



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA
POSTOPERATİF REZİDÜ TİROİD DOKUSUNDAKİ I-131
UPTAKE'İ İLE SERUM TİROGLOBULİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fadime DEMİR

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2012

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA
POSTOPERATİF REZİDÜ TİROİD DOKUSUNDAKİ I-131
UPTAKE'İ İLE SERUM TİROGLOBULİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Fadime DEMİR

UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç.Dr. Zekiye HASBEK

TEZ DANIŞMANI

SİVAS

2012

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye

Üye

Üye

Bu tez,tarih vesayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "Tez Yazım Klavuzuna" göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİL VE RESİMLER	viii
TABLolar	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi Ve Fizyolojisi	3
2.2. Diferansiye Tiroid Kanseri	5
2.2.1 Etiyoloji	6
2.2.2 Sınıflama	6
2.2.3 Tanı	9
2.2.4 Prognoz	11
2.2.5 Tedavi	16
2.2.6 Ablasyon Tedavisine Hazırlık	17
2.2.7 I-131 Ablasyon Tedavisinde Görülen Yan Etkiler	22
2.2.8 Takip	23

GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Hasta Grubu	24
3.2. İstatiksel Yöntem	25
3.3. Yöntem	25
BULGULAR	28
TARTIŞMA	32
SONUÇ VE ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR	39
ÖZGEÇMİŞ	45
EKLER	
EK.1.	

TE EKKÜR

Nükleer tıp uzmanlığı eğitimimin sonuna gelmiş, ancak önümde katedilmesi gereken çok yol oldu bunun bilincinde olarak;

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgilerinden faydalandım, insani değerleri ve bilimsel vizyonu ile de örnek aldım, yanımda çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taner ERSELCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Yine eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Doç. Dr. Bülent TURGUT'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin son döneminde ve tez çalışmam süresince yardımlarını, esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Zekiye HASBEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yine eğitimim süresince yardımlarını, esirgemeyen ve uyum içinde çalıştığım, zanaatkar, teknisyen, tekniker ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan sevgili anne ve babama, ayrıca eğitimimin son döneminde hayatıma katkı olarak varlığını, sevgisi ve desteği ile bana güç veren sevgili aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

DİFERANSIYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA POSTOPERATİF REZİDÜEL TİROİD DOKUSUNDAKİ I-131 UPTAKE VE SERUM TİROGLOBULİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLAKİ

Bu çalışmanın amacı; radyoaktif iyot (I-131) ablasyon tedavisi uygulanan diferansiye tiroid kanserli hastalarda, ablasyon öncesi ölçülen serum tiroglobulin (Tg) değerleri ile ablasyon sonrası rezidüel tiroid dokudaki uptake değerlerini karşılaştırarak, aralarında rezidüel doku miktarı, göstermesi ve tedavi etkinliğine etkileri açısından bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. Hasta grubunda, yaşları 19-78 (yaş ortalaması: 46,5±13.6) arasında değişen 143'ü (% 83,1) kadın, 29'u (% 16,9) erkek 172 diferansiye tiroid kanserli hasta yer almıştır.

Hastalarda ablasyon öncesi serum Tg ve TSH düzeylerine bakılmıştır. Ablasyon sonrası, 8. gün I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi (TVTS) görüntülerinde tiroid yatağında kalan dokuya ait sayımlar, standart aktivite sayımları ve hastaya verilen total dozlar kullanılarak uptake değerleri hesaplanmıştır. Bulgular ablasyon sonrası, 8. ayda yapılan düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi görüntüleri ile birlikte değerlendirildi. Ayrıca hastaların üzerindeki radyasyon miktarı, 2., 24. ve 48. saatlerde doz hızı ölçer cihaz (Geiger-müller) ile tesbit edildi. Bu değerler kullanılarak her hastada I-131'in efektif yarı ömrü hesaplanmıştır. Daha sonra efektif yarı ömür değerinden yararlanılarak hastalarda kümülatif aktivite ve I-131 kalınma süresi (residence time) bulundu. Bulunan değerler MIRDOSE3 programında kullanılarak tüm vücut absorbe dozlar hesaplandı ve diğer verilerle karşılaştırılmıştır. Anti-Tg negatif hasta grubunda; Tg değerleri ile uptake değerleri Spearman analizi ile karşılaştırılmıştır, aralarında güçlü korelasyon olduğu bulundu ($r=0,616$, $p=0,01$). Hastaların ablasyon öncesi TSH düzeyleri ile uptake değerleri karşılaştırılmıştır, aralarında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon bulundu ($r = -0,218$, $p=0,05$). Anti-Tg negatif hasta grubunda; 8. ay TVTS'derinde Tg ve tarama sonuçları, mevcut olan 74 hastadan, 3 (% 4,1) hastada tam ablasyon sağlanamazken, 71 (% 95,9) hastada tam ablasyon sağlandı. Tam ablasyon sağlanamayan hastaların tedavi öncesindeki Tg değerlerinin ortalaması, tam ablasyon sağlanana göre yüksek, TSH değerleri ise daha düşük bulundu (tam ablasyon sağlanamayan hastalarda Tg:48,9±13ng/mL, TSH:46,8±46 µIU/mL, tam ablasyon sağlanan hastalarda Tg:12,2±13ng/mL, TSH:62,4±35µIU/mL). Hastaların ortalama total vücut absorbe dozu 264,4±41 mGy olarak bulundu. Tam ablasyon sağlanamayan hastaların ortalaması, 227,8±3 mGy iken, tam ablasyon sağlananların ortalaması, 265±42 mGy olarak bulundu. Absorbe dozlar ile Tg değerleri karşılaştırılmıştır, aralarında düşük düzeyde korelasyon bulundu ($r=0,212$, $p=0,05$).

Çalışmamızda radyoaktif iyot tedavisi öncesi ölçülen Tg değerlerinin cerrahi sonrası kalan doku hakkında bilgi vermekte olduğu ve kalan rezidüel dokunun büyüklüğünün tedavi etkinliğine etki edebilmekte olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle tedavi öncesi Tg değerleri yüksek hasta grubunda daha dikkatli takip faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler; I-131, Tiroglobulin, tiroid kanseri.

ABSTRACT

RELATION BETWEEN SERUM THYROGLOBULIN LEVELS AND I-131 UPTAKE IN POST-OPERATIVE RESIDUAL THYROID TISSUE AT THE PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

The purpose of this study is; to investigate the relation between, the serum thyroglobulin values prior to ablation and post-ablation in thyroid tissue of radioactive iodine (I-131) ablation applied patients with differentiated thyroid cancer by comparing these values, in terms of the amount of residual tissue and the impacts of the efficiency of treatment. A hundred and seventy-two patients, aged 19-78 (mean age: 46.5 ± 13.6) were included in the study, of whom 143(83.1%) were female and 29(16.9%) were male. Serum Tg and TSH levels were measured before ablation in patients. Post ablation on the 8th day, the uptake values were calculated for the I-131 whole body scintigraphy images by using the counts of the remnant tissue, standard activity counts and total doses given to patients. Findings were evaluated with the low dose I-131 whole body scintigraphy images that were performed in the eighth month after ablation. In addition, the amount of radiation on patients at 2, 24 and 48 hours were detected by instrument dose rate meter (Geiger-Muller). Effective half-life of I-131 was calculated by using these values for each patient. Then, by using the value of the effective half-life of I-131, the cumulative activity and I-131 survival time (residence time) of patients was found. The whole-body absorbed doses were calculated using the values achieved at MIRDOSE3 program and were compared with other data.

In Anti-Tg negative patient group; Tg and uptake values were compared by using Spearman analysis and a strong correlation was found between them ($r=0.616$, $p=0.01$). When patients' TSH levels before ablation and uptake values were compared, a low correlation on negative direction was found between them. In Anti-Tg negative subgroup; in the 8th month whole body scintigraphies, accurate ablation was provided in 71(95.9%) of 74 patients and in 3 of them it could not be obtained. The average of Tg values before treatment was higher in patients without a complete ablation than in patients with a complete ablation (in those without complete ablation Tg: 48.9 ± 13 ng/mL, TSH: 46.8 ± 46 IU / mL, and in those with complete ablation Tg: 12.2 ± 13 ng/mL, TSH: 62.4 ± 35 IU/mL). The average total body absorption dose was found as $264, 4 \pm 41$ (mGy). The average of the patients in whom complete ablation could not be provided was 227.8 ± 3 mGy, and the average of group in whom accurate ablation could be provided was 265 ± 42 mGy. When the absorption doses and Tg values were compared a low correlation on negative direction was found between them ($r=0.212$, $p=0.05$).

In our study we observed that; the Tg values measured before radioiodine therapy provides information about the post-operation remnant tissue, and we also observed that extent of the remaining residual tissue can affect the efficiency of the therapy. Therefore careful follow-up in patients with high Tg values before treatment will be beneficial.

Key Words: I-131, Thyroglobulin, Thyroid Cancer.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti-Tg	Anti-tiroglobulin
ATA	Amerikan Tiroid Derneği
BT	Bilgisayarlı, tomografi
cGy	SantiGray
DTK	Diferansiye tiroid kanseri
FTK	Foliküler tiroid kanseri
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
HHK	Hurthle hücreli karsinom
I-131	Radyoaktif iyot
AB	ince işleme aspirasyon biyopsisi
i.m.	intramusküler
keV	Kilo elektron volt
l	Litre
mCi	Mili curie
mGy	MiliGray
µIU	Mikro international Ünite
µgr	Mikrogram
mL	Mililitre
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
m-RNA	Messenger ribonükleik asit
NIS	Sodyum-iyot simporter
ng	Nanogram
PET	Pozitron emisyon tomografisi

PTK	Papiller tiroid kanseri
RAI	Radyoiyot
rhTSH	Rekombinant TSH
T _e	Efektif yar, ömür
T _g	Tiroglobulin
TSH	tiroid stimüle edici hormon
TVTS	Tüm vücut tarama sintigrafisi
T ₄	tiroksin
T ₃	triiyodotironin

EK LLER

	SAYFA
ekil 2.1. NIS proteinin al, ma emas,	5
ekil 2.2. Tiroid nodüllerine tan,sal ve tedavi yakla ,m algoritmas,	10
ekil 3.1. MIRDOSE3 yaz,l,m, ile absorbe doz hesap, örne i 1	27
ekil 3.2. MIRDOSE3 yaz,l,m, ile absorbe doz hesap, örne i 2	28
ekil 4.1. Cinsiyet da ,l,m,	28
ekil 4.2. Ya da ,l,m,	29
ekil 4.3. Histopatolojik da ,l,m	29
ekil 4.4. Ablasyon ba ar, oranlar,	31
Resim 2.1. Tiroid bezi anatomisi	3
Resim 2.2. Papiller karsinom	7
Resim 2.3. Foliküler karsinom	7
Resim 2.4. Hurthle hücreli karsinom	8

TABLolar

	SAYFA
Tablo 2.1. ATA klavuzuna göre Diferansiye Tiroid Karsinomda TNM S,n,flamas,	13
Tablo 2.2. ATA K,lavuzuna Göre Risk S,n,flamas,	14
Tablo 2.3. yot içeren ilaçlar ve yiyecekler	17-19
Tablo 4.1. Ya , cinsiyet ve histopatolojik özellikler	30
Tablo 4.2. Ablasyon ba ar,l, ve ba ar,s,z grupta TSH, Tg, T ^c ve total vücut absorbe doz ortalamalar,	32

G R VE AMAÇ

Tiroid kanserleri tüm malignensilerin % 1-2'sini oluşturmaktadır. Tiroid kanseri insidansı, bölgeler arasında deyimle birlikte, dünya çapında artmaktadır (1). Papiller ve folliküler tiroid kanserleri diferansiyel tiroid kanseri (DTK) başlıca, birlikte anlamlı ve tanımlanmış erken evrede olması halinde genellikle tedavi edilebilir kanserlerdir (2). İyot alımı yeterli olduğu bölgelerde DTK'nın % 70-80'inden fazlası papiller karsinom olmaktadır. Kadın/erkek oranı, papiller karsinom için 3/1, folliküler karsinom için ise 2/1'dir (1).

Tiroid kanserinin primer tedavi yöntemi cerrahidir. 1960'den itibaren, yıllarda çoğu hasta medikal tedavi olmakla birlikte, yalnızca lobektomi ile tedavi edilirken, günümüzde total ya da totale yakın tiroidektomi geçiren hastalarda kalan dokunun ablate edilmesi için, iyot-131 ile tedavi (radyoiodot tedavi) ve tiroid hormonu ile supresyon uygulanmaktadır (3). I-131 ile ablasyon, total tiroidektomi sonrası rezidü dokunun tamamen ortadan kaldırılması ile gerçek anlamda operasyonun totale tamamlanmasını, böylece rekürrensün kolay saptanabilmesini, metastatik odak varsa saptanabilmesini, Tg üretim kaynağını ortadan kaldırarak, için Tg testinin duyarlılığını artırmasını, yaşam süresinin uzamasını ve rekürrensün azalmasını sağlar (4). Yapılan randomize çalışmalarda I-131 tedavisi uygulamaları sonrası DTK'da hastalarda ölüm oranlarında % 10 azalma tesbit edilmiştir (3).

Radyoiodot tedavisinde kullanılacak dozlar hakkında farklı yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar; sabit dozlar uygulanan ampirik yöntem, maksimum tolere edilebilir dozları hesaplanarak uygulanan kantitatif kan veya tüm vücut dozimetri yöntemi ve hedef dokudaki minimum absorbe doz hesaplanarak uygulanan kantitatif tümör dozimetri yöntemidir (5). Ampirik doz yönteminde tiroidektomi sonrası rezidü dokunun ablate edilmesinde ilk tedavide 1.1 ile 3.7 GBq (Gigabecquerel) (30-100 mCi) arası aktiviteler tercih edilmektedir (6). Metastatik DTK'da hastalarda ise 3.7, 5.55, 7.4 GBq'den fazla aktiviteler uygulanmaktadır. Tekrarlayan radyoiodot tedavi gereken durumlarda en erken 3 aylık periyotlarla uygulama yapılabilir. Tedaviler arası dönemde ise hasta kemik iliği supresyonu açısından doktoru tarafından tam kan sayımları ile takip edilmelidir (7).

