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

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA DÜŞÜK DOZ İYOT-131 SİNTİGRAFİSİ İLE TİROGLOBULİN UYUMSUZLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. HANDAN TOKMAK
(Uzmanlık Tezi)

İSTANBUL-2003

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....1-2

GENEL BİLGİLER.....3-18

MATERYAL – METOD.....19-25

SONUÇLAR.....26-55

TARTIŞMA.....56-63

ÖZET.....64-65

SONUÇ.....66-68

KAYNAKLAR.....69-80

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgi birikimi ve deneyimlerini büyük bir şefkat ve özveriyle bizimle paylaşarak destekleyen Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Sema Cantez'e,

Tez çalışmam sırasında birlikte çalıştığım, yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen içten, sakin ve samimi yaklaşımı ile bana özenle yardımcı olarak yönlendiren tez danışmanım Prof. Dr. Işık Adalet'e,

Uzmanlık eğitimim süresince iyi niyet ve hoşgörülerinin yanısıra çağdaş ve verimli bir eğitim ortamında çalışmamızı sağlayarak yetişmeme katkıda bulunan Prof. Dr. Işık Adalet, Prof. Dr. Ayşe Mudun, Prof. Dr. Seher Ünal'a,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeden katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Harika Boztepe'ye,

Tez çalışmam sırasında bana değerli önerilerde bulunarak yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyeesi Prof. Dr. Faruk Alagöl'e,

Özel bir eğitim ortamını paylaşmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,
Sağladıkları kolaylık ve paylaşımları için Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına,

Çalışmamın başından sonuna dek bana destek ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim eşime, sevgili oğluma ve aileme

TEŞEKKÜR EDERİM.

GİRİŞ

Tiroid kanserleri diğer kanserlerle karşılaştırıldığında düşük prevalanslı tümörlerdir. Tüm malignensilerin %0.005-1'ini oluşturur ve erkeklerde kadınlardan daha sık görülürler. Kadın erkek oranı 1.3 ile 4.5 arasında değişir. Yedinci dekad tiroid kanserlerinin en sık görüldüğü dönemdir.

Tiroid malignensilerinin oldukça önemli bir kısmını oluşturan diferansiye tiroid kanserleri genellikle kendilerine özgü klinik davranışları olan tümörlerdir. Son yıllarda tanı metotlarının gelişmesi ile tiroid kanser insidansı artmasına rağmen mortalite azalmaktadır. Mortalitenin en önemli sebeplerinden biri metastazlardır. Bu nedenle uzak metastazların ve tümör davranışının takibi önemlidir. Diferansiye tiroid kanserlerinin takibinde kesinleşmiş ve yaygın olarak kabul edilen yol gösterici kriterler mevcut olmamakla birlikte primer tedavi sonrası rezidüel ya da metastatik hastalık bulgusu olmayanlarda bile uzun süreli takip gereklidir. Çünkü tiroid kanseri nüks insidansı anlamlıdır.

Uzak metastaz ve nüksün erken dönemde belirlenmesi amacıyla ablasyon tedavisi sonrası takipte, 5 mCi İyot-31 ile tüm vücut sintigrafisi ve tiroglobulin (Tg) değerlerinin ölçümü kullanılır. İyot-131 ile tüm vücut sintigrafisinde tiroid lojunda ve diğer bölgelerde artmış aktivite tutulumunun görülmesi nüks veya metastazı düşündürür. Böyle bir hastada Tg değerlerinde artış görülür. Bu bulgular ile yüksek doz İyot-131 verilerek tedavi yoluna gidilir. Ancak nüks ve metastazı olan her hastada sintigrafi bulguları ve Tg değerleri uyumlu olmayabilir.

İyot-131 sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu görülmesine rağmen Tg değeri normal sınırlarda olabilir. Veya İyot-131 sintigrafisinde patolojik aktivite tutulumunun görülmemesine rağmen Tg değerleri yükselebilir. Bu iki durumun ortaya çıkmasına sebep olan çeşitli faktörler vardır ve bu hastalar klinik takip sırasında problem yaratan hastalardır. Uyumsuzluk nedeninin araştırılması ve sonuca göre tedavi kararının verilmesi gerekir.

Bu çalışma ile endokrinoloji polikliniğinde takip edilen iyi diferansiye tiroid kanserli hastalardan ablasyon sonrası takip sırasında İyot-131 sintigrafisi bulguları ve Tg değerlerinde uyumsuzluk gösterenler tespit edilmiştir.

Çalışmamız, bu hasta grubunda uyumsuzluk nedenlerinin araştırılması, takip ve tedaviyi belirleyici faktörlerin ortaya çıkarılması amacı ile yapılmıştır. Tespit edilen uyumsuz vakalar histopatolojik özellikler, İyot-131 sintigrafisi (5 mCi ve yüksek doz sonrası) bulguları, Tg değerleri, antitiroglobulin (anti-Tg) antikorları ve uzun süreli takip sonuçları açısından incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Histopatoloji:

Tiroid karsinomları World Health Organization (WHO) tarafından papiller, foliküler, medüller ve indiferansiye veya anaplastik olarak sınıflandırılmıştır. Oranları aşağıda verilmiştir (1).

Papiller kanser	%70-80
Foliküler kanser	% 15
Medüller kanser	%10
Anaplastik kanser	% 5'dir.

Diferansiye papiller ve foliküler karsinomlar yavaş büyüyen ve göreceli olarak iyi prognozlu kanserler iken, az diferansiye foliküler ve anaplastik tümörler agresif ve kötü prognozlu kanserlerdir. Medüller tiroid kanserleri ise parafoliküler hücrelerden (C hücrelerinden) kaynaklanan tümörlerdir.

Papiller Tiroid Kanseri:

Papiller tiroid kanserleri tiroid kanserlerinin en sık görülen tipidir. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Ortalama tanı yaşı 40'tır. Genellikle iyi prognozludur. Papiller tiroid kanserinin varyantları aşağıda sıralanmıştır (2).

Papiller mikrokarsinom: Bir cm veya daha küçük tümörlere denir. Bu tipte uzak metastaz nadirdir ve prognoz oldukça iyidir.

Kapsüllü varyant: Tümör dokusu tamamen kapsülle çevrilidir. Lenf bezi metastazları izlenebilir, ancak bu tümörlerde uzak metastaz riski sıfıra yakındır.

Foliküler varyant: İnvaziv büyüme paterni gösterirler. Fibröz trabekülasyon, psammom cisimleri ve güçlü eozinofilik kolloid izlenir. Lenf bezi metastaz insidansı yüksektir.

Enkapsüle foliküler varyant: Bu tümör kapsüllü ve foliküler varyantların ikisinin de özelliğini gösterir.

Diffüz sklerozan varyant: Diffüz skleroz ve bol miktarda psammom cisimciği izlenir. Geniş bir solid odak, skuamöz metaplazi, ve yoğun lenfositik infiltrasyon karakteristikleridir. Bazen klinik olarak Hashimato tiroiditi tanısı konabilir. Hemen her zaman lenf bezi metastazı vardır. Akciğer metastazları sık izlenir (2, 3).

Oksifilik varyant: Hürtle hücreler içeren papiller kanser varyantıdır (2). Pür oksifilik olanlar daha agresif seyreder.

Kolumnar varyant: Daha yaşlı hastalarda görülme eğilimi gösterir ve klinik olarak diğer varyantlara göre biraz daha agresif seyreder. Kolumnar hücreler içerir. Yarıdan fazlası lenf bezi metastazına eğilim gösterir.

Papiller tiroid kanserlerinin %36' sında bölgesel lenf bezi metastazı bulunur. Uzak metastaz %4'dür. Anaplastik transformasyon papiller tiroid kanserlerinin %1'inden daha azında görülür ve p^{53} oncogeninin mutasyonun bu duruma yol açabileceği bildirilmiştir (1,4,5). Papiller kanserlerin %2'si diffüz sklerozan varyant içerir ve bez içine infiltre olur. Bunlar diffüz guatr gibi görünür ve otoimmün tiroid ile karıştırılabilir (4).

Foliküler Tiroid Kanseri:

Foliküler karsinomların çoğu foliküler adenomlara çok benzeyen kapsülsüz ve minimal invazif tümörlerdir ve adenom ile karsinom ayırımı histolojik kesitlerin detaylı incelenmesi ile yapılabilir. Adenom ve karsinom ayırımında belirleyici kriter damar ve/veya kapsüler invazyon varlığıdır (1,2,4,,6,7). Foliküler tiroid kanserler minimal invaziv ve yaygın invaziv olarak iki alt gruba ayrılırlar (2).

Minimal invaziv foliküler tümörler: Foliküler adenomlarla enkapsüle düşük grade'li karsinomlar arasında yer alan tümörler minimal invaziv olarak adlandırılır (2). Genellikle kapsüllü tümörlerdir.

Yaygın invaziv foliküler tümörler: Damar ve/veya komşu tiroid dokusuna yayılım gösterir. Metastazlar genellikle kan yoluyla akciğer ve kemiğe olur.

Foliküler kanserler iyot eksikliği olan bölgelerde daha fazla görülürler. Diyete iyot katılması ile foliküler kanser oranı azalırken papiller kanser rölatif olarak artmaktadır (8,9). Papiller kanserlerden biraz daha agresif seyrederler. Bölgesel lenf bezi metastazı %13 iken uzak metastaz %16 civarındadır. Yaygın invazif foliküler karsinomları çevre dokulara agresif yayılımları ile kolayca tanımlanırlar. Bu invazif tümörlü hastaların % 80'inde metastaz gelişir ve bu hastaların da yaklaşık olarak %20' si kaybedilir (4).

Oksifilik Tiroid Kanseri:

Oksifilik tiroid karsinomlarına Hurtle hücreli (oncocytic) karsinomları denir. Nadir görülürler (%2). Enkapsüle varyantlar iyi prognozlu olmakla birlikte vasküler yada kapsüler invazyon gösteren varyantları malign davranış gösterebilir. Genellikle ileri yaş grubundaki hastalarda izlenirler (2).

Tiroid tümörlerinin ayrıntılı histopatolojik sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (10).

Tiroid Kanserlerinin Sıklığı ve Yaygınlığı:

Tiroid kanserlerinin insidansı tartışmalıdır. Çünkü dokudan daha dikkatli ve sık kesitler alınarak yapılan incelemeler sonucunda oldukça fazla sayıda gizli kanser odakları belirlenmiştir. Connecticut tümör kayıtlarına göre 2 cm'den büyük tiroid tümörlerinin 50-70 yaş arası insanlarda oranı sadece %0.1 olarak belirtilmesine rağmen İsviçre'de otopsi örneklerinin incelenmesinde bu oran %9 olarak belirlenmiştir (4). Yetmiş yaşın üstündeki hastalarda 0.5 mm'lik kesitler alınarak yapılan bir başka çalışmada ise oran %100'e yaklaşmıştır (4). Nodüler tiroid hastalıklarında insidans artar.

Tablo 1: Tiroid Tümörlerinin Histolojik Klasifikasyonu

PRİMER TÜMÖRLER

A- Epitelial Tümörler

Foliküler Hücre Tümörleri

I- Benign Tümörler

Foliküler adenoma

klasik

varyantlar

II- Malign Tümörler (karsinoma)

1-Diferansiye karsinomlar

Foliküler karsinoma

Papiller karsinoma

klasik

varyantlar

2- **Az diferansiye karsinomlar**

İnsular karsinoma

Diğerleri

3- **Undiferansiye karsinomlar**

B- C (ve bağlı nöroendokrin) Hücre Tümörleri

Medüller karsinoma

Diğerleri

C- Sarkomalar

D- Malign Lenfoma (ve ilişkili hematopoetik neoplazmalar)

E- Çeşitli neoplazmalar

SEKONDER TÜMÖRLER

TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR.

