm için % 16, 7 cm üstü için % 50 mortalite oranı bildirilmiştir (17). Kapsül invazyonu da önemlidir. Papiller kanserlerin % 10'u kapsüllüdür ve kapsül invazyonu olmadığı sürece tümörün büyüklüğü prognozu etkilemez (18,19). Papiller kanserler kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat fazla görülmesine karşın erkeklerde daha agresif seyirlidir ve mortalitesi yüksektir (20).

Papiller kanserin patolojik olarak değişik türleri vardır. Bunlar:

- **Papiller mikrokarsinoma:**

Çapı 1 cm veya daha küçük tümörlerdir. Uzak metastazları nadirdir. Rastlantı ile saptanır. Prognozları çok iyidir.

- **Enkapsüle varyant:**

Tümörün tümü kapsül ile çevrilidir. Nodal metastaz yapabilir. Uzak metastaz ile ölüm insidansı çok düşüktür.

- **Foliküler varyant:**

Papiller kanser folikül formasyonları ile birlikte dir. Papiller kanser gibi davranır. Yüksek lenf nodu tutulumu vardır. Metastazlarında iyi gelişmiş papil yapıları izlenir.

- **Enkapsüle foliküler varyant:**

Papiller kanserin foliküler varyantının kapsül ile çevrelenmiş tipidir. 1950 yılında Lindsay tarafından tanımlandığı için "Lindsay" in tümörü de denir. Kapsülü aşarak tümör invazyonu gösterebilir.

- **Difüz sklerozan varyant:**

Tek lob veya her iki lob etkilenebilir. Yoğun skleroz, bol psammoma cisimleri, yoğun solid odaklar ve yaygın lenfosit infiltrasyonu vardır. Hashimoto tiroiditi ile karışır.

Nodal metastazlar hemen hemen her olguda vardır. Akciğer metastazı yaygındır. Hastalısız yaşam süresi klasik papiller kanserden kısadır.

- **Oksifilik varyant:**

Papiller kanser Hürtle hücreleri ile birlikte dir.

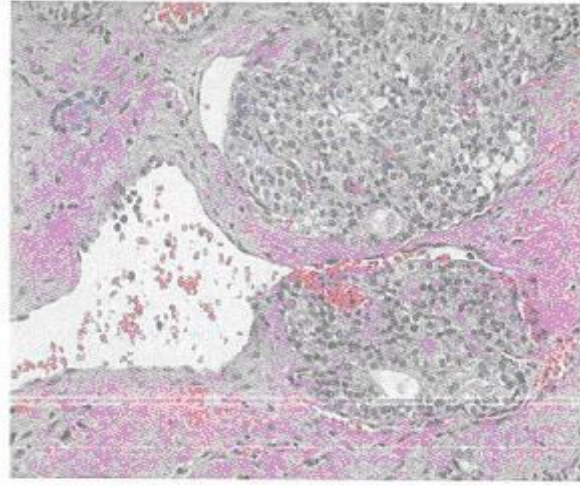
- **Tall cell ve Kolumnar varyant:**

Tall cell varyant çok agresif bir kanserdir ve daha çok yaşlılarda görülür. Genellikle tümörün boyutu büyüktür. Onkosit benzeri özellikler gösteren asidofilik granülleri olan hücreler sıra halinde dizilmiştir. Kolumnar varyantta ise stoplazma berraktır. Prognoz kötüdür.% 25'e varan mortalite oranı verilmektedir (21).

2.2.2. Foliküler Karsinoma

Tüm tiroid karsinomalarının % 10-20'si foliküler karsinomadır. Papiller karsinomadan daha kötü prognoza sahiptir. Genellikle soliter enkapsüle tiptedir ve papiller karsinomaya göre daha yaşlı hastalarda saptanır. Uzak metastazlar hematogen yolla olur (daha çok akciğer, kemik) ve mortalite oranı daha yüksektir. Lenf nodu tutulumu enderdir (% 13) (20).

Foliküler tiroid kanseri 2 farklı diferansiasyon derecesi gösterir. İyi diferansiye olan tipi genç yaşlarda görülür, prognozu papiller kansere benzer. Patolojisini benign foliküler adenomdan ayırmak zordur. Kapsüler veya mikrovasküler invazyon nedeniyle malign olarak sınıflanır. Daha az diferansiye olan foliküler kanserler ise belirgin histolojik malignensi gösterirler. Daha ileri yaşlarda görülürler. Nonpalpabl küçük bir tümör olsalar bile çok güçlü vasküler invazyon gösterirler. Kapsül invazyonu yoksa veya minimale tedavi başarılı olur. Minimal invaziv tipinde 10 yıllık yaşam süresi % 34 iken noninvaziv tipte % 97'dir (9). Ancak; uzun süreli takiplerde noninvaziv tipinde normal gruba göre yaşam süresinde kısalma saptanmıştır (16).



Şekil-5. Foliküler karsinomun mikroskopik görünümü (Kesitte vasküler invazyon görülmektedir) (10)

2.2.3. Hürtle Hücreli Kanser

Hürtle hücreli kanser foliküler kanserin alt türü olarak, nadiren de papiller kanserlerin varyantı olarak sınıflandırılır (21). Histolojik çalışmalarda foliküllerden hürtle hücrelerine geçişin olması, TSH reseptör adenilat sistemi içermeleri ve immünohistokimyasal olarak boyandığında kalsitonin negatif iken tiroglobulin pozitif olması foliküler hücrelerden orijin aldığını göstermektedir (22).

Bu kanserlerin gerek histolojik gerekse klinik özelliklerini göz önüne alarak diferansiye tiroid kanserlerinin altında ayrı bir tür olarak ele alınması gerektiğini savunanlar da vardır. Oksifilik, poligonal, hiperkromatik hücre yapılarına ek olarak yüksek onkojen ekspresyonu gösterirler (pan-ras, N-myc, transforming growth faktör-alfa ve beta, insülin-like growth faktör-1). Hürtle hücreli kanserler çok agresif seyirlidir ve prognozları çok kötüdür. Sıklıkla multifokal ve bilateralidir. Lenf nodu tutulumu % 25 oranında görülür. Tümörlerin sadece % 10'u radyoaktif iyotu tutarlar. Nüks oranı yüksektir ve 10 yıl içinde olguların % 30'u ölür. Hürtle hücreli adenomlar bile saldırgan seyirli olup malign değişime uğrayabilirler. Bu nedenle hürtle hücreli neoplazilere tanı konduğu andan itibaren radikal tedavi uygulanmalıdır (23,24).

2.2.4. Medüller Karsinoma

Nöroendokrin kökenli tümörlerdendir ve kalsitonin salgılar. Tüm tiroid karsinomlarının % 5'idir. Sporadik (% 80) veya ailesel (% 20) olabilir. Hem kan hem de lenfatik yolla metastaz yapar. Bölgesel yayılım olguların yarısında tanı sırasında vardır ve uzak metastazlardan önce oluşur. Sporadik hastalık unifokal iken familyel hastalık her iki

lobda vardır. Radyoaktif iyot tutmazlar. Medüller tiroid kanserinde RET protoonkogeninde mutasyon saptanmıştır.

2.2.5. Anaplastik Karsinoma

Tiroid kanserlerinin % 1-2'sini oluştururlar. Bunların çoğu daha önceden tanı konulmamış veya yeterli tedavi edilmemiş diferansiye tiroid karsinomalarıdır. Anaplastik kanserlerin büyük çoğunluğunda P53 geni mutasyona uğramıştır. Mikroskopik düzeyde “spindle cell ve giant cell” olmak üzere 2 tipi vardır. Genellikle lokal invazyon ve hızlı büyüme gösterirler. Erken dönemde bölgesel metastazlar gelişir. Yaşam süresi aylar ile sınırlıdır. Ortalama yaşam süresi 6 aydır. Radyoaktif iyot tutmazlar (25) (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroid kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması

1. Epitelyal Tümörler

1.1. Benign

1.1.1. Foliküler Adenom

1.1.2. Diğerleri

1.2. Malign

1.2.1. Foliküler Karsinom

Minimal invaziv (enkapsüle)

Yaygın invaziv

Oksifilik hücreli

Şeffaf hücreli varyant

1.2.2. Papiller Karsinom

Papiller mikrokarsinom

Enkapsüle varyant

Foliküler varyant

Diffüz sklerozan varyant

Oksifilik hücreli

1.2.3. Medüller Karsinom

Miks medüller-foliküler karsinom

1.2.4. Anaplastik Karsinom

1.2.5. Diğerleri

2. Nonepitelyal Tümörler

3. Malign Lenfoma

4. Çeşitli Tümörler

5. Sekonder Tümörler

6. Sınıflanamayan Tümörler

7. Tümör benzeri lezyonlar

2.3. TİROİD KANSERLERİNDE PATOFİZYOLOJİ

Papiller ve foliküler tiroid kanserlerinde normal tiroid hücrelerinin birçok biyolojik özelliği korunsa bile bazı biyokimyasal defektler oluşmaktadır. Tiroid iyot metabolizmasındaki bozukluklar tiroid neoplastik dokularındaki en çarpıcı anormalliklerdendir.

- **Tiroid Kanserlerinde İyot Metabolizması Bozuklukları**

İyodun transportu ve organifikasyonu, papiller kanserlerde ve benign adenomlarda düşüktür (26). Benign malign doku arasındaki fark TSH'ya cevapta daha çok belirgindir. Benign adenomlarda ve normal dokuda organifikasyon TSH ile eşit oranda stimüle edilebilir. Oysa malign dokuların % 75'inde iyot organifikasyonu stimüle edilemez veya çok az stimüle edilir (8).

Tiroid malign tümörlerinde aynı zamanda TSH'nın bağlanması da bozukluk vardır (27,28). TSH tiroid hücre metabolizmasının tüm aşamalarını etkilediği için, bozulmuş TSH bağlanması bazı tiroid tümörlerindeki tutulum ve organifikasyon yetersizliklerini açıklar (29,30). Öte yandan adenil siklazın TSH ile stimülasyonu düşüktür. Fakat bunun kişisel bazda ve hücre tipine bağlı olarak da farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır (31). TSH'ya neoplastik hücre cevabı için iyodun hücre transportu gereklidir, fakat bu yeterli olmayıp hücre defektleri bazı tümörlerde iyot tutulumunu ve organifikasyonunu etkileyebilir (8). Organifikasyon tek başına da etkilenebilir. Bir çalışmada tiroid kanser hücrelerinde peroksidaz enzim eksikliği olduğu gösterilmiştir (32). Bilindiği gibi tiroid peroksidaz (TPO) iyodid'i nötral iyodine (I) veya hipoyodide (IO⁻²) okside eder ve iyodun sadece bu formları organifiye olur (33).

- **İyot Tutulumunun Düzenlenmesinde ve Tiroid Kanserlerinde “Sodyum/İyot Symporter” (NIS)**

İyodun tiroid hücreleri tarafından tutulumunu sağlayan protein olan sodyum iyot simporter (NIS)'ı kodlayan genin klonlanması iyot transport mekanizmaları daha iyi belirlenmiş ve tiroid hastalıklarında bu genin rolü daha iyi anlaşılmıştır (34,35).

Asıl olarak iyot tutulumunun temel düzenleyicisi TSH ve CAMP aktivasyonu olmakla birlikte insülin, insülin-like growth faktör-1, epidermal growth faktör ve iyodun kendisi iyot tutulumunda etkili diğer faktörlerdir (36). İyot tutulumunun regülasyonunu moleküler düzeyde açıklamak NIS geninin klonlanması ile mümkün olmuştur. İnsan hücre kültürü çalışmalarında, TSH ve forskolinin NIS gen etkinliğini ve NIS proteini artışı sağladığı (up-regülasyon) saptanmıştır. TSH negatif FTRL-5 hücre kültürlerine TSH eklenmesi ile belirgin (24 saatte 6 kat) NIS mRNA artışı izlenmiştir. NIS proteininde ise artış daha yavaş olmuştur (37).

Yapılan çalışmalarda hipofizektomi ile TSH düzeyinin düşürülmesinin NIS protein varlığını azalttığı, iyottan fakir diyet veya propiltiourasil ile dolaşımdaki TSH düzeyi arttığında NIS protein varlığında artış olduğu saptanmıştır (38).