Tedavi yararlı, , aç,s,ndan ilk radyoiyot uygulamas,nda tek seferde verilecek yüksek doz, benzer dozun bölünmü dozlardaki uygulamas,ndan daha iyi olabilir. Çünkü öldürücü olmayan ilk dozlar, sonraki dozlar,n tedavi etkinli ini de dü ürmektedir (6).

Verilecek dozun belirlenmesindeki di er bir yakla ,m, dozimetrik yakla ,mla en az zarar, verecek optimal dozun belirlenmesine dayal, yöntemlerdir. ki farklı dozimetrik yakla ,m vard,r; biri kemik ili i doz limitine göre doz hesaplanmas,, di eri ise lezyonu temel alan dozimetrik hesaplamad,r. Birinci yakla ,mda I-131 tedavisi için kritik organ kemik ili i olarak kabul edildi i için, myelotoksisite aç,s,ndan kemik ili i doz limiti 2 Gy (Gray) olarak kabul edilmektedir. kinci yakla ,mda ise, rezidü dokuda ya da metastatik dokudaki absorbe edilen iyot dozu e i i hesab,na dayal, olarak doz belirlenmesidir. Bu dozlar rezidü doku için 300 Gy ve metastatik lenf nodu ve di er metastazlar için 80 Gy olarak belirlenmi tir (6).

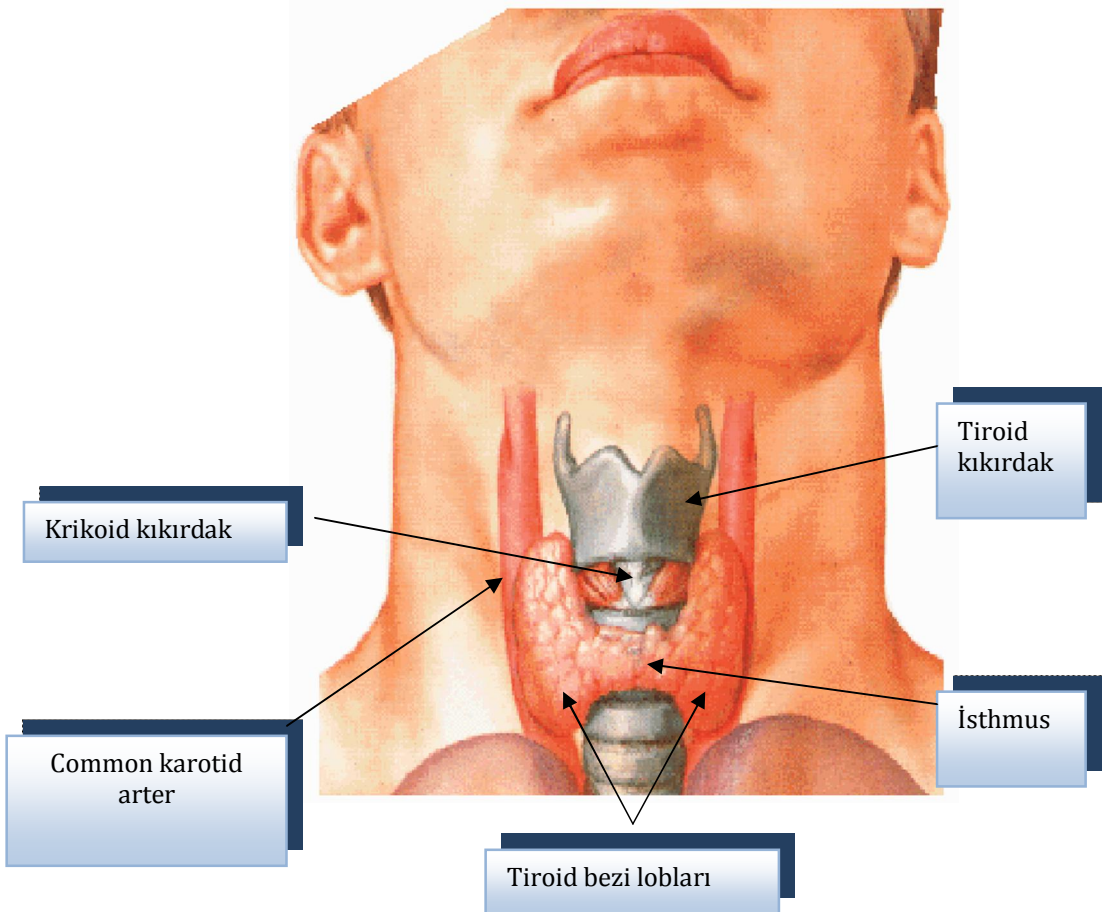
Diferansiye tiroid kanserlerinde ba lang,ç tedavilerinin ard,ndan yap,lan takip oldukça önemlidir. Burada amaç, Tg de erleri, boyun ultrasonografi ve I-131 tarama sintigrafilerinin bir arada kullan,lmaz, ile inatç, ya da tekrarlayan doku varl ,n, erken tesbit edebilmektir. Tiroglobulin yaln,zca tiroidin folliküler hücrelerinden üretilen bir glikoproteindir. Bu nedenle Tg, operasyon sonrası, DTK hastalar,nda takipte tümör belirteci olarak kullan,lmaktad,r (8). DTKØ, hastalarda Tg-antikoru (anti-tg) saptanabilmektedir. Bu hastalarda Tg sonuçlar, yan,lt,c, olabilece inden, anti-Tg seviyeleri tümör belirteci olarak kullan,labilir (9). Anti-tg I-131 tedavisi sonrası, 6 ayl,k dönemde geçici bir art, gösterebilir. Bu art, tedavi etkinli ini gösterip, sonrası,nda rezidü ya da rekürrens yoklu unda kademeli olarak azalmaktad,r (10).

Klini imizde kullan,lan ampirik doz yöntemine göre, retrospektif olarak yapt, ,m,z çal, mam,zda, I-131 ablasyonu uygulad, ,m,z DTKØ, hastalar,n, ablasyon öncesi 4-6 haftal,k tiroid hormon replasman tedavisinin kesilmesi sonrası,ndaki e zamanl, Tg de erleri ile ablasyon sonrası, 8. günde yap,lan tüm vücut tarama görüntülerinde, tiroid yata ,ndaki dokuda ilgi alan, çizilerek hesaplanan uptake de erlerini kar ,la t,rarak, aralar,nda rezidü doku miktar,n, göstermesi ve tedavi etkinli ine etkileri aç,s,ndan bir ili ki olup olmad, ,n, ara t,rmay, amaçlad,k.

GENEL B LG LER

2.1. T RO D BEZ ANOTOM S VE F ZYOLOJ S

Memelilerde tiroid bezi, farinks taban,n,n öne do ru ç,k,nt,s,ndan köken al,r ve tiroidin dilden boyuna geçi yolunu belirleyen tiroglosal kanal, bazen eri kinde varl, ,n, sürdürür. nsanda tiroidin iki lobu, bir doku köprüsü olan tiroid isthmusu ile birle mi tir ve bazen larinksin önünde isthmustan ç,k,kan piramidal lob bulunur (Resim 2.1.). Tiroidin damarlanması, iyidir ve vücutta gram ba ,na kan ak,m h,z, en yüksek olan organlardan biridir (11).

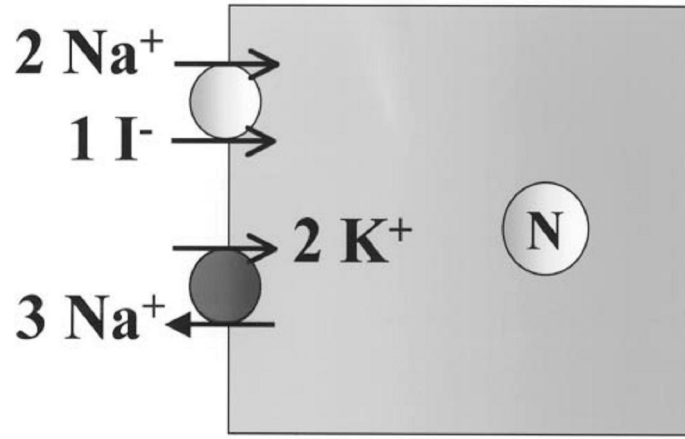


Resim 2.1. Tiroid bezi anatomisi (12)

Tiroid bezi, vücudun metabolik h,z,n, düzenlemede önemli etkileri olan ve genellikle T4 ve T3 olarak isimlendirilen iki hormon tiroksin (T4) ve triiyodotironini (T3) salgılar. Tiroid bezi aynı zamanda kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan kalsitonini de salgılar. Tiroid salgısı, esas olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. T3 hormonu, T4'ün yaklaşık dört kat, güçlüdür, fakat kandaki T4'ten daha az miktarlarda bulunur. Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıda kapalı, folliküllerden oluşur (11).

T4 ve T3, kolloidde tiroglobulin peptid bağıyla tirozin moleküllerinin iyodinasyonu ve kondensasyonu ile sentezlenir. Bir glikoprotein olan Tg, 2 alt birimden oluşur ve molekül ağırlığı 660.000 dalton'dur. Tiroglobulin, tiroid hücrelerinde sentezlenir ve tiroid peroksidaz enzimi içeren granüllerin ekzositozu ile kolloide salgılanır. Hormon salgılanmaya kadar tiroglobuline bağlanır. Salgılanacaklar zaman, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir ve serbest T3 ve T4 kapillere atılır. Tiroglobulin ve kolloid kana girer. Normalde normal Tg konsantrasyonu 6 ng/ml'dir (13). Serum Tg düzeyi, tiroid inflamasyonu, otoimmün atak, nodüler guatr ve Grave's hastalığı gibi durumlarda belirgin olarak artar. Diferansiye tiroid karsinomları da Tg sentezledikleri için Tg, tümör belirteci olarak diferansiye karsinomların klinik izleminde kullanılır (14, 15).

iyot, tiroid hormonunun en önemli bileşenidir. Esansiyel element olan iyot, gıdalar ve su ile alınır ve midede iyodide dönüştürülerek barsaktan emilir. Guatr gelişimi için günlük minimum 50 MikroGram (μgr) alınmalıdır ve önerilen doz günlük 150 μgr 'dir. İyodun hemen tamamı idrarla atılır, bu nedenle idrar iyot düzeyi günlük iyot alınmasıyla ideal bir göstergesidir. Tiroid bazal membranında çok miktarda Sodyum-iyot simporter (NIS) reseptörü bulunmaktadır. NIS reseptörleri, aktif olarak dolaşımdan iyot alınmasını yaparlar ve TSH stimülasyonuna duyarlıdır (16).



ekil 2.1. NIS proteinin çal, ma emas, (17).

NIS 2 Na⁺ iyonu ile 1 I⁻ iyonu ta ,maktad,r. Na⁺ gradienti de Na⁺/K⁺ transferi ile enerji sa lar.

NIS gen ekspresyonu tiroiddeki TSHœ duyarlı, transkripsiyon faktörleri ile düzenlenir. Tiroid stimulan hormon, c-AMP arac,l, , ile NIS proteini sentezini art,r,r. Böylece tiroid bezine iyot birikimini art,r,r. NIS proteinleri diferansiye tiroid karsinomlar,nda kötü diferansiye tiroid karsinomlar,na göre yüksek bulunmu tur (17). Anaplastik tiroid kanserleri NIS genindeki kay,p nedeniyle iyotu konsantre edemezler (18).

Tiroid kanserleri histolojik olarak iki ana ba l,кта incelenir. Bunlardan ilk ana ba l,ک tiroid folliküler epitel hücrelerinden köken alanlar; diferansiye tiroid kanserleri (Papiller, folliküler kanserler), az diferansiye tiroid kanserleri (insular) ve andiferansiye tiroid kanserleri (anaplastik tiroid kanserleri)œdir. Di er ana ba l,ک ise parafoliküler C-hücrelerinden köken alanlar; medüller tiroid kanseriœdir (16). Çal, mam,zda yer alan hastalar diferansiye tiroid kanserleri alt grubuna dahildiler.

2.2. D FERANS YE T RO D KANSER

Son zamanlarda, hem dünyada hem de ülkemizde tiroid kanseri insidans, endi e verici düzeyde artmaktadır. Dünyada son elli y,lda insidans iki kat,na kadar ç,km, t,r ve 1996-2007 y,llar, aras, her y,l % 6 art, göstermi tir (19). En yüksek insidans art, , kad,nlarda 5., erkeklerde ise 6. dekatta olmaktadır. Kad,nlarda

erkeklerle göre 3 kat fazla görülmesine rağmen, erkeklerde ölüm oranı, daha fazladır (19).

