



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMUNDA RADYOAKTİF İYOT
TEDAVİSİNİN KEMİK İLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ VE SEKONDER
KANSER GELİŞİMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. HAKAN CENSUR

ANKARA, 2018



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMUNDA RADYOAKTİF
İYOT TEDAVİSİNİN KEMİK İLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ VE
SEKONDER KANSER GELİŞİMİ**

(Proje No: KA17/189)

**DR. HAKAN CENSUR
(Uzmanlık Tezi)**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. CİHAN FİDAN**

ANKARA, 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren iyi bir eğitim almam için çaba sarf eden, aile hekimliği disiplinini bize aşıl原因, bilgi ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Altuğ KUT*'a; tez sürecinin her aşamasında yanımda olan, anlayışı ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım *Yrd. Doç. Dr. Cihan FİDAN*'a, uzmanlık eğitimim süresince sağladıkları bilimsel katkılarından dolayı *Prof. Dr. M. Ergun ÖKSÜZ*'e, *Öğr. Gör. Dr. M. Gökhan EMİNSOY*'a, *Öğr. Gör. Dr. Yasemin ÇETİNEL*'e ve *Yrd. Doç. Dr. Fisun SÖZEN*'e sonsuz teşekkürleri borç bilirim.

Dostlukları ve arkadaşlıklarıyla birlikte olduğumuz zamanları değerli kılan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Araştırma verilerinin toplanmasındaki katkılarından dolayı, Bilgi İşlem çalışanlarına teşekkür ederim.

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimin hazırlanması sırasında bana manevi olarak destek olan ve sabır gösteren sevgili eşim *Dr. Derya CENSUR*'a, hayatım boyunca bana olan inançları, sevgileri ve desteklerini her zaman hissettiğim, varlıklarıyla beni mutlu eden annem *Kiraz CENSUR*'a, babam *Nurdoğan CENSUR*'a ve biricik ablam *Handan CENSUR*'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan CENSUR

Mart, 2018

ÖZET

Tiroid kanserleri endokrin maligniteler içinde en sık görülen kanser olup kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturmaktadır. Tiroid kanserinin insidansının artması ve iyi prognozlu olması, özellikle radyoyodin tedavisinden sonra sekonder kanser gelişimi açısından endişeye yol açmaktadır. Bu çalışmada amacımız; RAİ tedavisinin zaman içinde kemik iliği üzerine etkilerini ve sekonder kanser gelişimini incelemektir.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde Ocak 2000 ve Aralık 2012 yılları arasında tiroid kanseri tanısı olan ve cerrahi işlem sonrası RAİ tedavisi alan 259 hastanın verileri retrospektif olarak taranarak yapılmıştır. Uygulanan RAİ tedavisinin öncesinde ve sonrasındaki 5 yıllık süreçte hastaların tam kan parametreleri, TSH ve tiroglobulin değerlerinin zaman içindeki değişimi incelendi. Ayrıca hastalarda sekonder kanser gelişimi olup olmadığı araştırıldı.

Hastalara uygulanan ortalama RAİ dozu 118 mCi olarak tespit edilmiştir. Hastaların RAİ tedavisinden sonra kısa süreli takiplerinde kemik iliği supresyonu olduğu, ancak bu supresyonun uzun süreli takiplerinde normale döndüğü gözlenmiştir. Hastaların takiplerinde sekonder kanser gelişimi tespit edilmemiştir.

RAİ tedavisinde 100 mCi üzeri yüksek doz olarak kabul görmekte ve bazı çalışmalarda RAİ sonrası sekonder kanser varlığından bahsedilmektedir. Bu çalışmalarda sekonder kanser varlığı ile RAİ ilişkisinin kesin olmadığı ve gelişen kanserlerin genetik yatkınlık, çevresel faktörler sebebiyle olabileceği de akılda tutulmalıdır. Türkiye'de verilen RAİ tedavisine bağlı sekonder kanser gelişiminin olmaması da RAİ'nin ülkemizde güvenle kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye Tiroid Kanseri, Radyoaktif İyot, Sekonder Kanser

SUMMARY

Thyroid cancers are the most common cancer among endocrine malignancies and the second most common cancer in women. The majority of thyroid cancers are differentiated thyroid cancers (DTK). Increasing incidence and good prognosis of thyroid cancer have led to concern about the development of second malignancy, especially after radioiodine treatment. Our aim in this study is; The effects of RAI treatment on bone marrow over time and the development of secondary cancer are examined.

The study was carried out retrospectively from 259 patients diagnosed with thyroid cancer between January 2000 and December 2012 at the Ankara Hospital of Başkent University, Ankara, Turkey. The changes in whole blood parameters, TSH and thyroglobulin values of patients were examined over time before and after RAI treatment in 5 years. In addition, patients were investigated for the development of secondary cancer.

The mean RAI administered to the patient was found to be 118 mCi. Patients had bone marrow suppression in short-term follow-up from RAI treatment, but this suppression was observed to return to normal in long-term follow-up. In patients' follow-up, the development of secondary cancer was not detected.

It is accepted as a high dose of 100 mCi in the treatment of RAI, and in some studies, the presence of secondary cancer after RAI is mentioned. It should be kept in mind that in these studies, the presence of secondary cancer is not definitive, and that developing cancers may be due to genetic susceptibility, environmental factors. In the absence of secondary cancer development in Turkey linked to given RAI treatment, it is thought that RAI can be used safely in our country.

Key Words: Differentiated Thyroid Cancer, Radioactive Iodine, Secondary Cancer

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
ÖZET	İİ
SUMMARY	İİİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.2. TİROİD HORMON SENTEZİ	4
2.3. TİROİD MALİGNİTELERİ	4
2.3.1. Epidemiyoloji	4
2.3.2. Etiyopatogenez	5
2.3.3. Sınıflandırması.....	7
2.4. DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİ	8
2.4.1. Papiller Tiroid Karsinomu	8
2.4.1.1. Papiller Mikrokarsinom Varyant:	8
2.4.1.2. Enkapsüle Varyant:	9
2.4.1.3. Foliküler Varyant:	9
2.4.1.4. Diffüz Sklerozan Varyant:.....	9
2.4.1.5. Tall-Cell Varyant:.....	9
2.4.2. Foliküler Tiroid Karsinomu	10
2.4.3. Onkositik (Hurthle) Hücreli Karsinom	10
2.5. TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ.....	11
2.5.1. Cerrahi Tedavi	11
2.5.2. Radyoaktif İyot Tedavisi.....	14
2.5.2.1. Radyoaktif İyot Tedavisine Hazırlık	16
2.5.2.2. Radyoaktif İyot Tedavisinin Uygulanması.....	16
2.5.2.3. Radyoaktif İyot Tedavisinin Yan Etkileri	17
2.5.3. TSH Supresyon Tedavisi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE GRUPLANDIRILMASI	20
3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
7. KAYNAKLAR.....	30

KISALTMALAR DİZİNİ

A./a.	Arter (Arteria)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
Anti-Tg	anti-Tiroglobulin
ATA	Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association)
ATK	Anaplastik Tiroid Karsinomu
CA	Karsinom
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ/WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DTK	Diferansiye Tiroid Karsinomu
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
FTK	Foliküler Tiroid Karsinomu
I	İyot
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LT4	Levotiroksin
MCV	Ortalama Eritrosit Volümü
MEN	Multiple Endokrin Neoplazm
MPV	Ortalama Trombosit Volümü
MTK	Medüller Tiroid Karsinomu
NIS	Sodyum İyodür Simport
PTK	Papiller Tiroid Karsinomu
RAİ	Radyoaktif İyot (Radioactive iodine)
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
rhTSH	Rekombinant İnsan Tiroid Stimulan Hormon
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
Tg	Tiroglobulin
TRH	Tirotroin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
UICC	Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (International Union Against Cancer)
V./v.	Ven (Vena)

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Tiroid Kanserlerinde Gözlenen Gen Mutasyonları	6
Tablo 2: UICC Tarafından Düzenlenen TNM Skorlaması	12
Tablo 3: AJCC'nin TNM Sınıflaması Kullanarak Düzenlediği Evreleme.....	13
Tablo 4: Radyoaktif İyot Tedavisinde Karar Vermeyi Etkileyen Başlıca Faktörler ..	15
Tablo 5: Total Tiroidektomi ve RAİ Tedavisi Uygulanan Diferansiye Tiroid Karsinomlu Hastalarda Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	17
Tablo 6: RAİ Tedavisi Sonrası Gelişebilecek Muhtemel veya Nadir Görülen Yan Etkiler ve Komplikasyonlar.....	18
Tablo 7: Hastaların Demografik ve Karakteristik Özellikleri	22
Tablo 8: Laboratuvar Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi	24

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İyot tiroid metabolizmasında en önemli yapı taşıdır. Tiroid bezinde iyodotirozin molekülleri birleşerek tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) moleküllerini oluştururlar. Tiroid bezinin fizyolojik etkisi de bu hormonlarla sağlanır (1). İyodun tiroid metabolizmasındaki yerinden faydalanılarak geliştirilen radyoaktif iyot (RAİ) olarak bahsedeceğimiz iyot-131 ise sodyum iyodürün uranyum fizyonu ile geliştirilen, tiroid bezi hastalıklarının tanı ve tedavi sürecinde kullanılan radyoaktif bir maddedir (2). Tiroid bezinin hem benign hem de malign hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir yeri vardır. Dünyada 1940'lı yıllardan sonra kullanılmaya başlanmış olup benign vakalarda düşük doz, malign vakalarda yüksek doz radyoaktif iyot tedavisi verilmektedir (3,4).