NIS proteini tirostitin bazolateral membranında bulunur ve 70-80 KDA ağırlığındadır (39,40). İnsanda NIS mRNA yüksek düzeyde bulunmasına karşın normal tiroid dokusunda NIS proteini heterojen bir dağılım gösterir. Foliküler hücrelerin yaklaşık %30 gibi çok küçük bir kısmında NIS proteini saptanabilmiştir (41-43). Graves hastalığı bulunan tiroid dokusu ve toksik adenomlarda tiroisitlerin büyük çoğunluğunda daha koyu boyanan NIS proteini saptanmıştır. Bu, NIS mRNA düzeyinin yüksekliği ile uyumludur (44,45).

Onkolojik transformasyon geçirmiş hücrelerde NIS transkripsiyonu düşüktür veya yoktur (44). Papiller tiroid kanserlerinde değişik düzeyde de olsa NIS ekspresyonu mevcuttur (45). İyot konsantre etme yeteneği kaybolmuş bazı tiroid kanserlerinde NIS mRNA varlığı saptanamamıştır (35). NIS mRNA yokluğu malign tümörler ile sınırlı değildir, sintigrafik olarak soğuk nodül izlenen benign foliküler adenomlarda da NIS mRNA düzeyi 2-700 kat düşer fakat Tg, TSH reseptör ve tiroid peroksidaz gen düzeylerinde normal tiroid dokusu ile farklılık izlenmez. Neoplastik tiroid dokularında ise NIS mRNA düzeyi ortalama 100 kat (10-1200 arası), Tg mRNA 2-300 kat, TPO mRNA 5-500 kat düşer. TSH reseptör transkriptleri ise normal düzeylerden farklı değildir. Tümörün evresi ile (stage>1) NIS ve TPO gen düzeyinin düşüklüğü arasında ilişki varken TSH reseptör ve Tg transkriptleri için böyle bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Bu bilgiler soğuk foliküler adenomlarda saptandığı gibi, NIS geninin düşük ekspresyonu tiroid hücresi transformasyonu sırasında erken dönemde anormallik gösterebilir ve kanser progresyonunun sonucu olmayabilir. Tersine Tg gen ekspresyonu kanser hücrelerine özgü olarak oluşur, sadece undiferansiye kanser dokuda yoktur. İnsanda tiroidin tümöral gelişiminde tiroide özgü genlerin değişiklik gösterme sıralaması NIS>TPO>Tg>TSH-R şeklinde olur (46).

Bu verilere göre, tiroid kanseri olan hastaya tanı ve tedavi amaçlı I-131 uygulaması öncesi yoğun TSH stimülasyonu NIS gen ekspresyonunu artırmak için gereklidir (47,48). İyot tutulumunun tamamen veya kısmen reversibl olabilmesi NIS gen ve NIS proteininin yapısal bütünlüğünü gerektirir.

- **Tiroglobulin veya salınımindaki değişiklikler**

Bazı tiroid tümörlerinde düşük tiroglobulin içeriği veya düşmüş iyodinizasyon gösterilmiştir (6,49,50). Böyle vakalarda radyoiod tutulumu düşer ve tümörde tutulan iyod, iyodid veya monoiyodotirozin şeklindedir (8). Serum tiroglobulin düzeyi artmış tiroid karsinomu olgularının bazılarında tiroid foliküllerinde tiroglobulin saptanamamıştır.

Bu tiroglobulinin folikül depolarına girmeden doğrudan seruma verildiğini düşündürmektedir.

Foliküler kanserlerde, papiller kanserlere oranla tiroglobulin düzeyi daha yüksektir. Az diferansiye veya diferansiye olmayan tümörler tiroglobulin içermezler. Bu bilgiye göre;

-Serum Tg düzeyi ile Tg'nin tümörde sentezi arasında pozitif bir ilişki vardır.

-Tg sentezi ve iyot tutulumu diferansiye tiroid kanserlerinde birbirinden bağımsız olaylardır.

-Serum Tg düzeyi Tg sentezleyen hücre sayısına ve sitolojik farklılaşma derecesine bağlıdır (8).

2.4. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ

Diferansiye tiroid karsinomu tanısı konulan her hastaya yapılacak ilk tedavi cerrahidir. Operasyonda primer ve metastatik tüm tümör odakları olabildiğince rezekte edilmelidir (50,51). Ameliyat mutlaka bu konuda uzman ve deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Ameliyat öncesi değerlendirme, ameliyatın tipi ve postoperatif takip çok önemlidir (52,53). Ameliyat öncesi değerlendirmede hastanın, ulaşabilinen tüm nodüllerinden ince iğne aspirasyonu yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığı, özellikle de lenf nodu büyümeleri, dikkatli boyun palpasyonu ve ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

Tedavi seçiminde ve hastanın takibinde tümörün evrelemesi de önemli rol oynar. Bu evrelemede operasyon öncesi bulgular, patoloji bulguları, cerrahın gözlemi, son tanı ve I-131 tüm vücut tarama önemli bilgi verir.

2.4.1. Tiroid Cerrahisi

Teorik olarak düşük riskteki hastaları seçip bunlarda sınırlı cerrahi yapmak, radyoaktif iyot vermemek ve böylece cerrahinin ve radyoaktif iyot tedavinin komplikasyonlarından kaçınmak, yüksek riskli hastaları seçip bunlara total veya totale yakın tiroidektominin arkasından radyoaktif I- 131 ablasyonu yapmak için çeşitli sınıflama metodları geliştirilmiştir (54). Bu yaklaşım teorik olarak doğrudur. Ancak çoğu vakada operasyon sırasında doğru evreleme yapılamamaktadır. Çünkü operasyon sırasında son patolojik tanı, lenf bezlerinin durumu ve I-131 tüm vücut tarama sonucu henüz bilinmemektedir. Total veya totale yakın tiroidektomi, takip sırasında rekürren hastalığın erken tanısına olanak sağlamaktadır. Lobektomi sonrası serum Tg seviyesi % 50 hastada saptanabilir düzeylerde seyretmektedir (55). Ölçülebilir düzeyde serum tiroglobulin düzeyi olan hastalarda, geriye kalan lobdaki anormallikler, ancak ultrasonografi ile değerlendirilebilir (56). Total tiroidektomi sonrası ise serum Tg seviyesi, rekürren hastalığın tespiti açısından duyarlı bir göstergedir. Ek olarak bu hastalarda iyot uptake'ı,

lobektomi yapılan hastalara oranla daha düşüktür. Yani başarılı bir I-131 ablasyonu için total veya totale yakın tiroidektomiye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca yapılan histolojik çalışmalarda papiller karsinomlu hastaların yaklaşık % 30-82'sinde diğer tiroid lobunda da mikroskobik kanser odağı saptanmıştır (57). Lobektomi sonrası diğer lobda rekürrens hastaların % 5-24'ünde tespit edilmiştir. Bu nedenlerden dolayı tiroid kanserli olgulara cerrahi olarak total veya totale yakın tiroidektomi önerilir.

2.4.2. Lenf Nodu Cerrahisi

Lenf nodu metastazı, hem tiroid tümörünün histolojik tipi hem de tümörün yaygınlığı ile ilişkilidir. Papiller karsinomu olan hastalarda, lenf nodu metastazı vakaların yaklaşık % 35-60'ında bulunmaktadır ve çocuk hastalarda bu oran daha da artmaktadır (58). Foliküler karsinomu olan hastalarda ise lenf nodu metastazı daha düşük oranda saptanmış olup, vakaların % 20'sinden daha azında izlenmiştir (59). Diferansiye tiroid karsinomu olan hastalara yapılacak olan cerrahi girişimin belirlenmesinde diğer bir yöntem de klinik evrelemedir. Modifiye boyun diseksiyonu kararı klinik evre 2-3 ve 4 olgular için önerilmektedir (60).

2.4.3. Radyoaktif I-131 Tedavisi

Radyoaktif iyot ile ablasyon tedavisi, diferansiye tiroid kanserlerinde total veya totale yakın tiroidektomiden sonra geri kalan normal tiroid dokusunun radyoaktif iyot ile ortadan kaldırılması işlemine denir. Ablasyon işleminin teorik olarak 3 yararı vardır:

- Varsa postoperatif mikroskobik tümör odaklarını yok etmek,
- Operasyondan geriye kalan normal tiroid dokusunu ortadan kaldırarak Tg ve I-131 TVT ile olguların takibine olanak sağlamak,
- Ablasyon tedavisinden 3-7 gün sonra yapılan I-131 TVT ile varsa bölgesel ve uzak metastazları saptamak.

I-131'in fiziksel yarı ömrü 8.02 gündür ve stabil bir atom olan Xenon'a (Xe) beta ve gama ışınımı yaparak bozunur. Maksimum beta enerjisi 640 keV, gama ışınının enerjisi ise 364 keV'dir.

Radyoaktif I-131 ablasyon tedavisi total veya totale yakın tiroidektomiden yaklaşık 4-6 hafta sonra uygulanır. Bu süre içerisinde hastaya tiroid hormon replasmanı verilmemelidir ve düşük iyotlu diyet önerilmelidir. Radyoaktif I-131 öncesi serum TSH seviyesi ölçülmelidir. Verilen radyoaktif iyodun tiroid ve tümör hücreleri tarafından yeterince tutulabilmesi için serum TSH düzeyinin 25-30 IU/ml'nin üzerinde olmalıdır. 4-6 haftalık süre sonunda yeterli TSH düzeyine ulaşamadığı takdirde 1-2 hafta daha beklenebilir veya rekombinant human TSH kullanılarak ablasyon tedavisi uygulanabilir.

Radyoaktif I-131 ablasyon tedavisinde hasta dozu tümörün histopatolojik tipine, tümör boyutuna, cerrahi sırasında tümörün invazyon ve metastaz yapıp yapmamasına göre 30-300 mCi (110-1110 MBq) arasında değişmektedir. Radyoaktif I-131 tedavisi cerrahi sonrası hastaların % 80-90'ında başarılı bir şekilde ablasyon sağlamaktadır (61,62). Ablasyon tedavisinden 3-7 gün sonra hastanın tüm vücut tarama görüntüleri alınarak, olası metastaz araştırması yapılır. Bu uygulama hastanın ileri takip ve tedavisinin planlanmasında önemlidir.

2.4.4. TSH Süpresyon Tedavisi:

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda yapılması gereken en önemli uygulamalardan birisi TSH süpresyon tedavisidir. TSH süpresyon tedavisi uzun zamandır diferansiye tiroid kanserli hastaların takibinde kullanılmaktadır. Çünkü sürekli TSH stimülasyonunun yavaş büyüyen ve hormon bağımlı diferansiye tiroid tümörlerinin transformasyona uğrayarak hızlı büyüyen, otonom fonksiyonlu metastaz yapan tümörlere dönüşmesine yol açtığı belirtilmiştir (63). TSH süpresyonu oluşturmak için hastalara klinik durumu da göz önüne alarak TSH düzeyi 0.1-0.4 IU/ml arasında olacak şekilde tiroid hormon replasmanı yapılmaktadır.

2.5. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA TAKİP

Tiroid kanserli bir hastaya yaklaşım tümörün histolojisi ve hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi ile başlar. Tiroid kanserlerindeki prognostik faktörler takip modalitesini belirlemede anahtar rol oynar. Tanı anındaki yaş, primer tümör boyutu ve ekstratiroidal yayılım varlığı rekürrens ve morbiditenin belirlenmesinde önemlidir. Diğer birçok endokrin tümör gibi tümörün histolojisi tek başına neoplazinin malign potansiyelini belirlemede yeterli olmayabilir. Prognoz ve tedavi planını doğrudan etkilediğinden doğru histolojik tanımlama çok önemlidir ve bu durum özellikle miks tümörlerde daha çok önem kazanır. Sıklıkla gerçek tümör tipi ve prognozu tayin etmek için daha yeni histopatolojik teknikleri kullanmak gerekir.