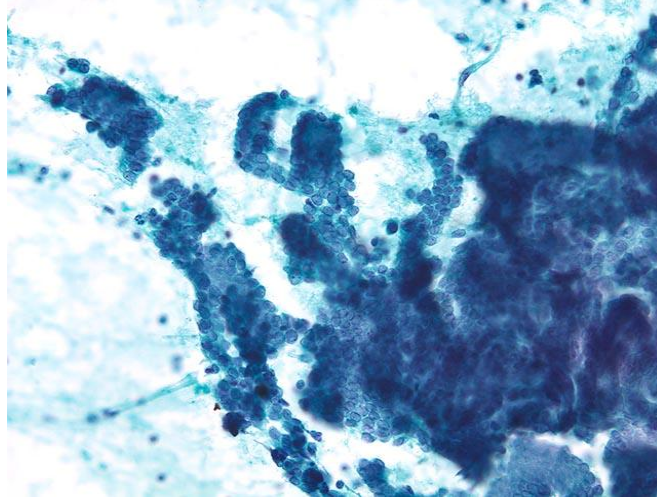
2.2.1. ETYOLOJİ

Papiller tiroid kanserinin radyasyon öyküsü ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar; baş ve boyun hastalıkları, için uygulanan tanısal radyasyon, nükleer kazalar (Örneğin; 1986'da Çernobil kazası), çevresel ve mesleki radyasyon maruziyetleridir. Radyasyona maruziyetin etiyolojideki önemi, yaş ve doza bağlıdır. Çocukluk döneminde risk en yüksekken, 20 yaş üzerinde minimaldir. Radyasyona bağlı gelişen tiroid kanseri çoğunlukla sporadik gelişmelerle benzer prognoz göstermekle birlikte, bazen biraz daha agresif olabilmektedir. Ailesel meduller olmayan tiroid kanserleri nadir olarak görülürler ve klinik olarak sporadiklerden daha agresiflerdir (20). Yapılan bir çalışmada, papiller tiroid kanseri nisbeten yüksek iyot alımı olan bölgelerde daha çok görülürken, folliküler ve muhtemelen anaplastik kanserler iyot alımının düşük olduğu yerlerde görülmektedir (21). Son yirmi yılda DTK'da, etiyolojisinde rol oynayan mutasyon yolları, için kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. En önemli çalışmalar onkojenik kinazların tümör hücreleri oluşturma yolları, hakkında olmuştur. Onkojenik kinazlardan BRAF mutasyonları, ve RET/PTC mutasyonları, tedavide hedef potansiyel yollar olarak belirlenmiştir. Bu mutasyonlar mitojenle aktive protein kinaz (MAPK) yoluyla potansiyel aktivatörleridir (22).

2.2.2. SINIFLAMA

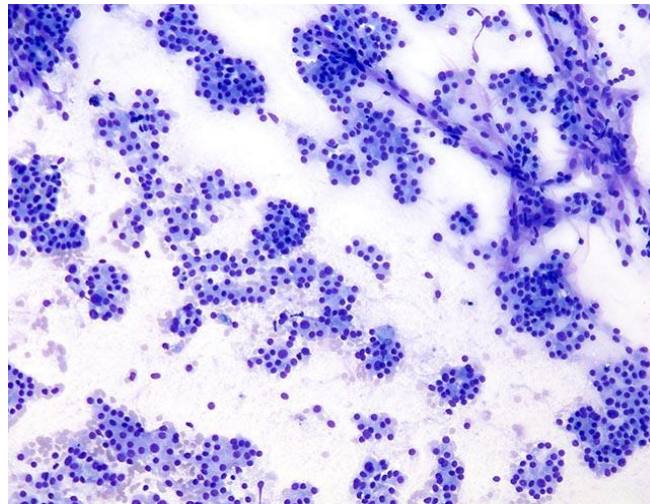
Yaşlı diferansiye tiroid kanserleri iki ana gruba ayrılır. Bunlar; papiller tiroid kanserleri (PTK) ve folliküler tiroid kanserleri (FTK)dir. Giderek büyüyen bir grupta, Hurthle hücreli karsinomların biyolojik, histolojik, epidemiyolojik ve tümör karakteristik özellikleri bakımından diğer ana grupta, bir grup olarak kabul edilmesi gerektir. Papiller tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur. Papiller tiroid kanserleri kapsülü olmayan, beyaz, sarımsık ve evresine göre boyutları, olan tümörlerdir. % 20-30 oranda multisentriktir. PTC histolojik olarak papillat, olan (neoplastik folliküler epitelyum hücreleri ile birlikte fibrovasküler çöküntüler içeren), çekirdek içi inklüzyonlar ve hiperkromatik çekirdekler içeren ve çekirdekçik içermeyen hücrelerden oluşur. % 11-80 oranda lenf nodu metastazı, ve % 15'ten az oranda da akciğer ve kemik metastazı, görülebilir (20).

Papiller kanserin en sık görülen histolojik paternleri; Tall cell variant, folliküler varyant, diffüz sklerozan varyantdır (22).



Resim 2.2. Papiller karsinom (23).

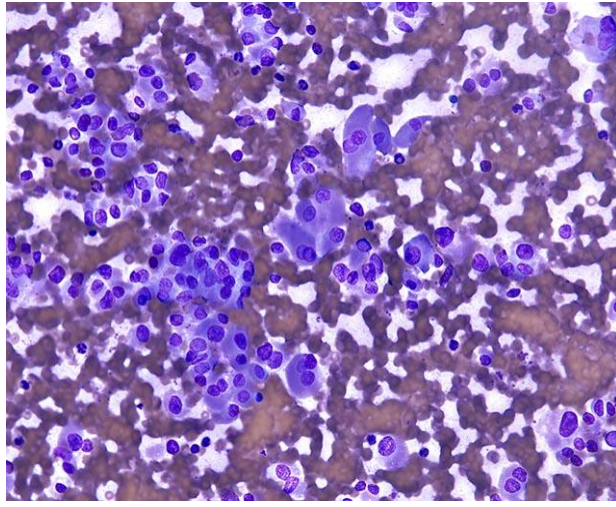
Folliküler tiroid kanserleri tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık % 10-15'ini oluştururlar. Folliküler tiroid kanserler, kapsüllü tümörlerdir ve folliküler adenomdan ayırt edebilmek için mikroskopik vasküler ya da kapsüler invazyon göstermelidir. Kapsüler, vasküler, çevre doku/kas invazyonuna göre düşük ve yüksek risk grubuna ayrılırlar. Folliküler tiroid kanserli hastaların % 10 oranda lenf nodu metastaz, ve %30 oranda da akciğer ve kemik metastaz, görülebilir (20).



Resim 2.3. Folliküler karsinom (23).

Zor tan, konulan bir grup, papiller kanserin folliküler varyant,d,r. Bu grup % 80 oranda saf folliküler patern sergiler. Bu miks tümörlerin nükleer özellikleri de PTKølara benzer. Doğal seyri ve prognozu da PTKølar ile benzerdir (20).

Tart, mal, di er tiroid kanser patolojisi de Hurthle hücreli karsinomlard,r (HHK). Çok say,daki mitokondrileri nedeniyle bol granüler stoplazma içerirler. PTK ve FTKølar % 75 oranda radyoaktif iyot konsantre ederken, HHKølarda bu oran % 7ødir (20).



Resim 2.4. Hurthle hücreli karsinom (23).

nsüler karsinom; folliküler epitelyum hücrelerinden köken al,r,lar ve diferansiye-andiferansiye gruplar,n aras, bir formdur. Genellikle zay,f diferansiyasyona sahiptirler (5).

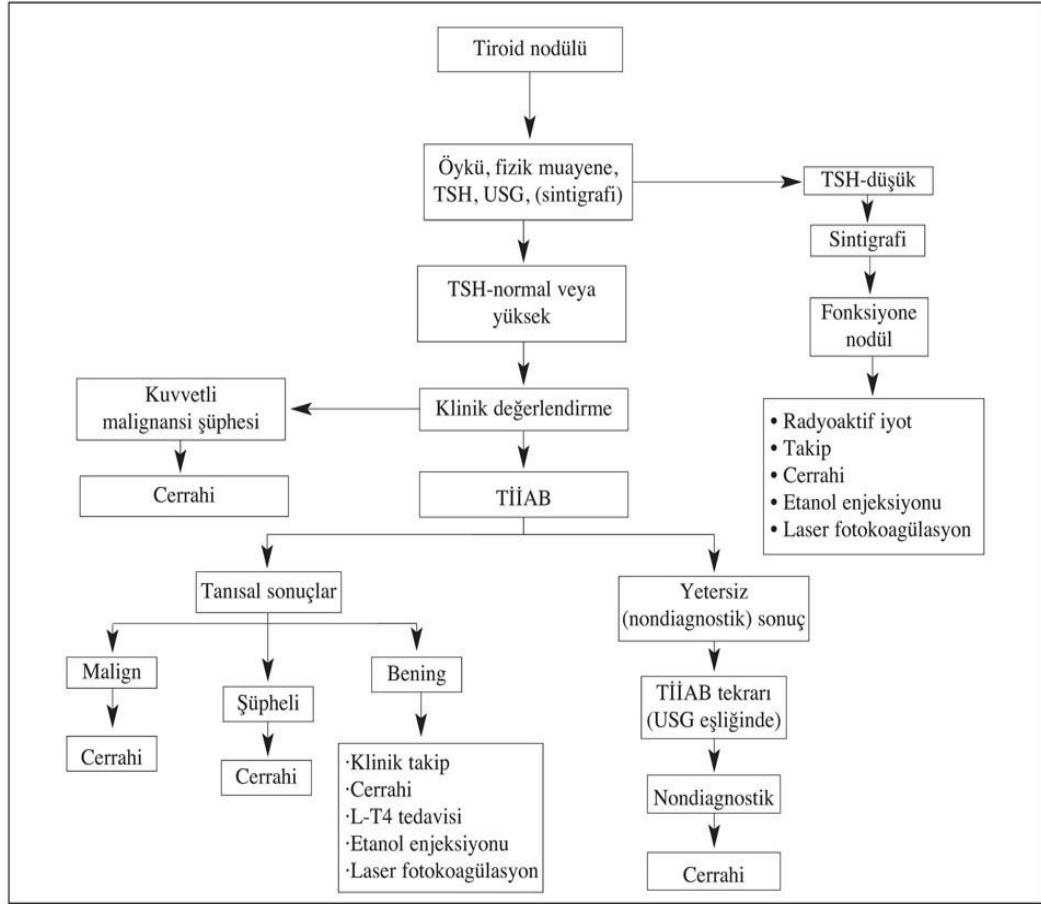
Anaplastik karsinomalar ise, folliküler epitelyum hücrelerinden köken alan andiferansiye kanserlerdir. Tan, ald,klar,nda genellikle çevre dokuya invazyon saptan,r. Makroskopik ve mikroskopik olarak hemoraji ve nekroz içerirler (5).

Medüller karsinomlar ise, sporadik (% 80) ya da ailesel olabilen, tiroidin parafoliküler C hücrelerinden geli en kanserlerdir. Ailesel olanlar s,kl,kla bilateral yerle ir ve multifokaldır. Genellikle kapsül içermezler (5).

2.2.3. TANI

Tiroid kanserleri sıklıkla bir tiroid nodülünün palpasyonla ya da büyük oranda rutin tetkikler sırasında yapılan boyun ultrasonografisi sırasında fark edilmesi ile tanımlanır. Ya da ve tanımlanan prosedürlerine bağlı olarak % 4-50 oranlarında görülebilmekle birlikte, tüm tiroid nodülleri baz alındığında malignite oranı yaklaşık olarak % 5 kadardır (24). Nodüller tiroid hastalıklarında ilk tercih edilen ve en yaygın kullanılan tanı aracı, tiroid ultrasonografisidir. Ultrasonografide malignite ile ilgili kriterler; hipoekojenite, mikrokalsifikasyon, periferik halo olmaması, irregüler sınırlar, solid yapı ve intranodüler kan akımı artışı ve eklidir. Yine de tüm bu parametrelerin tanımlanmasında yeterli değildir. Ultrasonografi ile birlikte yapıldığında, ince iğne aspirasyonu biyopsisi (İAB) tiroid nodüllerinde tanımlanması olarak en değerli tetkiktir. 1 cm'in üzerindeki nodüllerde ve klinik ya da öykü olarak riskli hastalar ve ultrasonografide üfeli görünen 1cm altı nodüllere de uygulanmalıdır. İAB benign ve malign nodül ayrımında oldukça duyarlı bir testtir (24). Ultrasonografi ile tanımlanan İAB nonpalpabl nodüllerde de oldukça faydasızdır, tekniği sınırlayan durumlar materyal sonucunun belirsiz, yetersiz ve üfeli olarak raporlanabilmesidir. Yapılan çalışmalar ultrasonografi bulgularının da desteklediği üfeli sonuçlarda da cerrahi planlamak gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır (25, 26). Tiroid nodüllerine tanımlanması ve tedavi yaklaşım algoritması, ekil 2.2.3'de verilmiştir.

Operasyon öncesi değerlendirilmede, tanımlanması görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri kullanılır. Diferansiyel tiroid karsinomalı hastalarda (özellikle papiller karsinom), tümör küçük ve intratiroidal olsa bile, standart patolojik teknikler kullanıldığında % 20-50 oranında servikal lenf nodu metastazı izlenir. Mikrometastazlar yüksek duyarlılığıdaki tespit yöntemlerine de bağlı olarak % 90 oranda görülebilmektedir. Operasyon öncesi ultrasonografi üfeli servikal adenopatileri % 20-31 vakada tanımlar ve potansiyel olarak cerrahi yaklaşımı değerlendirir. Doğru evreleme, prognoz belirlenmesi ve tedavi protokolünü belirlemede önemlidir. Ancak, pek çok tümör türünün aksine, metastatik hastalıklı varlığına bile DTK'da primer tümörün cerrahi eksizyonu gerekir. Metastatik hastalıklı primer tümörde olduğu gibi radyoaktif iyot tedavisine yanıt verebilir ve tedavide önemli bir unsurdur (26).



ekil 2.2. Tiroid nodüllerine tan,sal ve tedavi yakla ,m algoritmas, (27).

Tan,, tedavi dozu belirleme ve evrelemede kullan,lan di er tan,sal testler; tiroid sintigrafisi, tiroid uptake testi, I-131 tan,sal doz tüm vücut tarama sintigrafisidir (26).

Ultrasonografik de erlendirme, kullan,c, ba ,ml, bir test oldu undan, üpheli durumlarda baz, alternatif görüntüleme yöntemleri tercih edilebilir. Bunlar bilgisayarlı, tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)dir. Ayr,ca alternatif görüntüleme olarak laringoskopi ve endoskopi de erlendirme de, büyük, h,zla büyüyen ya da invaziv tümörler için yararlı, olabilir. Serum Tgøsinin operasyon s,ras,ndaki ölçümü ise operasyon sonras, serum Tg takibi aç,s,ndan uygulanabilir (26).