Risk Faktörleri:

Yapılan çalışmalarla iyonize radyasyonun tiroid kanser insidansını arttırdığı gösterilmiştir (1,4). Özellikle atom bombası sonrası Marshall adası sakinlerinden elde edilen veriler, benign veya malign hastalıkların tedavisinde kullanılan iyonize radyasyonun tiroid kanser insidansını arttırdığını göstermiştir (1). İyonize radyasyona maruz kalmış kişilerdeki nodüllerde malignite gelişme insidansi %30 gibi yüksek bir orandadır. Özellikle erken yaşlarda alınan radyasyon ileriki yaşlarda alınan radyasyondan daha risklidir (1,4,11).

Papiller tiroid kanser insidansı iyot alınımının fazla olduğu bölgelerde iyot alınımının düşük olduğu bölgelerden fazladır (1,5,12,13).

Papiller tiroid kanserlerinin etyopatogenezinde, ailesel ve etnik faktörler de rol oynar. Ayrıca Gardner sendromu, Alegille sendromu, Carney kompleksi, Cowden sendromu, papiller tiroid kanseri ile birlikteliği tanımlanmış sendromlardır.

Tiroid nodülleri kanser riski içerebilir. Cerrahi olarak çıkarılmış nodüllerin %8-17 oranında kanser içerebileceği bildirilmiştir. Palpabl tek nodülün malign olma olasılığı %10-20 iken multinodüler guatrlarda bu oran %3 olarak bildirilmekte ise de günümüzde soliter ve multinodüler kavramına getirilen yeni yaklaşımlar sonucunda aradaki farkın bu kadar anlamlı olmadığı düşünülmektedir (14). Radyasyona maruz kalan kişilerde tiroidde izlenen nodüllerin %30-50'si malignndir (4,15).

Prognozu Etkileyen Faktörler:

İyi diferansiye tiroid kanserlerinde prognozu etkileyen faktörler mevcuttur. Bu faktörler diğer solid tümörlü kanserlerden daha farklı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar:

Yaş: Tanısı 20 yaşından önce ve 50 yaşından sonra konmuş kanserlerde nüks ve ölüm oranı diğer kanserlerden daha yüksektir (1,16).

Cinsiyet: Kadınlarda nodül ve malignite sıklığı daha fazla olmakla birlikte erkeklere göre daha iyi seyirlidir. Cinsiyetin erkek olması prognozu kötü yönde etkiler (1,4,16).

Tümör boyutu: Tümör dokusunun 2 cm'den büyük olması (özellikle 4 cm'den daha büyük tümörler) kötü prognoza işaret eder (16).

Lokal ve vasküler invazyon: Kötü prognoz göstergesidir ve bu grupta lokal nüks sıktır (1,4,16).

Histopatolojik Özellikler: Foliküler kanserin seyri papiller kanserden daha kötüdür. Kötü diferansiasyon ve foliküler hücreler içermesi de prognozu kötü yönde etkiler (1).

Lenf bezi metastazları: Lenf bezi metastazlarının prognozu etkilemesi ile ilgili değişik görüşler vardır. Bu konuda fikir birliği oluşmamıştır. Papiller tiroid kanseri ile ilgili çalışmalarda büyük hasta gruplarında lenf bezi metastazlarının mortalite üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (17,18). Bunun aksine yayınlar da mevcuttur. Simpson ve arkadaşlarının (19) 1578 hastayı içeren çalışmasında lenf bezi metastazlarının izlendiği hastalarda hastalığa bağlı mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Bu yönde başka yayınlar da mevcuttur (13).

Uzak metastaz: Prognozu kötü yönde etkilemektedir (1,4,16).

Tiroidektomi sonrası kalan rezidü dokunun fazla olmasının da prognozu kötü yönde etkileyeceği ileri sürülmektedir (17,20).

Yukarda sayılan faktörlerin farklı şekillerde toplanarak prognoz göstergesi olarak tanımlandığı çeşitli sistemler mevcuttur.

Tablo 2'de primer tümör, bölgesel lenf bezi metastazı ve uzak metastaz varlığına dayanılarak yapılan evreleme verilmiştir (1). Tablo 3'de ise tümör yayılımı dikkate alınarak yapılan DeGroot sınıflaması mevcuttur (5).

Tanı ve Klinik Yaklaşım:

Tiroid kanserleri sıklıkla boyunda asemptomatik tiroid nodülü şeklinde ortaya çıkar. Nodülün sert ve düzensiz olması uyarıcı bir faktördür. Bazen boyunda

palpe edilen kitleye lenfadenopati eşlik eder. Nodülde hızlı bir şekilde büyüme, hava yolu obstrüksiyonu, disfaji ve ses kısıklığı invazif hastalığı işaret eder. Tiroid kanserlerinin tirotoksikoz kliniği ile ortaya çıkmaları nadirdir ve 32 hastada izlenmiştir (21). Hasta anamnezi alınırken iyonize radyasyona maruz kalma, ailede tiroid kanseri bulunması gibi risk faktörleri araştırılmalıdır.

Yukarıda saydığımız faktörler tiroid kanserini düşündürmekle birlikte kesin tanı konulması ince iğne aspirasyon biyopsisi ile olur.

İyi diferansiye tiroid karsinomu tanısı konan bir hastada bundan sonra takip edilecek yol şu şekilde sıralanabilir.

Cerrahi tedavi

Bakiye doku ile ilgili tedavi (İyot-131 ile ablasyon, radyoterapi, kemoterapi)

Uzun süreli takip (L-tiroksin tedavisi, periyodik kontroller).

Tablo 2 :

TNM Sınıflaması **Klinik Evreleme**

T0 = Karsinoma insitu

T1 = Çevre dokuya invazyon göstermeyen 1 cm den küçük tek lezyon

T2=1cm'den büyük, tiroidle sınırlı multipl lezyon **I**

T3= 3 cm'den büyük, tiroidle sınırlı bilateral tümör

T4 = Çevre dokuya tümör invazyonu **III**

N0 = lenf bezi metastazının olmaması

N1 = Tek taraflı lenf bezi metastazı

N2 = Bilateral veya kontrlateral lenf bezi metastazı **II**

N3 = Çevre dokuya invazyonla birlikte lenf bezi metastazının izlenmesi

M0= Uzak metastaz olmaması

M1= Uzak metastaz olması **IV**

Tablo 3: DeGroot Sınıflaması

Evre 1: Tiroid içi tümör

Evre 2: Servikal lenf bezi metastazı varlığı

Evre 3: Tiroid dışı yayılım veya tam olarak çıkarılmamış lokal fikse lenf bezi varlığı

Evre 4: Uzak metastazlı hastalar.

1- Cerrahi tedavi :

Primer tümör dokusunun çıkarılması amacı ile yapılır. Cerrahi tedavinin amacı tümör dokusu ile birlikte tiroid dokusunun çıkarılmasıdır. Bu durumun nüksü azalttığı bildirilmektedir (5,22,23). Çünkü papiller tiroid kanseri bilateral ve multifokaldir. Bir tarafta tiroid kanser tanısı konmasından sonra diğer lobda da mikrokarsinom görülme oranı %30-82 olarak belirlenmiştir (4). Bu şekilde nüks riskini azaltmak, ablasyonu kolaylaştırmak, takip sırasında serum Tg ölçümünün özgüllüğünü ve İyot-131 sintigrafilerinin duyarlılığını arttırmak amaçlanmaktadır. Bu yüzden total veya totale yakın tiroidektominin yapılması tavsiye edilmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinde yapılan çalışmalarda total tiroidektomi uygulanmamış hastalarda nüks oranı daha yüksek bulunmuştur (1,8). Operasyon sırasında görülen lenf bezlerinin çıkarılması önerilir. Fakat radikal boyun diseksiyonu gerekli değildir.

2- Ablasyon:

Diferansiye tiroid kanserli hastaların %5-20'sinde lokal veya bölgesel nüks görülür. Bunların bir kısmı başlangıçta tedavinin yetersiz yapılmasına bağlı olmakla birlikte (geri kalan tiroid dokusu veya lenf bezlerinde ortaya çıkan nüks), bir kısmı ise agresif bir tümör varlığında ortaya çıkan nükslerdir. Tiroid cerrahisini takiben tiroid yatağında kalan tiroid dokusunun ortadan kaldırılması hastanın takibi açısından önemlidir. Tiroid cerrahisi sonrası tiroid yatağında kalan dokunun İyot-131 verilerek yok edilmesine ablasyon denir. Ablasyon için kullanılan İyot-131 karmaşık bir bozunma şeması olan ve beta bozunması ile stabil Xe^{131}'e dönüşen bir ajandır. Fizik yarı ömrü 8,1 gündür. Bozunma sırasında multienerjitik gama ve beta salınımı olur. Ablasyon yüksek doz İyot-131'in tahrip edici beta ışınları ile sağlanır (24).

Bozunum şeması izlendiğinde altı farklı enerjide beta ışını ve 14 farklı enerjide gama ışınları salınımı olduğu görülür. Beta partiküllerinin en yüksek verimli olanı %89 verimle 606 KeV enerjili olanıdır. Diğer faklı enerjilerdeki beta ışınlarının salınım verimleri küçüktür. Gama emisyonları arasında en yüksek

verimli olanlar %83 verimle 364 KeV enerjili olanlardır (24). İyot-131 ile organların maruz kaldığı radyasyon dozları Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4: İyot-131 ile Organların Maruz Kaldığı Radyasyon Dozları

Organ	Rads/100μCi (3.7 MBq)
Tiroid (%15 uptake)	78
Mesane	0.27
Karın duvarı	0.15
İnce barsak	0.11
Karaciğer	0.028
Testis	0.018
Overler	0.012
Tüm vücut	0.047

Ablasyonun yararları aşağıda sıralanmıştır:.

Doku tamamen yok edilmediği takdirde bakiye tiroid dokusu Tg salgılamaya devam edecektir. Bu durumda kanda artmış olan Tg'in tümör nüksü veya metastaz ile ilgili olarak yorumlanması güçtür. Ablasyon sağlanarak Tg ölçümlerinin özgüllüğü arttırılır. Ablasyonu takiben Tg düzeyinde izlenen artışlar anlamlı kabul edilir (23,25-29).

Rezidüel tiroid dokusunun bulunması, uzak ve küçük metastazların iyodu tutmasına engel olur. Çünkü normal tiroid dokusundaki İyot-131 tutulumu kanserli dokudan 50-100 kat daha fazladır (1). Bu hastalarda İyot-131 sintigrafisi ile metastazların ancak %10'u tespit edilebilmektedir. Bakiye tiroid dokusu yok edilerek daha sonra yapılacak olan İyot-131 sintigrafilerinin duyarlılığı arttırılır (27,28).

Tiroid kanseri multifokal, multisentrik ve mikroskopiktir. Ablasyon amacıyla verilen yüksek doz İyot-131 ile hem bakiye doku temizlenmiş, hem de gizli metastazların yok edilmesi sağlanmış olur (30-32).

belirlenmesinde bakiye dokunun büyüklüğü, histopatolojik özellikleri, bilinen

Ablasyon amacı ile verilen yüksek doz İyot-131'den sonra yapılacak tüm vücut sintigrafisi ile %10-15 vakada bilinmeyen metastazlar ortaya çıkarılır (33).

Ablasyonun başarısı doz ile birlikte tiroid kitlesine ait bazı özelliklere de bağlıdır.

Kitle ile ilgili faktörler:

1- Tiroid kitlesinin büyüklüğü.

2- Kitlenin İyot-131 tutma kapasitesi.

3- Kitlede İyot-131 retansiyonu.

4- Hücrelerin radyosensitivitesi olarak sayılabilir (1).