2.5.1. I-131 Tüm Vücut Tarama

Normal ve neoplastik tiroid dokusunun cerrahi sonrası tespitinde kullanılan başlıca yöntem olma özelliğini korumaktadır. Cerrahi ne kadar geniş yapılırsa tiroid yatağı dışındaki odakları tespit etmek o kadar kolaylaşır (64). Çok küçük olsa bile normal tiroid dokusu önemli ölçüde I-131 tutarak tiroid yatağı, çevre dokular ve boyun bölgesinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Postoperatif dönemde yapılan I-131 TVT'de hemen daima rezidü tiroid dokusunun saptanması total tiroidektomi yapılsa bile geriye çoğu zaman küçük miktarda doku kaldığını göstermektedir. Pozitif I-131 TVT testi I-131

tedavisinin yararlı olup olmayacağını göstermesi açısından önemlidir. I-131 TVT % 99-100 özgül olmasına rağmen duyarlılığı % 50-60 civarındadır.

Sintigrafik çalışmada kullanılan I-131'in düşük dozlarda olsa bile sonradan yapılacak I-131 tedavisinin etkinliğini azaltabileceği gösterilmiştir "Stunning etkisi" olarak bilinen bu durum nedeniyle ablasyon tedavisi öncesi tanısız I-131 çalışması yapıp yapılmaması konusunda görüş ayrılıkları vardır (65-68). Bazı gruplar doğrudan ablasyon dozu vererek tedavi sonrası tarama yapmayı tercih etmektedir.

I-131 TVT yapılma sıklığı ve kullanılacak doz konusunda da görüş ayrılıkları olmasına rağmen son yıllarda yönelim yüksek risk grubundaki hastalara ablasyon tedavisinden sonra 6, 18, 72. ayda ve 5. yılda tarama yapılması; düşük risk grubundaki hastalarda ise (45 yaş altı, tümör tiroid dışına çıkmamış, tümör 1cm'den küçük ve kapsüllü, vasküler, lenfatik ve uzak metastaz yapmamış) bu periyotların açılması veya Tg yüksekliği olmaksızın I-131 TVT yapılmaması yönündedir.

- **Tiroid kanserinin takibinde kullanılan diğer ajanlar**

Tc-99m MIBI/Tetrafosmin ve Talyum-201 diğer bir çok tümör tipi yanında tiroid kanserlerinin takibinde de kullanılmıştır (69,70,71). Bu ajanlar genel olarak I-131 tutmayan diferansiye tiroid kanserlerinde alternatif görüntüleme ajanları olarak değerlendirilmektedir. Bunların genel avantajı görüntüleme için replasman tedavisinin kesilmesine gerek duyulmamasıdır. Ancak I-131 ile karşılaştırıldığında özgülükleri düşüktür ve başka bir çok tümörde bu ajanların tutulumu bildirilmiştir.

Tc-99m MIBI'nin Talyum 201'e üstünlüğü makronodüler lezyonları daha iyi görüntüleyebilmesidir. Tc-99m tetrafosmin, Tc-99m MIBI gibi tümör hücrelerinin sitozolüne bağlanır. Tc-99m tetrafosmin'in katyonik ve lipofilik yapısı, tümör hücrelerinin plazma ve mitokondri membran potansiyelleri ve tümör hücrelerinin bol miktarda mitokondri içermesi, bu maddenin tümör hücreleri tarafından tutulumunda önemli bir rol oynamaktadır. Artmış kan akımı ve tümörün kapiller permeabilitesinde artış da tutulumu etkilemektedir. Tc-99m tetrafosmin'in daha yüksek tümör/geri plan aktivite oranı göstermesi ve duyarlılığının sabit olması Tc-99m MIBI'ye göre daha etkili olduğu görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur (72). Ancak bu 2 maddenin geniş seriler üzerinde karşılaştırmalı çalışmaları yapılmamıştır. Tc-99m tetrafosmin SPECT'in, yüksek Tg düzeyi gösteren ve I-131 tutmayan diferansiye tiroid kanserlerinde değerli olduğu bildirilmiştir (72).

Çalışmalar tiroid kanserleri ve metastazlarında somatostatin ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Somatostatin analogu olan Indium-111 oktretid'in duyarlılığı % 74-

85 arasındadır. In-111 oktreatid özellikle I-131 tutmayan metastazları göstermede başarılıdır. Metastatik odaklardaki yüksek In-111 oktreatid tutulumu kötü prognoz göstergesidir. Fokal enfeksiyon varlığında yanlış pozitif sonuç elde edilmesi ve 1 cm'den küçük lezyonların tespitindeki düşük duyarlılık başlıca dezavantajlarıdır (73).

2.5.2. Tiroglobulin

Foliküler epitelden salınan ana glikoprotein olan Tg tiroid hormonlarının biyosentezine katıldığı gibi tiroid dokusu varlığını belirlemede de faydalı bir belirteçtir (74). Nodüllerin malign potansiyelini belirlemede Tg ölçümleri fayda sağlamaz. Normal tiroid dokusundan da salındığı için tiroid kanserlerinde Tg ölçümü ancak, cerrahi ve takiben radyoaktif I-131 ablasyonu uygulanmış hastalarda faydalıdır.

Tg'nin dolaşımdaki yarı ömrü 3-4 gündür. Tiroidektomi sonrası Tg düzeyleri yaklaşık 6-8 hafta sonra stabilize olur ve o zaman rezidü tiroid dokusu veya kanserli tiroid volümü hakkında bilgi verebilir. Total tiroidektomiden 6 hafta sonra Tg düzeyinin 2 ng/ml'den az ölçülmesi prognozun iyi olduğunu gösterir.

Tiroid kanserlerinde nüks ve metastazlarının tespitinde Tg ölçümlerinin duyarlılığı TSH stimülasyonu ile artar. TSH stimülasyonu replasmanın 4-6 hafta kesilmesi veya rekombinant TSH enjeksiyonu ile yapılabilir (71,74). TSH stimülasyonu altında yapılan Tg ölçümlerinin 2 ng/ml'in altında bulunması genellikle rezidü tümör olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Süpresyon tedavisi altında iken Tg 3 ng/ml'den yüksek olması ise hemen daima rezidü tümör varlığını gösterir.

Tg düzeylerinin ölçümünü etkileyen diğer bir durum da anti-tiroglobulin (Anti-Tg) antikorlarıdır. Anti-Tg, Tg ölçümlerini etkileyerek yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Anti-Tg varlığı Tg ölçümünü değiştirdiğinden, Tg ölçümü ile birlikte antikor düzeylerine de bakmak gerekir. Yapılan bir çalışmada anti-Tg düzeylerinin yüksek devam etmesinin rezidü tümör varlığını veya nüksü gösterdiği öne sürülmüştür (75). Anti-Tg normal popülasyonda % 10 oranında pozitif iken diferansiye tiroid kanserli olgularda % 25'e varan pozitiflikler saptanmıştır. Anti-Tg ölçümleri total tiroidektomi yapılmış remisyonundaki hastalarda 3 yıl sonra ölçülemeyecek düzeye kadar düşer. Ancak kanser varlığında Anti-Tg düzeyleri stabil kalır veya yükselir.

Yüksek Tg düzeyleri genellikle tüm vücut tarama görüntüleri ile korelasyon gösterir (76). Yüksek Tg düzeyleri tedavi edilebilir I-131 tutulumunu yansıtmadığından I-131 TVT'nin yerini alamaz. Tg pozitif I-131 negatif hastaların nasıl tedavi ve takip edileceği tartışmalı konulardan biridir. Bizim tez konumuzda ise Tg negatif, I-131 tarama pozitif hastalar ele alınmıştır.

2.5.3. Radyolojik Yöntemler

Tiroid kanserli hastaların takibinde en çok fayda sağlayan radyolojik yöntem boyun ultrasonografisidir. Özellikle papiller karsinomlarda lokal nüks ve lenfatik tutulumun belirlenmesinde ve gerek görülürse iğne biyopsilerinde kılavuz olarak ultrasonografiden çok sık yararlanılmaktadır. Postoperatif rezidü tiroid dokusunun belirlenmesinde de ultrasonografiden yararlanılmaktadır. Seçilmiş olgularda daha az sıklıkla akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme de fayda sağlanabilir.

2.5.4. F-18 FDG PET

Son yıllarda özellikle Tg pozitif, I-131 negatif olgularda FDG PET kullanımı gündeme gelmiştir. Yukarıda sayılan diğer görüntüleme yöntemlerine göre F-18 FDG PET'in avantajı, diğer organlardaki fizyolojik birikimin testin yararlılığını daha az kısıtlamasıdır. F-18 FDG PET'in I-131 negatif olan metastatik lezyonlarda duyarlılığı %64-94 olarak rapor edilmiştir. Bunun nedeni tümör hücrelerinin diferansiyonu azaldıkça glutatyon-1 gen ekspresyonunun artması ve FDG'nin daha kolay hücre içine girmesidir. I-131 TVT ve FDG PET görüntüleme nüks ve metastazların tespitinde birbirlerini tamamlayıcı rol oynarlar. İyi diferansiye tiroid kanserli olgulardaki metastazların gösterilmesinde tek başına FDG PET'in duyarlılığı % 50 iken FDG PET ve I-131 TVT'nin birlikte kullanılması durumunda duyarlılığın % 95'e çıktığı bildirilmiştir. Tümör dokusunun iyot tutma yeteneği ile glukoz metabolizması, glukoz metabolizması ile tümör diferansiyonu arasında ters orantı gözlenmiştir. Genel olarak iyi diferansiye tiroid kanserleri I-131 ile pozitif, FDG PET ile negatif iken; az diferansiye tiroid kanserlerinde tam tersidir. FDG pozitif rekürrens tiroid kanserleri genellikle dediferansiye ve daha agresif tümörleri işaret etmektedirler (72). FDG PET pozitif vakalarda 3 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık % 60 olduğu ifade edilmekte iken bu oranın FDG negatif hastalarda % 98 olduğu belirtilmektedir (76). FDG PET normal boyutlardaki metastatik lenf nodlarının % 70'ini saptayabilmektedir. FDG PET ile metastatik lenf nodları çok küçük boyutlarda iken tespit edilmektedir. FDG PET görüntüleme sonuçları, hastaların yaklaşık % 50'sinde tedavi modalitesini değiştirebilmektedir (77,78). Zorunlu olmamakla birlikte görüntüleme sırasında TSH yüksekliğinin testin duyarlılığını artırdığı öne sürülmüşse de bu konuda veriler çelişkilidir.

2.6. RADYOAKTİF İYOT-131

İyot -131 tiroid kanserlerinde ve hipertiroidi tedavisinde kullanılan radyoaktif bir maddedir. 640 keV beta enerjisi ve 364 keV gama ışınına sahiptir. Beta ışınları tedavi

yapma imkanı sağlarken, gama ışınları görüntüleme amacıyla kullanılır. Gama ışınları tiroid kanserli hastalarda tedavi etkinliğini takip etme imkanı sağlar. Bu nedenle iyot -131 tiroid hastalıklarının tedavisinde çok değerli bir radyonükliddir. Radyoiyot sadece hedef hastalığı, yani kanserli dokuyu etkiler, yan etkileri yok denecek kadar az olup, uygulaması çok kolay ve maliyeti çok ucuzdur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (2009/065) onay alındı.

Bu çalışma diferansiye tiroid karsinomlu hastaların takibinde tiroglobulin değerleri ile radyoiyot taramanın karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmaya Mayıs 2008-Eylül 2011 tarihleri arasında Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nükleer Tıp Kliniğinde I-131 ablasyon tedavisi alan diferansiye tiroid karsinom tanısı almış toplam 483 hasta dahil edilmiştir (Ortalama yaş 47.4±14.37 yaş, 80 erkek, 403 kadın, Kadın/Erkek:5/1).

450 hastada histolojik tip papiller, 18 hastada foliküler, 12 hastada hürtle hücreli, 1 hastada anaplastik, 2 hastada miks karsinom olarak tespit edildi.

Tüm hastalara I-131 tedavisi öncesinde total ya da totale yakın tiroidektomi yapıldı.

Tüm hastalarda radyoaktif I-131 tedavisinden 30 gün önce L-Tiroksin tedavisi kesildi.14 gün iyottan fakir diyet verildi. Tedavi öncesinde hastalarda serum TSH seviyesi 30 IU/ml'den yüksek olması sağlandı.