Radyoaktif iyot tedavisi uygulamasında hedef doku tiroid bezi olup, kemoterapi ve radyoterapi kadar fazla olmasa da RAİ uygulaması hedef doku dışındaki normal dokularda da radyasyona bağlı hasar oluşturabilmektedir (5,6). RAİ'un tiroid dokusunda açığa çıkan iyonize radyasyon ışınları direkt DNA hasarına yol açabileceği gibi, DNA'ya komşu moleküllerde serbest oksijen radikalleri oluşumuyla da DNA'da oksidatif hasar oluşturabilir. DNA'da hasar gelişimiyle beraber mutasyon sayısında artış meydana gelmekte, mitoz, apoptoz veya nekroza gidiş ise inhibe olmaktadır (7,8). Bir metaanalizde incelenen çeşitli çalışmalar farklı tiroid kanserlerinde uygulanan RAİ tedavisi sonrasında lösemi ve ikincil kanser gelişimde hafif bir risk artışı olduğunu göstermektedir. Bu risk artışının özellikle yüksek doz RAİ tedavisinden kaynaklandığı düşünülse bile düşük doz RAİ tedavisi sonrasında da geliştiği gösterilmiştir. Çalışmalarda hastaların aldıkları RAİ'un dozu arttıkça, tedaviden sonra başta lösemi ve mesane kanseri olmak üzere daha sonraki malignitelerin görülme sıklığında artış olduğu gösterilmiş (9). RAİ'un kemik iliği üzerine etkileri de bilinmekte olup, hem kısa dönem hem de uzun dönem toksik etkileri açısından irdelendiği çalışma nadirdir (10). Literatürde tiroid kanseri nedeniyle uygulanan RAİ tedavisinin hem kısa hem de uzun dönem komplikasyonlarının ve beraberinde sekonder malignite gelişiminin birlikte araştırıldığı çalışma olmaması nedeniyle, yeni veriler elde edeceğimizi düşünerek bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmaya, Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesinde 2000-2012 yılları arasında diferansiye tiroid kanseri nedeniyle RAİ tedavisi almış olan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tiroid kanser tipi, almış olduğu RAİ düzeyi, tedavi öncesi kan laboratuvar değerleri hastane hasta kayıt sistemi üzerinden retrospektif taranarak belirlendi. Kan sayımını etkileyebilecek hastalığı olan veya medikal tedavi

alanlar çalışma dışı bırakıldı. Başlangıç hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay, 3.ay ve 1.yıl, 5.yıl kontrol değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca RAİ tedavisi sonrasında 5 yıllık takipleri, verilerine ulaşabildiğimiz hastaların da 10 yıllık takipleri kontrol edilerek gelişmiş ikincil kanser varlığı incelenerek olası komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Tiroid bezinin hastalıklarının kısmi takip ve tedavileri 1. basamakta yapılabilmektedir, fakat RAİ uygulamaları 2. ve 3. basamak tedavi kuruluşlarında uygulanabilmektedir. Aile hekimliği, çalışma ilkeleri gereği koruyucu hekimlik üzerine kurulmuş olsa da, kapsayıcı ve bütüncül yaklaşım ilkeleri gereği çağın gerçekliği içinde yer alan kanser olgularından ve ikinci basamakta takip ve tedavi gerekliliği olan rahatsızlıklardan soyutlanamamaktadır. Hastaları doğru yönlendirmek, tedavi ve tedavi sonrası gelişebilecek her türlü durum hakkında doğru bilgiler vermek de Aile Hekimliği uzmanının görev ve sorumlulukları arasındadır. Bu doğrultuda, Türkiye’de sık görülen tiroid bezi hastalıklarında, tedavi seçenekleri içinde yer alan RAİ tedavisi ve komplikasyonlarının yeni veriler ışığında bilinmesi ve bilgilendirilmesi önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi endokrin bezler içerisinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde tiro-glossal kanaldan köken alarak gelişmeye başlar. Tiroid bezinin kökeni Foramen Cecum olarak dil kökünde belirir ve boyunda aşağıya doğru hareketini tamamlayıp tiroid glandını oluşturur (11).

Tiroid bezi boynun önünde servikal 5. vertebra ile torakal 1. vertabralar hizasında, sternohyoid kasın altında, 2.ve 3. trakea kartilajlarının önünde yer almaktadır. Tiroid bezi sağlıklı insanlarda 10-20 gram ağırlığındadır. Her biri 4cm uzunluğu ve 2 cm eninde olan bir istmusla birleşen 2 lobdan oluşmaktadır. Yapısal olarak kelebek şeklini andırmaktadır. Gebelikte ve menstruasyonda büyüme göstermektedir (12,13).

Tiroid bezinin beslenmesi a.carotis externa'nın dalı a.thyroidea superior, a.subclavia'dan çıkan truncus thyrocervicalis'in dalı olan a.thyroidea inferior ve bazen de % 10 oranında direkt olarak arcus aortadan çıkan a.thyroidea ima ile sağlanmaktadır. Tiroid bezinin venöz drenajı v.jugularis interna'ya dökülen v.thyroidea superior ve v.thyroidea media, v.brachiocephalica'ya dökülen v.thyroidea inferior ile sağlanır. Lenfatik drenajı oldukça fazla olup birden fazla seviyeye dökülür. Bezin lenfatikleri kapsülden geçer ve rekürren larengeal siniri takip ederek prelarengeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına dökülür. Lateral kısımlarda ise lenfatikler superior tiroid arteri takip ederek inferior derin servikal lenf nodlarına drene olmaktadır. Tiroid bezinin innervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanmaktadır. Sempatik sinirleri superior, media ve inferior servikal ganglionlardan köken alır. Nervus Vagus'un kardiak ve larengeal dalları ile tiroid bezine ulaşan sinirler postganglionik lifler içermektedir ve kan damarları üzerinde direkt vazomotor etkiye sahiptirler (11-13).

Tiroid bezi bağ dokusundan meydana gelen ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir. Folikül, kolloid ile dolu bir kavite ve bunu çevreleyen tek katlı epitel tabakasından oluşur. Bu kolloid dokusu iyot (I) içeren bir glikoprotein olan iyodotiroglobulin bulundurmaktadır. İyodotiroglobulin tiroid hormonlarının öncüsü olup foliküler hücrelerden sentezlenmektedir. Kolloidin etrafındaki foliküler hücreleri dışında parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunmaktadır. Foliküler hücreler iyodotiroglobulin sentezlerken, parafoliküler hücreler kalsitonin hormonu üreterek kalsiyum metabolizmasında rol almaktadır (11).

2.2. Tiroid Hormon Sentezi

Fetal tiroid bezi, gestasyonun onuncu haftasından itibaren iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır. Hipofiz bezi ile tiroid bezi arasındaki aks da bu sıralarda olgunlaşmaya başlar. Bu haftadan itibaren fetal kanda tiroid stimulan hormon (TSH), T4 ve T3 ölçülebilir. Ölçülen miktarların bir kısmını transplasental geçen anne hormonları oluştursada fetusta tiroid aktivitesini göstermektedir. Placentadaki fetomaternal bariyeri TSH geçemez ama T4 ve T3 bu bariyeri geçerek fetüste etki gösterir. T3 ve T4 plasentadan geçebildiği gibi; iyot ve tirotoksikoz ilaçları da plasentadan kolayca geçer. Bu nedenle maternal tiroid hastalıkları tedavi edilirken fetusun da tiroidi ciddi hasar görebileceğini akılda tutmak gerekir (14,15).

Term gebeliklerde, neonatal TSH yükselmeye başlar ve T3, T4 üretimi de buna paralel artmaya başlar. Prematür doğumlarda özellikle de 30. haftadan erken doğumlarda hipotalamohipofizer aksın tam gelişmemesi nedeniyle bu üretim yetersiz kalır (15,16).

Hipotalamustan salgılanan bir peptid olan tirotroin salgılatıcı hormon (TRH) venöz pleksusu geçip median eminence'e ulaşır ve ön hipofizden TSH sentez ve salınımını uyarır. TSH hipofizden pulsatil olarak salgılanır. TSH'nin etkisiyle tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi sağlanmış olur. Ayrıca dolaşımdaki tiroid hormonlarında meydana gelen artış ve azalışa, hipofizden TSH salınımında zıt yanıt oluşturarak, bazal tiroid hormon düzeyleri korunmaya çalışılır (17). Tiroid bezinde bulunan foliküler hücreler yeterli miktarda T3 ve T4 hormonlarının sekresyonu sağlamakla görevlidir. T3 dolaşımında aktif olan formdur ve T3'ün %80'i karaciğer ve böbrekte olmak üzere periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmaktadır (18). Ayrıca parafoliküler hücrelerden kemik rezorpsiyonunu inhibe eden kalsitonin de salgılanmaktadır.

2.3. Tiroid Maligniteleri

2.3.1. Epidemiyoloji

Tiroid kanserleri insanlarda görülen tüm kanserlerin %1'ini ve endokrin sistemin en sık görülen malign tümörlerini oluşturmaktadır. Dünyada her yıl 122.000 yeni tiroid

kanseri ortaya çıktığı ve bu kanserlerin büyük bir çoğunluğunun foliküler hücre kökenli olduğu gösterilmiştir (19).

Dünyanın çeşitli yerlerinde tiroid kanserlerinin görülme sıklığı değişiklik göstermektedir. Tiroid kanserleri sıklıkla genç ve orta yaş grubundaki kadınlarda karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda erkeklere göre 4 kata kadar daha fazla olduğunu göstermektedir. Erkeklerde görülme insidansı 0,8 ile 5,0 arasında iken, kadınlarda 1,9 ile 19,4 arasında değişmektedir. Fakat bu cinsiyet ayrımı çocuklarda ve yaşlılarda ortadan kalkmaktadır. Çocuklarda tiroid kanserleri nadir görülmektedir. 40-50 yaş arası papiller kanser sık görülürken, 50'li yaşlarda foliküler ve medüller kanserler sık görülür. Anaplastik kanserler ise 60'lı yaşlardan sonra siktir (20,21).

Diferansiye tiroid karsinomları (DTK), papiller tiroid karsinomu (PTK) ve folliküler tiroid karsinom (FTK) olup en sık görülen endokrin malignitsidir (22). Genel mortalite %10'un altında olup çoğu hasta tümörün biyolojik davranışı ve tedavinin etkinliği nedeniyle yüksek sağ kalıma sahiptir (23). Diferansiye tiroid karsinomu konvansiyonel tedavisi; total veya parsiyel tiroidektomi rennant doku RAİ ablasyonu levotiroksin (LT4) ile TSH supresyonudur (24).

Tiroid kanserinde tanı oranı 1970'li yıllardan sonra artarken buna bağlı olarak ölümlerde azalma olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kadınlarda tiroid kanseri gelişme riski 120 kişide 1 olmasına rağmen, bu hastalıktan ölme riski 1700 kişide 1 olarak bulunmuştur. Bu durumu da kabaca artan tanı yöntemleri sayesinde çok küçük tümörlerin bile erken dönemde tespit edilip tedavi edilmesine ve tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunun yavaş seyirli olmasına bağlayabiliriz (20,21).

2.3.2. Etiyopatogenez

Tiroid kanserinin gelişimde cinsiyet, beslenme yetersizlikleri, aile öyküsü, radyasyon maruziyeti ve genetik gibi çok sayıda etken suçlanmaktadır. (26)

Papiller tiroid kanseri gelişiminde kadın cinsiyet dört kata kadar riski arttırmaktadır (25). Birinci derece yakınlarında tiroid kanseri öyküsü de tiroid kanseri gelişiminde riski arttırdığı bilinmektedir. Özellikle multiple endokrin neoplazm (MEN), familyal adenomatöz polipozis (FAP) gibi bazı kalıtsal hastalıklar ise birden çok tiroid kanseri gelişiminde net olarak suçlanmaktadır (26).