BT ve MRI'nin tiroid kanserlerinde kullanım alanları;

- Büyük çaptaki tümörlerin kesin lokalizasyonu ve invazivlik derecesini saptamak,
- Tiroid tümörlerinin substernal ve retrotrakeal yayılımını belirlemek,
- Bölgesel metastazlar, saptamak,
- Preoperatif servikal lenfadenopati varlığını belirlemek,
- Lokal rekürrensi belirlemektir (4).

Pozitron emisyon tomografisi ise yüksek doz radyoyot tedavi sonrası hastalarda, izlenmeyen ancak Tg değerleri 10-20 ng/ml ve üzerinde olan hastalarda tedavi gerektirebilecek metastatik odakların tesbitinde ve takiplerde tanısal doz TVTS'si negatif ancak Tg değerleri yüksek hastalarda uygulanır (28).

Sitolojik testler ise son dönemde kullanılan yeni tanısal testlerdendir. Son dönemde yapılan çalışmalarda tiroid nodüllerinde BRAF, RAS, RET/PTC and PAX8/PPAR α mutasyonlarına bakılmı ve malign olanlarda % 97 pozitif bulunmuştur (25).

2.2.4. PROGNOZ

Diferansiye tiroid karsinomlarının prognozu ve tümör davranışının tahmin etmek için pek çok sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. Kişinin altında yatan risk faktörleri prognoz açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Hasta, hastalık ve tedavi faktörleri başlıca prognostik faktörler olarak kabul edilir. Diferansiye tiroid karsinomu olan hastalarda risk sınıflandırmaları yapmak prognoz açısından yardımcı olur. Önemli risk faktörleri olarak cinsiyet (erkek prognoz aynı evre kadına hastaya göre kötü prognoz gösterir), yaş (16 yaş üzeri ve 45 yaş altı daha iyi prognoza sahiptir) ve aile öyküsü (ailesel hastalık olan daha agresif seyredebilir) sayılabilir. Hastalık faktörleri de diğer tümörlere benzer olarak tümör boyutu, invazyon kanıtı (ekstra-tiroid, damar içi tiroid), agresif histopatoloji özellikleri ve lenfatik veya uzak metastazdır. Tedavi faktörleri olarak da cerrahi rezeksiyon ve RAI tedavisinin etkinliği sayılabilir (21).

Cerrahi sonrası, tümör sınıflaması, da özellikle yüksek riskli hasta grubunda; prognosis tayininde, içerisinde radyoaktif iyot tedavisinin de bulunduğu tedavi seçeneklerinin ve takibinin nasıl yapılması, gerektiği konularında fayda sağlar. ATA (American Thyroid Association) kılavuzunda sunulan TNM sınıflaması, Tablo 2.1.de, risk grupları, ise Tablo 2.2.de yer almaktadır (26).

Tablo 2.1. ATA kılavuzuna göre Diferansiyel Tiroid Karsinomda TNM Sınıflaması, (26).

T1	Tümör 2cm yada daha küçük
T2	Primer tümör çap, 2-4 cm arasında
T3	Primer tümör çap, 4 cm'in üstünde ve tümör tiroid içinde sınırlı, veya minimal ekstratiroidal tutulum varsa
T4a	Tümör herhangi bir boyutta ve tiroid kapsülü dışında trake, subkütanöz yumuşak dokular yada rekürren laringeal sinir invazyonu varsa
T4b	Tümör prevertebral fasya yada karotid arter yada mediastinel damarlara invaze ise
Tx	Primer tümör çap, bilinmiyor ancak ekstratiroidal invazyon var
NO	Metastatik lenf nodu yok
N1a	Bölge içinde lenf nodu metastaz.(pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal/Delfin lenf nodları.)
N1b	Unilateral, bilateral, kontralateral servikal yada superior mediastinal lenf nodları,na metastaz
NX	Cerrahi sırasında lenf nodu çıkarılmayan
MO	Metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evre	<45 ya	×45 ya
Evre I	herhangi T, herhangi N, MO	T1, NO, MO
Evre II	herhangi T, herhangi N, M1	T2, NO, MO
Evre III		T3, NO, MO
		T1, N1a, MO
		T2, N1a, MO
		T3, N1a, MO
Evre IVA		T4a, NO, MO
		T4a, N1a, MO
		T1, N1b, MO
		T2, N1b, MO
		T3, N1b, MO
		T4a, N1b, MO
Evre IVB		T4b, herhangi N, MO
Evre IVC		herhangi T, herhangi N, M1

<u>Düük Risk:</u>
Lokal yada uzak metastaz olmamas,,
Tümörün makroskopik olarak ç,kar,lm, olmas,,
Tümör invazyonu olmamas,
Tümörün agresif histolojide olmamas, (Tall hücre, insüler, kolumnar)
I-131 tedavisi sonras, taramas,nda tiroid yata , d, ,nda tutulum olmamas,.
<u>Orta Risk:</u>
Tümörün mikroskopik invazyonu olmas,,
Servikal lenf nodu metastaz, yada tiroid d, , I-131 uptakeı olmas,
Tümörün agresif histolojide olmas, yada vasküler invazyon olmas,
<u>Yüksek Risk:</u>
Makroskopik tümör invazyonu,
Tümörün tam ç,kar,lamam, olmas,,
Uzak metastaz olmas,,
Tedavi sonras, takipte Tg yüksekli i olmas,.

Tablo 2.2. ATA K,lavuzuna Göre Risk S,n,flamas, (26)

2.2.5. TEDAV

Tiroid kanserinin primer tedavi yöntemi cerrahidir. Subtotal tiroidektomi yöntemleri de kullanılıyor olmasına karşın total tiroidektomi yapılmasının gerekliliği öyle sıralanabilir;

- Multifokal kanser odaklarının çıkarılması, ve I-131'in kalan normal tiroid dokusu yerine malign hücreler tarafından tutulmasının sağlanması,
- Total tiroidektomi sonrası ablasyon tedavisinin daha etkin olması,
- Total tiroidektominin hipotiroidizm ve TSH düzeylerinde yükselmeye neden olması, ve böylece I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafilerinde metastatik odakların daha erken saptanması,
- Rekürrens riskinin azalması (4).

Diferansiye tiroid karsinomları, iyotu yakalama ve organifiye etme, ayrıca tiroglobulinin sentez ve salgılanması yeteneğine sahiptir. Bu özelliği nedeniyle DTK'da hastalarda radyoaktif iyotla ablasyon tedavisi, cerrahisi sonrası rezidü tiroid dokusu ve iyot tutan metastazların tedavisi için tüm dünyada kabul görmüş standart bir protokoldür (28).

Radyoaktif iyot tedavisinde I-131 kullanılır. Yarım ömrü 8,02 gün olan I-131, tiroid dokusunda inorganik iyot gibi tutularak organifiye olur. Bu sırada yaydığı, ortalama enerjisi 190 kilo elektron volt (keV) olan beta partikülleri dokuda 0,08-2,3 mm ilerleyerek doku destrüksiyonuna yol açarlar. Aynı zamanda I-131'in yaydığı, 364 keV enerjili gama ışınları ile de sintigrafik görüntüleme yapılır.

Radyoaktif iyot tedavisi; histolojik olarak diferansiye tiroid kanseri olduğu kanıtlanmış olan her hastaya cerrahiyi takiben uygulanabilir. Boyun ve uzak metastaz olan, cerrahi olarak primer tümörün tam çıkarılmadığı kanserlerde TSH düzeyine bakılmaksızın tedavi dozunda I-131 verilebilir. Hipertiroidi/Gravez hastalarında saptanan DTK'da boyutuna bakılmaksızın radikal yaklaşımla, diferansiyasyon derecesi düşük hastalarda da boyutuna bakılmaksızın radyoaktif iyot tedavisi önerilir (39).

2.2.6. ABLASYON TEDAVİSİNE HAZIRLIK

Total tiroidektomi sonrası, 4-6 hafta süreyle tiroid hormon replasman tedavisi kesilerek TSH düzeyinin 30 µIU/ml değerinin üzerine çıkması beklenir. TSH değerlerinin yükseltilmeye çalışılması nedeni kalan dokunun tuttuğu iyot miktarının artmasıdır (19,29). TSH düzeyinde artmayan hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) uygulaması yapılabilir. RhTSH radyoaktif iyot tedavisinden önce art arda 2 gün intramüsküler (i.m.) enjeksiyon olarak 0,9 mg/gün dozunda uygulanır. Bazı merkezlerde ablasyon öncesi hastaların değerlendirilme üzere düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi yapılmaktadır. Ancak çoğu merkezde eğer TSH×30 µIU/ml ise, I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi yapılmadan doğrudan ablasyon dozu uygulanır. Ablasyon sırasında mutlaka Tg ve Anti-Tg'nin serum düzeyleri de bakılmalıdır. Kalan tiroid dokusundaki I-131 uptake'inden emin olmak için ve I-131 uptake düzeyini (24 saatte >%5) değerlendirmek için ablasyon dozu verilmeden önce Tiroid Uptake testi yapılabilir.

Hastaya ayrıca 1-3 hafta iyot içeren ilaçlar ve yiyeceklerden uzak durması önerilir (Tablo2.3.).

İLAÇ ve BİLEŞKİNİN ADI	SÜRE
Propiltiourasil	1 hafta
Perklorat	1 hafta
Sulfonamidler	1 hafta
Tapazole	1 hafta
Tiyosiyanat	1 hafta

Penisilin	1 hafta
Nitratlar	1 hafta
Antihistaminikler	1 hafta
Antikoagülanlar	1 hafta
yot solüsyonlar, (lugol solüsyonu, betadin)	2 hafta
Baz, öksürük uruplar, ve vitamin preparatlar,	2 hafta
Triiyodotironin (Cynomel)	2 hafta
Tetraiodotironin (levotiron)	4-6 hafta
Amiodaron	4-12 hafta
ntravenöz kontrast ajanlar (ürografın vb.)	1-3 hafta
Oral kolesistografik ajanlar	2-3 hafta

SAKINILACAK Y YECEKLER
yotlu tuz, kaya tuzu
Deniz ürünleri (bal,klar dahil)
Süt, dondurma, peynir ve yo urt
lenmi et ürünleri (salam, sosis vs.)
Tuzlu yiyecekler (cips,tuzlu bisküviler,kraker,çerezler)
Haz,r kahve
Çay ve limonata
Konserve sebze ve meyveler
Ispanak, marul gibi baz, sebzeler
K,r,m,z, biber içeren yiyecekler
Parlak k,r,m,z, renkli haz,r g,dalar (iyotlu boya içerebilir.)

Tablo 2.3. yot içeren ilaçlar ve yiyecekler (4)

Tiroid ablasyon tedavisinde uygulanacak I-131 dozunun belirlenmesinde kullanılan farklı yöntemler unlardır;

- **Ampirik sabit doz uygulaması;** yaygın olarak tercih edilen ve basit olarak uygulanan bir yöntemdir. Bu yaklaşımda I-131 uptake'i ya da tanısal I-131 tüm vücut

tarama sintigrafisinde rezidü dokuda ya da metastatik dokudaki iyot tutulumundan ba ,ms,z olarak doz belirlenir.

- **Kantitatif kan veya tüm vücut dozimetri;** bu yöntemde maksimum tolere edilebilir doz s,n,rlar, hesaplanarak doz belirlenir. Bunun için tek seferde kemik ili nin tolere edebilece i doz ya da tan,sal amaçl, uygulanan I-131 taramas, sonras, 2.,24.,48. ve 72. saat tüm vücut say,mlar, ölçülerek doz hesaplan,r. 48 saatteki total vücut retansiyonu <120 mCi alt,nda ve kan limiti 200 cGy olmal,d,r. Ölçümün zorlu u nedeniyle s,n,rl, say,da merkezde uygulanmaktad,r.

- **Kantitatif tümör dozimetri;** hedef dokudaki minimum absorbe doz hesaplanarak doz belirlenir. Bu yöntemde tüm vücut dozimetrisinden fokal ölçümler yap,l,r. Hedef doz tiroid rezidü dokusunda 30.000 cGy, nodal yada yumu ak doku metastaz,nda 8000-12.000 cGyødir.

- **Rezidü dokudaki radyoaktif iyot uptakei kullan,larak doz hesaplanmas,;** Beckerø formülü kullan,larak tiroid rezidüsündeki doz 30.000 cGy olacak ekilde uygulanacak I-131 dozu hesaplan,r. Sonuçlar totale yak,n tiroidektomili hastalarda sabit doz uygulamas, (~100 mCi) ile benzerdir (5).

Nüks eden tümör dokusunda ve metastatik odaklar,n tedavisinde ise; I-131 tutulumu olup olmad, ,n, saptamak için tedavi dozu uygulamadan önce 2-5 mCi I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi yap,l,r (29).

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda rekürrens % 40øa kadar görülebilir. Diferansiye tiroid kanserlerinin küçük bir yüzdesinde dediferansiasyon geli erek NISødeki mutasyon sonucu iyotu konsantre etmemeye ve böylece tedaviye yan,t vermemeye ba lar. Böylece tümör agresifle erek uzak metastazlar görülebilir (28).