Her hastada ablasyon tedavisi öncesi serum TSH, tiroglobulin, anti-tiroglobulin değerlerine bakıldı. TSH, Tg, Anti-Tg Meram Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Beckman marka kit kullanılarak Beckman Coulter Unicel DXI800 cihazında paramanyetik partiküllü kemilüminesans immün yöntemle ölçüldü.

Hastalara 50-250 mCi (ortalama 135 mCi) aralığında I-131 tedavisi verildi. Tedavinin 7. gününde hastalara tüm vücut taraması yapıldı. Radyoiyot tüm vücut tarama E.CAM Siemens gama kamerada yüksek enerjili paralel hole kolimatör kullanılarak 1024x512 matrikste, 15 cm/dakika hızında yapıldı. Boyun bölgesine ve şüpheli görülen alanlara ek görüntüler alındı. Tedavi sonrası tüm vücut taramalar en az 2 nükleer tıp uzmanı tarafından Tg düzeyleri bilinmeden yorumlandı. Tüm vücut taramanın yorumlanması tedavi sonrası taramada tiroid bezi yatağında izlenen radyoaktivite tutulumu rezidü tiroid dokusu, tiroid yatağı dışında boyunda izlenen aktivite servikal lenf nodu metastazı olarak değerlendirildi. Ancak tiroid bezi yatağı ve boyundaki (servikal bölge) aktivite tutulumu çoğu olguda net olarak değerlendirilemediği için her ikisi de boyun aktivitesi olarak kabul edildi.

Tg düzeyinin <2 ng/ml olması ve Anti-Tg düzeyinin <100 IU/ml olması (TSH-stimüle iken) Tg negatifliği olarak kabul edildi. Anti-Tg düzeyi ne olursa olsun Tg düzeyinin >2 ng/ml Tg pozitifliği olarak kabul edildi.

Tg'nin negatif olması ve tedavi sonrası tüm vücut taramada fonksiyone metastaz olması Tg hatalı grup şeklinde kabul edildi.

Tg'nin pozitif olması ve tedavi sonrası tüm vücut taramada fonksiyone metastaz olması Tg gerçek pozitif grup şeklinde kabul edildi.

Hastaların 16'sına Siemens Biograph HIREZ cihazında PET/BT görüntüleme yapıldı.

Hastalarda Tg ve AntiTg değerleri, radyoaktif iyot tarama görüntüleri ile PET/BT ve diğer görüntülemeler ile lezyonlar takip edildi.

4. BULGULAR

450 hastada histolojik tanı papiller karsinom, 18 hastada foliküler karsinom, 12 hastada hürtle hücreli karsinom, 1 hastada anaplastik karsinom, 2 hastada miks karsinom tespit edildi. 153 hastada tümör mikrokarsinom tipindeydi.

52 hastada TSH<30 IU/ml olduğu için bu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Toplam 431 hasta değerlendirmeye alındı. 431 hastadan 402'si papiller karsinom, 15'i foliküler karsinom, 11'i hürtle hücreli karsinom, 2'si miks hücreli karsinom ve 1'i anaplastik karsinomdu.

131 hastada tümör mikrokarsinom tipindeydi. Bu hastalardan 108'inde (% 82) tüm vücut tarama pozitif, 23'ünde (% 18) tüm vücut tarama negatifti. Tüm vücut taraması pozitif olan 108 hastadan sadece 1 tanesinde akciğer metastazı vardı. Bu hasta aynı zamanda Tg (+) hasta grubundaydı. 107 hastada ise remnant doku ya da servikal lenf nodu metastazı mevcuttu. Tüm vücut taraması negatif olan 23 hastadan 1 tanesinde ise PET/BT'de karaciğer metastazı tespit edildi.

Mikrokarsinomlu 131 hastanın 75'inde Tg (+) olarak tespit edildi ve bunların da 70'inde tüm vücut tarama (+) olarak bulundu. Tg (-) olan 56 hastadan 41'inde AntiTg de negatifti ve bunların tamamında tüm vücut tarama (-) olarak bulundu. Tg (-), AntiTg (+) olan 15 hastadan 11'inde tüm vücut tarama (+) olarak saptandı.

Mikrokarsinomlu hastalarda yaş ortalaması 48,3±13,0 olarak bulundu. Mikrokarsinomlu ve Tg (+) 1 hastada akciğer metastazı saptanırken 1 hastanında tüm vücut taraması (-) olarak izlendi. TVT(-) olan hastanın PET/BT'sinde karaciğerde metastaz saptandı. Mikrokarsinomlu hastalarda uzak metastaz bulunma oranı % 1,5 olarak tespit edildi.

Tüm vücut sintigrafisi (+) olan Tg (-) ve AntiTgAb (-) olan 107 hastanın sadece 1 tanesinde uzak metastaz olarak akciğer metastazı tespit edildi. 106 hastada remnant doku ya da servikal lenf nodu metastazı mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3. TgN ve TgP gruplarda TVT ile tespit edilen metastaz alanlarının dağılımı

Metastatik alanlar	TgP grup	TgN grup
Mediastinal lenf nodları	5 (% 18)	-
Akciğer	18 (% 64)	1
Kemik	1 (% 4)	-
Akciğer + kemik	4 (% 14)	-
Toplam	28(% 100)	1

Tüm vücut sintigrafisi ve Tg (+) olan 243 hastanın 28'inde (% 12) uzak metastaz saptandı. Bu metastazların 18'i akciğerde, 5'i mediastinal lenf nodlarında, 1'i kemikte, 4'ü ise akciğer ve kemikteydi.

Tüm vücut taraması (-), Tg (+) olan 13 hastanın 2'sinde PET/BT ile metastaz saptandı. 1 hastada metastaz karaciğerde, 1 hastada ise akciğerdeydi.

Tüm vücut taraması (+) olan, Tg (-), AntiTgAb (+) olan 23 hastanın hiçbirinde metastaz tespit edilmedi. Tüm vücut taramadaki lezyonlar boyna sınırlıydı (Tablo 4).

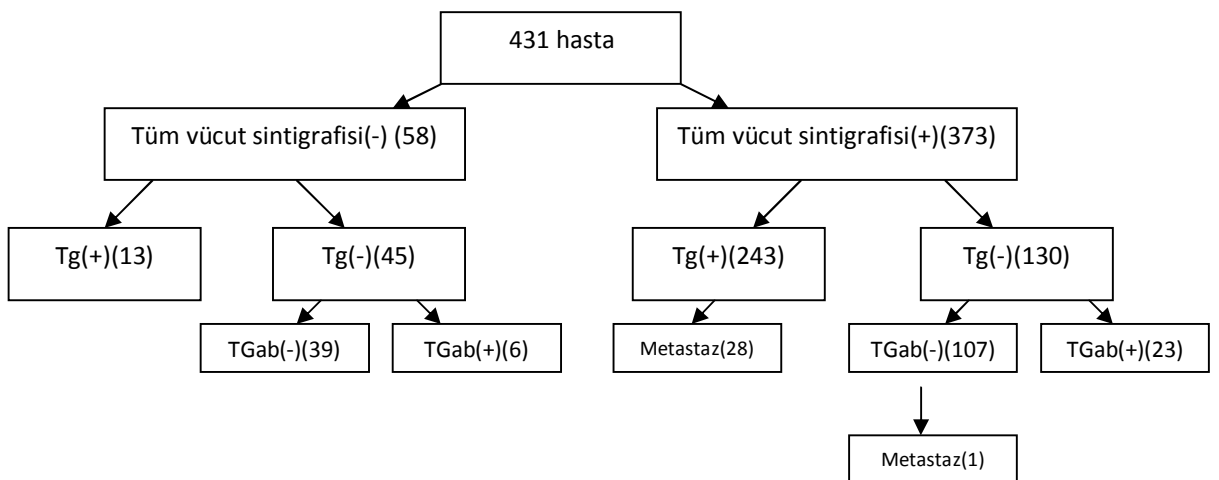
Toplam 16 hastaya PET/BT görüntüleme yapıldı. Tüm vücut tarama ve Tg (+) olan 10 hastadan 2'sinde PET/BT'de lezyon izlenmedi. 3 hastada servikal lenf nodu metastazı, 1 hastada mediastinal lenf nodu metastazı, 4 hastada ise akciğer metastazı izlendi. Tüm vücut tarama (+) Tg (-) olan 1 hastada PET/BT'de de lezyon izlenmedi. Tüm vücut taraması ve Tg (-) olan 1 hastada PET/BT'de mediastinal ve servikal lenf nodları ile akciğerde tutulum saptandı. Tg (+) olan ancak tüm vücut tarama (-) olan 2 hastada PET/BT'de lezyon izlenmedi, 1'inde karaciğer, 1'inde ise akciğer metastazı vardı.

Tüm hastaların ortalama takip süresi $10,61 \pm 7,87$ ay olarak saptandı. (2-60 ay arasında).

Tüm vücut taraması (+) olan hasta grubunda Tg (+) olan hastaların 28'inde uzak metastaz saptanırken, Tg (-) olan grupta sadece 1 hastada metastaz tespit edildi.

431 hastanın 146'sında Tg ve AntiTgAb (-) idi. Bunlardan 107'sinde tüm vücut tarama (+) idi. Bunlar içerisinde de sadece 1 hastada uzak metastaz saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Diferansiye tiroid kanserli 431 hastanın tüm vücut tarama ayrıntıları ve hastalara ait veriler



	Ad Soyad	Yaş	C	Patoloji	Mikrokarsinom	Tg	TgAb	TSH	I-131 dozu	TVT	Metastaz	Metastaz Yeri
1	AK	63	K	1	0	1	0	1	200	0	0	0
2	OA	74	E	1	0	0	1	1	100	1	0	0
3	FS	50	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
4	MA	29	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
5	ŞK	48	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
6	MAÇ	62	E	1	0	1	0	1	100	1	0	0
7	LG	62	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
8	AT	53	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
9	ÜA	52	K	1	0	0	0	1	200	0	0	0
10	ŞG	54	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
11	DŞ	55	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
12	EA	31	E	1	0	1	1	1	100	1	0	0
13	MK	59	K	1	0	0	1	1	150	0	1	1
14	SG	63	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
15	FK	47	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
16	MB	17	K	1	0	1	0	1	100	1	1	2
17	HD	48	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
18	CC	22	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
19	LT	53	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
20	HÇ	53	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
21	MG	36	E	1	0	1	0	1	200	0	1	1
22	MZ	47	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
23	HB	48	K	1	1	1	0	1	200	0	1	1
24	MG	58	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
25	ÜÜ	37	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
26	MÇ	81	E	1	0	0	0	1	200	1	1	1
27	İK	55	E	2	0	1	0	1	200	1	2	4
28	AE	14	K	1	1	1	0	1	50	1	0	0
29	AE	33	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
30	ZÖ	33	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
31	MÇ	73	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
32	SGİ	38	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
33	SM	29	E	1	0	1	0	1	200	1	1	1
34	NÖ	81	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
35	AK	58	E	1	0	0	0	1	100	1	0	0
36	EA	48	K	1	0	0	0	1	150	1	1	1
37	CT	34	E	1	1	0	1	1	100	1	0	0
38	MAG	46	K	1	1	1	0	1	150	1	1	1
39	BÇ	18	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
40	BĞ	41	K	1	0	1	0	1	200	1	0	0
41	HG	26	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
42	HA	66	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
43	CK	51	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
44	DN	61	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
45	YÖT	30	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
46	RY	53	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
47	NA	44	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1
48	MSH	56	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
49	SN	40	K	1	0	1	0	1	150	1	2	5
50	HG	53	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
51	PT	23	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
52	RK	72	K	2	0	1	0	1	150	1	2	6
53	ŞA	70	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
54	RK	46	E	1	0	0	0	1	150	1	1	1
55	AE	44	K	1	0	0	0	1	100	1	1	1
56	HÖ	66	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
57	MM	66	E	2	0	0	0	1	200	0	2	7
58	RP	72	E	1	0	1	0	1	200	1	0	0
59	RNÖ	46	E	1	0	0	0	1	100	1	0	0
60	ZY	45	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
61	ZT	47	K	4	0	1	0	1	150	1	0	0
62	NU	35	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
63	HA	53	E	1	0	1	1	1	150	1	0	0
64	HK	62	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
65	ST	32	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
66	PA	46	K	1	0	0	1	1	150	1	0	0
67	SY	35	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
68	ŞB	49	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
69	EÇ	48	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
70	ÜS	43	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
71	HB	35	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
72	EK	59	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
73	İO	57	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
74	HY	23	K	1	0	0	1	1	150	0	1	1