Radyasyona genç yaşta maruziyette tiroid kanseri riskini artırır. Artan bu riskin erken çocukluk dönemindeki tiroid dokusunun iyot ihtiyacındaki artışından doğabileceği

düşünülmektedir. Ayrıca radyasyonun DNA’da kırılmalara yol açarak RET ve TRK tekrar dizimi yaptığı ve papiller tiroid kanseri oluşumunu da bu mekanizmayla geliştirdiği düşünülmektedir (27). Tirozin kinaz geninin yeniden dizilimleri içinde olan TRK gen mutasyonu özellikle Çernobil reaktör sızıntısı sonrası gelişen papiller tiroid kanserinde gösterilmiş ve radyasyonun tiroid kanserlerinde önemini göstermek açısından iyi bir örnek teşkil etmiştir (28).

Tiroid kanserlerinin kanıtlanmış olgularında genetik kod hasarları tanımlanmıştır. Papiller kanser gelişimde RET ve TRK gen mutasyonu suçlandığı gibi bu onkjenlerin tespit edilmediği hastalarda BRAF mutasyonu gösterilmiştir (29). Foliküler karsinomlarda ise genellikle RAS mutasyonu, az bir kısmında da PAX8/PPAR γ gen mutasyonu görülmektedir (30,31). Medüller tiroid kanserinde RET gen mutasyonu, anaplastik kanserde ise P53 gen mutasyonunun rolü olduğu gösterilmiştir (32). Ayrıca bazı papiller karsinom olgularında RAS mutasyonu, bazı az diferansiye veya anaplastik karsinomlarda RET ve BRAF mutasyonları da gösterilmiştir (Tablo 1) (33).

Ayrıca nadir görülen FAP hastalığında APC gen kusurunun papiller tiroid kanseri riskini arttırdığı, Cowden hastalığında PTEN gen kusurunun ve Carney sendromunda PRKAR1A gen hasarının papiller ve foliküler kanser riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (34).

Tablo 1: Tiroid Kanserlerinde Gözlenen Gen Mutasyonları

Diferansiye Tiroid Karsinomları		Az Diferansiye Tiroid Karsinomları	Anaplastik Tiroid Karsinomu	Gen Defektleri
Papiller Karsinom	Foliküler Karsinom			
13–25%	0%	0–13%	0%	RET/PTC
29–69%	0%	0–13%	0–12%	BRAF
5–13%				NTRK1
0–21%	40–53%	18–27%	20–60%	RAS
0%	25–63%	0%	0%	PPARG

0%	0%	0–25%	66%	CTNNB1
0–5%	0–9%	17–38%	67–88%	TP53

2.3.3. Sınıflandırması

Tiroid kanserlerinin bir kısmı tiroid doku epitelinden gelişirken, bir kısmı ise non-epitelyal kökenlidir. Foliküler, papiller ve anaplastik karsinomlar epitel kökenli kanserler olarak sayılırken, medüller kanser, sarkom, lenfoma ve metastazlar non-epitelyal kanser türlerindedir. Bu ayrımın yapılmasında farklı morfolojik ve klinik özellikler de rol almaktadır. Sınıflandırmada bu yaklaşım kolaylık sağlasa da özellikle onkositik tiroid kanserleri açısından bazı sıkıntılar göstermektedir. Onkositik karsinomların histolojisi genellikle foliküler yapı gösterdiğinden foliküler kanserler grubunda kabul edilseler de, eğer histolojide papiller yapılar gösterirlerse papiller karsinom olarak da isimlendirilebilmektedirler (35-37).

Tiroid kanserleri için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2017 yılında yapılan sınıflandırma şu şekildedir: (38)

- Papiller karsinom (PTK)
- Folliküler karsinom (FTK)
- Az differansiye karsinom
- İndifferansiye (anaplastik) karsinom (ATK)
- Medüller karsinom (MTK)
- Skuamöz hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Eozinofilinin eşlik ettiği mukoepidermoid karsinom
- Müsinöz karsinom
- Medüller-foliküler mikst tümör
- Timus benzeri diferansiyasyonu olan iğsi hücreli tümör
- Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom

2.4. Diferansiye Tiroid Kanseri

Tiroid folikül epitelinden köken alan kanserlerdir. Papiller, foliküler ve onkositik (hurthle) hücreli tiroid kanserleri olarak ana gruplarda incelenebilir.

2.4.1. Papiller Tiroid Karsinomu

Tiroid kanserleri içinde en sık görülen tip papiller tiroid karsinomu olup toplumda %80-90'a yakın saptanmaktadır. Genel olarak kadınlarda erkeklerden 3 kat fazla görülen bu tipin özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda sıklığı fazladır (39,41-43).

Papiller karsinom lenfatik yayılır. Yapılan çalışmalarda olguların yarısında lenfatik yayılım gösterilmiş ve lenfatik yayılımının yaşam süresine etkisi olmadığı saptanmıştır. Uzak organ metastazı genelde beyin, akciğer ve karaciğer gibi kanlanması yüksek organlara olmakta ve ortalama olguların %20'sinde gözlenmektedir. Rekürrens ise olguların %10'unda gözlenmektedir. Rekürrens gelişiminde tümör çapı, kapsül invazyonu ve histopatolojik alt tipin etkisi olduğu saptanmıştır. Mortalite oranı çok düşüktür, 10 yıllık mortalite beklentisi %5'lere kadardır. Gençlerde bu oran % 2'lere kadar düşmektedir (39,40,44).

Papiller karsinomun histopatolojisinde normalden büyük ve oval görünümlü folikül hücreleri ve buzlu cam görünümünde hücre çekirdeklerinin olması karakteristiktir. Çekirdek içerisinde inklüzyonlar tipiktir ve tümörün içinde, lenfatik boşluklarda ve tümör stromasında psammoma cisimciklerine rastlanılır. Sitopatolojide papiller fragmanlar dallanma göstermektedir ve nükleer palisadlar görülür. Papiller karsinom hücreleri genellikle küboidal yapıya sahiptir ve nükleer grooves ve psödoinklüzyonlar yaygındır (45).

Papiller karsinomlar histopatolojik olarak WHO tarafından 15 farklı varyant olarak listelenmiştir. Bu 15 varyantın 6 tanesi yaygın olarak görülmektedir. Bunlar klasik (konvansiyonel) tip, papiller mikrokarsinom, enkapsüle, foliküler, yüksek silendirik hücreli (tall-cell) ve diffüz sklerozan varyantır (46).

2.4.1.1. Papiller Mikrokarsinom Varyant:

WHO'ya göre çapı 1 cm'in altında olan papiller karsinom çeşididir. Genellikle insidental olarak saptanır. Servikal metastaz görülebilse de uzak organ metastazı nadirdir.

Benign tiroid hastalıklarında uygulanan cerrahilerde %15'e varan oranda tespit edilmektedir. İyi prognoza sahiptir (47).

2.4.1.2. Enkapsüle Varyant:

Karsinom tarafından bozulmamış ve lokal invazyonlar içeren papiller karsinom çeşididir. Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %10'unda görülür. Bu alt tip, papiller tiroid karsinomunun en iyi gidişli formudur ve beklenen yaşam süresi %100'e yakındır (46,48).

2.4.1.3. Foliküler Varyant:

Foliküler varyant %10-15 görülme sıklığıyla en sık saptanan papiller karsinom varyantıdır. Papiller tiroid karsinomun sitolojik özelliklerini gösteren hücrelerle çevrili folikül hücrelerinden oluşur. Klasik papiller karsinom gibi yavaş seyirlidir (49).

2.4.1.4. Diffüz Sklerozan Varyant:

Diffüz sklerozan varyant karsinom genellikle genç yaşlarda görülür. Yaygın skuamöz metaplazi ve lenfositik infiltrasyonlar ile bol psammom cisimcikleri görünümü mevcuttur. Klasik tip papiller karsinoma göre ekstratiroidal yayılım, servikal metastaz ve uzak organ metastazı görülmesi sıktır. Bu kadar agresif seyirli olmasına rağmen sağ kalım klasik tipe benzerdir (50).

2.4.1.5. Tall-Cell Varyant:

Uzun silindirik hücre yapısından dolayı bu ismi almış olan papiller karsinom varyantıdır. Genellikle 50 yaş üzeri erkek cinsiyette saptanır. Klinik olarak agresif seyirli olan bu tip ekstratiroidal yayılım ve uzak organ metastazıyla seyreder. Mortalite klasik tip papiller karsinoma göre 3 kata kadar artmıştır (51).

2.4.2. Foliküler Tiroid Karsinomu

Tiroidin PTK'inden sonraki en sık görülen karsinomdur ve tiroid kanserlerinin %5-10 kadarını oluşturur. Özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda ve iyot alımı düşük olan bölgelerde sıklığı artmaktadır. Tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılamaz, ameliyat materyalinin patolojik incelenmesi gerekir. Patolojide kapsüller veya vasküler invazyonun gösterilmesi ve papiller karsinomda gözlenen tipik nükleer özelliklerin görülmemesi gerekmektedir. İnvazyonun derecesine göre minimal invaziv, vasküler invaze ve yaygın invaziv olarak 3 alt gruba ayrılır. Bunlar içinde en agresif seyirli olan yaygın invaziv karsinom, en iyi prognozlu olan ise minimal invaziv karsinomdur (39,40,52).

Foliküler karsinomlar genel olarak asemptomatik seyirdedir. Hematojen yayılım sıklığı ve lenf bezi metastaz olasılığı düşüktür. Prognozu kötüleştiren etkenler nükleer atipi, geniş kapsül ve damar invazyonunun bulunmasıdır. Ayrıca yaş ve tümör tipi de prognozda etkilidir. 40 yaş altı bireylerde beklenen sağkalım oranı %95 iken, 40 yaş üzerinde %80'e düşmektedir (53).

Foliküler karsinomun şeffaf hücreli (clear cell) varyantı, tümörü içeren %50'den fazlasının şeffaf hücreden oluşmasıdır. Bu hücrelerin şeffaf görünümü hücre içi tiroglobulin, veziküller yağ ya da glikojen birikimi nedeniyle oluşmaktadır. Bu varyantın paratiroid karsinom ve özellikle şeffaf hücreli böbrek karsinomundan ayırt edilmesi gerekmektedir (54).

2.4.3. Onkositik (Hurthle) Hücreli Karsinom

WHO tarafından 2017 yılında yayımlanan yeni sınıflandırmayla onkositik hücreli tümörler ayrı bir başlık olarak incelenmeye başlanmıştır. Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır ve ortalama görülme yaşı 55'tir. Onkositik karsinomlar genellikle kapsüllüdür ve sitoplazmasında büyük mitokondri barındırmaktadır. Mitokondrilerin varlığıyla hücreler eozinofilik görünüm kazanır ve tümör dokusunun %75'inden fazlasını bu hücre grubu oluşturur (55,56).