Böyle olgularda radyoaktif iyot tedavisinin etkisini güçlendirmek için tedavi öncesi retinoik asit ve lityum uygulanabilir. Retinoik asit kullan,m,ndaki amaç radyoaktif iyotun hücre içindeki konsantrasyonunu artt,rmakt,r. Tiroid hücrelerinde hücrenin radyoaktif iyodu konsantre etmesini sa layan NIS proteini, kötü diferansiye tiroid karsinomlar,nda azal,r ve hücre radyoaktif iyot tutma yetene ini kaybeder. Bu tümörlerde retinoik asit ile NIS proteininin yeniden artmas, sa lanarak tümörün

rediferansiyasyonu sağlar ve radyoaktif iyot tutulumunu artırır. Retinoik asit, radyoaktif iyot tedavisinden yaklaşık üç ay önce başlanarak 1 mg/kg/gün dozunda kullanılır. En sık görülen yan etkisi cilt ve mukozalarda kuruluktur. (30, 31).

Lityum ise, sodyum ve potasyuma benzer bir monovalan katyondur. Hücre seviyesinde sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum ile yarışmaya girerek tiroglobulin ve tiroid hormonlar, gibi iyot içeren hücrel proteinlerin yapımını azaltır. Bu durum radyoaktif iyodun hücreden atılımını yavaşlatarak biyolojik yarım ömrünü uzatır ve etkinliğini artırır. Radyoaktif iyot tedavisinden 1 hafta öncesinden itibaren, 10 mg/kg/gün dozunda lityum, günlük doz 2 veya 3'e bölünerek kullanılır. Ancak lityumun terapötik indeksi çok dar olduğundan serum seviyeleri günlük olarak ölçülmelidir (32, 33).

I-131 tedavisinde maksimum doz sınırları, yapılan çalışmalarda kan dozu için 200 rad (2 Gy) olarak belirlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise 300 rad (3 Gy) üzerinde verilen dozlarda kemik iliği supresyonu geliştiğini belirtmişlerdir (5). Tekrarlayan uygulamalarda ise toplam dozun 1000 mCi'yi geçmemesi gerektiği belirtilmiştir (4).

Uzak metastaz, olan tiroid karsinomlu hastalarda fiks doz uygulamasında lenf nodu metastaz, için 150 mCi, akciğer metastaz, için 200 mCi, kemik metastazlarında ise 300 mCi uygulanır (34).

Radyoaktif iyot tedavisine yanıt vermeyen dirençli olgularda, kemoterapi (doxorubicin/taxanes), kemik metastazlarında eksternal radyoterapi, metastatik odaklar için cerrahi kemo-embolizasyon, semptomatik (primer olarak zolendronik asit veya pamidronat gibi intravenöz bifosfanatlarla kemik metastazların iskelet komplikasyonlarını önlemek için) ve hedefe yönelik ilaç tedavisi (sorafenib, sunitinib) yöntemleri de göz önünde bulundurulmalıdır (35). Yine yanıt alamayan olgularda hedefli moleküllerle tedavi fayda sağlayabilir. Bunun için tirozin kinaz inhibitörleri klinik çalışmaları, malar düzeyinde kullanılmaktadır. Ana hedefler BRAF, RET, ve RAS genleri, tümör büyümesini sağlayan Growth faktör reseptörleri ve vasküler endotelial growth faktör reseptörleridir (36).

2.2.7. I-131 ABLASYON TEDAVİSİNDE GÖRÜLEN YAN ETKİLER

Bulantı; en sık görülen yan etkidir ve yaklaşık % 50 hastada görülür. I-131 verilmesini takiben birkaç saat içinde başlar ve 24-36 saat kadar sürer.

Tat alma bozukluğu; çoğu hastada I-131 verilmesini takiben başlayan ve birkaç hafta sürebilen tat alamama şikayeti olur. Bu etkinin majör ve minör tükürük bezlerinde I-131'in konsantrasyonunun olmasıyla, olduğu düşünülmektedir.

Tükürük bezlerinde iritasyon; % 30 hastada tükürük bezlerinde iritasyon ve hassasiyet olur. Yine inflamatuvar olaylara başlar, tükürük bezinde obstrüksiyon ve kserostomi gelişebilir. İyi hidrasyon, narkotik olmayan analjezikler, şeker emme, limon yeme ve steroidler bu yan etkileri önlemek için uygulanır.

Boyun ödemi; % 10 hastada görülen ve tükürük bezlerinde iritasyon ve tiroidite başlar, geliştiği düşünülen bir yan etkidir. Genellikle ilk bir iki gün içinde başlar ve yaklaşık 7 gün kadar sürer. Büyük rezidü dokusu kalmayan hastalarda azalır, seyrederek. Steroidler tedavi için yeterlidir (prednizon 30 mg/gün).

Ağız kuruluğu ve dental problemler; tükürük bezlerindeki I-131 tutulumuna başlar, gelişir. Kümülatif iyot dozu tükürük bezlerinde hasar gelişmesinde oldukça önemli bir etkidir. Yapılan bir çalışmada 500 mCi total I-131 doz alan hastaların % 80'inde tükürük bezleri aktivitelerinde azalma izlenmiştir.

Menstrüel siklus bozuklukları, ve erken menapoz; RAI tedavi sonrasında, ilk bir yıl içinde kadın hastalarda geçici amenore görülebilir. Yine kümülatif dozla bağlantılı olarak kadın hastalarda erken menapoz görülebilir.

Kadın infertilitesi, düşük, prematüre doğum ve doğum anomalileri; bazı çalışmalarda iyonizan radyasyon etkilerine başlar, infertilite, düşük, prematüre doğum ve doğum anomalileri riskinin artacağı, söylense de, yapılan kapsamlı çalışmalarda ablasyon tedavisi ile risk artmaz, saptanamamıştır (37). Ancak diğer bir çalışmada ablasyon sonrasında bir yıl içinde gebe kalmadığında düşük oranlarında % 18-40 artış gözlemlenmiştir (38). Literatürde RAI tedavi sonrasında 6 ay gebe kalmaması önerilmektedir.

Testiküler hasara ba l, infertilite; al, malarda 100-150 mCi tedavi alan erkek hastalarda sperm anomalilerinde art, saptam, t,r. 500 mCi üzerinde ise oligospermi geli ebilmektedir.

Sekonder maligniteler; iyonizan radyasyonun karsinojenik etkilerine ba l, olarak, lösemi ya da solid tümörler geli e bilece i öngörülse de, yapılan al, malarda ablasyon tedavisi alan hastalarda bu hastal,klar,n insidans,nda anlaml, bir art, görülmemi tir.

Operasyon sonras, büyük rezidü doku kalm, sa geli ebilen yan etkiler; tiroidit, tirotoksikoz ve rekürren laringeal sinir hasar,d,r.

Yüksek iyot dozlar,nda olu abilecek risk faktörleri; akut radyasyon hastal, ,, kemik ili i supresyonu, fasial sinirde zay,fl,k ve oral mukoza iltihab, geli ebilir.

Yüksek kümülatif iyot dozlar,nda; kemik ili i supresyonu, tükürük bezinde t,kan,kl,k, nazolakrimal kanalda t,kan,kl,k, konjuktivit, göz kurulu u, saç dökülmesi ve burun kanamas, görülebilir.

Ayr,ca akci er metastazl, hastalarda yüksek doz iyot tedavisine ba l, pnömoni, beyin ve vertebral metastazl, hastalarda ise nörolojik bozukluklar görülebilir (37).

2.2.8. TAK P

Diferansiye tiroid karsinomal, hastalarda tiroid hormon replasman, (L-tiroksin veya triiodotironin), küçük dozlardan ba layarak idame dozlara ,kmak üzere, radyoiyot tedavisinden 24-48 saat sonra ba lan,r. Böylece TSH bask,lan,r ve geride kalan odaklar,n büyümesi önlenir. Hedeflenen TSH düzeyi $<0,1\mu\text{IU/ml}$ olmal,d,r. L-tiroksinin TSH supresyonu sa lay,p sa lamad, ,ndan ve Tg düzeyinin artmad, ,ndan emin olmak için tedaviyi takiben 2-3 ayda bir tiroid fonksiyon testleri ve Tg ölçümü yap,lmal,d,r. Tiroglobulin de erlendirilirken anti-Tg de erlerinin bilinmesi ve tüm Tg ölçümlerinde ayn, tekni in kullan,lmas, gereklidir. Tedavi sonras, 6-8 ay sonra 4-6 hafta süre ile tiroid hormon tedavisi kesilerek, 2-5 mCi I-131 ile tan,sal dozda tüm vücut tarama sintigrafisi yap,l,r (29). Total tiroidektomi ve radyoiyot uygulamas, sonras,, rezidü doku ya da rekürren kanser dokusu olmad, ,nda, Tg de erlerinin ölçülebilir s,n,rlar,n alt,nda olmas, gerekir. Bununla

birlikte ablasyon tedavisi, geride kalan küçük tiroid dokularda y,k,ma ba l, yava Tg sal,n,m,na neden olur (4). Tiroglobulin DTKØ, hastalarda ideal bir tümör belirteçidir. Takiplerde Tg düzeyinin < 2 µg/l olmas, istenir. Tiroglobulinin × 2 µg/l olmas, durumunda dü ük doz I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi uygulan,r. Tarama sintigrafisinde rekürrens ya da metastaz saptanmas, durumunda I-131 tedavisi tekrarlan,r. Hastalarda Tg ile beraber anti-Tg takibi de yap,lmal,d,r. Çünkü anti-Tg % 2-5 oranda pozitif olarak saptan,r ve TgØnin takipteki duyarlı,l, ,n, azalt,r. Çal, malarda anti-Tg yüksek olan hastalarda tedavi sonras, anti-TgØde de dü ü oldu u saptanm, t,r. I-131 tutmayan az diferansiye tiroid karsinomlar,nda (Tg>10 µg/l ve I-131 tüm vücut taramas, negatif oldu u durumda) F-18 FDG-PET takipte uygulanabilir (3,39). Hastan,n ablasyon sonras, 6-8 ay sonra yap,lan dü ük doz TVTSØsinde sonuçlar normal ise ya be y,l süre ile alt, ayda bir ve sonra y,lda 1 kez Tg ölçümü ile izlenir ve/veya 1y,l, 2 y,l ve 5 y,l sonra I-131 TVTS ile izlenir. TVTS öncesi yeterli TSH yüksekli i sa lanmal,d,r (29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çal, ma, Cumhuriyet Üniversitesi T,p Fakültesi Nükleer T,p Anabilim Dal,nda retrospektif olarak yap,lm, t,r. Çal, ma için Cumhuriyet Üniversitesi T,p Fakültesi Etik Kurul Ba kanl, ,ndan 13.12.2011 tarih ve 2011/004 karar no ile onay al,nm, t,r (EK.1).

3.1. HASTA GRUBU

Bu çal, maya Cumhuriyet Üniversitesi T,p Fakültesi Nükleer T,p Anabilim Dal,nda 2003-2011 tarihleri aras,nda DTK tan,s,yla yüksek doz I-131 tedavisi alan 172 hasta dahil edilmi tir.

Çal, maya tedavi sonras, I-131 tüm vücut tarama sintigrafilerinde metastatik odak saptanan hastalar dahil edilmemi tir. Ayr,ca anti-tg pozitif (laboratuvar,m,z normal de er aral, , > 4,1 IU/ml) 50 hastan,n verileri Tg de erleri kullan,lan analizlerde ve 8. ay TVTS bilgilerine ula amad, ,m,z 46 hastan,n verileri de ablasyon ba ar,s, ile yap,lan analizlerde analiz d, ,nda b,rak,lm, t,r.

Hastalar,m,z,n TSH düzeyleri T4 preparat kullan,m, 4-6 hafta süreyle kesilerek yükseltildi.

3.2. STATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmadaki veriler SPSS (versiyon 15.0) programına yüklenerek değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde; Tg, TSH, I-131 tüm vücut tarama sintigrafisinde tiroid yatağında saptanan uptake değerleri arasındaki korelasyon; veriler normal dağılım göstermediği için Sperm Testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.3. YÖNTEM

Hastaların I-131 ile ablasyon öncesi alınan serum Tg ve TSH düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Ablasyon sonrası, 8. gün I-131 tüm vücut tarama sintigrafi görüntülerinde, tiroid yatağında kalan dokuya ait bölgede ilgi alanı çizilerek hesaplanan sayımlar, standart aktivite sayımları, ve hastaya verilen total aktivite kullanılarak uptake değeri hesaplandı.

Elde ettiğimiz sayımlarla yapılmış ölçümlerimiz açık şekilde belirtecek olursak;

1,38 mCi I-131 ile hazırlanmış standarttan 1 dakika görüntü alındı. Elde edilen sayımlar,

Nokta kaynak aktivitesi

Tiroid aktivitesi = $\frac{\text{Nokta kaynak aktivitesi}}{\text{Nokta kaynak sayımı}} \times \text{Tiroid sayımı}$

Nokta kaynak sayımı,

formülünde yerine konularak tiroiddeki aktivite hesaplandı, (Tiroid sayımı, tiroid çevresine çizilen ilgi alanındaki sayımdan vücut dışına çizilen ilgi alanındaki geri kalan aktivite çıkarılarak hesaplandı).

Bulunan de er,

Tiroid aktivitesi

$$\% \text{ Tiroid Uptake} = \frac{\text{Tiroid aktivitesi}}{\text{Hastaya verilen total aktivite}} \times 100$$

formülünde kullan,larak tiroiddeki % uptake hesapland,.

Ablasyon sonras, 8. ayda yap,lan dü ük doz I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafî görüntüleri ablasyon tedavisinin ba ar,s, aç,s,ndan, öncesinde ölçülen Tg de erleri ile birlikte de erlendirildi.

Ayr,ca hastalarda yat, lar, s,ras,nda 2., 24. ve 48. saatte geiger müller cihaz, ile 1 m. mesafeden yap,lan ölçümlerden, fantom çal, malar, ile hastalar,n aktivite de erleri hesapland,. Daha aç,k belirtecek olursak; doz h,zlar,ndan aktivite de erlerini hesaplamak için farklı aktivitelere I-131 ile haz,rlad, ,m,z 10 adet standart,m,z,n, hasta ölçüm mesafesi olan 1 metre uzakl,ktan geiger müller cihaz, ile ölçümleri yap,ld,. Doz ve doz h,zlar,n,n ortalamas, al,nd,. Bulunan de erler lineer regresyon analizinde kullan,larak 2., 24. ve 48. saatlerdeki aktivite de erleri hesapland,. Sonras,nda aktivite de erleri $A_t = A_0 e^{-0,693t/T_f}$ formülünü temel alan DR_TE 2005 T-EFEKT F program,nda kullan,larak T_e (efektif yar, ömür) hesapland,.