	Ad Soyad	Yaş	C	Patoloji	Mikrokarsinom	Tg	TgAb	TSH	I-131 dozu	TVT	Metastaz	Metastaz Yeri
75	Y U	63	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
76	N K	28	K	1	0	0	0	1	250	0	1	1
77	R Y	48	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
78	C Y	40	E	1	0	1	0	1	150	1	1	1
79	H İ	45	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
80	N H	63	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
81	A A	36	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
82	A L	63	E	1	0	0	0	1	150	1	0	0
83	İ A	46	E	1	0	1	0	1	200	1	1	1
84	H Ö	44	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
85	S B	30	K	2	0	0	0	1	100	1	0	0
86	H Ö	45	E	1	0	0	0	1	150	1	0	0
87	A S	40	K	1	0	0	1	1	150	1	0	0
88	N Ç	52	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
89	N K	59	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
90	H E	55	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
91	B Ç	50	E	1	0	1	0	1	100	1	0	0
92	S N	66	K	4	0	1	0	1	200	1	0	0
93	K U	50	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
94	M İ	20	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
95	H B	44	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
96	S S	13	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
97	R T	14	K	1	0	1	0	1	100	1	1	1
98	A K	65	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
99	Ş Y	44	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
100	N Y	51	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
101	E D	40	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
102	A A	43	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
103	S D	51	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
104	Ü Ş	46	K	1	0	0	0	1	150	1	1	1
105	H Ş	31	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
106	A İ	39	K	1	0	0	0	1	150	0	1	1
107	İ T	57	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
108	E B	22	E	1	0	1	0	1	150	1	1	1
109	S K	61	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
110	G İ	23	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
111	S K	33	K	4	0	0	0	1	150	1	0	0
112	D K	27	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
113	R A	39	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
114	H Ö	57	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
115	B O	52	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
116	F İ	38	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
117	M U	51	K	1	0	1	0	1	250	1	2	3
118	A A	56	K	1	0	0	0	1	100	0	0	0
119	A C	37	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
120	E A	53	K	2	0	0	0	1	150	1	0	0
121	S İ	61	K	1	0	1	0	1	250	1	2	3
122	A T	20	E	1	0	0	0	1	150	1	1	1
123	N İ	59	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
124	B E A	36	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
125	S D	41	K	1	0	0	0	1	200	1	1	1
126	T Ş	47	K	4	0	1	0	1	200	1	0	0
127	F Y	47	K	1	0	1	0	1	150	1	2	3
128	D A	30	K	1	0	0	0	1	150	0	1	1
129	G P	50	K	2	0	1	0	1	200	1	0	0
130	K B	50	K	4	0	0	0	1	150	1	0	0
131	H G	33	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
132	M U	48	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
133	Ç Y	65	K	1	0	1	0	1	150	1	2	2
134	D A	35	K	1	0	1	0	1	200	1	0	0
135	D D	52	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
136	V A	39	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
137	S Y	17	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
138	H D	46	K	1	0	0	0	1	200	1	1	1
139	D Ç	54	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
140	Z B	56	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
141	K D	46	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
142	Ö T	40	E	1	0	1	0	1	200	1	1	1
143	R E	60	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
144	G G	52	K	1	0	0	1	1	100	1	0	0
145	F E	63	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
146	T K	89	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
147	Ö B	36	K	1	0	0	0	1	100	1	1	1
148	H K	44	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1

	Ad Soyad	Yaş	C	Patoloji	Mikrokarsinom	Tg	TgAb	TSH	I-131 dozu	TVT	Metastaz	Metastaz Yeri
149	A Ö	30	E	1	0	0	0	1	150	1	1	1
150	A Ç	32	K	1	0	1	0	1	150	1	2	3
151	MB	42	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
152	Z A	37	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
153	R A	58	E	1	0	1	0	1	100	1	0	0
154	M T	26	E	1	0	1	0	1	200	1	2	2
155	F D	64	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
156	Ö A	30	E	1	0	0	0	1	100	1	0	0
157	Ş Ö	24	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
158	A S	28	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
159	E D	35	K	4	0	0	0	1	150	0	0	0
160	K K	41	K	1	0	0	0	1	150	1	1	1
161	Z K	57	K	1	0	0	0	1	200	1	0	0
162	N D	41	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
163	Ç I	24	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
164	A E	56	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
165	A Ç	58	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
166	A K	29	K	1	0	1	0	1	200	1	2	3
167	N Ş	46	K	1	0	1	0	1	200	1	0	0
168	F A	64	K	4	0	1	0	1	150	1	0	0
169	T S	43	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
170	Ü B	57	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
171	G A	31	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
172	Z P	64	K	1	1	1	0	1	100	1	2	3
173	Z K	31	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
174	İ Ö	65	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
175	Z İ	65	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1
176	M Ç	58	E	1	0	1	1	1	200	1	1	1
177	E Ç	45	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
178	A B	76	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1
179	H G	63	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
180	T A	42	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
181	A Ö	71	K	2	0	1	0	1	200	1	2	3
182	H B	48	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
183	A K	52	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
184	Y A	74	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
185	M S	42	K	1	0	0	1	1	150	1	0	0
186	A Ç	31	K	4	0	1	0	1	150	1	0	0
187	M Ç	62	K	1	0	0	0	1	150	1	1	1
188	A Ö	60	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
189	R F	43	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
190	Ş Y	36	K	2	0	1	0	1	150	1	0	0
191	H T	58	K	5	0	1	0	1	200	1	2	3
192	S K	32	K	1	0	0	1	1	100	1	0	0
193	Ş D	74	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
194	F B	47	K	1	0	0	1	1	100	1	0	0
195	B E	14	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
196	T K	57	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
197	F T	52	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
198	Y L	29	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
199	S Ş	32	K	1	0	0	1	1	100	1	0	0
200	A K	27	K	2	0	1	0	1	100	1	0	0
201	D Y	46	K	3	0	1	0	1	100	1	0	0
202	C Ö	52	E	1	0	1	0	1	200	1	2	3
203	K K	63	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
204	H Ç	51	K	1	0	0	0	1	200	1	1	1
205	Ş Ç	28	K	1	0	1	0	1	200	0	1	1
206	N K	35	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
207	A B	52	K	2	0	0	1	1	150	1	0	0
208	A K	41	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
209	G G	59	K	1	0	1	0	1	250	0	2	3
210	F U	26	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
211	P U	31	K	2	0	0	0	1	200	1	0	0
212	E D	36	K	1	0	0	0	1	100	0	0	0
213	D S	74	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
214	T G	36	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
215	M S	57	E	1	0	1	0	1	200	1	1	1
216	İ D	46	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
217	M Y	47	E	1	0	0	0	1	200	1	1	1
218	N K	46	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
219	M K	38	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
220	F K	69	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
221	S Ç	52	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
222	S S	24	K	1	0	1	0	1	100	0	0	0

	Ad Soyad	Yaş	C	Patoloji	Mikrokarsinom	Tg	TgAb	TSH	I-131 dozu	TVT	Metastaz	Metastaz Yeri
223	E K	71	K	1	0	1	0	1	200	1	2	3
224	S Ç	34	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
225	H T	44	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
226	H G	66	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
227	F G	42	K	2	0	1	0	1	150	1	0	0
228	E D	67	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
229	S B	48	E	1	0	0	0	1	200	1	1	1
230	M T	44	K	1	1	0	0	1	150	0	0	0
231	H H T	68	E	1	0	1	0	1	250	0	0	0
232	Ş B	63	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
233	S T	75	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
234	N O	62	K	2	0	0	0	1	150	0	0	0
235	A T	63	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
236	H A	45	K	1	0	0	0	1	200	1	1	1
237	S K	47	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
238	B İ	59	K	1	0	1	0	1	200	1	0	0
239	D Ş	19	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
240	M S	53	K	1	0	0	0	1	150	0	1	1
241	U A	59	K	1	0	1	0	1	200	1	0	0
242	K K	30	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
243	Z Ö	24	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1
244	B C	27	K	4	0	0	0	1	150	1	0	0
245	S Y	58	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
246	C D	38	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
247	Z B	27	K	1	0	0	0	1	100	0	0	0
248	H K	39	K	1	0	1	0	1	150	1	2	2
249	H B	31	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
250	K T	23	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
251	M K	77	K	1	0	0	0	1	200	1	1	1
252	Ş Y	45	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
253	H T	46	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
254	R A	34	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
255	A A	30	K	1	0	0	0	1	150	0	0	0
256	U A	48	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
257	R Ö	62	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
258	Ş E	69	E	1	0	0	0	1	150	1	1	2
259	H A	56	E	1	0	0	0	1	150	1	1	1
260	N A	71	K	1	0	1	0	1	100	1	2	3
261	M E	32	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
262	B K	84	E	4	0	1	1	1	100	1	2	3
263	S Ö	44	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
264	E U	29	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
265	Y Ö	29	K	1	0	1	1	1	150	1	1	1
266	A B	57	K	1	0	1	1	1	100	1	0	0
267	M O	28	E	1	0	1	0	1	150	1	1	1
268	E B	40	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
269	H K	78	K	2	0	1	0	1	150	1	2	5
270	H K	46	K	1	0	0	0	1	150	1	2	3
271	H R B	27	E	1	0	1	0	1	100	1	1	1
272	F Ç	47	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
273	F U	49	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
274	Ş Ç	38	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
275	R H	58	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
276	M K	74	E	1	0	1	1	1	100	1	2	5
277	C D	72	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
278	M G	23	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
279	N Y	46	K	2	0	1	0	1	150	1	0	0
280	M K	68	K	3	0	1	0	1	150	1	2	3
281	M D	51	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
282	S T	49	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
283	B E	30	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
284	G K	34	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
285	M A	34	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
286	Ş K	72	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
287	Ş Ş	26	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
288	A K	30	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
289	A S	35	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
290	E T	49	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
291	M D	34	K	1	0	0	1	1	150	1	0	0
292	Ü Ç	45	K	1	0	1	0	1	200	1	2	2
293	Ü Ü	46	K	1	0	0	0	1	100	0	0	0
294	H N B	48	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
295	Z S	47	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
296	Z Y	31	E	1	0	0	1	1	100	1	0	0