Ablasyon Dozu:

Ablasyon dozunun seçilmesi için iki öneri vardır. **Kantitatif Metod** (doz hesaplaması): Bakiye tiroid dokusunun ağırlığını ve İyot-131 efektif yarı ömrünü hesaplamak güç olduğu için bu metod pratikte pek uygulanmamaktadır (34,35). **Fiks Doz Metodu:** bu yöntemde 30-50-100 veya 150 mCi'lik dozlar uygulanmaktadır. Bazı merkezler 30 mCi'lik ablasyon dozunu tercih etmektedirler (36). Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu da düşük olmaktadır. Ancak düşük doz iyot-131 uygulanmasının dezavantajı tam ablasyon olmamasıdır. Bu hastalarda başarılı ablasyon oranı %50 civarındadır (36,37). Maxon ve arkadaşları 195 hastalık çalışma grubunda 30 mCi tek doz radyoaktif iyot-131 uygulamasında başarı oranını %53 olarak belirlemişlerdir. Tek düşük doz ile yüksek oranda ablasyon sağlandığını bildiren çalışmalar (38) olmasına rağmen bu konuda kabul edilen genel görüşe göre yüksek doz ile ablasyon tercih edilmelidir. Multipl küçük dozlar ile yapılacak ablasyon için hastanın uzun süre hipotiroidide kalması gerekmektedir. Ayrıca tiroid dokusunun sersemlemesi (stunning) de söz konusudur (39).

Kabul edilen görüşe göre en etkili ablasyon tek yüksek doz ile gerçekleşmektedir ve %85 hastada ablasyon sağlanmaktadır (37). Yüksek dozun seçilmesinde bazı yazarlar 100 bazı yazarlar 150 mCi yi tercih etmektedir. Dozun

belirlenmesinde bakiye dokunun büyüklüğü, histopatolojik özellikleri, bilinen lenf bezi bezi ve uzak metastaz göz önüne alınır. Ablasyonun başarısını tayin edici majör faktör bakiye tiroid dokusunun büyüklüğüdür. Bakiye doku 2 gr'ın altında olduğunda başarı artmaktadır (4).

İyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda nadiren boyun radyoterapisi ve kemoterapi yapılır. Total tiroidektomi yapılamayan ve iyot tutulumu olmayan hastalarda radyoterapi uygulanabilir. Kemoterapiye ender olarak başvurulur ve geçici cevap alınabilir (40).

3- **Ablasyon Sonrası Takip:**

Diferansiye tiroid kanserleri Thyroid Stimulating Hormon (TSH) reseptörleri içerir ve tümör hücrelerinin büyümesi TSH tarafından stimüle edilir. Bu nedenle uygulanan tedavi modeli ne olursa olsun TSH'nın mutlaka baskılanması gerekir ve L-tiroksin tedavisi uygulanır (41). L-tiroksin tedavisi ile nüks ve ölüm oranı azalır. TSH supresyonu 0,1 μU/ml olacak şekilde uygulanır. Diferansiye tiroid kanserlerinde takip, yeterli replasman tedavisinin yapılıp yapılmadığının izlenmesinde ve nüks araştırılmasında oldukça önemlidir.

Ablasyon sonrası dönemde hastalar uzun süreli takibe alınır. Başlangıçta sık olarak yapılan kontrollere nüksün olmadığı durumlarda seyrek aralıklarla devam edilir. Ancak takip ömür boyu olmalıdır. Çünkü hastalık nüksü yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Periyodik kontrollerde fizik muayene, serum TSH, Tg ve anti-Tg antikorları ölçümü yapılır (41).

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda başarılı bir ablasyon sonrası kandaki Tg konsantrasyonunun teorik olarak sıfır olması beklenir. Ancak yapılan çalışmalarda uygun tedavi sonrasında bile kanda <4ng/ml olan değerlerin normal kabul edilebileceği bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda eşik değer 5 ng/ml olarak belirlenmesine rağmen, her hasta için klinik ve diğer laboratuar parametrelerle birlikte değerlendirilmiştir.

Nüks ve metastazların ortaya çıkarılmasında görüntüleme yöntemi olarak İyot-131 sintigrafisi kullanılır. Akciğer radyografisi, boyun ultrasonografisi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) de yardımcı görüntüleme yöntemleridir. Ablasyon

dozu sonrası görüntüleme bugün kabul görmüş bir yöntemdir (42). Yedinci-onuncu günde yapılan post- ablasyon görüntüleme ile %15-20 vakada bilinmeyen odaklar ortaya çıkarılır (33,43). Bu yüzden ablasyon sonrası yüksek doz sintigrafisi rutine girmiştir. Ablasyon sağlandıktan sonra periyodik aralıklarla TSH ve Tg ölçümleri yapılan hastalarda bu parametreler normal olduğu sürece hastanın L-tiroksin supresyonuna devam edilir. Tiroglobulin değerinde artış görülen hastalarda günümüzde iki farklı davranış biçimi ortaya çıkmıştır.

Birinci grupta Tg yüksekliğine sebep olan metastatik odağı gösterebilmek amacı ile 5 mCi İyot-131 sintigrafisi yapılarak uygun tedaviye karar verilir (26).

İkinci grupta ise Tg yüksekliği saptanan hastada direk olarak tedavi dozunda İyot-131 verilerek tedavi sonrası sintigrafisi yapılır. Bu davranışın sebebi, hastaların bir kısmında 5 mCi İyot-131 sintigrafisi negatif olduğu halde yüksek, doz sintigrafinin pozitif bulunmasıdır (41,44,45).

Tiroglobulini pozitif İyot-131 sintigrafisi negatif olan hastaların yanısıra bunun tersi de görülebilir. İyot–131 sintigrafisi pozitif olan ve metastazı anatomik görüntüleme yöntemleri ile gösterilen bazı hastalarda Tg değeri düşük bulunabilir. Bu durum anti-Tg antikorları ile açıklanmaktadır. Antitiroglobulin antikorları yüksek olarak saptanan hastalarda düşük Tg değerlerinin yalancı negatif olabileceği hatırlanmalıdır (30,31,46,47).

Metastazları olan bir hastada İyot-131 sintigrafisinin negatif olma nedenleri:

1. Metastazlar çok küçük olabilir (48).
2. Kanser dokusu Tg sentezlemektedir, ancak iyodu tutmayabilir (43).
3. Hasta organik iyot almış olabilir (49).
4. TSH 30 μu/ml'nin altında olursa iyot tutulumu yeterli olmaz (49,50,51).
5. Tiroglobulin yalancı negatif olarak düşük bulunabilir. (anti-Tg antikorları varlığı). Pür papiller, oksifilik ve anaplastik karsinomlarda İyot-131 tutulumu olmaz (50,51-54).

Tiroglobulini yüksek, ancak İyot-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda diğer radyofarmasötikler ile görüntüleme yapılabilir (52). Bu amaçla Talyum-201, Teknesyum-99m-sestamibi, Tc-99m Tetrofosmin gibi radyofarmasötikler de

kullanılabilir. Bunların fiziksel özellikleri avantaj ve dezavantajları aşağıda belirtilmiştir.

Talyum^{201} klorid:

Talyum 201 potasyum analoğudur ATP ye bağlı Na-K pompası aracılığı ve aktif transport ile hücreye girer. Tiroid kanser metastazlarını göstermede bildirilen duyarlılık değerleri %84-97 arasında değişmektedir (24,53,54). Bu değerler karşılaştırma yapılan İyot-131 dozuyla ilişkilidir. Talyum 201, 5 mCi İyot-131 sintigrafilerine göre daha duyarlı iken tedavi sonrası yapılan İyot-131 taramalarına göre daha düşük duyarlılık göstermektedir. Talyum özellikle lenf bezi metastazlarını göstermede daha duyarlıdır. Kemik metastazları ile ilgili sonuçlar değişiktir. Akciğer mikro metastazlarında Talyum'un duyarlılığı düşüktür (55,56).

Teknesyum^{99m} Sestamibi (99m-teknesyum- heksakis-2-metoksi izobutil-izonitril): Lipofilik katyonik bir ajandır ve hücre içinde mitokondride lokalize olur. Tiroid kanserlerinde duyarlılığı %36-89 arasında iken özgüllüğü oldukça yüksektir (%89-100). Tc^{99m} sestamibi, Tl^{201} gibi lenf bezi metastazlarını göstermekte başarılı bulunmakla birlikte mikronodüler akciğer metastazları ve bakiye dokuyu göstermekte düşük duyarlılığa sahiptir (57-59).

Teknesyum^{99m} Tetrofosmin (99m-Tc-bis [bis (2-etoksietil) fosfino] etan):

Lipofilik katyonik bir ajandır. Mitokondride lokalize olur. Uzak metastazları göstermede duyarlılığı %85 civarındadır (60,61). Ablasyon öncesi bakiye dokuyu göstermede başarısızdır. Kemik metastazlarını göstermede İyot-131'den daha yüksek duyarlılığa sahiptir (60,61).

Genel görüşe göre Tl^{201}, Tc^{99m} sestamibi ve Tc^{99m} Tetrofomin ablasyon sonrası takip sonrasında Tgi yüksek bulunan ve İyot-131 sintigrafisi negatif olan olgularda başvurulacak görüntüleme yöntemidir (60,61).

Tüm vücut kemik sintigrafisi : Tc^{99m} difosfonat kullanılır. Kemik görüntüleme ajanıdır. Kemik metastazı olduğu düşünülen hastalarda metastazın değerlendirilmesi amacı ile kullanılır. Tiroid kanserinin kemik metastazları osteoblastik veya osteolitik lezyonlar şeklinde izlenebilirler. Kranyum ve ekstremite metastazlarında kemik sintigrafisinin hassasiyeti daha düşük olarak bildirilmektedir. Ancak özellikle vertebralarda ve toraks kafesindeki metastatik lezyonların gösterilmesinde İyot-131 sintigrafisinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (62).

Flour 18-floro deoksiglukoz (FDG): FDG glukoz analoğudur. Metabolik olarak aktif olan dokularda (kalp, beyin, böbrek, malign ve enflamatuar lezyonlar) konsantre olur. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) ile görüntüleme yapılır. Pahalı bir görüntüleme yöntemi olması önemli bir dezavantajıdır. İyi diferansiye lezyonlarda daha zayıf F-18 FDG tutulumu görülürken, anaplastik ve kötü diferansiye metastazlarda aktivite tutulumu artmaktadır. İyod-131 sintigrafisi negatif, F-18 tutulumu yoğun olan hastaların prognozunun kötü olduğu bildirilmektedir (4). İyi diferansiye tiroid kanserlerinin postoperatif takibinde, özellikle Tg seviyesi yüksek olup İyot-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda hastalığın lokalize edilmesinde FDG-PET önemli rol oynamaktadır. Almanya'da yapılan bir çalışmada İyot-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda FDG-PET'in diğer görüntüleme yöntemlerinden daha üstün olduğunu ortaya konmuştur (63). Diferansiye tiroid kanserleri arasında yer alan oksifilik (Hürthle) hücreli ve insular tip tiroid kanserleri gibi radyoaktif iyot tutma yeteneği daha düşük olan alt gruplarda tümör hücrelerinin diferansiasyonu ile ilişkili olarak FDG tutulumu dolayısı ile FDG-PET'in duyarlılığı artmaktadır.

Ultrasonografi (USG): Tiroid kanserlerinin takibinde özellikle tiroid ve çevre dokuların anatomik yapıları bozulduğu için değerlendirilmeleri zordur. Ultrasonografi özellikle lenf bezi metastazlarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılır (39).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):

Uzak metastazların değerlendirilmesinde kullanılan diğer görüntüleme yöntemleridir. Özellikle boyun ve akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılır (39).

Serum AntiTg Antikorları:

AntiTg antikorları takipte kullanılan Tg değerlerini etkilediği için önemlidir. Çünkü anti-Tg antikorları dolaşımdaki Tg'ler ile bağlı ve serbest formda dolaşmaya başlar. Bu hastalarda, serbest+anti-Tg antikorları ile bağlı Tg düzeylerinin ölçülmesi Tg düzeyinin doğru olarak saptanması için gereklidir. Bununla birlikte metabolik klirens hızı da laboratuar sonuçlarını etkileyecektir. Bu nedenle anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda Tg düzeyi ile ilgili kesin yorumlar yapmak oldukça güçtür (64,65).