Elde edilen de erler;

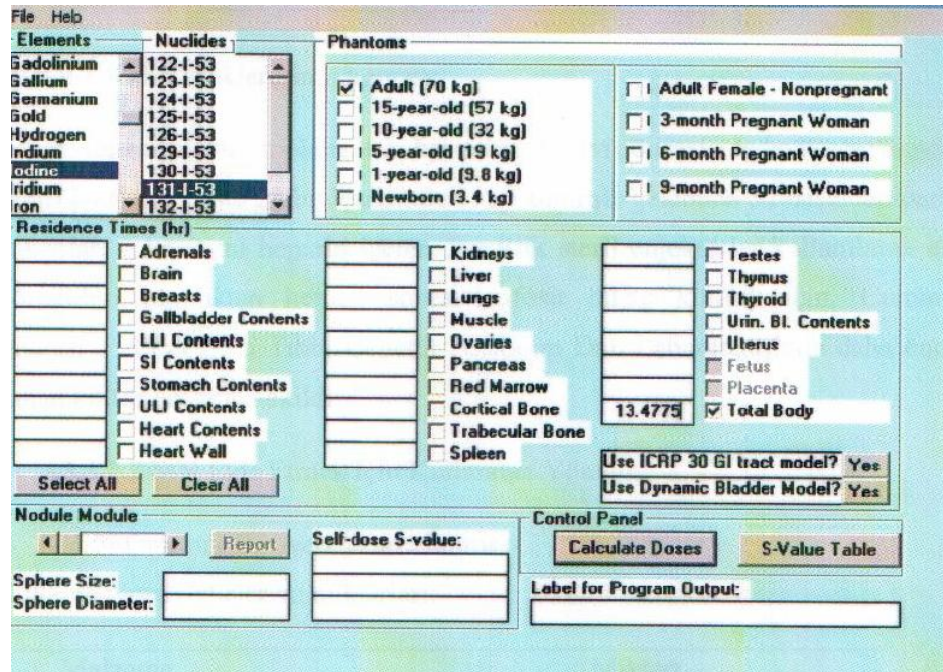
$$A \text{ (kümülatif)} = 1,44 \times T \text{ (efektif)} \times A_0 \text{ (uygulanan doz)}$$

formülünde kullanılarak kümülatif aktivite hesaplandı.

Sonrasında kalma süresi (residence time);

$$\text{kalma süresi (residence time)} = 1.44 \times T(\text{efektif})$$

formülü kullanılarak hesaplandı. Bulunan değerler MIRDOSE3 programında kullanılarak tüm vücut absorbe dozlar hesaplandı, ve diğer verilerle karşılaştırıldı.



ekil 3.1. MIRDOSE3 yazılımı ile absorbe doz hesap, örneği

Radiation Dose Estimates for the REFERENCE ADULT for 131-I-53						
TARGET	Total Dose		Primary		Secondary	
ORGAN	mGy/MBq	rad/mCi	Contributor	Contribution	Contributor	Contribution
Spleen	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
Testes	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
Thymus	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
Thyroid	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
Urin Bladder	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
Uterus	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
Total Body	2,00E-02	7,39E-02	Total Body	100,0%		0,0%
EDE	2,00E-02	7,39E-02	Remainder	30,0%	Gonads	25,0%
ED	2,00E-02	7,39E-02	Gonads	20,0%	Stomach	12,0%
EDE/ED units:	mSv/MBq	rem/mCi				

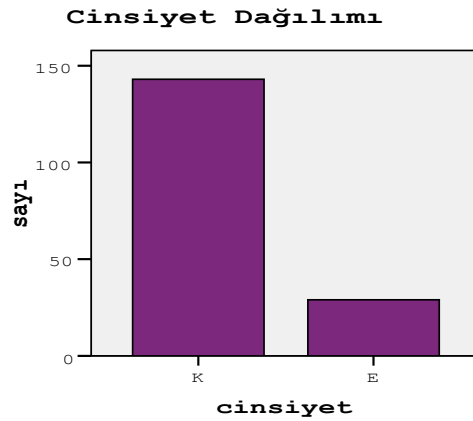
SOURCE ORGAN	Residence Time (hr)	Dynamic Bladder Model?	ICRP 30 GI Model?
Total Body	1,35E+01	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No

[Back to Input Form](#)

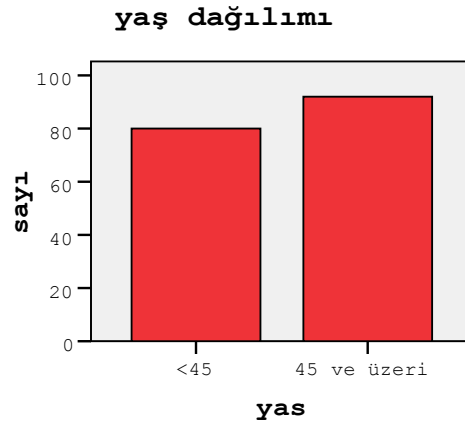
ekil 3.2. MIRDOSE3 yazılımı ile absorbe doz hesap, örneği 2

BULGULAR

Çalışma grubunda yaşları 19-78 (yaş ortalaması: $46,5 \pm 13,6$) arasında değişen 143'ü (% 83,1) kadın, 29'u (% 16,9) erkek 172 hasta yer almıştır. Hastalardan 80'ü (% 46,5) 45 yaşın altında, 92'si (% 53,5) 45 yaş ve üzerindedir.

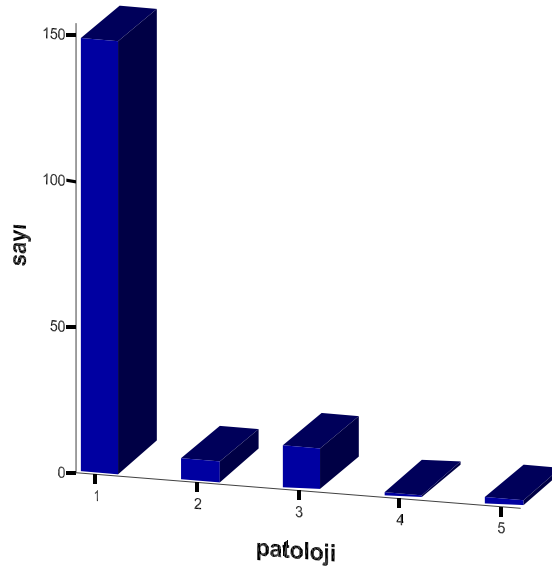


ekil 4.1. Cinsiyet dağılımı



ekil 4.2. Ya da ,l,m,

Patoloji sonuçlarına göre hastalar,m,z,n; 148'ü (% 86) papiller Ca., 7'ü (% 4,1) folliküler Ca, 14'ü (% 8,1) Malign potansiyeli bilinmeyen iyi difenansiye Ca, 1'ü (% 0,6) nsüler Ca, 2'ösi (% 1,2) Hurthle Hücreli Ca. idi.



ekil 4.3. Histopatolojik da ,l,m

(1=papiller Ca., 2=folliküler Ca.,3=malign potansiyeli bilinmeyen Ca.,4=insüler Ca, 5=Hurthle hücreli Ca.)

Hastalar,m,z,n cerrahi ile I-131 tedavisi aras,nda geçen süresi ortalama 4,6±2,8 ay idi.

Radyoiyot tedavi, ampirik doz uygulamas, kullan,larak, solüsyon veya kapsül ekleinde oral olarak verilmi tir. Uygulanan dozlar ortalama 114±18,4 mCi (96-186 mCi) idi.

Hastalar,m,z,n demografik verileri Tablo 4.1de yer almaktad,r.

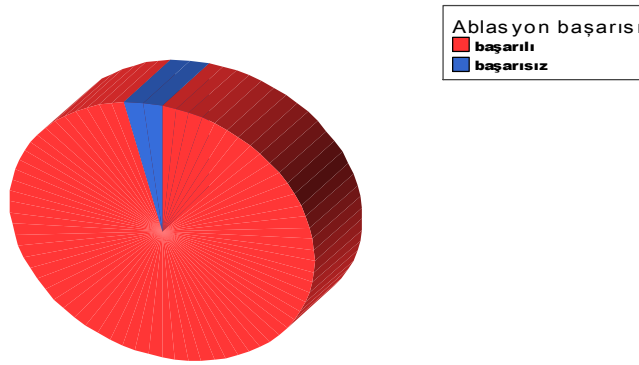
Ya	
<45 y	80 hasta (% 46,5)
×45 y	92 hasta (% 53,5)
Cinsiyet	
Kad,n	143 (% 83)
Erkek	29 (% 17)
Patoloji	
Papiller Ca	148 (% 86)
Foliküler Ca	7 (% 4,1)
Malign potansiyeli bilinmeyen Ca	14 (%8,1)
nsüler Ca	1 (%0,6)
Hurthle Hücreli Ca	2 (%1,2)

Tablo 4.1. Ya , cinsiyet ve histopatolojik özellikler

Anti-Tg negatif hasta grubunda; Tg de erleri ile tiroid uptake de erleri sperman analizi ile karılaştırıldı, aralarında güçlü korelasyon olduğu bulundu ($r=0,616$, $p=0,01$).

Hastaların ablasyon öncesi TSH düzeyleri ile uptake de erleri karılaştırıldı, aralarında negatif yönde düşük düzeyde korelasyon bulundu ($r = -0,218$, $p=0,05$).

Anti-Tg negatif hasta grubunda; 8. ay TVTSlerinde Tg ve tarama sonuçları, mevcut olan 74 hastada tam ablasyon kriteri olarak $Tg < 2$ ng/ml ve tüm vücut tarama sintigrafisinde rezidü negatifliği alındı; 3 (% 4,1) hastada tam ablasyon sağlanamazken, 71 (% 95,9) hastada tam ablasyon sağlandı.



ekil 4.4. Ablasyon başarı oranları,

Tam ablasyon sağlanamayan hasta grubunda ablasyon öncesi TSH ve Tg ortalamaları, ve hastaların T_e ve total vücut absorbe dozları, aşağıdaki gibidir. Tablo 4.2 incelendiğinde tam ablasyon sağlanamayan hastalarda Tg de erlerinin daha yüksek, TSH düzeylerinin ise daha düşük olduğu dikkati çekmektedir.

	TSH (ort±SD)	Tg (ort±SD)	T_e (ort±SD)	Total vücut absorbe doz (ort±SD)
Ba ar,1, (n=71)	62,38±35 µIU/mL	12,25±13 ng/ml	29,7±2,6 saat	265±42 mGy
Ba ar,s,z (n=3)	46,78±46 µIU/mL	48,92±13 ng/ml	28,4±0,8 saat	227,8±3,8 mGy

Tablo 4.2. Ablasyon ba ar,1, ve ba ar,s,z grupta TSH, Tg, T_e ve total absorbe vücut dozu ortalamalar,

Hastalar,n ortalama total vücut absorbe dozu 264,4±41 mGy olarak bulundu. Tam ablasyon sa lanamayan hastalar,n ortalamas, 227,8±3 mGy iken, tam ablasyon sa lananlar,n ortalamas, 265,01±42 mGy olarak bulundu.

Hastalar,n efektif yar, ömürleri (T_e) ortalama 29,5±2,7 saat olarak bulundu.

Absorbe dozlar ile Tg de erleri kar ,la t,r,ld, ,nda, aralar,nda dü ük düzeyde korelasyon bulundu (r=0,212, p=0,05).

TARTI MA

Diferansiye tiroid karsinomal, hastalarda primer tedavi yöntemi olarak total/totale yak,n tiroidektomi, sonras,nda kalan dokunun tamamen ortadan kald,r,lmas, için ise, I-131 ile ablasyon tedavisi rutin olarak önerilmektedir (40). Cerrahinin nas,l yap,lmas, gerekti i, I-131 tedavisinin hangi hasta grubuna uygulanmas, gerekti i, uygulanacak dozlar, tedavinin ba ar,s,nda etkili faktörler, tam ablasyon kriterleri ve takip nas,l yap,lmal, gibi konularda ise farklı görü ler vard,r.

Yapılan çal, malarda total tiroidektomi ile geride mümkün oldu unca az doku b,rakman,n rekürrensi önledi i bildirilmi tir. Çal, malarda, yaln,zca lobektomi yap,lan olgularda geride kalan lobun rekürrens için potansiyel kaynak oldu u, oysa metastatik olgularda bile, total tiroidektominin ya am süresine katkıda bulundu unu raporlam, lard,r. Ayr,ca totale yak,n tiroidektomi sonras, kalan doku ne kadar küçük olursa, hem I-131 tedavisinin etkinli i fazla olacak, hem de I-131 tedavisine ba l, olu abilen radyasyon tiroiditi yan etkisi de o kadar az görülecektir (2).