Onkositik tümörlerde lenf nodu metastazı FTK'a göre daha fazla olsa da %10 ile nadirdir. Prognozda vasküler invazyon önem arz eder ve bu tümörlerde nispeten RAİ tedavisine direnç mevcuttur (57).

2.5. Tiroid Kanserlerinde Tedavi

2.5.1. Cerrahi Tedavi

Tiroid kanserlerinde tedavide ilk aşama cerrahi yaklaşımdır. Cerrahlar tarafından özellikle iki ameliyat şekli üzerinde durulmaktadır. Lobektomi, düşük risk kabul edilen 2 cm'den küçük ve tek lobda izole papiller karsinom ile minimal invaziv foliküler karsinomda uygulanabilecek cerrahi yöntemlerden biridir. Lobektominin tercih edilmesinde önemli bir unsur cerrahi sonrası kalan tiroid dokusu ile hormon replasmanına ihtiyaç duyulmamasıdır. Kalan tiroid dokusunda rekürrens riski olması lobektominin dezavantajıdır (58,59).

Total tiroidektomi son dönemde cerrahlar arasında sıklıkla tercih edilen cerrahi yöntemidir. Rekürrens riski, iyi bir cerrahi ile rezüdü dokunun temizlenmesinden dolayı çok düşüktür. Rezüdü dokunun kalmaması da özellikle RAİ tedavisinden faydayı arttırması açısından önemlidir. Total tiroidektominin dezavantajları cerrahi kaynaklı oluşan laringeal sinir zedelenmeleri, paratiroid dokunun yanlışlıkla çıkarılmasına bağlı hipoparatiroidi ve ömür boyu hormon replasman tedavisi ihtiyacı olarak sayılabilir. Cerrahi sırasında lenf nodunda metastaz tespit edilmesi durumunda lenf nodu diseksiyonu yapılması da önerilmektedir (60-62).

Cerrahi sırasında prognozu belirlemede farklı skorlama ve evreleme yöntemleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan TNM skorlamasında T harfi primer tümörün boyutunu, N harfi lenf noduna yayılımı ve M harfi ise uzak metastaz durumunu ele almaktadır (Tablo 2). TNM skorlaması kullanılarak geliştirilen AJCC'nin kabul ettiği evreleme sistemi prognoz hakkında fikir vermede değerlidir (Tablo 3).

Tablo 2: UICC Tarafından Düzenlenen TNM Skorlaması

T0	Primer tümör bulgusu yok	N0	Lenf nodu metastazı yok
T1a	Tümör tiroide sınırlı Tümör çapı ≤ 1 cm	N1a	VI. grup servikal lenf nodlarına metastaz(pretrakeal, paratrakeal ve prelaringeal)
T1b	Tümör tiroide sınırlı Tümör çapı > 1 cm ≤ 2 cm	N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal veya retrofaringeal veya superior mediastinal lenf nodu metastazı
T2	Tümör tiroide sınırlı Tümör çapı > 2 cm ≤ 4 cm		
T3	Tümör tiroide sınırlı Çapı > 4 cm veya Tiroid dışı uzanım mevcut Tümör çapı önemsiz		
T4a	Tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekurren laringeal sinire uzanım mevcut Tümör çapı önemsiz	M0	Uzak metastaz yok
T4b	Prevertebral fasya veya karotid arter veya mediastinal damar invazyonu Tümör çapı önemsiz	M1	Uzak metastaz var

Tablo 3: AJCC'nin TNM Sınıflamasını Kullanarak Düzenlediği Evreleme

Tanıda hasta < 45 yaş				Tanıda hasta ≥ 45 yaş			
Evre 1	T önemsiz	N önemsiz	M0	Evre 1	T1a	N0	M0
					T1b	N0	M0
Evre 2	T önemsiz	N önemsiz	M1	Evre 2	T2	N0	M0
				Evre 3	T1a	N1a	M0
T1b	N1a	M0					
T2	N1a	M0					
T3	N0	M0					
T3	N1a	M0					
Evre 4a	T1a	N1b	M0				
	T1b	N1b	M0				
	T2	N1b	M0				
	T3	N1b	M0				
	T4a	N0	M0				
	T4a	N1a	M0				
	T4a	N1b	M0				
Evre 4b	T4b	N önemsiz	M0				
Evre 4c	T önemsiz	N önemsiz	M1				

2.5.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot 1940'lı yıllardan itibaren tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İyodun 30'dan fazla radyoaktif izotopuna rağmen I123, I124, I125 ve I131 nükleer tıp tarafından kullanılabilir. I131 uygun fiziksel koşulları sayesinde kullanımdaki RAI olmuştur (63-65).

Tiroid cerrahisi yapılan hastalara rezüdü tiroid dokusunun ablasyonu için RAI kullanılmaktadır. Tedavi amacıyla RAI uygulaması; adjuvan tedavi olarak şüpheli metastazı tahrip ederek nüks riskini azaltmak için kullanılır. Ayrıca RAI bazı tiroid hastalıklarının (toksik diffüz guatr, toksik nodüler guatr) primer tedavisinde de kullanılmaktadır. ATA 2008 kılavuzunda RAI tedavisine karar vermeyi etkileyen faktörler tanımlanmıştır (Tablo 4) (66,67). ATA'nın mevcut tablosundan da anlayabildiğimiz şekilde RAI uygulamasına seçilmiş belli hastalarda yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu ve metastaz varlığına göre karar verilir.

Tablo 4: Radyoaktif İyot Tedavisinde Karar Vermeyi Etkileyen Başlıca Faktörler

Faktör	Tanım	Beklenen Fayda				
		Azalmış ölüm riski	Azalmış nüks riski	İlk evreleme ve takibe yardımcı	RAİ genellikle önerilmekte	Kanıt Düzeyi
T1	≤ 1 cm intratiroidal veya mikroskopik multifokal	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	E
	1-2 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili Veri	Evet	Seçici Kullanım	I
T2	>2-4 cm, intratiroidal	Hayır	Çelişkili Veri	Evet	Seçici Kullanım	C
T3	>4 cm					
	<45 yaş	Hayır	Çelişkili Veri	Evet	Evet	B
	≥ 45 yaş	Evet	Evet	Evet	Evet	B
	Herhangi yaş, boyut, minimal ekstratiroidal yayılım	Hayır	Yetersiz Veri	Evet	Seçici Kullanım	I
T4	Ekstratiroidal yayılım ile herhangi boyut	Evet	Evet	Evet	Evet	B
Nx,N0	Metastatik lenf nodu yok	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	I
N1	< 45 yaş	Hayır	Çelişkili Veri	Evet	Seçici Kullanım	C
	>45 yaş	Çelişkili Veri	Çelişkili Veri	Evet	Seçici Kullanım	C
M1	Uzak metastaz	Evet	Evet	Evet	Evet	A

Notlar: 1. Kanıt düzeyi ölçeğe göre derecelendirilir: A, sağlam kanıtlara dayalı güçlü öneri; B, makul kanıtlara dayalı öneri; C, uzman görüşüne dayalı öneri; D, uzman görüşüne dayalı karşıt öneri; E, makul kanıtlara karşıt öneri; F, sağlam bir delil temelinde karşıt öneri; I, ne yanında ne de karşısında öneri. 2. Çelişkili veriden dolayı, bu alt grubun tamamı için RAİ ablasyonu önerilmez. Bununla birlikte, yüksek risk özelliklerine sahip bu alt gruptaki seçilmiş hastalar RAİ ablasyonundan fayda sağlayabilir.

2.5.2.1. Radyoaktif İyot Tedavisine Hazırlık

RAİ tedavisi planlanan hastalar tedavi ile ilgili bilgilendirilmeli ve oluşabilecek yan etkiler anlatılmalıdır. Doğurganlık dönemindeki kadın hastaların gebelik ve emzirme döneminde olmadığından emin olunmalı ve hastaya radyasyondan korunma ilkeleri hakkında bilgi verilmelidir. Tedavide etkinliği arttırmak için iyotlu gıdalar ve iyot içeren ilaçlar diyetten çıkarılmalıdır (68,69).

RAİ uptakenin yüksek olması için TSH'nın 30 mU/L üzerinde olması gerekmektedir. TSH'nın gerekli yüksekliğe ulaşması için, RAİ tedavisi öncesi LT4 replasmanı 4 hafta önce kesilmelidir. Ciddi hipotiroidi durumunu tolere edemeyecek hasta grubuna kısa yarı ömrü nedeniyle LT3 tedavisi RAİ tedavisinden 2 hafta öncesine kadar verilebilir. Günümüzde LT4 replasmanına devam edilerek TSH'nın istenilen seviyeye yükseltilmesi için rekombinan tiroid stimulan hormon (rhTSH) uygulamasıda yapılabilmektedir. Böylece hasta klinik hipotiroidiye girmeden RAİ tedavisine uygun hale gelmektedir. Fakat bu uygulamanın maliyeti yüksektir (68,70).

2.5.2.2. Radyoaktif İyot Tedavisinin Uygulanması

Total tiroidektomi yapılan hastalara verilecek RAİ dozu hastanın risk sınıflamasına göre belirlenir. Düşük riskli rezidü tiroid dokusunun ablasyonunda 30-100 mCi, servikal lenf noduna yayılım durumunda 150-175 mCi, akciğer metastazı varlığında 150-200 mCi, diğer uzak metastaz varlığında ise 200 mCi doz uygulaması yapılmaktadır. Avrupa'da farklı ülkelerden 13 uzman tarafından varılan konsensüs raporu sonucunda ise uzak metastaz, tam olmayan tümör rezeksiyonu veya nüks açısından yüksek risk mevcut olduğunda 100 mCi ile yüksek doz ablasyon önerilmiştir (71,72).

RAİ tedavisine cevabın değerlendirilmesinde ATA kılavuzu yol göstericidir. Kılavuza göre tiroglobulin (Tg), antitiroglobulin (anti-Tg) ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 5) (73).

Tablo 5: Total Tiroidektomi ve RAİ Tedavisi Uygulanan Diferansiye Tiroid Karsinomlu Hastalarda Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Kategori	Tanımlama
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ile birlikte baskılanmış Tg <0,2 ng/mL veya TSH ile uyarılmış Tg <1 ng/mL
Biyokimyasal yetersiz Cevap	Negatif görüntüleme ve baskılanmış Tg \geq 1 ng/mL veya Uyarılmış Tg \geq 10 ng/mL veya Yükselen anti-Tg antikor seviyeleri
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve anti-Tg seviyelerinden bağımsız yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması
Belirsiz cevap	Görüntüleme çalışmalarında spesifik olmayan bulgular, RAİ taramasında tiroid yatağında zayıf tutulum, Bazal Tg ölçülebilir ama <1 ng/mL, Uyarılmış Tg ölçülebilir ama <10 ng/mL veya Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg

Mükemmel yanıt: Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması, **Biyokimyasal yetersiz cevap:** Lokalize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin bulunması, **Yapısal yetersiz cevap:** Kalıcı veya yeni tanımlanan lokal, bölgesel veya uzak metastazların bulunması, **Belirsiz cevap:** Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların bulunmasıdır. Bu duruma hastalığın yapısal bulgusu olmamasına rağmen, stabil veya azalan anti-Tg düzeyleri olan hastalar dahildir.