MATERYAL ve METOD

Çalışma materyalini oluşturmak için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim dalına 1985 - 2002 yılları arasında başvuran 512 diferansiye tiroid kanserli hasta taranmıştır. Hastaların 440'ı papiller, 72'si foliküler diferansiye tiroid kanserli hasta olarak tespit edilmiştir. Dört yüz kırk papiller kanserli hastanın 128'i papiller mikro kanserli hastalardan oluşmuştur. Bunlar arasında ablasyon sonrası takip sırasında 5 mCi İyot sintigrafisi sonuçları ile Tg değerleri arasında uyumsuzluk olan 11 erkek, 26 kadın olmak üzere toplam 37 hasta seçilmiştir. Retrospektif olarak hastaların başvuru tarihinden itibaren elde edilen verileri değerlendirilmiştir.

Başvuru sırasında diferansiye tiroid kanseri tanısı konan hastaların 3'ü foliküler, 34'ü papiller tiroid kanseri olarak tespit edilmiştir. Otuz dört papiller tiroid kanseri hastasının 24' ünde patolojik alt tip belirlenmiştir. Bunlar 5 klasik, 5 sklerozan, 4 mikro, 5 kolumnar, 4 foliküler, 1 mikst varyantlı papiller tiroid kanseri olarak tespit edilmiştir.

Tüm hastaların yaş, cins, takip süresi, patolojik verileri, DeGroot ve TNM sınıflarına göre evreleri, aldıkları radyoaktif iyot tedavisi (RAI) dozları ve görüntüleme sonuçları kaydedilmiştir. Tiroid kanseri tanısı konulan hastalara total veya totale yakın tiroid cerrahisi uygulanmıştır. Hastaların bir kısmında ikinci bir operasyon ile tamamlayıcı tiroidektomi yapılmıştır.

İyot-131 ablasyonu ve tedavisi:

Hastalara ablasyon amacı ile residü dokunun hacmine göre 100-150 mCi İyot-131 (Sodyum İyodür.By Monrol Laboratories) kullanılmıştır. Nüks ve/veya metastaz tespit edilen hastalara verilen tedavi dozu tümörün histopatolojik özellikleri, bilinen lenf bezi ve uzak metastazları göz önüne alınarak belirlenmiştir.

Hastanın Hazırlanması:

Yüksek doz İyot-131 verilmesi (ablasyon ve nüks-metastaz tedavisi):

Ablasyon dozu için cerrahi sonrası 4-6 hafta hormon replasman tedavisi verilmeyerek TSH düzeyinin 30 mU/ml değerinin üzerine çıkması beklenmiştir. Nüks ve metastaz tedavisi için yüksek doz İyot-131 verilmeden önce L-tiroksin alanlarda 4 hafta, Triiodotironin (T3) alanlarda 2 hafta hormon replasman tedavisi kesilmiştir. L-tiroksin alan hastalarda kesilen tiroksin yerine 2 hafta T3 verilmiştir. Gebelik ve çocuk emzirme durumu sorgulanmış ve şüpheli durumlarda gebelik testi ile gebeliğin olmadığı onaylanmıştır. İyot-131 uygulanmadan önce en az 1 hafta düşük iyotlu diyet alınması istenmiştir. Ayrıca iyot kontaminasyonuna neden olabilecek kontrastlı film çekimlerinin iyot tutulumunu etkileyecek süre içinde yapılmamış olmasına ve iyot içeren antiseptik maddelerin yine bu süre içinde kullanılmamış olmasına dikkat edilmiştir. Kapsül şeklindeki iyot 131 dozu ölçülerek kontrol edildikten sonra hasta odasında içirilmiştir. Hastalar radyasyon yaymaları nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi aldıktan sonra en az iki veya üç gün hastanede özel olarak hazırlanmış odalarda yatırılmıştır. Hastalar üzerlerindeki radyoaktivite oranı 1 metre mesafeden 5 mili röntgenin altına düşünce 10. gün tüm vücut taramaları için randevu verilerek taburcu edilmiştir. Onuncu günde tüm vücut sintigrafisi yapılarak değerlendirilmiştir.

Onuncu gün İyot-131 sintigrafisi:

Görüntüler yüksek enerjili genel amaçlı (HEGP) kolimatör monte edilmiş olan geniş görüntü alanlı çift detektörlü ADAC Verteks Plus dual-head gama kamera ile 364 keV penceresi kullanılarak alınmıştır. Tüm hastalardan anterior, posterior tüm vücut ve anterior posterior boyun-toraks statik görüntüleri alınmıştır. Gerek görüldüğü takdirde ilave statik görüntüler kaydedilmiştir. Tüm vücut görüntüleri hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken anterior ve posteriordan kaydedilmiştir. Tüm vücut anterior ve posterior görüntüleme 10mm/sn hızda kaydedilmiştir. Spot

görüntüleme için, 256x256x8 matriksde 600 saniyelik statik görüntüler alınmıştır.

Beş mCi İyot-131 Sintigrafisi:

Nüks şüphesi olan hastalarda tümör dokusunda ve metastatik odakta İyot-131 tutulumunun olup olmadığını saptamak için tedavi dozu uygulanmadan önce 5 mCi (74-185 MBq) İyot-131 ile tüm vücut sintigrafisi yapılmıştır. Hastalara İyot-131 verilmeden önce L-tiroksin alanlarda 4 hafta, T3 alanlarda 2 hafta hormon replasman tedavisi kesilmiştir. L-tiroksin alan hastalarda 2 hafta kesilen tiroksin yerine T3 verilmiştir. İyot-131 sintigrafisinden 2 hafta önce tüm tiroid hormonları kesilmiştir. Gebelik ve çocuk emzirme durumu sorgulanarak şüpheli durumlarda gebelik testi ile gebeliğin olmadığı onaylanmıştır. İyot-131 içirilmeden önce hastadan en az 1 hafta düşük iyotlu diyet alması istenmiştir. Hastaya sıvı şekilde 5 mCi radyoaktif İyot-131 oral olarak verildikten 48 saat sonra tüm vücut ve gerek görüldüğü takdirde spot görüntüler alınmıştır.

Sintigrafik görüntüleme 10. gün İyot-131 sintigrafisinde kullanılan paramatrelerle yapılmıştır.

Değerlendirme:

Görüntüler en az bir öğretim görevlisi ve bir asistan doktor tarafından değerlendirilmiştir.

Normal dağılım:

Yüksek doz sonrası İyot-131 sintigrafisinde tükrük bezleri, nazofarinks, mide, barsaklar, mesane ve karaciğerde aktivite tutulumu normal fizyolojik dağılım olarak değerlendirilmiştir. Anterior toraks görüntüsünde özofagusa uyan alanda şüpheli aktivite görülmesi durumunda su içirilerek görüntü tekrarlanmıştır. Vücudun herhangi bir yerinde vücut salgıları ile ilgili kontaminasyona bağlı aktivite görüldüğünde temizlenerek görüntüler tekrarlanmıştır. Barsak aktivitesinin atipik olduğu durumlarda barsak temizliğinden sonra görüntüler tekrarlanmıştır.

Boyunda tiroid lojunda görülen aktivite tutulumu bakiye tiroid dokusu veya nüks olarak kabul edilmiştir. Toraks, kranyum, ekstremiteler ve aksiyel iskelette normalde görülmemesi gereken aktivite tutulumu mevcudiyetinde bu durum patolojik aktivite tutulumu olarak değerlendirilmiştir.

Periyodik Takip Programı:

1- Tiroid cerrahisi sonrası (total veya totale yakın tiroid cerrahisi):

İyot-131 ile ablasyon uygulanmamış hastalarda (mikro karsinomlu hastalar vs.) Tg düzeyinin artması durumunda fizik muayene ve akciğer grafisi sonuçlarına göre hastanın tetkiki derinleştirilmiştir. Gerek görüldüğü takdirde boyun ultrasonografisi, boyun ve akciğer tomografileri istenmiştir.

2- İyot-131 ablasyonu sonrası:

Ablasyon amacı ile İyot-131 verilmesinden 2 gün sonra L-tiroksin tedavisine başlanmıştır. Bu tedavi TSH supresyonu 0,1 mIU/L olacak şekilde uygulanmıştır.

a- 3-4 aydan sonra kontrol: Fizik muayene, FT4, TSH, Tg, anti-Tg, gerekli görülürse sedimantasyon, USG, akciğer grafisi istenmiştir.

b- 6-12 aydaki kontrol: Fizik muayene, FT4, TSH, Tg, anti-Tg, 5 mci İyot-131 ile tüm vücut sintigrafisi, gerek görülürse sedimantasyon, USG, akciğer grafisi istenmiştir

3- Tam Remisyon:

İki-b'de yapılan 5mci iyot-131 sintigrafisi negatif olan ve Tg düzeyi normal sınırlar içindeki hastalar remisyonda kabul edilmiştir. Bu hastalar aşağıdaki gibi takip edilmiştir.

a- 18 ay sonraki kontrol: FT4, TSH, Tg , anti-Tg düzeylerine bakılmıştır.

b- 22-24 ay sonra: T4 4-6 hafta kesilmiş ve 2b'deki kontrol programı uygulanmıştır.

c- 2-5 yıl sonra: Her 6-12 aylık kontrolde fizik muayene yapılmıştır. FT4, TSH, Tg , anti-Tg değerlerine bakılarak laboratuar ve klinik veri sonuçlarına göre takip programı belirlenmiştir.

d- 5 yıldan sonra: Her 12-24 aylık aralarla yapılan kontrolde fizik muayeneyi takiben FT4, TSH, Tg, anti-Tg düzeylerine bakılmış ve gerek görülürse diğer laboratuar ve görüntüleme yöntemlerine başvurulmuştur.

4- Kısmi remisyon:

Remisyonun tam sağlanamadığı durumlarda takip programı tedavi olanaklarına ve klinik gereksinimlere göre ayarlanmıştır.

5- Nüks:

Nüks düşünülüyor veya 5 mCi İyot-131 sintigrafisinde tutulum devam ediyorsa ikinci kür İyot-131 tedavisi uygulanmıştır.

Serum Tiroglobulin Ölçümü:

Serum Tg düzeyinin ölçümü RIA (Radio Immuno Assay) ile ticari bir kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Diagnostik Systems Laboratories; Webster, Teksas). RIA ile ölçümde 90 ng/ml'nin altındaki değerler normal kabul edilmiştir. Serum Tg düzeyinin ölçülmesi 1.3.2002 tarihinden itibaren EIA (Electro Immuno Assay) yöntemi ile yapılmaya başlanmıştır. EIA metodunun normal değerleri 0-85 ng/ml arasında değişmektedir. Remisyon kriteri olarak Tg değerinin 5 ng/ml'nin altında olması şartı aranmıştır.

Serum TSH düzeyi Ölçümü:

Ticari bir kit kullanılarak RIA ile ölçülmüştür. (''Amerlex'' TSH kiti-Amersham laboratories; Buckinhamshire, Endoku). Normal sınırlar 1-3 µU/ml olarak belirlenmiştir. 1.3.2002 tarihinden itibaren EIA (Electro Immuno Assay) yöntemi ile ticari bir kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Normal değer 0,27-4,42 mIU/L referans aralığındadır.

Serum AntiTg Antikorları:

Serum anti-Tg antikor ölçümü EIA ile ticari bir kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Elecys Systems 1010/2010/ Modular Electics E170). Normal değer <60 IU/ml olarak kabul edilmiştir.

Hastaların Gruplandırılması:

Ablasyon sonrası takip sırasında 5mCi İyot-131 sintigrafisi ile Tg değerleri arasında uyumsuzluk tespit edilen toplam 34 papiller tiroid kanserli hasta iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'i, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi negatif, yani aktivite tutulumu tespit edilmeyen ancak Tg değeri pozitif, yani 5 ng/ml'nin üstündeki hastalar oluşturmuştur. Grup 2 ise, 5 mCi İyot-131 sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu saptanan, ancak Tg düzeyi düşük (5 ng/ml'nin altında) bulunan hastalardan oluşmuştur.