	Ad Soyad	Yaş	C	Patoloji	Mikrokarsinom	Tg	TgAb	TSH	I-131 dozu	TVT	Metastaz	Metastaz Yeri
297	HÖ	38	K	1	0	1	0	1	150	0	0	0
298	İK	62	E	1	0	1	1	1	150	1	1	1
299	AU	35	K	1	0	1	0	1	150	1	2	3
300	ZK	47	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
301	EÇ	48	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
302	AI	42	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
303	HC	38	K	4	0	1	0	1	100	1	0	0
304	SU	34	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
305	AK	55	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
306	GÇ	46	E	1	0	1	0	1	100	1	0	0
307	ŞD	52	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
308	GÇ	59	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
309	ÜS	41	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
310	MŞ	47	K	1	0	1	0	1	150	1	2	2
311	AK	33	K	1	0	1	0	1	150	1	1	1
312	MRA	50	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
313	DG	52	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
314	HÖ	43	E	1	0	1	0	1	150	1	0	0
315	VÜ	65	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
316	FK	49	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0
317	AB	35	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
318	SE	65	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
319	AB	24	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
320	NK	42	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1
321	SK	24	K	1	0	0	0	1	150	1	0	0
322	EK	56	K	1	0	1	0	1	200	1	1	1
323	MA	13	E	1	0	1	0	1	75	1	2	3
324	HE	57	E	1	0	1	0	1	200	1	2	3
325	EG	56	E	1	0	0	0	1	150	1	0	0
326	HA	20	K	1	0	1	0	1	100	1	0	0
327	AU	33	K	1	0	0	1	1	150	1	0	0
328	AŞ	61	K	1	0	0	0	1	150	0	1	1
329	MB	23	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
330	BK	20	K	1	0	1	1	1	200	1	2	3
331	HY	37	K	1	0	1	1	1	150	1	0	0
332	TÇ	35	E	1	0	1	0	1	200	1	2	3
333	BP	61	E	1	0	1	0	1	100	1	0	0
334	AÇ	41	K	1	1	1	0	1	150	0	2	8
335	MD	31	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
336	İG	81	E	1	1	1	0	1	150	1	0	0
337	ÜY	25	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
338	NÇ	47	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
339	ŞÇ	49	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
340	NO	42	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
341	NA	69	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
342	DK	67	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
343	FÖ	49	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
344	YA	47	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
345	ÇK	29	K	1	1	0	1	1	100	0	0	0
346	HA	54	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
347	EE	44	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
348	İK	43	E	1	1	0	0	1	150	1	1	1
349	DU	27	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
350	İD	28	E	1	1	0	1	1	200	1	1	1
351	NT	40	K	1	1	1	1	1	100	1	0	0
352	UB	67	K	1	0	1	0	1	150	1	0	0
353	AÖ	43	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
354	MB	58	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
355	Hİ	30	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
356	AS	58	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
357	AT	43	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
358	SA	46	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
359	RY	53	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
360	ÜD	59	K	1	1	0	1	1	150	0	1	1
361	HA	62	K	1	1	0	0	1	200	1	0	0
362	SS	58	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
363	EK	56	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
364	ŞT	30	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
365	MO	44	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
366	HK	45	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
367	HS	56	E	1	1	1	0	1	150	1	1	1
368	HF	51	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
369	EG	36	K	1	1	1	0	1	150	1	1	1
370	NÇ	46	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0

	Ad Soyad	Yaş	C	Patoloji	Mikrokarsinom	Tg	TgAb	TSH	I-131 dozu	TVT	Metastaz	Metastaz Yeri
371	F U	64	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
372	S Ç	52	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
373	R P	48	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
374	L Ö	44	E	1	1	1	0	1	150	1	0	0
375	Ş S	46	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
376	C S	33	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
377	N B	53	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
378	Z K	65	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
379	A K	74	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
380	K E	38	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
381	M A	35	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
382	F D	34	K	1	1	0	0	1	150	0	0	0
383	K B	43	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
384	Z K	69	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
385	K B	72	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
386	F Ö	57	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
387	Z E	72	K	1	1	0	0	1	150	0	0	0
388	E Ş	57	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
389	D U	55	K	1	1	1	0	1	100	0	0	0
390	M Ü	54	K	1	1	1	1	1	100	1	0	0
391	S E	66	K	1	1	1	0	1	150	1	1	1
392	H V	50	K	1	1	0	1	1	150	0	0	0
393	Ş D	63	K	1	1	0	0	1	150	0	0	0
394	M D	57	K	1	1	1	0	1	150	1	1	1
395	H S	60	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
396	K Ç	61	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
397	A K	51	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
398	Y Ö	34	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
399	F Ö	64	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
400	H T	52	K	1	1	1	0	1	100	1	1	1
401	M T	31	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
402	F H	35	K	1	1	0	1	1	100	0	0	0
403	K T	48	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
404	A Ö	56	K	1	1	1	1	1	100	1	0	0
405	S M S	52	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
406	K D	53	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
407	A I	40	K	1	1	0	0	1	100	1	0	0
408	Y D	35	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
409	F Ş O	53	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
410	S A	51	K	1	1	0	1	1	150	1	0	0
411	A E	45	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
412	H B	62	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
413	H S	56	E	1	1	1	0	1	150	1	0	0
414	D A B	52	E	1	1	1	0	1	150	1	0	0
415	M B	69	E	1	1	0	0	1	100	1	0	0
416	N S	35	K	1	1	0	0	1	100	0	0	0
417	H E	72	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
418	B Y	28	K	1	1	0	1	1	150	1	0	0
419	A C	69	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
420	F B	59	K	1	1	0	0	1	150	0	0	0
421	F A	48	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
422	S Y	52	K	1	1	1	0	1	150	1	0	0
423	R Ç	56	K	1	1	0	1	1	100	1	0	0
424	G K	33	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
425	S Ç	37	K	1	1	1	0	1	200	0	1	1
426	F F	51	K	1	1	0	0	1	150	1	0	0
427	M S	40	K	1	1	1	1	1	100	1	0	0
428	K T	53	E	1	1	1	0	1	100	1	0	0
429	N K	45	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
430	N D	20	K	1	1	1	0	1	100	1	0	0
431	A G	38	K	1	0	0	0	1	100	1	0	0



Resim-1. 73 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada boyunda I-131 tutulumu izlenmektedir. TSH:73 IU/ml, Tg: 0,81 ng/ml, TgAb:<0,9 IU/ml



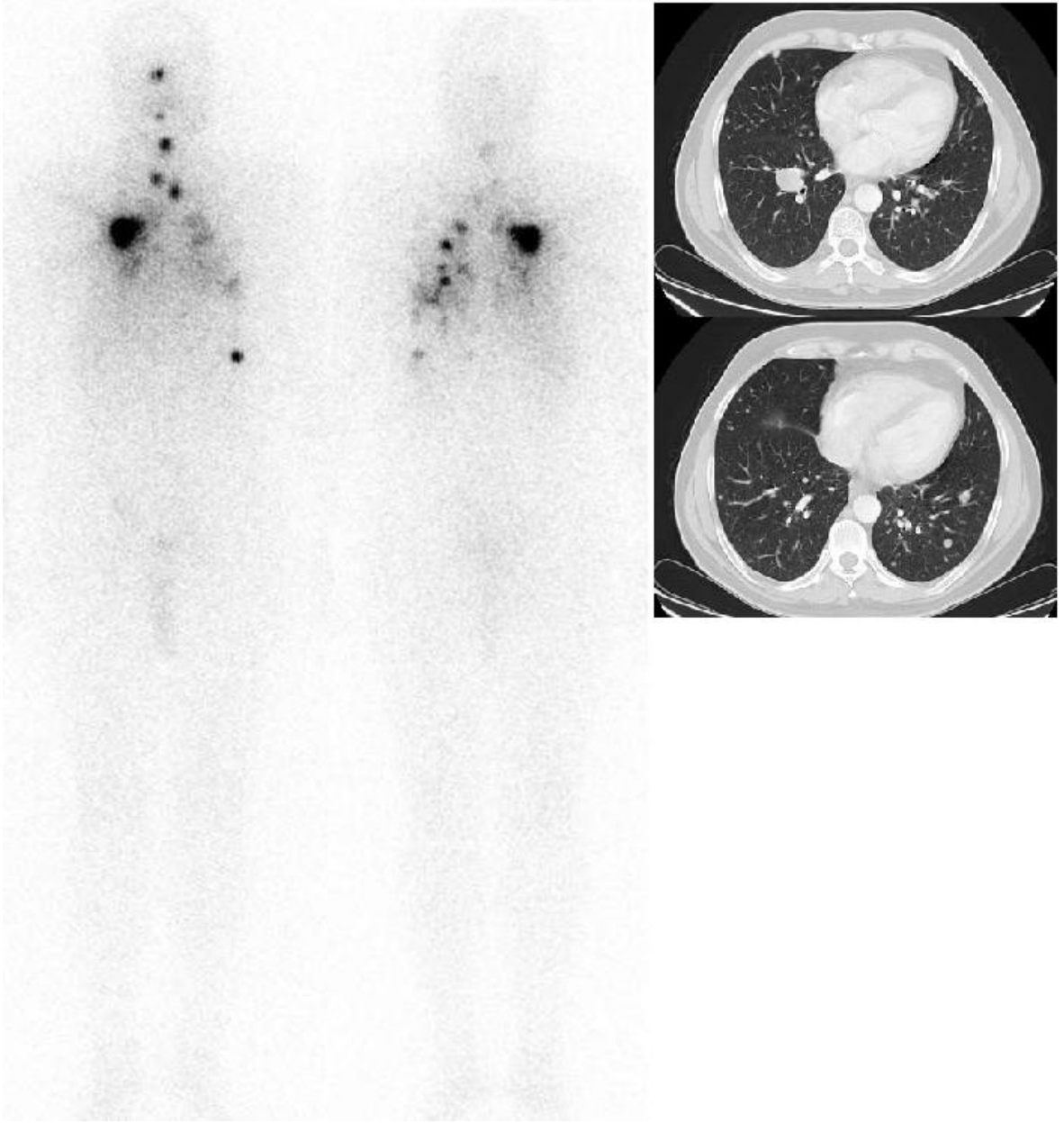
Resim-2. 46 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada boyunda I-131 tutulumu izlenmektedir. TSH:33 IU/ml, Tg: 8,26 ng/ml, TgAb: 24,8 IU/ml



Resim-3. 56 yaşında tiroid papiller ca tanılı kadın hasta. 100 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada patolojik I-131 tutulumu izlenmedi. TSH: 45 IU/ml, Tg: 67 ng/ml, TgAb: <10 IU/ml



Resim-4. 63 yaşında tiroid foliküler ca tanılı kadın hasta. 150 mCi I-131 tedavisi sonrası 7. gün yapılan tüm vücut taramada patolojik I-131 tutulumu izlenmedi. TSH: 35 IU/ml, Tg:<0,1 ng/ml, TgAb: 14,2 IU/ml



Resim-5. 58 yaşında tiroid papiller ca (intermediate grade) tanılı erkek hasta. 200 mCi I-131 tedavisi sonrası boyunda, mediastende, her iki hemitoraksta patolojik artmış I-131 tutulumları izlenmektedir. Hastanın toraks BT'sinde her iki akciğerde çok sayıda nodüler lezyon izlenmektedir. TSH: 38 IU/ml, Tg:>300 ng/ml, TgAb:<20 IU/ml

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Diferansiye tiroid kanserli hastaların çoğu cerrahi tedavi ve I-131 tedavisi sonrasında mükemmel prognoz gösterirler. Amerikan Ulusal Kanser Veri Tabanının 50.000 hastadaki sonuçlarına göre 10 yıllık survi % 76-93 arasındadır (79). Diferansiye tiroid kanserli hastalarda rutin takipte I-131 TVT ve Tg ölçümleri, boyun ultrasonografisi ile bazı özel durumlarda (Tg pozitif, radyoiyot tarama negatif hastalarda) PET/BT kullanılmaktadır.

Bu çalışmada diferansiye tiroid kanserli hastaların takibinde Tg değerleri ile radyoiyot taramanın karşılaştırılması yapılmıştır.

Bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen 431 hastanın 107'sinde (% 24) radyoiyot taramada remnant tiroid dokusu veya metastaz olmasına rağmen serum Tg seviyesi gerçek negatif olarak (Tg<2 ng/ml ve TgAb<100 U/ml) tespit edilmiştir. Park ve arkadaşlarının 824 hasta grubunda yaptığı bir çalışmada da buna yakın bir sonuç (% 28,9) elde edilmiştir (80).

Giovanella ve arkadaşlarının 298 hasta grubunda yaptığı çalışmada % 16 hastada Tg negatif grupta radyoiyot taramada uzak metastaz veya remnant doku tespit edilmiştir (81).

Çalışmamızda gerçek Tg negatif, radyoiyot tarama pozitif 107 hastanın sadece 1 tanesinde (% 0,9) uzak metastaz tespit edildi. Park ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran(% 6,3) olarak bulunmuştur (80). Ancak Park ve arkadaşlarının çalışmasında servikal lenf nodu metastazı olan hastalar da uzak metastaz olarak değerlendirilmiştir.

Tg pozitif ve radyoiyot tarama pozitif 243 hastanın 28'inde (% 12) uzak metastaz tespit edilmiştir. Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran (% 39) olarak tespit edilmiştir (80). Park'ın çalışmasındaki bu orana servikal lenf nodu metastazları da dahildir. Aynı çalışmada Tg negatif, radyoiyot tarama pozitif hastalar ile Tg pozitif, radyoiyot tarama pozitif hastalar arasında uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (80).