2.5.2.3. Radyoaktif İyot Tedavisinin Yan Etkileri

Radyoaktif iyot tedavisi uygulanan hastalarda bazı faktörlere bağlı olarak yan etki gelişebilmektedir. Bu faktörler genel olarak cerrahi sonrası kalan rezüdü dokunun boyutu, hastaya verilen toplam RAİ dozunun miktarı, hastalığın yayılma derecesi gibi etkenlerdir. Genel olarak oluşabilecek komplikasyonlar ve yan etkiler şöyle sıralanabilmektedir (Tablo 6) (74).

Tablo 6: RAİ Tedavisi Sonrası Gelişebilecek Muhtemel veya Nadir Görülen Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

Muhtemel Geçici Yan Etkiler(*)	Bulantı, Tat bozukluğu, Tükürük bezlerinde şişlik, Menstruel siklus bozukluğu
Muhtemel Kalıcı Komplikasyonlar(*)	Sekonder kanserler, Ağız kuruluğu +/- Diş problemi, Erken menapoz, Kadın üreme problemleri, Erkek üreme problemleri
Büyük Rezidü Tiroid Dokusu Varlığında	Tiroidit, Tirotoksikoz, Rekürren laringeal sinir güçsüzlüğü
Tek Seferde >200mCi RAİ Uygulanması	Geçici kemik iliği supresyonu, Fasial sinir güçsüzlüğü, Stomatit
Toplam RAİ Dozunun >500mCi	Kalıcı kemik iliği supresyonu, Tükürük kanalı obstrüksiyonu, Nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, Epistaksis, Konjonktivit / göz kuruluğu, Alopesi
Yaygın Akciğer Metastazı Olduğu Durumlar	Akciğer fibrozisinin eşlik ettiği veya eşlik etmediği Pnömoni
Beyin veya Vertebra Metastazı Olduğu Durumlar	Beyin dokusu veya spinal kordda kitle etkisi

* Bu grupta rezidü tiroid dokusu <2gr'dan küçük, tek seferde uygulanan RAİ dozu <200 mCi, toplam RAİ dozu <250 mCi olan hastalar kapsamaktadır.

Bulantı en sık gözlenen yan etki olup hastaların %50' sinde görülmektedir. Bulantının oluşumunda mide parietel hücrelerinde RAİ tutulumu ve buna bağlı gelişen gastritis suçlanmaktadır. Tat duyusunda bozulma tükürük bezinin RAİ tutulumuna bağlı, tükürük salgısının azalması kaynaklıdır. Tükürük bezlerinde şişlik de gelişebilir. Seröz bezlerin parankimal hücrelerinde tiroid folliküler hücrelerine benzer protein içerdiklerinden RAİ kaynaklı hasarlar gelişebilir. Nadiren tirodit ve tükürük bezi hasarına bağlı olmayan boyun ödemi de hastalarda görülebilmektedir. Bu durumda hava yolu basısı gelişebilmektedir. Menstrüel siklusta bozulma ve sıcak basması RAİ sonrası bir yıl görülebilmektedir (74).

RAİ'nin over hasarı sonucu kadın fertilitasını etkilediği bilinmesine rağmen yapılan çalışmalarda infertilitenin standart dozlarda nadir gözlendiği, özellikle RAİ sonrası 6. ayda bu riskin oldukça düştüğü gözlenmiştir. Ayrıca RAİ sonrası kadınlarda menapoz yaşının düşmesi de beklenmektedir. Erkeklerde testiküler germinal hücreler RAİ'ye aşırı derece hassastır. RAİ'ye bağlı gelişen hasar doza bağlı artmaktadır. Kümülatif dozu 500 mCi'den yüksek olanlarda kalıcı oligospermi geliştiği gösterilmiştir. 200 mCi'den düşük doz alanlarda ise 6 ay içinde testiküler fonksiyonun normale döndüğü gösterilmiştir (74).

RAİ sonrası sekonder solid kanser gelişimi ve lösemi gelişimleri gösterilmiştir. Rubino tarafından yapılan çalışmada riskin kümülatif arttığı gösterilmiştir. 27 mCi RAİ dozunda 100.000 kişide 14,4 solid tümör, 0,8 lösemi görülmüşken, 100 mCi dozda 10 yılda 10.000 hastanın 53'ünde solid tümör, 3'ünde lösemi saptanmıştır. Ayrıca Rubino ve arkadaşlarının yaptığı büyük ölçekli retrospektif bir analizde uygulanan kümülatif radyoaktif iyot dozuna göre 40 yıl içinde sekonder kanser gelişme riski 100 mCi'de %2, 150 mCi'de %5, 300 mCi'de %6, 450 mCi'de %10 olarak bulunmuştur (74, 75).

2.5.3. TSH Supresyon Tedavisi

Total tireidektomi ve RAİ tedavisinden sonraki tedavi basamağı LT4 ile TSH supresyon tedavisidir. TSH ile kontrol edilen hücrelerin büyümesini engellemek, nüksü ve mortaliteyi azaltmak için LT4 supresyon tedavisi uygulanır. Olası nüksü engellemek için diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda TSH<0,1 µIU/ml düzeyinde tutulması önerilmektedir. LT4 tedavisinde fizyolojik dozun üstünde bir doz verildiği için bazı yan etkilere karşı uyanık olmak gerekir. Bu yan etkiler genel olarak subklinik tirotoksikoz, kardiyak rahatsızlık zemininde gelişen angina atakları ve atrial fibrilasyon riskinde artış, postmenapozal osteoporoz riskindeki artış olarak sayılabilir (76,77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Gruplandırılması

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde Ocak 2000 ile Aralık 2012 tarihleri arasında diferansiye tiroid kanseri tanısı olup cerrahi sonrası RAİ tedavisi alan 821 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların, RAİ tedavisi sonrası 10 yıllık takiplerindeki verileri retrospektif olarak incelendi. İncelenen 821 hastanın RAİ tedavisi sonrası takipleri sırasında, hasta takibi olmayan (ölüm, başka merkezde takip veya takipsiz hasta) ve eksik verileri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca kan sayımını etkileyebilecek hastalığı olan veya ilaç tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 10 yıllık izlemi sağlayan hasta sayısı 64 olarak tespit edildi. Bu sayının araştırmanın gücünü karşılayamamasından dolayı hastaların 5 yıllık izlemi değerlendirmeye alındı. Hastalardan 7'si çalışmaya dahil edildiği süreçte, 5 yıllık takip sırasında kanser dışı nedenlerden dolayı vefat etmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalardan ikisi sepsis, ikisi akut koroner sendrom, ikisi kalp yetmezliği ve birinin akut solunum yetmezliği nedeniyle öldüğü tespit edildi. Takipte 5 yıllık tüm verilerine ulaşabildiğimiz 259 hasta araştırmaya dahil edildi.

Hastaların retrospektif olarak hastane veri tabanı (elektronik) ve arşiv dosyalarından kayıtları incelenerek, yaş, cinsiyet, tümör histolojisi, RAİ dozu, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), trombosit, lökosit, nötrofil, ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama trombosit volümü (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile TSH ve tiroglobulin düzeyleri kaydedildi. Bu laboratuvar parametreleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 1. yıl ve 5. yıl olmak üzere bakıldı. Böylece RAİ tedavisinin kısa ve uzun süreli etkileri açısından değerlendirilmesi planlandı. Ayrıca hastaların takipte sekonder kanser gelişimi olup olmadığı incelendi. Eksik kayıtları olan hastalara telefonla ulaşılarak bilgi edinildi.

Bu verilere ilişkin tanımlamalar aşağıda verilmiştir.

- Hasta yaşı ve cinsiyeti: Hastalar RAİ aldıkları andaki yaş ve cinsiyetlerine göre gruplandırıldılar.
- Tümör tipi: Hastalar patoloji raporlarından elde edilen bilgiler ışığında tümör tipine göre papiller karsinom ve folliküler karsinom olarak sınıflandırılmışlardır.
- RAİ dozu: Hastaların uygulanan cerrahi tedavi sonrası aldıkları RAİ dozları hastane arşiv dosyalarından ulaşılarak kaydedildi.

- Sekonder kanser gelişimi: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar RAİ tedavisi sonrası izlem yıllarından bağımsız olarak hasta dosyalarından sekonder kanser gelişimine yönelik sorgulandı. Ayrıca çalışmada tedavi sonrası 5 yıllık izlemi dolduran hastalar telefonla görüşülerek sekonder kanser gelişimine yönelik sorgulandı.
- Hematolojik değerlendirme: Çalışmaya dahil edilen ve RAİ tedavisi sonrası en az 5 yıl boyunca takip edilen hastaların hematolojik markerlarından hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, nötrofil sayıları ile MCV, MPV ve RDW değerleri RAİ tedavisi öncesi, RAİ tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay, 1. yıl ve 5. yıl olmak üzere kayıt edildi.
- TSH ve Tiroglobulin değerlendirilmesi: Çalışmada yer alan en az 5 yıl boyunca takipleri yapılan hastaların TSH ve tiroglobulin düzeyleri RAİ tedavisi öncesi, RAİ tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay, 1. yıl ve 5. yıl olmak üzere kayıt edildi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme:

Verilerin istatistiksel analizleri için “SPSS v21.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows version 21.0, Chicago, IL, USA)” programı kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak, parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ortalama ve standart sapma, varsayımın sağlanmadığı durumlarda medyan, minimum ve maksimum değerler verilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak sayı (n) ve yüzde (%) verilmiştir. İncelenen tüm sayısal değişkenler açısından zamanlar arasında (tedaviden önce, 1.ay, 3.ay, 1.yıl ve 5.yıl) fark olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlanmadığından “*Friedman Testi*” ile test edilmiş ve farklılığın hangi zamanlardan kaynaklandığı *çoklu karşılaştırma testi* ile belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için tüm hipotez testlerinde tip-1 hata olasılığı $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde klinik verileri değerlendirilen ve çalışmaya uygun kriterleri karşılayan DTK'lı 259 hasta analiz edildi. Hastaların büyük çoğunluğu kadın olup (%77,6) hastaların ortalama yaşı $45,86 \pm 13,6$ (14-83) olarak tespit edildi. Histolojik tanıları incelendiğinde %93,4'ü papiller karsinom ve %6,6'sı foliküler karsinom olduğu görüldü (Tablo 7). Tedavide verilen RAİ dozları 30-200 mCi arasında olup ortalama 117,99 mCi dozundaydı. Hastaların büyük çoğunluğu yüksek doz olan 100 mCi RAİ almaktaydı (%92,3).