İstatistik Değerlendirme:

İstatistik değerlendirmede ortalama veriler ± standart sapma ile ifade edilmiştir. Analizlerde nominal ve ordinal verilerin karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare analizi, ki-kare Yates testleri ve normal dağılım göstermeyen sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney testleri kullanılmıştır. İstatistiki işlemler IBM PC AT uyumlu bilgisayara yüklenerek SPSS 7.5 programı kullanılarak adı geçen test ve metodlara göre yapılmış, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tümör alt grup tiplerinin, tümör kapsül invazyonunun, tiroid kapsül invazyonunun, Tg , anti-Tg değerlerinin, lenf bezi metastazı ve radyoaktif tedavinin Grup 1 ve Grup 2 arasında karşılaştırılmasında, ki-kare Yates testi kullanılmıştır.

Multifokal tutulum, tanı anında uzak metastaz varlığı, tiroid kapsül invazyonu, damar invazyonu, anti-Tg antikor düzeyi, otoimmünite, tümörün bilateral olması ve TSH değerleri gibi özelliklerin Grup1 ve Grup arasındaki istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim dalına 1985 - 2002 yılları arasında başvuran 512 diferansiye tiroid kanserli hasta retrospektif olarak incelenerek, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi sonuçları ile Tg değerleri arasında uyumsuzluk olduğu belirlenen 37 (11 erkek, 26 kadın) hastadan elde edilen veriler incelenerek yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir.

Çalışmaya alınan 37 diferansiye tiroid kanserli hastanın 34'ü (%91.89) papiller tiroid kanseri, 3'ü (%8.1) foliküler tiroid kanseri olgusudur.

Hastalardan sadece biri tiroid kanserine bağlı nedenlerle kaybedilmiştir. Bunun dışında vefat eden hasta olmamıştır.

Papiller tiroid kanserli hastalar **Grup 1** ve **Grup 2** olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 5). **Grup 1**'deki hastalarda 5 mCi İyot-131 sintigrafisi negatif, Tg değeri pozitiftir. **Grup 2** ise 5 mCi İyot-131 sintigrafisi pozitif ve Tg düzeyi negatif bulunan hastalardan oluşmuştur. Bu hastalardan 23'ü (% 67,64) **Grup 1** İyot-131 sintigrafisi negatif, Tg düzeyi pozitif, 11'i (%32,35) **Grup 2** İyot-131 sintigrafisi pozitif, Tg düzeyi negatif olarak belirlenmiştir. Bu şekilde gruplandırılmasının amacı hastalığın seyri sırasında İyot-131 sintigrafisi ve Tg düzeylerinin metastaz ve nükslerin değerlendirilmesindeki yol göstericiliğinin incelenmesidir. Tablo 6'da uyumsuzluğun tespit edildiği 5 mCi İyot-131 sintigrafisi , Tg ve anti-Tg düzeyleri verilmiştir.

Grup 1: Tg düzeyi pozitif, 5 mCi İyot sintigrafisi negatif hasta grubu:

Grup 1 İyot-131 sintigrafisi negatif olan yani herhangi bir iyot tutulumu bulunmayan ancak Tg değeri pozitif yani >5 ng/ml olan hastalardan oluşmuştur. Bu grupta 23 hasta bulunmaktadır.Tiroglobulin düzeyleri açısından incelendiğinde toplam 23 hastada bulunan en yüksek Tg değeri 500 ng/ml, en

Tablo: 5 Papiller Tiroid Kanserli Hastalara Ait Genel Bilgiler

NO	ADI	Yaş	CİNS	TAKİP SÜRESİ	Grup
1	ZB	24	Erkek	14 Yıl	1
2	MG	60	Kadın	6 Yıl	1
3	FA	45	Kadın	5 Yıl	2
4	BA	67	Kadın	9 Yıl	1
5	NB	22	Kadın	2 Yıl	1
6	CB	70	Kadın	9 Yıl	1
7	CP	48	Erkek	6 Yıl	1
8	MK	50	Erkek	5 Yıl	2
9	ST	43	Kadın	9 Yıl	1
10	RT	32	Kadın	7 Yıl	2
11	HŞ	43	Erkek	2 Yıl	1
12	HA	36	Erkek	10 Yıl	1
13	ED	66	Kadın	7 Yıl	2
14	OB	36	Erkek	2 Yıl	1
15	SG	65	Kadın	8 Yıl	1
16	ŞÇ	57	Kadın	4 Yıl	2
17	HG	46	Kadın	4 Yıl	2
18	ŞH	29	Kadın	3 Yıl	2
19	GÇ	40	Kadın	5 Yıl	2
20	CÖ	48	Kadın	9 Yıl	1
21	ML	38	Kadın	14 Yıl	1
22	İK	47	Kadın	7 Yıl	1
23	KŞ	32	Kadın	14 Yıl	1
24	GŞ	70	Kadın	5 Yıl	1
25	ŞY	42	Kadın	13 Yıl	1
26	EY	19	Kadın	2 Yıl	1
27	GÖ	50	Kadın	3 Yıl	1
28	HK	29	Erkek	8 Yıl	2
29	KK	48	Erkek	4 Yıl	2
30	YM	55	Erkek	2 Yıl	2
31	FO	30	Kadın	8 Yıl	1
32	GÖ	41	Kadın	3 Yıl	1
33	ED	15	Erkek	2 Yıl	1
34	BK	31	Kadın	9 Yıl	1

Takip süresi: Başvuru anından çalışmanın sonuna kadar geçen süre
Grup1: 5 mCi İyot-131 sintigrafisi negatif, Tg pozitif hastalar.
Grup 2: 5 mCi-131pozitif,Tg nrgatif hastalar.

Tablo 6: Papiller Tiroid Kanser Grubunda Gruplandırma Kriterlerine Ait Veriler

NO	ADI	Tg ng/ml	Anti-Tg Ak IU/ml	5 mCi Sintigrafisi	Tedavi dozu sonrası 10. gün TVS	Nüks veya Met. lokalizasyon	Son ölçülen Tg ng/ml	Son ölçülenAnti-Tg Antikor
1	ZB	16	9	Normal	Yok	Yok	0,2	Yok
2	MG	500	6,4	Normal	SSK'da	Bilinmiyor	500	6,4
3	FA	0.7	46	jugulumda ve biraz altında aktivite tutulumu	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	<0.1	10,7
4	BA	172	Yok	Metastaz açısından negatif	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	172	Yok
5	NB	23	33	Normal	Normal	Yok	129,6	10
6	CB	73.8	Yok	Normal	Toraks sağ asetabulum ve dizde artmış aktivite tutulumu	Tiroid, diz,akciğer	0.7	Yok
7	CP	450.7	1	Normal	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	54	0.1
8	MK	0.5	1221	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Her iki tiroid lobunda aktivite tutulumu	Tiroid	0.1	78
9	ST	63.9	110.9	Normal	Yok	Yok	>0.1	1007.1
10	RT	1	Yok	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	SSK'da yapılmış (yok)	Bilinmiyor	0,2	Yok
11	HŞ	126	Yok	Normal	Normal	Bilinmiyor	126	Yok
12	HA	77	Yok	Normal	Tiroid orta hatta aktivite tutulumu	Tiroid	1,7	51,4
13	ED	0,4	Yok	Tioid orta hatta aktivite tutulumu	Tiroid orta hatta aktivite tutulumu	Tiroid	<0,5	<20
14	OB	160	Yok	Normal	3.doz verilecek	Bilinmiyor	7,8	36
15	SG	7,7	Yok	Normal	Yok	Cervikal 4. vertebra	0,2	10
16	ŞÇ	0,2	7,4	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	<0,1	1,9
17	HG	1	2,5	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	<0,1	5,4

TVS: Tüm vücut sintigrafisi
Met: Metastaz
Tg: Tiroglobulin
Anti-Tg Ak: Antitiroglobulin antikoru

Tablo 6'nın Devamı: Papiller Tiroid Kanser Grubunda Gruplandırma Kriterlerine Ait Veriler

NO	ADI	Tg ng/ml	Anti-Tg Ak IU/ml	5 mCi Sintigrafisi	Tedavi dozu sonrası 10. gün TVS	Nüks veya Metastaz Lokalizasyonu	Son ölçülen Tg ng/ml	Son ölçülen anti-Tg A IU//ml
18	ŞH	0,5	587	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Sağ lobda aktivite tutulumu	Tiroid	<0,2	405
19	GÇ	3	Yok	Yok	Yok	Tiroid	1	148
20	CÖ	33,9	Yok	Normal	Normal	Yok	0,1	13
21	ML	8,4	Yok	Normal	Yok	Yok	1	Yok
22	İK	130	Yok	Normal	Normal	Akciğer	13	0,1
23	KŞ	35	17,2	Normal	Akciğerde aktivite tutulumu	Akciğer	50,4	169
24	GŞ	1353	12	Normal	Yok	Akciğer	1353	12
25	ŞY	7,6	Yok	Normal	Yok	Yok	0,1	16
26	EY	254	6,2	Normal	Yok	Boyun	5,9	Yok
27	GÖ	204	11	Normal	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	7,8	20
28	HK	0,6	Yok	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	< 0,1	5,6
29	KK	0,3	Yok	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	1,9	8,3
30	YM	Yok	Yok	Yok	Yok	Bilinmiyor	Yok	Yok
31	FO	9,9	Yok	Normal	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	0,8	42,8
32	GÖ	52,7	20	Normal	Tiroid yatağında aktivite tutulumu	Tiroid	82,9	10
33	ED	352	5,3	Normal	Mediastende aktivite tutulumu	Mediasten	352	5,3
34	BK	17,6	Yok	Normal	Yok	Yok	22,3	10

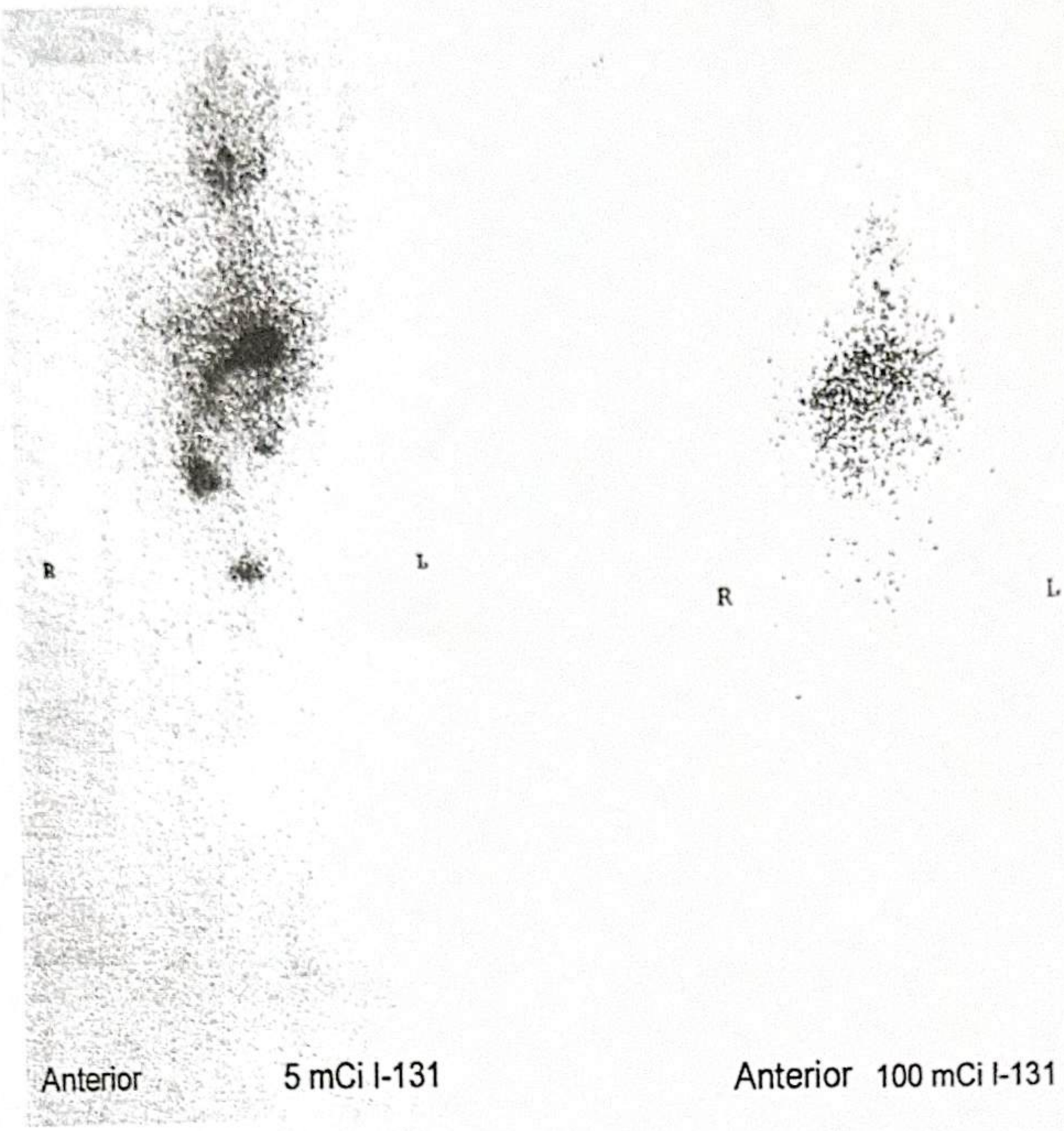
Tg: Tiroglobuli
Anti-Tg A: Antitiroglobulin antikoru
Met: Metastaz
TVS: Tüm vücut sintigrafisi