Bizim çalışmamızda da radyoiyot tarama pozitif, Tg negatif hastalar ile radyoiyot tarama pozitif, Tg pozitif hasta grupları arasında uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Çalışmamızda 431 hastanın 373'ünde (% 87) tüm vücut taramanın pozitif olarak bulunması ile hastaların büyük bir bölümünde tüm vücut tarama fayda sağlamıştır. Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 824 hastanın 752'sinde (% 91) tüm vücut tarama pozitif olarak saptanmıştır (80).

58 (% 13) hastada tüm vücut tarama negatif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan 13'ünde (% 19) Tg pozitif. 39 hastada (% 69) ise Tg gerçek negatif iken tüm vücut tarama da negatif olarak değerlendirilmiştir. Toplamda % 3 hastada Tg (+) iken tüm vücut tarama negatif, % 9 hastada ise Tg gerçek (-) iken tüm vücut tarama negatif olarak değerlendirilmiştir.

Serum Tg düzeyi, Tg sentezleyen hücre sayısına ve sitolojik farklılaşma derecesine bağlıdır (8). Tg sentezi ve iyot tutulumu diferansiye tiroid kanserlerinde birbirinden bağımsız olaylardır (8). Onkolojik transformasyon geçirmiş hücrelerde NIS transkripsiyonu düşüktür veya yoktur (44). Papiller tiroid kanserlerinde değişik düzeyde de olsa NIS ekspresyonu mevcuttur (45). İyot konsantre etme yeteneği kaybolmuş bazı tiroid kanserlerinde NIS mRNA varlığı saptanamamıştır (35). Bazı tiroid tümörlerinde düşük tiroglobulin içeriği veya düşmüş iyodinizasyon gösterilmiştir (6,49,50). Böyle vakalarda radyoiyot tutulumu düşer ve tümörde tutulan iyod, iyodid veya monoiyodotirozin şeklindedir (8). Serum tiroglobulin düzeyi artmış tiroid karsinomu olgularının bazılarında tiroid foliküllerinde tiroglobulin saptanamamıştır. Bu tiroglobulinin folikül depolarına girmeden doğrudan seruma verildiğini düşündürmektedir.

Serum Tg düzeyinin 1000 ng/ml'den yüksek olduğu olması yöntem sırasında yakalama antikörünün bağlama kapasitesini aşarak yanlışlıkla düşük Tg ölçümüne neden olabilir (hook etki) (80).

TgAb varlığı ve immünolojik olarak inaktif Tg varlığı diğer olası yanlış negatif Tg nedenleri arasında sayılabilir. (80)

Tüm vücut tarama (+) ve Tg (+) olan 243 hastanın 28'inde uzak metastaz saptanmıştır. Geri kalan hastalarda boyunda remnant tiroid dokusu veya servikal lenf nodu metastazı ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumu mevcuttur. Yani 215 hastada boyunda aktivite tutulumu izlenmiştir. Bu durum Tg pozitifliğini izah eder. Bunun yanında, Tg (-) ve TgAb (-) ve TVT (+) olan 107 hastanın sadece 1 tanesinde uzak metastaz bulunması, geri kalan 106 hastada boyun bölgesinde radyoiyot tutulumunun bulunması; Tg ölçümünün remnant doku ya da servikal lenf nodu metastazını ortaya koymada yetersizliğini göstermektedir. Tg (-), TgAb (+) ve TVT (+) olan 23 hastada da aynı durum söz konusudur. Tüm vücut taramanın gerek boyundaki remnant doku ve servikal lenf nodlarını gerekse uzak metastazları gösterme açısından ne kadar değerli bir yöntem olduğu ortaya çıkmaktadır.

Tüm vücut tarama (-) olan 58 hastanın 13'ünde Tg (+)'liğinin ortaya çıkmış olması da çalışmanın önemli sonuçlarından biridir. Bu rakam toplam hasta sayısının % 3'üne

tekabül etmektedir. Buradan çıkaracağımız sonuç, tüm vücut tarama ile Tg sonuçlarının mutlaka birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğudur.

Mikrokarsinomlu hastalarda uzak metastaz oranı % 1,5 olarak saptandı. Bu, oldukça düşük bir orandır. 131 hastanın sadece 2'sine tekabül etmektedir. Tg (+) olan bu 2 hastadan 1'indeki metastaz TVT ile saptanmış olup, diğerinde TVT (-) gelmiş, metastaz PET/BT'de izlenmiştir.

Çalışmamızda 16 hastaya ise PET/BT görüntüleme yapılmıştır. Bu hastalardan radyoiyot tarama ile metastaz saptanan 11 hastanın 8'inde PET/BT görüntülemeye metastazlar tespit edilmiştir. Emer ve arkadaşlarının yaptığı 36 hastadan oluşan çalışmada ise PET/BT ile lokal ve/veya metastaz saptanan 13 hastanın 4 tanesinde radyoiyot tarama ile lokal ve/veya metastaz tespit etmişlerdir. (2).

Radyoiyot taramada remnant ve metastaz tespit edilemeyen 5 hastanın 3'ünde PET/BT'de metastatik lezyonlar saptanmıştır.

Emer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise radyoiyot tarama negatif olan 29 hastanın 8 tanesinde FDG PET/BT ile bölgesel veya uzak metastazlar tespit edilmiş ve FDG PET/BT duyarlılığı % 54,5 olarak bulunmuş ve 12 hastada FDG PET/BT negatif değerlendirilmiş ve bu hastalarda FDG PET/BT gerçek negatif olarak bulunmuştur. 1 hastada FDG PET/BT yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir (2).

Çalışmamızda çok az sayıda hasta grubuna F-18 PET/BT yapılmıştır. Birçok tümör tipinde etkinliği ortaya konmuş olan FDG PET görüntüleme ilk kez tiroid kanserlerinde Joenseuu ve Sisson tarafından bildirilmesini takiben giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (82,83). Prospektif çalışmalarda FDG PET ile I-131 TVT birlikte yapıldığında duyarlılığın % 95'lere kadar çıktığı bildirilmektedir (84). Çoğu olguda metastazların I-131 akümülyasyonu ile FDG akümülyasyonu arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Fonksiyone, yani diferansiye tümör metastazlarında I-131 akümülyasyonunu korunduğu ve bu metastazların düşük FDG akümülyasyonu gösterdikleri; buna karşın de-diferansiye olan ve I-131 akümülyasyon özelliklerini yitiren metastazların daha yüksek metabolik aktivite göstererek FDG ile görüntülenebildiği öne sürülmüştür (85). Son yıllarda yapılan çalışmaların tümünde FDG PET'in diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde faydalı olduğu konusunda görüş birliği vardır. Çalışmaların çoğunda FDG PET'in Tg pozitif, I-131 negatif olguların takibine katkı sağladığı bildirilmektedir (86,87).

Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda bakılan Tg düzeyleri remnant doku ya da metastazları tespit etmede önemli bir role sahip olmasına karşın lezyonların yerinin

gösterilmesinde tüm vücut tarama önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında remnant doku ya da metastaz bulunmasına rağmen bazı hastalarda Tg değerlerinin (-) olduğu da görülmüştür. Bundan dolayı diferansiye tiroid kanserli hastalarda Tg ile takibin yanında TVT'nın da yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Tiroid kanserleri tüm endokrinolojik kanserlerin yaklaşık % 90'ını oluşturur. Kansere bağlı ölümlerin % 0,4'ünden sorumludur. Otopsi serilerinde prevalansı % 5-7 oranında görülmektedir. Kadınlarda 1.5-3 kat daha fazla oranda görülür. Diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık % 90-95'ini oluşturur.

Total tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisine mükemmel yanıt alınmasına karşın I-131 tutmayan tümör tiplerinde radyoterapi ve kemoterapi gibi alternatif tedavi yöntemleri de etkisiz kalmaktadır.

Diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde I-131 tüm vücut tarama, serum Tg, TgAb ölçümü, boyun ultrasonografisi, diğer radyolojik yöntemler ile bazı özel durumlarda F-18 FDG PET/BT'den yararlanılır.

Bu çalışma diferansiye tiroid kanserli hastalarda serum Tg değerleri ile I-131 tüm vücut taramanın karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışma retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde I-131 tedavisi alan diferansiye tiroid karsinomlu 483 hastadan, TSH>30 IU/ml olan 431 hasta dahil edilmiştir.

Tüm vücut taraması (+) olan 373 hastanın 243'ünde Tg (+) olarak ölçüldü ve bunların da 28'inde uzak metastaz tespit edildi. Tg ve TgAb (-) olan 107 hastadan sadece 1'inde uzak metastaz saptandı. Tüm vücut taraması (-) olan 58 hastanın 13'ünde Tg (+) olarak değerlendirildi. Bu 13 hastanın 2'sinde PET/BT'de uzak metastaz izlendi.

Mikrokarsinomlu 131 hastanın 75'inde Tg (+) olarak bulundu. Mikrokarsinomlu ve Tg (+) olan 1 hastada akciğer metastazı tespit edildi. 1 hastada da TVT (-) iken, PET/BT'de karaciğer metastazı saptandı.

16 hastaya PET/BT yapılmış olup, PET/BT'nin ek lezyon göstermedeki katkısı da ortaya konmuştur.

Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda bakılan Tg düzeyleri remnant doku ya da metastazları tespit etmede önemli bir role sahip olmasına karşın lezyonların yerinin gösterilmesinde tüm vücut tarama önemli bir yere sahiptir. Bunun yanında remnant doku ya da metastaz bulunmasına rağmen bazı hastalarda Tg değerlerinin (-) olduğu da görülmektedir. Bundan dolayı diferansiye tiroid kanserli hastalarda Tg ile takibin yanında TVT'nin da yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. ABSTRACT

Thyroid cancers comprise approximately 90 % of all endocrinological cancers. It is responsible for 0.4 % of the mortalities resulted from cancer. On the autopsic data, it is seen that the prevalence is in the rate of 5 – 7%. Thyroid cancer is seen in the rate of 1.5 – 2 times more in the females. Differentiated thyroid carcinoma comprises about 90- 95 % of all thyroid carcinomas.

Although a perfect response was taken to the treatment of total thyroidectomy and I-131 ablation, in the types of tumor failing with I -131, alternative treatment methods such as radiotherapy and chemotherapy also becomes ineffective.

In the following of differentiated thyroid cancers, full body scanning via I – 131, measurement of serum Tg, TgAb, neck ultrasonography, the other radiologic methods as well as F-18 FDG PET/BT, in some particular case, were utilized.

This study was carried out to compare serum Tg values with full body scanning via I -131 in the patients with differentiated thyroid cancer. The study was retrospectively carried out.

Of 483 patients undergoing the treatment of I – 131 in nuclear medicine clinic of Meram Medical Faculty, Konya University, 431 patients undergoing TSH>30 IU/ml were included in the study.

On 243 of 373 patients, whose full body scanning becomes (+), Tg was measured as (+) and 28 of these were identified distant metastasis. Of 107 patients having Tg and TgAb (-), on only one patient, distant metastasis was identified. On 13 of 58 patents, whose full body scanning is (-), Tg was assessed as (+). On 2 of these 13 patients, distant metastasis was monitored in PET/BT.

On 75 of 131 patients with microcarcinoma, Tg was found as (+). On one patient having microcarcinoma and Tg(+), pulmonary metastasis was identified. While TVT was (-) on one patient, hepatic metastasis was identified in PET/BT.

PET/BT was administrated to 16 patients, the success of PET/BT in exhibiting additional lesion was also suggested.

In the patients with differentiated thyroid cancer, although Tg levels examined have an important role in identifying remnant tissue or metastasis, full body scanning has an important place in indicating the place of lesions. Besides this, despite that remnant tissue and metastasis are present, it is seen that the values of Tg is (-) in some patients. Therefore, we consider that in the patients with differentiated thyroid, besides following via Tg, it is also necessary to administrate TVT.