ATA k,lavuzunda 1 cmØn üzerindeki tümörlerde total tiroidektomi yap,lmas,n,, 1cmØn alt,ndaki tümörlerde ise risk faktörleri de erlendirildikten sonra dü ük risk grubunda lobektomi yap,labilece i belirtilmi tir (26). Pacini ve arkadaş lar,n,n (15) yay,nlad, , Avrupa endokrinoloji kalvuzunda ise, tümör 1 cmØn üzerindeyse ya da; tümörün çap,na ve histolojisine bak,lmaks,z,n metastaz, multifokalite veya ailesel tiroid kanseri öyküsü varsa tatal yada totale yak,n tiroidektomi yap,lmas, gerekti ini belirtmi lerdir. Son dönemde Hasbek ve arkadaş lar,n,n (41) yapm, oldu u çal, mada, sadece tümör boyutu dikkate al,narak tedavi plan,n, belirlemekten çok, tümöre ait invazyon (lenf nodu, tiroid kapsül, çevre doku v.s.), hasta ya ,, cinsiyeti, multisentrisite gibi tüm prognostik faktörler dikkate al,narak cerrahi ve klinik yakla ,mda bulunman,n daha do ru olaca , belirtilmektedir. Mazzaferri ve Kloos'un (2) bir çal, mas,nda ise, DTKØ, hastalarda ölüm oranlar,n,n art, ,nda multifaktörel etkilerin oldu undan bahsetmi lerdir. Bunlar; hastan,n ya ,n,n 40Øn üzerinde olmas,, tümör çap, (1cmØden büyük olmas,), lokal tümör invazyonu ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu, foliküler histoloji ve I-131 tedavisinin 12 aydan daha geç yap,lm, olmas, gibi faktörlerdir. Mendelsohn ve arkadaş lar,n,n (42) Amerika ulusal kanser veritaban,n, kullanarak elli bin tiroid karsinomlu hastan,n veri ve takip bilgileri üzerine yapt,klar, analiz sonucunda ise, total tiroidektominin bütün hasta gruplar,nda sa kal,m, uzatmad, ,, tiroidektominin komplikasyonlar, da göz önüne al,nd, ,nda, bu yönde yap,lacak çal, malarla hasta seçiminin geli tirilmesi gerekti ini belirtmi lerdir. Park ve arkadaş lar,n,n (43) Amerika The Surveillance, Epidemiology, and End Results verilerini kullanarak yapt,klar, çal, mada, rekürrens ve ya am kalitesi gibi faktörler dikkate al,nd, ,nda, genç hastalarda cerrahi ve I-131 tedavisinde ya l, hastalara göre daha az agresif yakla mak gerekti ini önermi lerdir. 65 ya üzeri hastalarda ise tümörün daha agresif

(vasküler invazyon, ekstrakapsüler yayılım ve folliküler histoloji prevalansında art, gibi) seyrettiği ve morbidite oranları, n, n arttı, n, belirtmektedir.

Üniversite hastanemizde DTK'da, hastalara cerrahi yaklaşım total/totale yaklaşım tiroidektomi yapılmaması, ve ardından empirik yüksek doz I-131 ablasyonu yapılmaması, eklindedir. Dozlar metastaz, olmayan olgular için 100 mCi, lenf nodu metastaz, olanlar için 150 mCi ve uzak metastazlı hastalar için ise 200 mCi olarak uygulanmaktadır. Yaklaşım, m, z, n ana nedeni tümöre ilk doz uygulamasında en güçlü tedavi uygulamasını, yaparak, düşük dozlarda görülebilen rekürrenslerdeki dediferansiyasyon riskini de bertaraf etmektedir.

Çalışmamızda, tamam, total/totale yaklaşım tiroidektomili ve anti-Tg negatif grupta 74 hastanın yalnızca 3'ünde 8. ay taramalarında rezidü doku saptanmamış, tam ablasyon sağlanamamıştır, t.r.

Tiroglobulin yalnızca tiroid hücrelerinden salgılanan ve total tiroidektomi sonrasında bazal seviyelere indikten sonra (yaklaşık 4 ay içinde) rekürrensi göstermede oldukça sensitif bir belirteçdir. Bu nedenle tiroidektomi sonrasında, takibin sağlanması, olarak yapılabilmesi için I-131 ile ablasyon altın standart bir tedavi seçeneğidir (37). Ablasyon öncesi Tg düzeylerini de belirlediklerimiz çalışmamıza göre de, Tg de erleri ile uptake de erleri arasında bulduğumuz güçlü korelasyon, tedavi öncesi rezidü dokunun miktarı, konusunda Tg de erlerinin oldukça iyi bir göstergesi olabileceğini göstermektedir.

Bizim literatür taramamızda takipte Tg de erleri ve bu de erlerin tanısal doz TVTS ile karşılaştırılmamasına ait çok sayıda yaygın olmasına rağmen, tedavi öncesi Tg de erlerinin rezidü miktarı, ve tedaviye olabilecek etkileri ile ilgili çalışmamıza az sayıda rastladık.

Bu çalışmalarından biri, McDougall ve Bayer (39) yaptıkları çalışmada, diferansiyel tiroid kanserli hastalarda totale yaklaşım tiroidektomi operasyonu sonrasında, radyoaktif tedavisi öncesi uyguladıkları tanısal doz (2mCi) I-131 TVTS ile eş zamanlı ölçülen Tg sonuçları, karşılaştırmalarıdır. Çalışmada Tg de eri ölçülemeyen (<5 ng/ml) hasta grubunda, 12 hastanın 11'inde TVTS negatif iken, 1 hastada rezidü doku izlenmiştir. Sonuç olarak Tg de eri ölçülemeyecek kadar düşük

olan hasta grubunda TVTS ile Tg de erleri aras, iyi korelasyon bulmu lard,r. Tg seviyeleri 10-45 ng/ml olan hasta grubunda ise; I-131 tutulumu olmayan hastalar yer alm, t,r. Bu nedenle tan,sal doz TVTS yaparken özellikle 10-30 mCi aktivitelerde rezidü ve metastazlar,n daha iyi görüntülenebilece ini söylemi lerdir.

Çal, mam,zda yüksek doz ablasyon sonras, TVTSøderde elde etti imiz sonuçlara bakt, ,m,zda, Tg ile tiroid dokusundaki uptake aras,nda pozitif yönde ve TSH düzeyleri aras,nda bulunan negatif yönde korelasyon, bize Tg de erleri ile geride kalan rezidü doku miktar, aras,ndaki ili kiyi göstermektedir.

Samuel ve Rajashekharraoğun (44) absorbe dozlar, uptake çal, mas, ve TVTS görüntülerinde tiroid doku kütesini de erlendirerek yapm, olduklar, çal, ma sonucunda; tedavi ba ar,s,nda cerrahi sonras, kalan dokunun önemli oldu unu ve bu doku miktar,na göre verilecek dozlar,n daha ba ar,l, olabilece ini söylemi lerdir.

nternal dozimetri hesaplanmas,nda yap,lan çal, malar ve MIRD program,n,n geli tirilmesi ile hastan,n ald, , dozlar hesaplanm, ve çal, malar ki iye özel doz hesaplanmas, üzerine yo unla m, t,r (45).

Hanscheid ve arkadaş lar, (46), radyoiyot verilmesi sonras,nda 2., 24.,48. ve 72. saatlerde yap,lan tüm vücut tarama sintigrafisindeki tüm vücut total say,mlar,n, ve al,nan kan örneklerindeki say,mlar, kullanarak kandaki absorbe dozu hesaplam, lard,r. Radyoaktif maddenin birimi ba ,na dü en kan absorbe dozu hesaplamas,n,n, tedavi planlamas,nda hedef kan dozu hesab,yla verilebilecek I-131 dozunun belirlenebilece ini söylemi lerdir. Çal, mada metastazl, hastalarda ampirik olarak kullan,lan 7.4 GBq (200 mCi)ğnin kan doz limiti olan 2 Gyø geçti ini belirlemi ve doz miktar,n,n maksimum hedef absorbe kan dozunun 1,3 Gyø göre hesaplanabilece ini söylemi lerdir. Dorn ve arkadaş lar,n,n (47) yapm, oldu u çal, mada ise; RAI tedavisi için doz limitinin 3 Gyø kadar güvenli oldu unu, kar-zarar oran, dikkate al,nd, ,nda terarötik yarar,n kesinlikle a ,r bast, ,n, söylemi lerdir. Lassmann ve arkadaş lar,n,n (6) çal, mas,nda, tedavi öncesi kan dozu hesaplamalar,n,n yap,lmas,n,n özellikle risk grubuna göre seçilmi hasta gruplar,nda sabit doz uygulaman,n neden olaca , kan dozu a ,m,n,n ve yan etki iddetinin önlenebilece ini belirtmi lerdir. Di er taraftan Verkooijen ve arkadaş lar,n,n (48) yapm, oldu u çal, mada, uptakeø dayal, metodla ampirik yüksek doz uygulamas,

karşılaştırdığımızda, ablasyon başarısında ampirik yüksek doz I-131 uygulamasının daha etkili olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 2., 24. ve 48. saat doz hızı, ölçümleri bulunan 98 hastanın ortalama total vücut absorbe dozları, 264,4±41 mGy olarak bulundu. Tam ablasyon sağlanamayan hasta grubunda ortalama doz 227,8±3 mGy iken, tam ablasyon sağlananlarda ortalama doz 265,01±42 mGy olarak bulundu.

Remy ve arkadaşlarının (49) çalışmasında, I-131 tedavisi öncesinde; T4 preparat, kullanan hastalarda 5 hafta, T3 preparat, kullananlarda ise 3 hafta ilaçlar kesilerek TSH stimülasyonu yapılmış, hasta grubu ile ötiroid haldeyken yalnızca rh-TSH uygulanarak TSH stimülasyonu yapılan hasta gruplarında I-131'in efektif yarı ömrünü ve MIRDOSE programını kullanarak ekstratiroid dokuların aldığı absorbe dozları hesaplanmıştır. Preparatlar kesilerek TSH stimülasyonu uygulanan grupta efektif yarı ömür ortalama 15.7 saat iken, rh-TSH uygulanan grupta efektif yarı ömrü % 31 oranda daha kısa bulunmuştur. Bu sonuçlar, kullanarak hesapladığımız absorbe dozlara göre tiroit dokusu organ dozunun rh-TSH kullanılan hastalarda daha az olduğu söylenebilir. TSH stimülasyonunu T4 preparatları keserek yaptığımız bizim çalışmamızda hastaların efektif yarı ömürleri ortalama 29,5±2,67 saat olarak hesaplandı.

Ablasyon uygulaması sonrasında takip için de farklı yaklaşımlar mevcuttur. Hastalarda nüks olasılığı, nedeniyle uzun dönem takip yapmak önemli bir hedefdir. Tüm vücut tarama sintigrafisi ve Tg testlerinin daha az agresif olan olgularda negatif prediktif değeri oldukça yüksektir. Daha agresif tümörlerde ise nüksün erken tesbitine ve tedavi edilebilmesine olanak sağlar (26). Bizim hastanemizde Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ile ortak yapılan takiplerde, ablasyon sonrasında 8. ayda TSH stimülasyonu sağlanarak (4 hafta T4 preparat, kesilerek yada rekombinant TSH kullanılarak) Tg ölçümü ve tanesal dozda I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi uygulamaktayız. Tam ablate olan olguların takibi 1-3 aylık periyotlarla yapılan Tg, Anti-Tg ve TSH ölçümleridir. Schlumberger ve arkadaşlarının (50) yayınladığı raporda, TSH stimülasyonu ile ölçülen Tg (özellikle modern immünoradiometrik assay (IRMA) yöntemleri ile sensitif bir ölçümle) değerlendirilmesinin ve boyun ultrasonografisinin takipte önemli bir yeri olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte Anti-Tg yokluğunda Tg değerlerinde yükselme

durumunda yapılacak olan tüm vücut tarama sintigrafisi, rezidü yada rekürrens yerinin belirlenmesinde kullanılmalıdır. Tiroglobulinde olabilen yükselme durumunda tanısal dozda I-131 ile tüm vücut tarama sintigrafisi tekrarlanarak hasta değerlendirilir. Tiroglobulin yüksekliği ve tüm vücut tarama sintigrafisi pozitif olan olgularda radyoyot tedavisi tekrarlanmaktadır. Tüm vücut tarama sintigrafisi negatif ve Tg 10 µg/l üzerinde olan hastalarda ise PET/CT ile kontrolü önermekteyiz. Literatürde de takip algoritması, bu yönde geliştirilmektedir (36).

Fugazzola ve arkadaşları (51) yaptıkları çalışmada, serum Tg ölçülemeyen bazı hastalarda, yine serum örneklerinde yapılan Tg-mRNA ölçüldüğünü bulmuşlardır. Takipte bu iki parametreye birlikte bakılması daha doğru sonuç verebileceğini söylemişlerdir. Boldarine ve arkadaşları (52) özellikle anti-Tg pozitif olan hasta grubunda Tg mRNA ölçümünün güvenli bir takip yöntemi olduğunu söylemişlerdir. Mazzafferi ve Kloos (53) çalışmalarında rekürrens ve metastazların erken tesbitinde, periodik olarak TSH stimülasyonu sırasında ölçülen Tg değerlerinin 2 ng/ml üzerinde olması oldukça anlamlı olduğunu söylemişlerdir. Bununla birlikte; Kloos'un (54) yakın zamanda 107 hastayla yaptığı çalışmada, Tg'nin 2.5 ng/ml üzerindeki değerlerinin rekürrensi göstermede optimal bir değer olduğu kabul edilmekle birlikte, Tg 0.5 ng/ml altında olan hastalarda da % 3 oranında rekürrensler görülebildiği bildirilmektedir. Pacini ve arkadaşları (55) ise, Tg değerleri negatif hasta grubunda takipte tüm vücut tarama sintigrafisi uygulanmayıp, hastanın klinik değerlendirme ve boyun ultrasonografisi ile takibinin yapılması gerektiğini raporlamışlardır. Rubello ve arkadaşları (56) ise, takipte yalnızca Tg değerlerinin değil Anti-Tg değerlerinin de önemli olduğunu söylemişlerdir.