Tablo 7: Hastaların Demografik ve Karakteristik Özellikleri

Cinsiyet n (%)	Kadın	201 (%77,6)
	Erkek	58 (%22,4)
RAİ aldığı yaş (yıl) Ort±SS		45,86±13,6
Histolojik tip n (%)	Papiller	242 (%93,4)
	Foliküler	17 (%6,6)
RAİ düzeyi (n)	≤50	20
	≥100	239
RAİ dozu Ort. (mCi)		118 (30-200)
Takip süresi (yıl)		9,9 ± 2,6

RAİ: Radyoaktif İyot, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, mCi: miliküri

RAİ'nin kemik iliği üzerine kısa ve uzun dönem etkilerini değerlendirmek için laboratuvar parametreleri RAİ tedavisi öncesi, RAİ tedavisi sonrası 1. ay, 3. ay, 1. yıl ve 5. yıl zamanlarında bakıldı. Laboratuvar değerlerinden Hb, Htc, lökosit, trombosit, MCV, RDW, MPV, nötrofil, TSH ve tiroglobulin düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası süreçteki değerleri tablo 8'de görülmektedir. RAİ tedavisi alan hastalarda incelenen; Hb, Htc, lökosit, trombosit, MPV, nötrofil, TSH ve tiroglobulin düzeylerinin zaman içinde değiştiği görülmüştür. Bu parametreler dışında MCV ve RDW parametreleri zaman içinde değişiklik göstermemiştir. Fark bulunan parametrelerde farklılığın hangi zamanlardan

kaynaklandığı post-hoc testi ile belirlenmiştir. Hb için tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.ay, 3. ay; 1. ay ile 1. yıl ve 5. yıl; 3. ay ile 5. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,017$; $p<0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$). Htc için tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay; 1. ay ile 1. yıl ve 5. yıl; 3. ay ile 5. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; $p=0,001$; $p<0,001$, $p<0,001$; $p=0,001$). Lökosit için tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay, 3. ay; 1. ay ile 1. yıl ve 5. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$; $p=0,034$, $p<0,001$). Trombosit için tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. ay, 3. ay; 1. ay ile 1. yıl ve 5. yıl; 3. ay ile 5. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$; $p=0,017$, $p=0,007$; $p=0,037$). Nötrofil için tedavi öncesi ile sonrası 1. ay, 3. ay, 1. yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,011$).

Bu sonuçlara göre RAİ tedavisi sonrasında kısa dönemde (1-3ay) geçici kemik iliği supresyonu yaptığı, uzun dönem etkisinin kaybolduğu görüldü. Sekonder kanserler açısından taranan hastalarda solid organ tümörü ve lösemi gelişimi görülmedi.

Table 8: Laboratuvar Parametrelerinin Zaman İçindeki Değişimi

Parametreler	RAİ öncesi Medyan(Min-Maks)	RAİ sonrası 1.ay Medyan(Min-Maks)	RAİ sonrası 3.ay Medyan(Min-Maks)	RAİ sonrası 1.yıl Medyan(Min-Maks)	RAİ sonrası 5.yıl Medyan(Min-Maks)	P
Hb (g/dL)	13,5 (8,8-16,4)	13,1 (8,8-16,4)	13,4 (8,1-16,6)	13,4 (9,0-17,2)	13,7 (9,0-17,6)	<0,001 ¹
Htc (%)	40 (25-50)	39,7 (27-50)	40,1 (26-53)	40,5 (27-52)	41 (30-52)	<0,001 ¹
Lökosit (bin/ μ L)	7,01 (2,45-17,4)	6,44 (1,4-17,0)	6,6 (1,66-17,0)	6,66 (1,96-19,5)	7,00 (2,5-13,8)	<0,001 ¹
Trombosit (bin/ μ L)	249 (67-454)	245 (42-430)	247 (73-456)	256 (50-476)	254 (59-541)	<0,001 ¹
MCV (fL)	86,35 (60,8-101)	86,7 (62,8-101)	86,4 (64-102)	87 (64-100)	87 (63-99)	>0,05 ¹
RDW (%)	15 (11-25)	15 (11-21)	15 (11-23)	15 (10-29)	15 (11-21)	>0,05 ¹
MPV (fL)	9 (5-14)	8,6 (5-13)	8,3 (5,6-15)	8,9 (5,8-14)	8,8 (5-17)	0,002 ¹
Nötrofil (bin/ μ L)	4,2 (1,6-14,7)	3,8 (1,0-15,0)	3,9 (1,2-15,1)	3,9 (1,7-14,1)	3,9 (1,7-11,4)	<0,001 ¹
TSH (μ IU/ml)	74,95 (10,7-450)	0,68 (0-197)	0,16 (0-245)	0,06 (0-13)	0,15 (0-153)	<0,001 ¹
Tg (ng/ml)	3 (0-670)	0,2 (0,1-195)	0,2 (0,2-131)	0,2 (0,2-109)	0,2 (0,2-27)	<0,001 ¹

¹ Friedman Test

Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi,

TSH: Tiroid Stimülan Hormon, Tg: Tiroglobulin

RAİ: Radyoaktif İyot, min: minimum, maks: maksimum

5. TARTIŞMA

Dünyada tespit edilen kanserler içinde tiroid kanserleri %2'den küçük bir dilimi oluştursa da en çok görülen endokrin malignitedir. Ülkemizde ise Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Dairesi tarafından 2014 yılında yapılan çalışmada tiroid kanserlerinin kadınlarda en sık görülen ikinci erkeklerde en sık görülen dokuzuncu kanser türü olduğu gösterilmiştir. Diferansiye tiroid karsinomları ise tüm tiroid kanserlerinin %92,2'sini (papiller Ca %82,2'sini, foliküler Ca %6,1'ini, hürthle hücreli Ca %3,9'unu) oluşturmaktadır (78,79).

Aile hekimliği koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici yönüyle tüm kanserlerde olduğu gibi tiroid kanserinin saptanmasında ve hastaların takiplerinde etkin role sahiptir. Ayrıca ülkemizde uygulamada olan Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği'nin 4. maddesi kanser taramalarını aile hekimlerinin görev ve yetki sorumlulukları içerisinde göstermektedir. Mevcut taramalar tiroid kanserlerini içermese de endokrin maligniteler içinde özellikle kadın nüfusta sık görülen bu kanser türü için yeni sorumluluklar olabileceği de düşünülebilir (80, 81). Birinci basamak sağlık hizmeti vererek geniş bir popülasyona hizmet veren aile hekimleri için tiroid kanserli hastaların tedaviye uyumunun artırılması ve takibinde karşılaşılabilecek olası komplikasyonlar açısından hastaların mevcut veriler ışığında doğru değerlendirilmesi gerekmektedir.

Dünyada tiroid kanserinin kadınlarda ortalama 3-4 kat fazla oranda olduğu bildirilmekte olup DTK tanısı olan ve RAİ tedavisi alan hastalarda yapılan çalışmalarda kadınlar için bu oranın 3-5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (79,82-84). Çalışmamızda kadın oranı 3,5 kat fazla tespit edilmiş olup dünya ortalamasıyla benzer değerlerde olduğu görülmüştür. Tiroid kanserlerinin görüldüğü yaş ortalaması tüm literatürde 40-50 yaş civarı olup bizim çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması da 46'dır (82-84).

Tiroid karsinomları içinde papiller tiroid kanseri insidansı oldukça yüksektir. Çin'de yapılan çalışmada takip edilen 895 DTK'lı hastanın 200 tanesinde (%22,3) foliküler tiroid kanseri ve diğer 695 hastada (%77,7) papiller tiroid kanseri olduğu bildirilmiştir (83). İran'da 1978 ile 2004 yılları arasında yapılan kohort çalışmasında yer alan 973 tiroid karsinomlu hastanın 870'inde (%89,2) papiller tiroid kanseri, 84'ünde (%8,8) foliküler tiroid kanseri tespit edilmiştir (85). Çalışmamızda da papiller karsinom sıklığı %93,4 gibi yüksek oranda bulunmuştur.

ATA'nın 2016 kılavuzunda RAİ tedavisinin 45 yaş üzeri, tümör boyutu 2 cm'den büyük ve lenf nodü tutulumu olan uzak metastazlı PTK'li hastalarda ve uzak metastazlı FTK'li hastalarda genel sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir. Bu nedenle, ATA yüksek riskli DTK'li hastalarda rutin ameliyat sonrası RAİ tedavisini önermektedir (86). RAİ tedavisinde doz belirlenmesinde önemli faktörler hastanın kanser evresi ve RAİ tedavisinin olası yan etkileridir. ATA 150 mCi'den fazla dozu önermese de klinikte yüksek doz uygulamalar mevcuttur (86). Vathaire ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı çalışmada hastaların aldıkları RAİ dozu ortalama 194,6 mCi (min-maks: 102,7-1556,8 mCi) olarak bulunmuştur (84). Dottorini ve arkadaşlarının İtalya'da yapmış olduğu kohort çalışmasında tiroid karsinomlu 1874 hastaya verilen ortalama RAİ dozu 145,4 mCi (min-maks: 46-1200 mCi) olarak bulunmuştur (87). Bizim çalışmamızda hastalara verilen RAİ dozu ortalaması 118 mCi (min-maks: 30-200) olarak tespit edildi. Avrupa Tiroid Birliği Konsensus raporuna göre RAİ 100 mCi'den fazla ise yüksek doz olarak kabul edilmektedir (72). Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu (%92,3) 100 mCi ve üzerinde RAİ tedavisi almış olup maksimum 200 mCi dozunu geçmediği görüldü. Tekrarlayan RAİ tedavisi alan hastalarda da kümülatif doz maksimum 400 mCi olarak ölçüldü.