en düşük değer 7,6 ng/ml ve ortalama 107,47±273,5 bulunmuştur. Grup 1 Tg verileri açısından Grup 2 ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde istatistiksel. açıdan oldukça anlamlı bulunmuştur ($p < 0001$). Grup 1'deki toplam 23 hasta anti-Tg değerleri açısından değerlendirildiğinde yalnızca 1 hastada anti-Tg antikoru varlığı tespit edilmiştir. İki grup arasındaki anti-Tg değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel açıdan anlamsız bulunmuştur ($p=1$).

Grup 1'i oluşturan toplam 23 hastadan 15 tanesine yüksek doz iyot 131 tedavisi uygulanmıştır. Altı hastaya yüksek doz iyot tedavisi verilmemiştir. İki hasta (vaka 14,15) ayrıca değerlendirilmiştir.

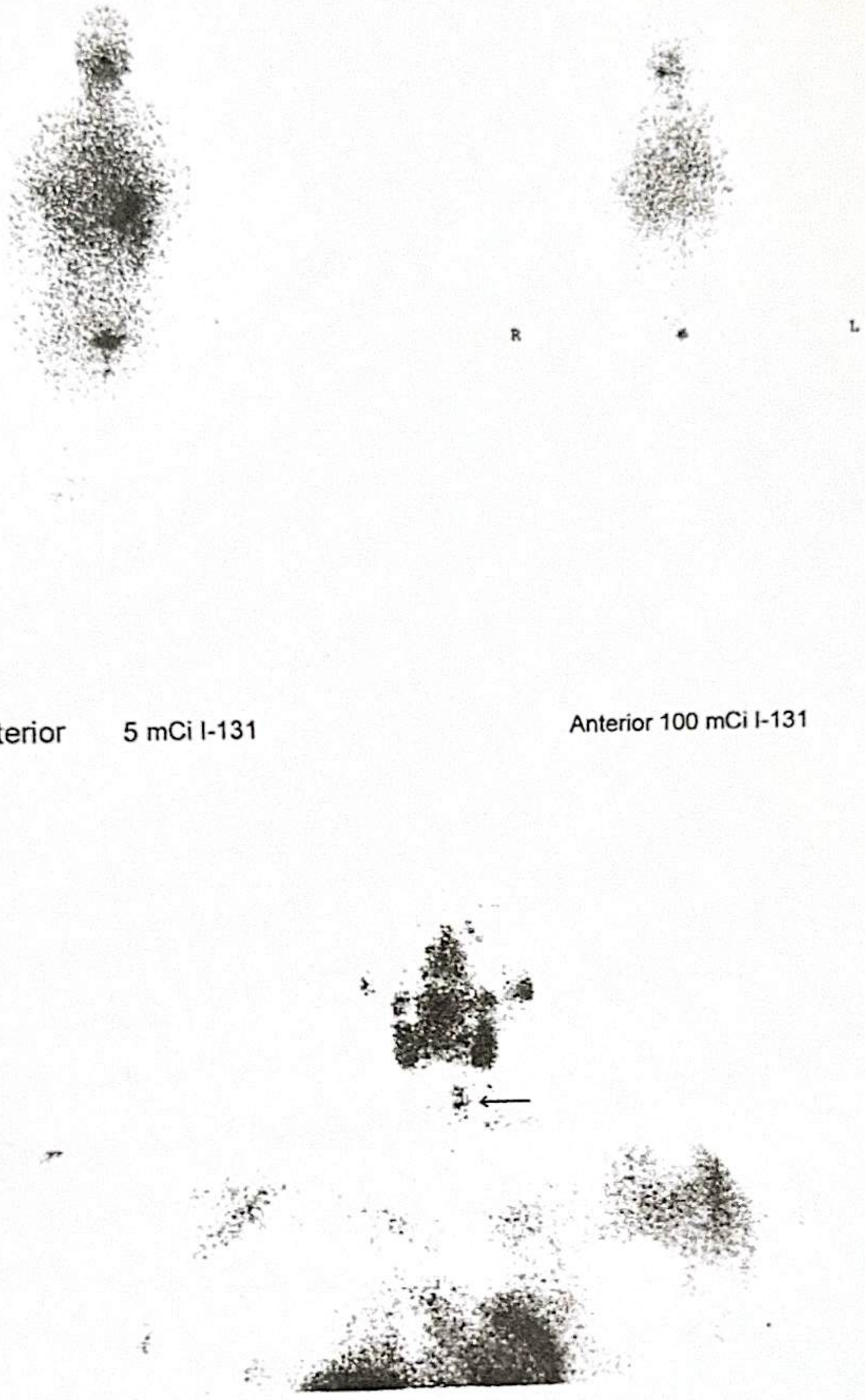
Yüksek doz İyot-131 tedavisi alan 15 hasta yüksek doz sonrası 10. gün sintigrafi sonuçlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Bu gruptaki bir hastanın (vaka no 2) tedavi dozu görüntüsü elde edilemediği için (hasta SSK'da tedavi dozu almış ancak görüntüler elimize ulaşmamıştır) tutulum açısından yapılan alt gruplandırmaya alınmamıştır. Hasta SSK'da takip edilmektedir. Tedavi sonucu bilinen 14 hasta iki gruba ayrılmıştır.

Grup 1 a- 5 mCi iyot sintigrafisi negatif, yüksek doz sonrası 10. gün sintigrafisi pozitif ve Tg düzeyi yüksek hastalardan oluşmuştur. Bu grupta toplam 8 hasta vardır (Tablo 7). Bu hastaların 10.gün sintigrafisi incelendiğinde 5'inde tiroid yatağında, 1'inde akciğerlerde (Şekil 1), 1'inde kemikte ve 1'inde de mediastende aktivite tutulumları bulunmuştur

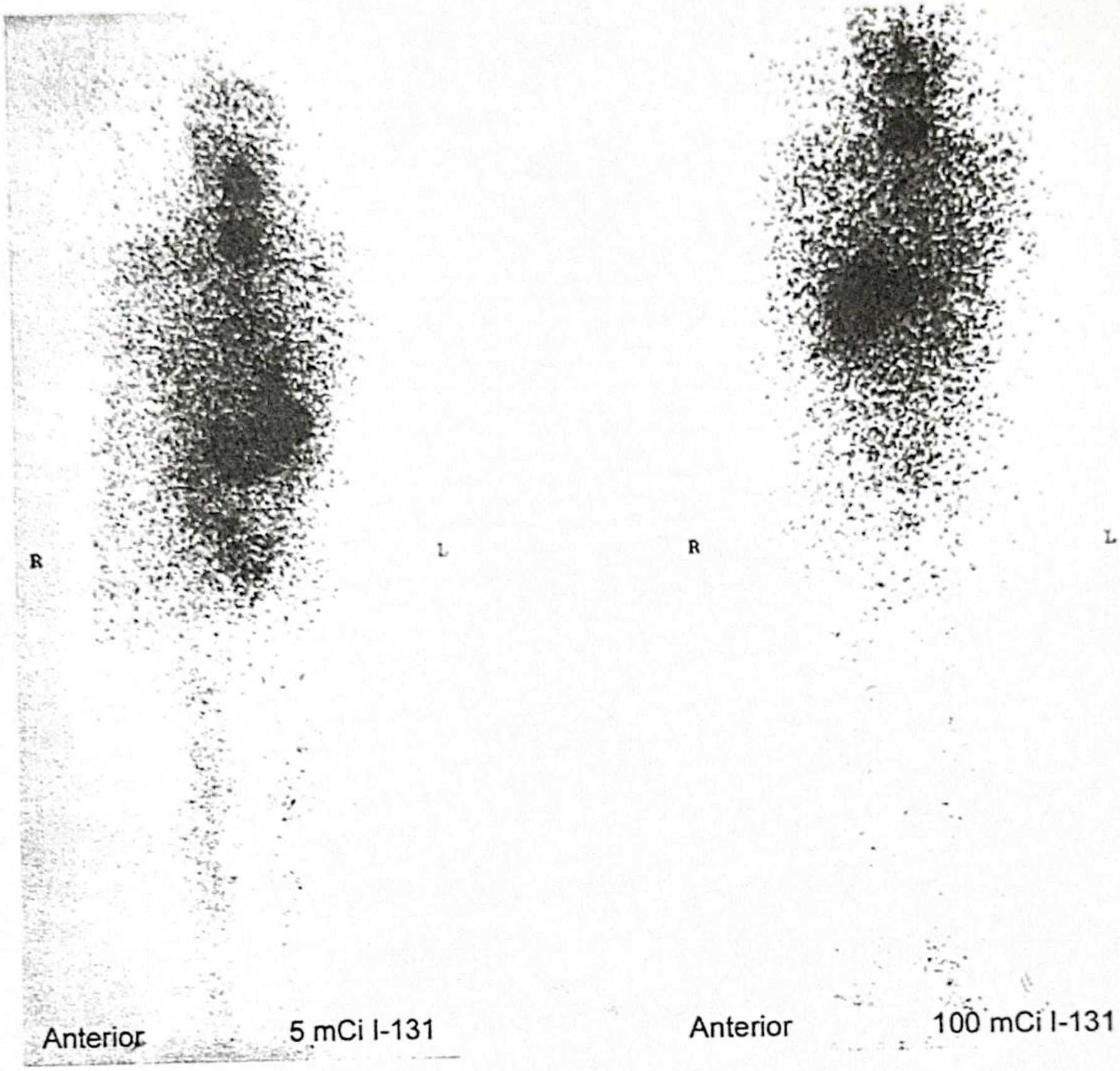




Şekil 1: 5 mCi İyot -131 sintigrafisi negatif olmakla birlikte, 100 mCi tedavi dozu sonrası 10. gün sintigrafisinde her iki akciğerde ve jugulumda artmış aktivite tutulumu görülüyor.(Grup 1a, vaka no 23).



Şekil 2: Gerek 5 mCi Iyot-131 gerekse 100 mCi tedavi dozu sonrası 10. gün sintigrafisinde herhangi bir aktivite tutulumu görülmüyor. Tc-99m Tetrofosmin sintigrafisinde tiroid yatağında fokal artmış aktivite tutulumu izleniyor, (ok).(Grup 1b, vaka no 32).