NIS reseptörleri, aktif olarak dolaşımdan iyot transportu yapar ve TSH stimülasyonuna duyarlı olarak artarlar (18). TSH değerlerinin radyoyot tedavisi öncesi yükseltilmeye çalışılması, nedeni de kalan dokunun tuttuğu iyot miktarını, bu yolla artırmaktır (2,21). Çalışmalarında tedavi öncesi TSH değerlerinin 30 µIU/l üzerine çıkarılması önerilmektedir (26). Çalışmamızda başarıyla ablate olan 71 hastadaki ortalama TSH değerleri 62,38±35 µIU/ml iken, tam ablate olmayan 3 hastanın ortalama TSH değerleri ise 46,78±46 µIU/ml idi.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda radyoyot tedavisi öncesi ölçülen Tg değerlerinin cerrahi sonrası, kalan doku hakkında bilgi vermekte olduğunu ve kalan rezidü dokunun büyüklüğünün tedavi etkinliğine etki edebilmekte olduğunu gözlemledik. Bu nedenle tedavi öncesi Tg değeri yüksek hasta grubunda daha dikkatli takip faydalı olacaktır.

Diğer yandan ampirik yüksek doz I-131 tedavisinin yüksek oranlarda tam ablasyon sağlandığını gözlemledik.

Çalışmamızda daha çok sayıda hasta gruplarında yapıldığında, Tg değeri için ablasyon başarılarında prediktif bir değerlendirme için cut-off değerler bulunabileceği ve bu çalışmalarında tedavi öncesi hastalar, yeniden operasyona gönderme konusunda fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Lind P, Igerc I, Kohlfürst S. Radioiodine Therapy: Malignant Thyroid Disease. Biersack H, Freeman L, Zuckier LS, Grünwald F eds. Clinical Nuclear Medicine. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007. p. 418-32.
- 2- Mazzaferri EL, Kloos RT, Clinical Review, Current Approaches To Primary Therapy For Papillary And Follicular Thyroid Cancer. The Journal Of Clin. Endocrinol & Metabolism, 2001; 86 (4):1447-63.
- 3- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L. et all. A Consensus Report Of The Role Of Serum Thyroglobulin As A Monitoring Method For Low-Risk Patients With Papillary Thyroid Carcinoma. The Journal Of Clin. Endocrinol & Metabolism, 2003; 88 (4):1433-41.
- 4- Yüksel D, K,raç S. Differansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoiyot Tedavisi. 1. Bask., zmir Güven Kitabevi; 2003.
- 5- Amdur RJ, Mazzaferri EL. Choos,ng the activity of I-131 for therapy. In: Amdur RJ, Mazzaferri EL, editors. Essentials of thyroid cancer management. 1st ed. Springer Science+Business Media, 2005. p.169-75.
- 6- Lassmann M, Reiners C, Luster M. Dosimetry And Thyroid Cancer: The Individual Dosage of Radioiodine, Endocrine-Related Cancer, 2010; 17: 161-72.
- 7- Menzel C, Grünwald F, Schomburg A, Palmedo H, Bender H, Spath G, et all. High-Dose Radioiodine Therapy In Advanced Differentiated Thyroid Carcinoma. The Journal of Nuclear Medicine, 1996; 37: 1496-503.
- 8- Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 57(2):215-21.
- 9- Schlumberger M and Baudin E. Serum Thyroglobulin Determination n The Follow-Up Of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. Journal Of Clin Endocrinol and Metabolism, 1998; 83: 1107-11.
- 10- Spencer CA, Akeuchi M, Kazarosyan T, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et all. Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, Influence On Serum Thyroglobulin Measurement, And Prognostic Significance In Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma, Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism, 1998; 83: 1121-27.

- 11- emin . Tiroid bezi. Ganong WF editör. Do an A, çeviri editörü. Ganong T,bbi Fiziyojji, 16. bask., Bar, Kitabevi. 1995. s. 344-61.
- 12- Thyroid Gland: Anterior View, Image ID: 3499. Available from: URL: <http://www.netterimages.com/image/3499.htm>.
- 13- Guyton AC, Hall JE. Tiroid. Guyton AC, Hall JE, editors. T,bbi Fiziyojji. 9th ed. Çavu o lu H, çeviri editörü, Nobel T,p Kitabevi, 1996; s 945.
- 14- Özata M. Endokrinoloji, 2. bask., stanbul T,p Kitabevi Yay,nc,l,k. 2011; s 11-117
- 15- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JVA, Wiersinga W. European Consensus For The Management Of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma Of The Follicular Epithelium. European Journal Of Endocrinol, 2006; 154: 7876803.
- 16- Amdur RJ, Mazzaferri, EL. Thyroid and parathyroid Physiology. Amdur RJ, Mazzaferri, EL, editors. Essentials of thyroid cancer management. 1st ed. Springer Science+Business Media, 2005; p 10-11.
- 17- Chung UK. Sodium Iodide Symporter: Its Role n Nuclear Medicine. J Nucl Med, 2002; 43:11886200.
- 18- Ke C, Hsieh Y, Hwu L, Wang F, Chen F, Chu L. et all. Evaluation of Lentiviral-Mediated Expression of Sodium Iodide Symporter In Anaplastic Thyroid Cancer and the Efficacy of In Vivo Imaging and Therapy. Hindawi Publishing Corporation Journal of Oncology, 2011; p 7.
- 19- Bales SR and Chopra IJ. Targeted Treatment Of Differentiated And Medullary Thyroid Cancer. Journal Of Thyroid Research Volume, 2011; p 11.
- 20- Caron NR and Clark OH. Well Differentiated Thyroid Cancer. Scandinavian Journal Of Surgery 2004; 93: 261671.
- 21- Busnardo B, De Vido D. The Epidemiology And Etiology Of Differentiated Thyroid Carcinoma. Biomed Pharmacother. 2000; 54: 322626.
- 22- Lin JD, Hsueh C, Huang BY. Papillary Thyroid Carcinoma With Different Histological Patterns. Med J., 2011; 34(1): 23-34.
- 23- Johns Hopkins Üniversitesi Sitopatoloji Atlas,. Available from: URL: ([Http://Pathology2.Jhu.Edu/Cyto_Tutorial/Atlas/Index.Cfm](http://Pathology2.Jhu.Edu/Cyto_Tutorial/Atlas/Index.Cfm)).
- 24- Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid Cancer: Esmo Clinical Practice Guidelines For Diagnosis, Treatment And Follow-Up. Annals Of Oncology, 2010; 21 (5): 214619.

- 25- Lee MJ, Hong SW, Chung WY, Kwak JY, Kim MJ, Kim EK. Cytological Results Of Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology For Thyroid Nodules: Emphasis On Correlation With Sonographic Findings. *Yonsei Med J*, 2011; 52(5):838-44.
- 26- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
- 27- Hegedu L, Bonnema SJ, Bennedaek FN. Management Of Simple Nodular Goiter: Current Status And Future Perspectives. *Endocrine Reviews*, 2003; 24(1):102632.
- 28- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit Jw, Wiersinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce. European Consensus For The Management Of Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma Of The Follicular Epithelium. *Eur J Endocrinology*, 2006; 154:787-803.
- 29- Yüksel D, Argon M, Atasever T, Çelen YZ, Kabasakal L, Karayalçın B. et al. Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoaktif yot (I-131) Ablasyonu Ve Tedavisi Uygulama Klavuzu. *Turk J Nucl Med*, 2002; 10: 23-7.
- 30- Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Hasse-Lazar K, Szpak-Ulczo S, Puch Z, Kukulska A. et al. 13-Cis-Retinoic Acid Re-Differentiation Therapy And Recombinant Human Thyrotropin-Aided Radioiodine Treatment Of Non-Functional Metastatic Thyroid Cancer: A Single-Center, 53-Patient Phase 2 Study. *Thyroid Research*, 2009;2 (8).
- 31- Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J Franke WG. Retinoic Acid For Redifferentiation Of Thyroid Cancer-Does it Hold its Promise? *Eur J Endocrinol*. 2003; 148(4):395-402.
- 32- Haberkorn U, Beuter P, Kubler W, Eskerski H, Eisenhut M, Kinscherf R, et al. Iodide Kinetics And Dosimetry In Vivo After Transfer Of The Human Sodium Iodide Symporter Gene in Rat Thyroid Carcinoma Cells. *J Nucl Med*, 2004; 45:8276 33.
- 33- Koong S, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, et al. Lithium As A Potential Adjuvant To 131 Therapy Of Metastatic, Well Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:912-16.

- 34- Filho RM, Ward LS, Amorim BJ, Santos AO, Lima MC., Ramos CD. Cumulative Doses Of Radioiodine in The Treatment of Differentiated Thyroid Carcinoma: Knowing When To Stop. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(9):807-12.
- 35- Haugen BR and Kane MA. Approach To The Thyroid Cancer Patient With Extracervical Metastases Bryan. *J Clin Endocrinol Metab,* 2010; 95(3):987-93.
- 36- Carter WB, Tourtelot JB, Savel JG, Lilienfeld H. New Treatments And Shifting Paradigms in Differentiated Thyroid Cancer Management. *Cancer Control,* 2011;18(2):96-103.
- 37- Amdur R.J.,Mazzaferri EL. Potential side effects and complications of I-131 therapy. Amdur R.J.,Mazzaferri EL. Editors. *Essentials of thyroid cancer management.* Springer Science+Business Media, 2005; p 267-78.
- 38- Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM, Law SC. Pregnancy Outcome After Diagnosis Of Differentiated Thyroid Carcinoma: No Deleterious Effect After Radioactive Iodine Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.,* 2004;15;59(4):992-1000.
- 39- McDougall IR and Bayer MF. Follow-Up Of Patients With Differentiated Thyroid Cancer Using Serum Thyroglobulin Measured By An Immunoradiometric Assay. Comparison with I-131 total Body Scans. *J Nucl Med ,*1980; 21(8):741-44.
- 40- Ogilvie JB, Patel KN, Heller K.S. Impact of the 2009 American Thyroid Association guidelines on the choice of operation for well-differentiated thyroid microcarcinomas. *Surgery ,* 2010;148(6):1222-6.
- 41- Hasbek Z, Turgut B, Erselcan T, Koyuncu A, Börksüz MF, Turgut H., Yumuk F. The Evaluation Of Microcarcinoma In Differentiated Thyroid Cancers According To Old And New TNM Classification. *Molecular Imaging And Radionuclide Therapy,* 2011; 20:94-9.
- 42- Mendelsohn AH, Elashof DA, Abemayo E, Joh MA. Surgery For Papillary Thyroid Carcinoma Is Lobectomy Enough?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery.* 2010;136(11):1055-61.
- 43- Park HS, Roman SA, Sosa JA. Treatment Patterns Of Aging Americans With Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer,* 2010; 116: 20-30.
- 44- Samuel AM and Rajashekharrao B. Radioiodine Therapy For Well-Differentiated Thyroid Cancer: A Quantitative Dosimetric Evaluation For Remnant Thyroid Ablation After Surgery. *The Journal Of Nuclear Medicine* 1994;.35: 1944-50.

- 45- Stabin M. Nuclear Medicine Dosimetry. Phys,cs In Med,c,ne And B,ology. 2006; 51:1876202.
- 46- Hanscheid H, Lassmann M, Luster M, Kloos RT, Reiners C. Blood Dosimetry From A Single Measurement Of The Whole Body Radioiodine Retention in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Endocrine-Related Cancer*, 2009;16:128369.
- 47- Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll R.G and Gulec S.A. Dosimetry-Guided Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: Largest Safe Dose Using a Risk-Adapted Approach. *J Nucl Med*. 2003;44(3):451-6.
- 48- Verkooijen RB, Verburg FA, Van Isselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):301-7.
- 49- Remy H, Borget I, Leboulleux S, Guilabert N, Lavielle F, Garsi J, et all. I-131 Effective Half-Life And Dosimetry In Thyroid Cancer Patients. *Nucl Med*, 2008; 49:1445650.
- 50- Schlumberger M, Pacini F,Wiersinga WM, Toft A, Smit J, Franco FS. Follow-Up And Management Of Differentiated Thyroid Carcinoma: A European Perspective In Clinical Practice. *European Journal Of Endocrinology*.2004; 151:539648.
- 51- Fugazzola L, Mihalich A, Persani L, Cerutti N, Reina M, Bonomi M. Highly Sensitive Serum Thyroglobulin And Circulating Thyroglobulin Mrna Evaluations In The Management Of Patients With Differentiated Thyroid Cancer In Apparent Remission. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008; 87(7):320168.
- 52- Boldarine VT, Maciel RMB, Guimara GS, Nakabashi CD, Camacho CP, Andreoni DM, et all. Development of a Sensitive and Specific Quantitative Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Assay for Blood Thyroglobulin Messenger Ribonucleic Acid in the Follow-Up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(4):1726633.
- 53- Mazzaferri EL and Kloos RT. Is Diagnostic Iodine-131 Scanning With Recombinant Human Tsh Useful In The Follow-Up Of Differentiated Thyroid Cancer After Thyroid Ablation?. *The Journal Of Clinical Endocrinol & Metabolism*, 2002; 87(4):1490698.

- 54- Kloos RT. Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free Of Disease With Undetectable Or Very Low Serum Thyroglobulin Values. *J Clin Endocrinol Metab*, December, 2010; 95(12):5241-48.
- 55- Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D and P,ncera A. Diagnostic ¹³¹Iodine Whole-Body Scan May Be Avoided in Thyroid Cancer Patients Who Have Undetectable Stimulated Serum Tg Levels After Initial Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinol & Metabolism*, 2002; 87(4):1499-1501.
- 56- Rubello D, Casara D, Gireffi ME, Piccolo M, Busnardo B. Clinical Meaning Of Circulating anti Thyroglobulin antibodies in Differentiated Thyroid Cancer: A Prospective Study. *J Nuc Med*, 1992; 33:1478-80.

ÖZGEÇM

Kişisel Bilgiler:

Doğum tarihi : 20.07.1982

Doğum yeri : Sivas

Medeni Durumu : Evli

Eğitim:

Lise :1996-2000 Sivas Kongre Lisesi.

Lisans :2000-2006 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi.

Çalıştığı Kurumlar:

2007-Devam ediyor Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD. Araştırma görevlisi.