8. KAYNAKLAR

1. Değerli Ü, Bozfakiroğlu Y. Genel Cerrahi. 2002 s.199-200
2. Emer M.Ö. İyi diferansiye tiroid karsinomalı hastalarda 2-(18F)-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose pozitron emisyon tomografi görüntülemenin yeri (Uzmanlık Tezi). GATA 2005; s:6-9
3. Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Tıbbi Fizyoloji Guyton&Hall. 2006 s.932
4. Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the Thyroid A Fundamental and Clinical Textbook, eight edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia; 2000 875-930
5. Klein M, Aubert V, Weryha G, Leclere J. Classification and epidemiology of thyroid tumors. Rev Prat ; 1996 46:2288-2295
6. Mellempgaard A, From G, Jorgensen T, Johansen C, Olsen JH, Perrild H. Cancer risk in individuals with benign thyroid disorders. Thyroid; 1998 8:751-754
7. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer database report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S; 1985-1995 Cancer 1998 83:2638-2648
8. Harbert JC. Radioiodine Therapy of differentiated thyroid carcinoma: Harbert JC, Eckelman W C, Neumann R D(eds.): Nuclear Medicine: Diagnostic and therapy, 5th ed. Thieme Medical Publishers, Newyork, 1996, pp 945-1019
9. Lupoli G, Vitale G, Caroglia M, et al.Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. Lancet 1999; 353:637-9
10. Demirel AA, Diferansiye tiroid kanserlerinde tiroglobulin-antitiroglobulin ile iyot - 131 tüm vücut ve Tc 99m sestamibi sintigrafilerinin karşılaştırılması,sestamibinin değeri. 2002 S.9 (uzmanlık tezi)
11. Woolner LB. Thyroid carcinoma: Pathologic classification with data on prognosis. Semin Nucl Med 1971;1:481-502
12. Mazzaferi EL, Young RL. Papillary throid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact therapy in 576 patients. Am J Med 1981;70:511-8
13. McNicoll MP, Hawkins DB, England K, et all. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst.Otolaryngol Head Neck Surg 1988;99:50-4
14. Nemeč J, Pohunkova D, Zamrazil Y, et al.Pulmoner metastazis of thyroid carcinoma,Czech Med 1979;2:78-83
15. Nemeč J, Zamrazil V, Pohunkova D, et al. Mode spread of thyroid cancer oncology 1979; 36:232-5
16. Beierwaltes WH. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. Semin Nucl Med. 1978;8:79-94
17. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. Endocrinol Metab Clin North Am 1990;19:545-76
18. Bocker W, Schnoder S, Dralle H. Minimal thyroid neoplasia resent results cancer. World Journeal of Surgery 1988;106:131-8
19. Evans HL. Encapsulated papillary neoplasms of the thyroid. A study of 14 cases followed for a minimum of 10 years.Am J Surg Pathol 1987; 11:592-7

20. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, et al. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and servical. patterns in differantiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976; 184:541-53
21. Atay-Rosenthal S. Controversies on treatment of well-differantiated thyroid carcinoma and factors influencing prognosis. Freeman LM(ed) *Nuclear Medicine Annual*, Lippincott W&W, philadelphia 1999, 303-34
22. Clark OH, Gerend PL. Thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in Hurtle cell neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:773-8
23. Caplan RH, Abellera RM, Kiskan WA. Hurtle cell neoplasm of the thyroid gland: reassessment of functional capacity *Thyroid* 1994;4:243-8
24. Kebebew E, Clark OH. Differantiated thyroid cancer. Complete rational approach. *World. J Surg* 2000;24:942-51
25. Rosai J. Thyroid gland. In: Rosai J. *Ackermans surgical pathology* 8th ed. Mosby, New York, 1996, pp 493-567
26. Field JB, Larsen PR, Yamashita K et al. Demostration of iodide transport defect but normal iodide organification in nonfunctioning nodules of human thyroid glands. *J Clin Invest* 1973; 52:2404-10
27. Mandato E, Meldolesi MF, Macchia V. Diminished binding of thyroid-stimulating hormone in a transplantable rat thyroid tumor as a possible cause of hormone unresponsiveness. *Cancer Res* 1975;35:3089-93
28. Ichikawa Y, Saito E, Abe Y, et al. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:395-8
29. Ross DS. Evaluation of thyroid nodul. *J Nucl Med* 1991; 32:2181-92
30. Kendall LA, Condon RD. Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet* 1969;1:1071-3
31. Abe Y, Ichikawa Y, Muraki T, et al. Thyrotropin (TSH) receptor and adenylate cyclase activity in human thyroid tumors: Absence of high affinity receptor and loss of TSH responsiveness in undifferantiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:23-8
32. Valenta LJ, Valenta V, Wang CA, et al. Subcellüler distrubition of peroxidase activity in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:560-9
33. Taurog A. Molecular evaluation of thyroid peroxidase. *Biochime* 1999;81:557-62
34. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60
35. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K-Y, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45
36. Carrasso N. Iodide transporter in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta* 1993;1154:65-82
37. Kogai T, Endo T, Saito T, et al. Regulation by thyroid stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1997;138:2227-32
38. Levy O, Dai G, Riedel C, et al. Characterization of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter with an anti-COOH terminus antibody. *Procd Natl Acad Sci USA* 1997;94:5568-73

39. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1998;101:1296-300
40. Kosugi S, Sato Y, Matsuda A, et al. High prevalence of T354P sodium/iodide symporter gene mutation in Japanese patients with iodide transporter defect who have heterogeneous clinical pictures. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4123-9
41. Kawaguchi A, Ikeda M, Endo T, et al. Transforming Growth factor β 1 suppresses thyrotropin-induced Na⁺/I⁻ symporter messenger RNA and protein levels in FTRL-5 rat thyroid cells. *Thyroid.* 1997;7:789-94
42. Jhiang SM, Cho JY, Ryu KY, et al. An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues. *Endocrinology* 1998;139:4416-9
43. Caillou B, Troalen F, Baudin E, et al. Immunohistochemical detection of the Na⁺/I⁻ symporter human in thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4102-6
44. Trapasso F, Luliano R, Chiefari E, et al. Iodide symporter gene expression in normal and transformed rat thyroid cells. *Eur J Endocrinol* 1999;140:447-51
45. Smanik PA, Ryu K-Y, Theil KS, et al. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology* 1997;138:3555-8
46. Fletti S, Bidart JM, Arturi F, et al. Sodium iodide symporter: a key transporter system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:443-57
47. Thomas-Morvan C, Carayon P, Schlumberger M, et al. Thyrotrophin stimulation of adenylate cyclase and iodine uptake in human differentiated thyroid cancer. *Acta Endocrinol* 1982;101:25-31
48. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297-306
49. Monaco F, Grimaldi S, Dominici R, et al. Defective thyroglobulin synthesis in an experimental rat thyroid tumor: Iodination and thyroid hormone synthesis in isolated tumor thyroglobulin. *Endocrinology* 1975; 97:347-51
50. Valenta L, Lissitzky S, Aquaron R. Thyroglobulin iodine in thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;28:437-41
51. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin*; 1996 46:261-283
52. Mazzaferri E. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. Med J*; 1994 97:418-428
53. Sperstein AE, Clark OH. Carcinoma of the follicular epithelium: Surgical therapy. In: *The Thyroid: a fundamental and Clinical Text* 7th edition. Braverman L.E. Utiger RD (Eds). Philadelphia. Lippincott-Raven; 1996 916-922
54. Mazzaferri E, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:1447-1463
55. Schlumberger M, Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 1988 138:249-252

56. Schlumberger M. Can Iodine- I-131 whole body scan be replaced by thyroglobulin measurement in the post surgical follow up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1992; 33:172-173
57. Grebe SKG, Hay ID. Follicular cell-derived thyroid carcinomas. In *Endocrine neoplasms*, Arnolds A (ed). Kluwer Academic publishers; Boston. 1997; 91-140
58. Grebe SKG, Hay ID. Thyroid cancers nodal metastases. biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996 5:43-63
59. Brennan MD, Bergstralh EJ, Van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clin Proc 1991 66:11-22
60. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of nodal and distant metastasis based of histological varieties in differentiated carcinoma of thyroid. *Am J Surg* 1996 172:692
61. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine 131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patient with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32:252-254
62. Kuni CC, Klingensmith WC. Failure of low doses of I-131 to ablate residual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer. *Radiology* 1980; 137: 773-774, 1980
63. Crile G Jr. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. *Cancer* 1997; 10:1119
64. Freitas JE, Gross MD, Ripley SD, Shapiro B. Radionuclide diagnosis and therapy of thyroid cancer: current status report. In: Freeman LM (ed) *Freeman and Johnson's clinical radionuclide imaging*. Grune and Stratton, Orlando, FL, 1986 pp; 1994-2027
65. Jeevanram RK, Shah DH, Sharma SM, Ganatra RD. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients. *Nucl Med Biol*; 1986; 13:277-279
66. Park H. Stunned thyroid after high-dose I-131 imaging. *Clin Nuc Med*; 1992 17:501-502
67. Riccobona G. Differentiated thyroid carcinoma. In: Murray IPC, ELL PJ (eds) *Nuclear medicine in clinical diagnosis and therapy*. Churchill and Livingstone. Edinburgh, 1991 pp; 941-957
68. Sweeney D, Johnston G. Radioiodine treatment of thyroid cancer. II. Maximizing therapeutic and diagnostic I-131 uptake. In: Wartofsky L (ed) *Thyroid cancer. A comprehensive guide to clinical management*. Human press, Totowa, N.J. 2000 pp; 239-250
69. Brendel AJ, Guyot M, Jeandot R, Lefolt G, Manicet G. Thallium-201 imaging in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998, 29:1515-1520
70. Dadparvars S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna-Badrinath L, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy and thyroglobulin quantitation. *Eur J Nuc Med* 1995; 22:1330-1338
71. Kosuda S, Yokohama Y, Yokokawa T, Kusano S, Yamamoto O. Technetium 99m tetrafosmin and technetium 99m sestamibi imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nuc Med* 1995; 22: 1218-1120
72. Iwata M, Kasagi K, Misaki T, et al. Comparison of whole body 18-F FDG PET, Tc 99m MIBI SPECT, and posttherapeutic I-131 Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 491-498

73. Marcel PM Stokkel, Robert B Verkooijen, Jan WA Smit, Indium-111 octreotide scintigraphy for the detection of non-functioning metastases from differentiated thyroid cancer: diagnostic and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31; 7; 950-957
74. Burch HB. Papillary thyroid cancer. Follow up in: Wartofsky L (ed) *Thyroid cancer. A comprehensive guide to clinical management*. Humana press, Totowa; N.J. 2000 pp; 229-237
75. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patient with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121-1127
76. Aschcraft MW, van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981; 71: 806-814
77. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, et al. Clinical impact of 18-F FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative I-131 scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42: 1464-1469
78. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative I-131 scan. *J Nuc Med* 2001; 42: 71-76
79. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer database report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S.; 1985-1995. *Cancer* 1998; 83: 2638-2648
80. Park EK, Chung JK, Lim H, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* DOI 10.1007/s00259-008-0912-0; 2008
81. Giovanella L, Suriano S, Ceriani L, Anton Verburg F. Undetectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma and residual radioiodine uptake on a postablation whole-body scan. *Clinical Nuclear Medicine* 2011
82. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987; 28:910-914
83. Sisson JK, Ackermann RJ, Meyer MA. Uptake of 18-fluoro-2-D-glucose by thyroid cancer. Implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1090-1094.
84. Feine U. Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 1998;138:492-496
85. Grünwald F, Kalicke T, Feine U, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:1547-1552
86. Wang W, Macapinlac H, Finn R, et al. PET scanning with 18F-Fluoro-2-deoxyglucose can localize residual differentiated thyroid cancer in patients negative I-131 Whole body scans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2291-2302

87. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, et al. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative I-131 scan. *J Nucl Med* 2001; 42:71-76

9. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her safhasında bilgi ve tecrübeleri kadar desteğini, hoşgörüsünü ve zamanını benden esirgemeyen değerli hocam Sn.Doç.Dr. Oktay Sarı'ya en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Anabilim Dalı Başkanımız Sn.Prof.Dr. Erhan Varoğlu ile Sn.Yrd. Doç.Dr. Mustafa Serdengeçti ve Sn.Yrd.Doç. Dr. Güngör Taştekin'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin hazırlanmasında benden yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Buğra Kaya'ya başta olmak üzere asistanlığım boyunca büyük bir sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım kıymetli asistan arkadaşlarım ile tüm diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.