Şekil 3: 5 mCi İyot-131 sintigrafisi ve 100 mCi tedavi dozu sonrası 10. gün sintigrafisinde her iki tiroid lobunda artmış aktivite tutulumu görülüyor. (Grup 2,vaka no 17).

Tablo 7. 5 mCi iyot sintigrafisi negatif, 10. gün sintigrafisi pozitif ve Tg düzeyi yüksek hasta grubu (Grup 1a)

Vaka no	Hücre Tipi	Tg ng/ml	Son Ölç.Tg	5 mCi sintigrafisi	10. gün sintigrafisi	Metastatik odak
4	Silendirik	172	172	Negatif	Tiroid tutulumu	Tiroid
7	Silendirik	450,7	54	Negatif	Tiroid tutulumu	Tiroid
12	Bilinmiyor	77	1,7	Negatif	Tiroid tutulumu	Tiroid
27	Klasik	204	7,8	Negatif	Tiroid tutulumu	Tiroid
31	Bilinmiyor	9,9	0,8	Negatif	Tiroid tutulumu	Tiroid
6	Bilinmiyor	73,8	0,7	Negatif	Asetabulum ve diz	Akciğer, tiroid, kemik
23	Foliküler	35	50,4	Negatif	Akciğerde tutulum	Akciğer
33	Diffüz sklerozan	352	352	Negatif	Mediasten	Mediasten

Ölç: Ölçülen

Grup 1 b-

5 mCi iyot sintigrafisi negatif, yüksek doz 10. gün sintigrafisi negatif ve Tg düzeyi yüksek hastalardan oluşmuştur (Şekil 2). Bu grupta 6 papiller tiroid kanseri vakası vardır (Tablo 8). Bu altı hastanın histopatolojik bulguları incelendiğinde ikisinin (**vaka 5,11**) histopatolojik alt grubunun diffüz sklerozan tip, birinin (**vaka 22**) yüksek silendirik tip olduğu belirlenmiştir. Beş no'lu hastada metastatik odak tespit edilememiştir. Tedavi dozu sonrası Tg düzeyi yüksek kalmaya devam etmiştir. **On bir no'lu** hastada US' de boyunda şüpheli lenfadenomegaliler görülmüştür. Bu vakanın uyumsuzluğun olduğu dönemde 126 olan Tg değeri 150 mCi İyot-131 tedavisinden sonra 5'e düşmüştür. Vaka no 22'ye uyumsuzluğun saptanmasından sonra 150 mCi İyot-131 tedavisi verilmiştir. Üç ay içinde Tg düzeylerinde belirgin düşüş göstermiştir (130'dan 13'e düşmüştür).

Üç papiller tiroid kanseri hastasının (vaka 9,20,32) histopatolojik alt grubu bilinmemektedir.

Grup 1b'yi oluşturan altı hastadan üçünün anti-Tg düzeyleri bilinmektedir. Bu anti-Tg düzeyleri bilinen üç hastadan sadece birinde anti-Tg antikor düzeyi yüksek bulunmuştur (**vaka no 9**) (Şekil 2). Diğer iki hastanın anti-Tg antikor düzeyleri normal sınırlardadır.

Sonuç olarak Grup 1b hastalarından ikisinde Tg düzeyi tedavi sonrası 1'in altına düşmüştür (**vaka no 9,20**), ikisinde tedavi sonrası Tg düzeylerinde dramatik düşüş izlenmiştir (**vaka no 11,22**), birinde Tc99m-Tetrofosmin ile boyunda aktivite tutulumu saptanmıştır (**vaka no 32**) (Şekil 2). **Vaka no 5** de Tg düzeyinde artışa neden olan doku tespit edilememiştir. Hastada tedavi dozu sonrası Tg düzeyi yüksek seyretmektedir.

Grup 1'e giren, ancak yüksek doz tedavi sonuçlarına göre 1a ve 1b grubuna sokulamayan iki hasta mevcuttur. Bu hastalardan **vaka no 14'de** henüz tedavi verilmediği için yüksek doz ile iyot tutulumu olup olmayacağı bilinmemektedir. Hastanın Tg sonuçları artış göstermeye devam etmektedir. Boyun BT'de multipl lenfadenomegaliler görülmüştür. Yüksek doz İyot tedavisi için randevu verilmiştir.

Alt gruplara sokulamayan diğer hasta **15 no'lu vaka'**dır. Bu hastada servikal vertebrada BT'de litik lezyon tespit edilmiştir. Bu sırada yapılan 5 mCi İyot-131 sintigrafisinde iyot tutulumu tespit edilememiştir. Eş zamanlı Tg 'nin yüksek olması nedeni ile eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Takibe alınan hastanın tekrarlanan Tg ölçümlerinde düşüş izlenmiştir. Son ölçülen Tg değeri 0,2 ng/ml bulunmuştur.

Tablo 8. 5 mCi ve 10. gün sintigrafileri negatif, Tg düzeyi yüksek hasta grubu (Grup 1b)

Vaka no	Hücre tipi	Tg ng/ml	Anti-Tg A IU/ml	Son ölçülen Tg ng/ml	Metastatik odak
5	Sklerozan varyant	23	33	129,6	Bilinmiyor
9	Bilinmiyor	63,9	110,9	0,1	Bilinmiyor
11	Sklerozan varyant	126	Bilinmiyor	5	Boyunda LAP
20	Bilinmiyor	33,9	Bilinmiyor	0,1	Bilinmiyor
22	Silendirik	130	Bilinmiyor	13	Juguler bölge
32	Bilinmiyor	52,7	20	82,3	Tiroid yatağı

LAP: Lenfadenopati
A: Antikoru

Grup 1'i oluşturan toplam **23 hastadan yüksek doz İyot -131 tedavisi almayan 6 hasta** mevcuttur (Tablo 9). Bu hastalardan 4' ünde (vaka no 1, 21, 25, 26) uyumsuzluk tespit edildikten sonra nüks veya metastaz şüphesi zayıf olduğu için yüksek doz iyot verilmeyerek hastaların Tg düzeyleri takibe alınmıştır. Tekrarlanan Tg değerleri kademeli olarak düşüş göstermiştir ve normal değerlere inmiştir. Bu 4 hasta uyumsuzluğun açıklanamadığı grubu oluşturmaktadır. Kalan 2 hastadan birinde (vaka no 34) Tg değerleri yüksek olarak devam etmektedir. Görüntülenmiş metastaz olmamasına rağmen hastaya yüksek doz İyot-131 tedavisi planlanmıştır. Son hastada (vaka no 24) Tg değerleri çok yükselmiştir. BT' de akciğerde metastazlar bulunmuştur. Tekrarlanan 5 mCi İyot-131 sintigrafisi yine negatif bulunmuştur. Tümörün histopatolojik alt grubunun yüksek silendirik olduğu anlaşılmıştır. Yüksek doz İyot-131 tedavisi verilmesi kararlaştırılmıştır.

Tablo 9. 5 mCi iyot sintigrafisi negatif, Tg düzeyi yüksek bulunan hasta grubu

Vaka no	Hücre tipi	Tg ng/ml	Anti-Tg A IU/ml	Son ölçülen- antiTg A IU/ml	Metastastatik odak
1	Mikst	16	9	0,2	Yok
21	Bilinmiyor	8,4	Bilinmiyor	1	Yok
24	Silendirik	1353	Bilinmiyor	1353	Akciğer
25	Bilinmiyor	7,7	Bilinmiyor	0,1	Yok
26	Klasik	254	6,2	5,9	Yok
34	Klasik	17,6	Bilinmiyor	22,3	Yok

A: Antikoru

Grup 2: Tg düzeyi negatif, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi pozitif hasta grubu

Bu grupta toplam 11 hasta vardır (Tablo 10). Bu hastalarda tespit edilen Tg değerleri en düşük 0,1 IU/ml, en yüksek 3 IU/ml ortalama 0,75±0,76 olarak belirlenmiştir. Grup 2, Tg sonuçları açısından Grup 1 ile birlikte karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Bu gruptaki 11 hastanın tamamına yüksek doz İyot-131 tedavisi verilmiştir. Tüm hastalarda gerek 5 mCi iyot sintigrafisinde gerekse yüksek doz sonrası 10. gün İyot-131 sintigrafilerinde aktivite tutulumu tespit edilmiştir (Şekil 3). Grup 2'deki hastalar Tg negatifliğini açıklamak için anti-Tg antikor verilerine göre aşağıdaki gruplara ayrılmıştır.

Grup 2a- Antikoru yüksek grup: Bu grupta 3 hasta vardır (vaka no 8,18,29). Anti-Tg antikor seviyeleri, 1221 ile 89,7 IU/ml arasındadır. Ortalama değer 632,56±567,2 IU/mldir

Grup 2b- Antikoru normal sınırlar içinde bulunan grup (vaka no 3,16,17,28). Bu grupta 4 hasta vardır. Anti-Tg antikor değerleri ortalama 14,225±21,3 IU/ml bulunmuştur.

Grup 2c: Antikoru bilinmeyen grup. Bu grupta 3 hasta (vaka no 10,13,30) bulunmaktadır. Çeşitli sebeplerle anti-Tg antikor tayini yapılamamıştır.

Tablo 10. 5 mCi İyot sintigrafisi pozitif, Tiroglobulin düzeyi negatif hasta grubu (Grup 2)

Vaka no	Histopatolojik Hücre tipi	Tg ng/ml	Anti-Tg A IU/ml	Son ölçülen Tg ng/ml	Metastatik Odak
3	Sklerotik	0,7	46	<0,1	Tiroid
8	Foliküler varyant	0,5	1221	0,1	Tiroid
10	Mikrokarsinom	1	Bilinmiyor	0,2	Bilinmiyor
13	Prizmatik epitelli	0,4	Bilinmiyor	0,5	Tiroid
16	Foliküler varyant	0,2	7,4	<0,1	Tiroid
17	Sklerozan	1	2,5	<0,1	Tiroid
18	Klasik	0,5	587	<0,2	Tiroid
19	Mikropapiller	3	Bilinmiyor	1	Tiroid
28	Kolumnar	0,6	1	<0,1	Tiroid
29	Foliküler varyant	0,3	89,7	1,9	Tiroid
30	Mikrokarsinom	0,1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

A: Antikoru

Sonuç olarak Grup 1 ve Grup 2 hastalarda uymsuzluk nedenleri aşağıda sıralanmıştır.

Grup 1a'yı oluşturan 8 hastada İyot-131 dozunun düşük olmasına, Grup 1b'yi oluşturan 6 hastadan 3'ünde histopatolojik alt gruba, 2 hasta mikrometastaza, 1 hastada iyot uptake kapasitesinin bozulmasına bağlanmıştır. Tedavi dozu almasına rağmen sonuçlarına ulaşılamayan bir hasta gruplandırma dışında bırakılmıştır. Tedavi olmayan ve alt gruplara sokulamayan toplam 8 hastadan 4'ünde dokunun dediferansiye olabileceği düşünülmüştür. Dört hastanın Tg'sinin seyir sırasında normale dönmesi nedeni ile uyumsuzluk açıklanamamıştır.

Çalışmaya alınan hasta gruplarında gerekli görüldüğü durumlarda kemik sintigrafisi, Talyum-201, Tc99m-Tetrofosmin veya Tc99m-Sestamibi gibi görüntüleme yöntemlerinden de faydalanılmıştır. Dört hastaya **Talyum (vaka no 4,13,20,23),** 5 hastaya **Tetrofosmin (vaka no 13,20,25,32,34),** 1 hastaya **Sestamibi (vaka no 21)** sintigrafisi yapılmıştır (Tablo 11).

Talyum sintigrafisi uygulanan hastalardan üçünde aktivite tutulumu tespit edilmemiştir (vaka no 4,13,20), bir hastada tiroid lojunda aktivite tutulumu saptanmıştır (vaka no 23). Talyum sintigrafisi negatif olan üç hastadan ikisinin Tg değerleri takip sırasında normale dönmüştür (vaka no 13,20). Bir hastada tiroidde nüks saptanmış ve radyoterapi uygulanmıştır (vaka no 4). Tiroid lojunda Talyum tutulumu gösteren hastada daha sonra akciğerlerde metastaz saptanmıştır (vaka no 23).