RAİ dozunun sekonder kanser gelişimiyle ilişkisi literatürde sıklıkla bahsedilmektedir. RAİ kaynaklı solid tümörlerin gelişimi 100 mCi dozda %2 iken 450 mCi dozda %10'a kadar çıkmaktadır (74). Ayrıca Lösemi gelişiminin kümülatif RAİ dozunun 800 mCi üzerinde olduğu belirtilmektedir. Roldan ve arkadaşlarının bildirdiği vaka raporunda 150 mCi dozda RAİ verilmesinde de lösemi gelişebildiği belirtilmiştir (88). Dottorini ve arkadaşlarının 2361 hasta ile yaptığı çalışmada ortalama 8 yıllık izlemde 31 solid tümörlü hasta saptandığı bildirilmiş ve lösemili hasta bildirilmemiştir (87). Benzer bir çalışma olarak, Vathaire ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, 1771 hastanın ortalama 10 yıllık izleminde 80 solid tümörlü hasta saptanmış, lösemili hasta saptanmamıştır (84). Solid tümörlü 80 hastanın büyük kısmı kalın barsak ve akciğer kanseri olarak saptansa da, cilt kanserinden genital kanserlere kadar farklı kanser türlerinde bildirilmiştir (84). Literatürde Rubino ve arkadaşlarının yaptığı detaylı çalışmalar baz alınarak geliştirilen rölatif risk ölçeğine göre 100.000 hastanın yıllık takiplerinde her 27 mCi RAİ dozuna göre 14,4 hastada solid tümör ve 0,8 hastada lösemi gelişimi öngörülmektedir (74). Buna göre belirlenen formül ile öngörülen sekonder kanser gelişimi hesabı yapılabilmektedir [% risk = (14.4+0.8)(n)(ort.RAİ dozu)/(100.000)(27)]. Bu formüle göre bizim çalışmamızda bir yıllık takipte sekonder kanser gelişimi %0,17 oranında olması beklenirken, biz sekonder kanser gelişimi olan hasta saptamadık (74).

Çalışmamızda ortalama RAİ dozu diğer çalışmalarla benzer olsa da, yapılmış olan bu çalışmalarda kümülatif olarak yüksek doz verildiği için solid tümör varlığı saptanmış olabilir. Özellikle tekrarlayan yüksek doz RAİ alanlarda ve 1000 mCi üzerindeki RAİ dozlarında sekonder malignite gelişimi beklenmektedir. Bizim çalışmamızda 1000 mCi ve üzerinde RAİ tedavisi alan hastamız yoktu. Yapılan bu çalışmalar, sonuçlarını değerlendirirken gelişen sekonder kanserlerin sadece RAİ ile ilişkilendirmesinin doğru olmayacağını, genetik faktörler ve çevresel faktörlerin de neden olabileceğini, gelişen malignitelerin RAİ kaynaklı olduğunun kesin kanıtlanamadığını belirtmektedir. Ayrıca takip edilen hastalar farklı zamanlarda ki başvurularına göre değerlendirildiği ve ayrıntılı olarak gelişebilecek kanserlere yönelik araştırılmadığı için de sekonder kanser gelişimi saptayamamış olabiliriz. Ne yazık ki, tüm verilerine ulaşabildiğimiz hasta takipleri 5 yıllık süreci kapsadığından dolayı bu süre olası sekonder kanser gelişimi ve saptanması için yeterli olamayabilir.

Ülkemizde RAİ tedavisinin yan etkilerinden olan lösemi gelişimiyle ilgili çalışmalar mevcut olsa da hastaların takiplerinde tam kan parametrelerinin değişimi ile ilgili çalışma mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada RAİ tedavisi alan 164 hastanın 1 yıllık izlemlerinde Hb, platelet ve lökosit değerlerinin değişimi izlenmiştir. RAİ dozu 100-200 mCi arasında uygulanmış ve izlem sırasında hastaların bu parametrelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (89). Bizim çalışmamızda, hastaların incelenen tam kan parametrelerinin bazılarında (hb, htc, lökosit, trombosit, MPV, nötrofil) 1. ve 3. ay istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmekle birlikte, bunların 1. yıl ve 5. yıl kontrolünde tedavi öncesi düzeyleri ile aynı olduğu görüldü. Çalışmamızda RAİ tedavisi sonrası lösemi gelişimi tespit edilmedi, fakat bazı tam kan parametrelerinde kısa dönemde reversible değişiklikler görüldü. Bu verilere bakarak hastalarda kısa dönemde geçici kemik iliği supresyonu olabileceği düşünülmekte olup kalıcı bir supresyon beklenmemektedir. Bu değişikliklerin zaman içerisinde görülebileceği fakat uzun dönemde takip edilmesi gerektiği düşünülerek hastalar bilgilendirilebilir ve hekim hasta takiplerini bu bilgilere göre yapabilir.

RAİ tedavisi öncesinde TSH değerinin 30 μ IU/mL'nin üstünde olması istenmektedir. Bu sayede sodyum-iyot pompasının arttığı ve hastaların I131 uptakenin arttığı gösterilmiştir (90). Kılavuzlarda RAİ tedavisi sonrasında TSH baskılama tedavisi ile nüksün azaltıldığı bildirilmektedir (91). TSH rezüdü dokunun fazla olduğu ve metastaz durumlarında yavaş veya az bir yükselme sergilediği için TSH ile tiroid karsinomlarının takipleri zordur (92). Sawicka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RAİ alan ve almayan

DTK'lı hastaları incelemişler ve 1 yıllık izlemde TSH değerlerini benzer bulmuşlardır (93). TSH değer değişikliklerinin çalışmamızda literatürle uyumlu olduğunu, RAİ tedavisi sonrası TSH'nin baskılandığını gözlemledik. Hastaların takibinde kullanılan tiroglobulin değerinin nüks oluşumundaki rolü ile ilgili ise yeterli çalışma bulunmamaktadır. Soyluk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada antitiroglobülini negatif hastalarda RAİ sonrası serum tiroglobulinin $\geq 0,3$ ng/ml olması rekürrensi belirleyen en önemli faktör olarak gösterilmiş (94). Papageorgiou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da total tiroidektomi sonrası hastaların 10 yıllık tiroglobülin seviyeleri ölçülmüş ve tiroglobülin düzeyi için 1,3 ng/ml'yi rekürrens riski için anlamlı değer olarak bulmuşlardır (95). Çalışmamızda hastaların büyük oranında (%78) Tg ölçülemeyecek kadar ($< 0,2$ ng/ml) düşüktü. Daha çok düşük riskli hasta popülasyonumuzun olması uygulanan görece düşük RAİ dozlarını açıklamaktadır. Bu da yüksek RAİ dozu ile ilişkili görülen sekonder kanser gelişiminin çalışmamızda tespit edilmemesinin bir nedeni olabilir.

RAİ tedavisi alan hastalarda yapılan diğer çalışmalarla çalışmamız kıyaslandığında çalışmamızda klinisyenlerin önemi daha belirgin görülmektedir. Çalışmamızda sekonder kanser gelişimi olan hasta tespit edememe nedenimiz yeterli klinisyen takibi olmaması nedeniyle olabilir. RAİ tedavisi alan hastaların takiplerinin düzeni kadar, tedavinin yan etkileri ve komplikasyonlarının bilinciyle detaylı muayene ve tetkiklerin yapılması da önemlidir. Hasta takiplerini düzenli yapabilecek olan Aile Hekimliği Uzmanları, kolon kanseri için gaitaga gizli kan tetkiki, akciğer kanseri için akciğer direkt grafisi veya hematolojik yan etkiler açısından tam kan sayımı ile bu hastaları takip etmeleri önerilebilecek yaklaşımlar olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artan tanı metodları ile tiroid kanserlerinin tespiti tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artmaktadır. En sık karşılaşılan tipi diferansiye tiroid karsinomları olup tedavisi cerrahi ve sonrasında RAİ uygulamasıdır. RAİ tedavisinin endişe edilen bazı etkileri olup bu pek çok çalışmaya konu olmuştur. Günümüzde özellikle uzun dönemde gelişebilecek lösemi ve diğer sekonder maligniteler açısından takip edilmektedirler. Bizim çalışmamızda hematolojik parametrelerle RAİ ilişkisi incelendiğinde kısa vadede kemik iliğinin baskılandığı ama uzun vadede kalıcı bir supresyon olmadığı görüldü. Çalışmada takip edilen hastalarda sekonder kanser gelişimi saptanmadı. Diğer yapılan çalışmalarla kıyaslandığında takip süresinin kısa olması ve uygulanan RAİ dozunun düşüklüğünün bunda etken olabileceği düşünüldü. Ayrıca yapılan çalışmalarda RAİ dozundan bağımsız olarak hastalardaki genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin de bu kanserlerin gelişiminde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Aile Hekimliği uzmanlarının yapmak zorunda oldukları kanser taramaları içinde yer almayan ancak en sık görülen kanserler içinde yer alan tiroid kanseri hakkında farkındalık yaratılması gerekmektedir. Hastaların RAİ tedavisi ile ilgili endişeleri ve takiplerinde karşılaşılabilecek olası durumlar açısından, öncelikle hastaları bilgilendirmek ve tedavi sürecine dahil etmek, izlemlerinde yapılması gereken muayene ve tetkikleri uygulayabilmek için Aile Hekimliği uzmanlarının yeterli bilgi ve beceriye sahip olmaları gerekmektedir. Sundukları koruyucu ve kapsayıcı sağlık hizmetiyle hasta ve sağlıklı tüm nüfusa ulaşabilme imkanı olan Aile Hekimliği uzmanlarının tiroid kanserlerinin tanı ve takiplerini gerçekleştirebilmeleri ve yönlendirebilmelerinin sağlanması için yeni stratejilerin geliştirilmesi konusunda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Andreoli ET, Carpenter JCC, Grigs CR, Benjamin JI. Cecil Essentials of Medicine. 7'nd edition Türkçe çeviri; 2007. p647.
- 2- Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B. Use of radioiodine in adolescent Graves' disease. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21(4):335-338.
- 3- Ross Mc Dougall. Management of thyroid cancer and related nodular disease.1th ed. London: Springer-Verlag, 2006:172.
- 4- Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Kloppenborg PW. Long-term results of two schedules of radio iodine treatment for toxic multinodular goitre. *Eur J Nucl Med* 1993; 20(11):1056-1062.
- 5- Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long term side effects of high-dose radio iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39(9):1551-1554.
- 6- Nostrand DV. Side effects of 131I for ablation and treatment of well-differentiated thyroid carcinoma. In: Wartofsky L, Nostrand DV, (Eds.). *Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management*. 2th ed. New Jersey: Humana Pres; 2006. p459-485.
- 7- Watanabe N, Yokoyama K, Kinuya S, Shuke N, Shimizu M, Futatsuya R, Michigishi T, Tonami N, Seto H, Goodwin DA. (1998) Radio toxicity after iodine-131 therapy for thyroid cancer using micronucleus assay. *J Nucl Med* 39:436-440.
- 8- Maynard S, Schurman SH, Harboe C, Souza-Pinto NC, Bohr WA. (2009)Base excision repair of oxidative damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis* 30:2-10.
- 9- Fard-Esfahani A, Emami-Ardekania A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, Eftekhari M (2014) Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma, *Nucl Med Com* 35: 808-817.
- 10- Prinsen HT, Klein Hesselink EN, Brouwers AH, Plukker JT, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers AN, van Imhoff GW, Links TP. Bone Marrow Function After (131) I Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Oct;100(10): 3911-3917.
- 11- Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 2007: 209-280.
- 12- Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: In: Henry M. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-301.

- 13- Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. e-Medicine Specialities, Clinical Procedures, Anatomy. 2008. emedicine.medscape.com
- 14- Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304:702-712.
- 15- Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:1072-1078.
- 16- Brown RS. Pediatric thyroid disorders. In: Cooper DS, editor. *Medical Management of Thyroid Disorders*. 2nd ed. New York: Informa Health Care; 2008. Chapter 8, p. 283-99.
- 17- Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid-stimulating Hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11:115-127.
- 18- Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Henry M, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. Chapter 10, p. 299-332.
- 19- Randolph GW. *Follicular Carcinoma of the Thyroid*. Philadelphia: Saunders; 2005.
- 20- Negri E, Dal Maso L, Ron E et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999; 10:143-55.
- 21- Tai P, Mould RF, Pryszyzhnyuk AY, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma. *Current Oncology* 2003; 10:54-65.
- 22- Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)*. 2010 Apr-Jun;9(2):103-108.
- 23- Pacini F, Castagna MG. New insight in the follow-up strategies of differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(6 Suppl):36-39.
- 24- Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician*. 2011 Apr 15;83(8):933-938.
- 25- Ahmadi H, Azar ST. Controversies in the management and follow up of differentiated thyroid cancer: beyond the guidelines. *J Thyroid Res* 2012:512401
- 26- Carling T, Udelsman R. Thyroid cancer. *Annu Rev Med* 2014; 65:125–137.
- 27- Medeiros-Neto G, Gil-Da-Costa MJ, Santos CL, et al. Metastatic thyroid carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4162-4166.
- 28- Williams D. Cancer after nuclear fallout. lessons from Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:543-549.
- 29- Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2006; 94:662-669.

- 30- Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, et al. Ras point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2318-2326.
- 31- Nikiforov YE. Genetic alterations involved in the transition from well differentiated to poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. *Endocr Pathol* 2004; 15:319-328.
- 32- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6):567–610.
- 33- Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5399-5404.
- 34- Son EJ, Nosé V. Familial follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (2012)* 3:61.10.3389/fendo.2012.00061
- 35- Townsend MC et al. Sabiston Textbook of Surgery. In: Hanks BJ. Thyroid. Saunders Elsevier, 17th edition, Philadelphia 2004: 947-999.
- 36- Rahman A G. Extend of surgery for differentiated thyroid cancer: Recommended guideline. *Oman Medical* 2011; 1:56-58.
- 37- Tuttle MR, Ross SD, Mulder EJ. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. www.uptodate.com
Erişim:(http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?13/46/14049?source=see_link) Erişim tarihi: 15.11.2017
- 38- Lloyd: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours), 4th Edition, 2017.
- 39- BurinCARDI F Charles et al. Schwartz's principles of surgery. In: Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. McGraw Hill Company, 9th Edition, New York 2010:1343-1408.
- 40- Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17:57-70.
- 41- Jameson JL, De Groot JL. Endocrinology adult and pediatric. In: Pacini F, Marchisotta S, De Groot JL. Thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 6th edition, Philadelphia 2010:1668-1701.
- 42- Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. *ISRN Oncology* 2011;1-5.
- 43- Schneider AB, Sarne DH. Long term risks for thyroid cancer and other neoplasms after exposure to radiation. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 2:82-91.
- 44- Melmed S et al. Williams textbook of endocrinology. In: Schlumberger JM, Filetti S, Hay DL. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. Saunders Elsevier, 12th edition, Philadelphia 2011: 440-475.

- 45- McDougal IR. The Thyroid Disease in Clinical Practice 1.ed.Chapter 8. Published by Chapman & Hall London Cambridge 1992.)(Özata M. Suzuki S: Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:98-105.
- 46- Lam, Alfred King-yin. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017—Other Thyroid Tumors. *AJSP: Reviews & Reports*. 22(4):209-216, July/August 2017.
- 47- Dizdaroglu F. WHO 2004 Tiroid Tümörleri Histolojik Sınıflaması. *Endokrinolojide diyalog*. Volüm 1,170-173,2004)(Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL: Immunohistochemical Diagnosis of Papillary Thyroid Carcinoma. *Mod Pathol* 14:338-342, 2001.
- 48- Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Poorly differentiated “insular” thyroid carcinoma: a reinterpretation of Langhans “wuchernde Struma.”. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:655-668.
- 49- Ghossein RA1, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL et al.: Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications. *Thyroid*. 2007 Jul; 17(7):655-661
- 50- Pillai S, Gopalan V, Smith RA, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94:64–73.
- 51- Liu X, Bishop J, Shan Y, et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20:603–610.
- 52- Suliburk J, Delbridge L. Surgical management of well-differentiated thyroid cancer: state of the art. *Surgical Clinics of North America* 2009; 89:1171-1191.
- 53- Casara D, Rubello D, Saladini G: Differentiated thyroid carcinoma in the elderly. *Aging (Milano)* 1992; 4: 333-339.)(Lee SS, Ross SD, Mulder EJ. Overview of follicular thyroid cancer. 2012
- 54- Sayar I, Peker K, Gelincik I, et al. Clear cell variant of follicular thyroid carcinoma with normal thyroid-stimulating hormone value: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8:160.
- 55- Goffredo P, Roman SA, Sosa JA. Hurthle cell carcinoma: a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer* 2013; 119:504–511.
- 56- Chindris AM, Casler JD, Bernet VJ, et al. Clinical and molecular features of Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:55–62.
- 57- Bishop JA, Wu G, Tufano RP, et al. Histological patterns of locoregional recurrence in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 2012; 22: 690–694.
- 58- Bounacer A, Wicker R, Caillou B: High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997; 15:1263-1273.

- 59- D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH: Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 2004; 100: 1123-1129.)(Mazzaferri EL, Young RL: Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70:511-518.
- 60- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr; 86(4):1447-63.
- 61- Bilimoria KY1, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP et al.: Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg*. 2007 Sep; 246(3):375-81.
- 62- Rustad WH, Lindsay S, Dailey ME: Comparison of the incidence of complications following total and subtotal thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116:109-112.
- 63- Teelucksingh S, Singh V, Balkaran B. Use of radioiodine in adolescent Graves' disease. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21(4):335-8.
- 64- Ross McDougall. Management of thyroid cancer and related nodular disease. 1th ed. London :Springer-Verlag,2006:172.
- 65- Demir M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. 1.baskı İstanbul, 2008:288-289.
- 66- Öztürk E. Diferansiye Tiroid Kanseri Tedavisinde ATA Kılavuzu Önerileri. *Endokrin Cerrahisi Derneği e-kılavuzlar*.
- 67- Van Nostrand D 2009 The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19:1381–1391.
- 68- Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S: Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1075-1081.
- 69- Loh K-C: Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. *Thyroid* 1997; 7:107-113.
- 70- Robenshtok E, Tuttle RM. Role of recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2012; 3:182–189.
- 71- 2005 National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma v.1.2005.
- 72- Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, buzdağı GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Franco FS, Smit J, Wiersinga W 2005 Papiller ve folliküler tiroid kanseri olan hastalarda cerrahi sonrası radyo iyot (131 I) kullanımı ve kalan ablasyon sorunu: konsensüs raporu. *Eur J Endocrinol* 153:651-659.
- 73- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.

- 74- Amdur RJ, Mazafferri EL. Essentials of thyroid cancer management. Springer, 2005; 5:267-280.
- 75- Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 2003; 89:1638–1644.
- 76- Toft AD. Clinical practise. Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med 2001; 345:512-516.
- 77- Amdur RJ, Mazafferri EL. Essentials of thyroid cancer management. Springer, 2005; 5:263-266.
- 78- Şencan İ, Keskinliç B, eds. Türkiye kanser istatistikleri. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.
- 79- Dünya'da tiroid kanseri raporu. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığı. Erişim: (<http://kanser.gov.tr/index.php/bilgi-dokumanlar/raporlar/159-tiroid>) Erişim tarihi: 15.02.2018
- 80- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği (Resmi Gazete Tarih: 25 Ocak 2013 Sayı: 28539)
- 81- Gültekin M, Keskinliç B, Karaca AS, Öztürk C, Boztaş G, Karaca MZ, Utku EZ, Hacıkamiloğlu E, Turan H, Dede İ, Dündar S, eds. Türkiye kanser kontrol programı. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016.
- 82- Hall P, Boice JD Jr, Berg G et al, Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. Lancet. 1992; 340:1–4.
- 83- Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. Surgery 2012; 151:844 – 850.
- 84- de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardiere E, Meunier F, Parmentier C, Hill C & Sancho-Garnier H. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. British Journal of Cancer 1997; 75:734–739.
- 85- Fallahi B, Adabi K, Majidi M et al. Incidence of second primary malignancies during a long-term surveillance of patients with differentiated thyroid carcinoma in relation to radioiodine treatment. Clin. Nucl. Med. 36(4),277–282 (2011).
- 86- Haugen BRM, AlexanderEK, BibleKC, DohertyG, MandelSJ, NikiforovYE, PaciniF, RandolphG, SawkaA, SchlumbergerM, SchuffKG, ShermanSI, SosaJA, StewardD, TuttleRM M, WartofskyL 2016 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 26:1–133. Erişim: (<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2015.0020>)
- 87- Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L 1995 Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 36:21–27.

- 88- Roldan Schilling V, Fernandez Abellan P, Dominguez Escribano JR, Rivas Gonzalez C, Mut Barbera E, Calatayud Cendra R 1998 Acute leukemias after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Haematologica* 83:767–768.
- 89- Sönmez B, Doğan İ, Yavruoğlu C, Can G, Sönmez M, The changes in complete blood count in thyroid cancer patients treated with radioactive iodine ablation therapy, *Turk. J. Hematol.*, 2010, 27, 269-274.
- 90- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35:1941-1959.
- 91- Yoo JY, Stang MT. Current guidelines for postoperative treatment and follow-up of well-differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin North Am*. 2016; 25:41–59.
- 92- Hasbek, Z. & Turgut, B. Is Very High Thyroid Stimulating Hormone Level Required in Differentiated Thyroid Cancer for Ablation Success? *Molecular imaging and radionuclide therapy* 25, 79–84, doi: 10.4274/mirt.88598 (2016).
- 93- Sawicka-Gutaj N, Klimowicz A, Sowinski J, Oleksa R, Gryczynska M, Wyszomirska A, Czarnywojtek A, Ruchala M. Pyramidal lobe decreases endogenous TSH stimulation without impact on radioiodine therapy outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Endocrinol* 2014; 75:141-147
- 94- Soyluk O, Boztepe H, Aral F, Alagol F, Ozbey NC. Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment. *Thyroid*. 2011; 21:1301–1308.
- 95- Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Minopoulos G, Manolas KJ. Thyroglobulin—what is the postoperative threshold for the suspicion of thyroid cancer recurrence in the absence of anti-Tg antibody measurement? *S Afr J Surg*. 2011; 49:118–122.