Tetrofosmin sintigrafisi yapılan hastalardan üçünde aktivite tutulumu izlenmemiştir (vaka no 20,23,34). Yirmi ve 34 no'lu hastalarda diğer yöntemlerle de metastaz odağı gösterilememiştir. Yirmi no'lu hastada Tg değerleri belirgin şekilde düşmüştür. Otuz dört no'lu hasta'da ise Tg düzeyi yüksek olarak devam etmektedir (mikrometastaz açısından yüksek doz tartışılacaktır). İki hastada (vaka no 13,32) aktivite tutulumu izlenmiştir. Vaka no 13'de sol infraklavikular bölgede izlenen aktivite tutulumu diğer görüntüleme yöntemleri ile de kontro edilmiş ve açıklanamamıştır. Hastanın Tg düzeyleri normale dönmüştür. Son hastada ise 5 mCi ve yüksek doz İyot-131 sonrası yapılan çalışmalarda tutulum izlenmezken tetrofosmin ile tiroid yatağında aktivite tutulumu gösterilerek Tg yüksekliğinin nedeni açıklığa kavuşturulmuştur (Şekil 2). Bu çalışma radyoaktif iyotla görüntülenemeyen lezyonların değerlendirilmesinde diğer sintigrafik görüntülerinden birinin kullanılması gereğine işaret etmektedir.

Otuz dört papiller karsinomlu tüm grup içinde anti-Tg antikor düzeyi 4 hastada yüksek bulunmuştur (>60 IU/ml). Bu hastalardan 3'ü 5 mCi İyot-131 sintigrafisi pozitif, Tg düzeyi negatif Grup 2, biri İyot-131 sintigrafisi negatif, Tg pozitif Grup 1 hastalardı.

Akciğer metastazı olduğu tespit edilen 4 hastanın 4' ünde de (%100) Tg değeri belirgin şekilde yüksek olarak bulunmuştur.

Tablo 11: Çalışma Grubu Hastalarında Kullanılan Diğer Görüntüleme Yöntemlerine Ait Veriler

NO	ADI	US	BT	Talyum Sintigrafisi	Tetrofosmin Sintigrafisi	Kemik Sintigrafisi	Sestamibi Sintigrafisi
1	ZB	Yok	Akciğer BT normal	Yok	Yok	Yok	Yok
2	MG	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok
3	FA	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
4	BA	Tiroid yatağında ve sağ servikal böigede met. şüphesi	Tiroid yatağında kontras madde tutulumu	Normal	Yok	Yok	Yok
5	NB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
6	CB	Yok	Tiroid parenkiminde, akciğerde heterojen lezyon	Yok	Yok	Yok	Yok
7	CP	Boyunda LAP (metastaz?).	Post operatif değişiklikler	Yok	Yok	Yok	Yok
8	MK	Yok	Akciğerde benign lezyonlarla uyumlu görünüm	Yok	Yok	Yok	Yok
9	ST	Sağ Submandibular LAP	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
10	RT	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
11	HŞ	Boyunda LAP (metastaz?).	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
12	HA	Boyun US granulasyon dokusu dokusu, LAP	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
13	ED	Yok	İstmus orta hatta yumuşak dokuya ait dansite artışı (metastaz? granülasyon?).	Normal	Sol infraklavikular tutulum	Yok	Yok
14	OB	Boyun US sağ posterior servikal zincirde mass lezyon	Boyunda multipl LAP	Yok	Yok	Yok	Yok
15	SG	Eşzamanlı anlamlı öz. yok	Boyunda 4. vertebrada litik lezyon	Yok	Yok	Yok	Yok
16	ŞÇ	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
17	HG	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

BT: Bilgisayarlı Tomografi
US. Ultrasonografi
LAP: Lenf adenopati
Met: Metastaz

Tablo 11'in Devamı: Çalışma Grubu Hastalarında Kullanılan Diğer Görüntüleme Yöntemlerine Ait Veriler

NO	ADI	US	BT	Talyum Sintigrafisi	Tetrofosmin Sintigrafisi	Kemik Sintigrafisi	Sestamibi Sintigrafisi
18	ŞH	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
19	GÇ	Yok	Metastaz açısından anlamlı değil	Yok	Yok	Yok	Yok
20	CÖ	Yok	Nüks ve metastaz açısından negatif	Normal	Normal	Travma ile uyumlu sağ torakal tutulum	Yok
21	ML	Yok	Toraks BT normal	Yok	Yok	Multipl tutulum	Multipl tutulum
22	İK	Jugular ve submandibular bölgede metastaz açısından şüpheli görünüm	Sol akciğer anterobazalde nodül (metastaz ?)	Yok	Yok	Yok	Yok
23	KŞ	Yok	Sağ akciğerde 3 adet nodül	Tiroid yatağında aktivite	Yok	Yok	Yok
24	GŞ	Boyun US normal	Akciğer metastazı	Yok	Yok	Her iki diz ve ayak bileğinde aktivite tutulumu	Yok
25	ŞY	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok	Yok
26	EY	Boyunda punktat kalsifikasyonlar içeren LAP	multipl LAP	Yok	Yok	Yok	Yok
27	GÖ	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
28	HK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
29	KK	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
30	YM	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
31	FO	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
32	GÖ	Yok	Yok	Yok	Toraksta ve tiroid yatağında aktivite tutulumu.	Yok	Yok
33	ED	Yok	Normal (toraks)	Yok	Yok	Yok	Yok
34	BK	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok	Yok

LAP: Lenf adenopati
US: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi

Yukarıdaki gruplandırmalara ilave olarak 37 diferansiye tiroid karsinomlu hasta çeşitli parametrelere göre değerlendirilmiştir. Sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Yaş:

Tanı sırasında yaş ortalaması tüm hastalarda 42.97±14,5 yıl (yaş aralığı 13-70); kadın hastalarda 44,95±14,86 yıl, erkek hastalarda 38,2±13 yıl olarak hesaplanmıştır. Papiller tiroid kanserli hastaların yaş ortalaması 42.97±14,5, foliküler tiroid kanserlerinde yaş ortalaması 54.66±5,2 olarak bulunmuştur.

Papiller kanserli hastalarda yaş ortalaması açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında belirgin bir farklılık izlenmemiştir (P=0,335)

Cins:

Papiller tiroid kanserli 34 hastanın 24'ü kadın (%70.59), 10'u (%29.4) erkektir. Kadın erkek oranı K/E 2.4'tür. Grup 1 ve Grup 2 arasında K/E oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=1). Foliküler tiroid kanserli üç hastanın ikisi kadın (%66,6), biri erkektir (%33,4).

Takip süresi:

Hastaların takip süreleri 2 ile 14 yıl arasında değişmektedir. Ortalama takip süresi papiller kanser için 6.47±3,6 yıldır. Foliküler kanserde 8,6±3,2 yıl bulunmuştur.

Papiller tiroid kanserli hastaların yaş, cins ve takip sürelerine ait veriler Tablo 5'de verilmiştir.

Histopatolojik alt grup:

Papiller tiroid kanserli vakaların hispatolojik alt tipleri şöyledir Beş klasik (%14,7), 5 sklerozan (%14,7), 5 mikrokarsinom (%14,7), 5 kolumnar (%14,6), 5 foliküler (%14,7), 1 miks varyantlı (%2,9), 8 bilinmeyen (%24,6) olarak bulunmuştur. Histopatolojik bulgular Tablo 12'de gösterilmiştir. Foliküler kanserli 3 hastadan biri Hurthle hücrelidir (%33,3). Diğer ikisinin patolojik alt tipi belirlenememiştir.

Tablo 12: Papiller Tiroid Kanserli Hasta Grubunda Histopatolojik Bulgulara Ait Veriler

NO	ADI	PATOLOJİ	ALT GRUP	ÇAP mm	MULTİFOKAL	BİLATERAL	BAŞLANGIÇ LBM	BAŞLANGIÇ UM	DE GROOT	O. TİROİDİT	DAMAR İNVAZYONU	TM. KAP. İNV.	TİROİD KAP. İNV.	TİROİD İÇİ YAYILIMI
1	ZB	Papiller	Mikst tip	22	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Var	Bilinmiyor	Evre3	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
2	MG	Papiller	Yok	15	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre3	Yok	Yok	Var	Var	Var
3	FA	Papiller	Oksifilik/sklerotik	30	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre1	Graves	Var	Var	Var	Var
4	BA	Papiller	Yüksek silendirik	54	2 adet	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Evre4	Bilinmiyor	Var	Var	Var	Var
5	NB	Papiller	Diffüz sklerozan Varyant	40	Evet	Evet	Var	Yok	Evre3	Var	Var	Bilinmiyor	Var	Var
6	CB	Papiller	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Evre4	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
7	CP	Papiller	Yüksek silendirik	50	Evet	Evet	Var	Yok	Evre3	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Var	Var	Var
8	MK	Papiller	Folliküler Varyant	35	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Var	Bilinmiyor	Evre2	Var	Yok	Bilinmiyor	Yok	Bilinmiyor
9	ST	Papiller	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Var	Bilinmiyor	Evre3	Bilinmiyor	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
10	RT	Papiller	Mikrokarsinom	4	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre1	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
11	HŞ	Papiller	Diffüz sklerozan	25	Evet	Evet	Var	Yok	Evre3	Bilinmiyor	Var	Var	Var	Var
12	HA	Papiller	Bilinmiyor	6	Evet	Evet	Var	Yok	Evre3	Yok	Yok	Var	Var	Var
13	ED	Papiller	Prizmatik epitelli	6	Bilinmiyor	Değil	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Evre1	Yok	Yok	Var	Var	Bilinmiyor
14	OB	Papiller	Bilinmiyor	15	Evet	Değil	Yok	Yok	Evre3	Yok	Yok	Var	Var	Var
15	SG	Papiller	Foliküler Varyant	7	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Var	Yok	Evre2	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
16	ŞÇ	Papiller	Foliküler	14	Evet	Evet	Yok	Yok	Evre3	Var	Var	Var	Var	Var
17	HG	Papiller	Sklerotik	10	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre3	Yok	Var	Var	Var	Bilinmiyor

mm: Milimetre
Kap: Kapsül
İnv: İnvazyon
LBM: Lenf bezi metastazı
O: Otoimmün
Tm: Tümör
Um: Uzak metastaz

Tablo 12'nin devamı: Papiller Tiroid Kanserli Hasta Grubunda Patolojik Bulgulara Ait Veriler

NO	ADI	PATOLOJİ	ALT GRUP	ÇAP mm	MULTİFOKAL	BİLATERAL	BAŞLANGIÇ LBM	BAŞLANGIÇ UM	DE GROOT	O. TİROİDİT	DAMAR İNVAZYONU	TM. KAP. İNV.	TİROİD KAP. İNV.	TİROİD İÇİ YAYILIMI
18	ŞH	Papiller	Klasik	12	Değil	Değil	Bilinmiyor	Yok	Evre1	Yok	Yok	Enkapsüle tümör	Yok	Yok
19	GÇ	Papiller	Mikropapiller	4	Evet	Değil	Yok	Yok	Evre1	Var	Yok	Yok	Yok	Var
20	CÖ	Papiller	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yok	Yok	Evre2	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
21	ML	Papiller	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Değil	Yok	Yok	Evre1	Yok	Yok	Var	Bilinmiyor	Bilinmiyor
22	İK	Papiller	Klasik	45	Evet	Değil	Bilinmiyor	Yok	Evre3	Yok	Bilinmiyor	Var	Var	Var
23	KŞ	Papiller	Foliküler	Bilinmiyor	Değil	Değil	Var	Yok	Evre3	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
24	GŞ	Papiller	yüksek silendirik	30	Evet	Evet	Yok	Yok	Evre1	Yok	Yok	Var	Var	Var
25	ŞY	Papiller	Bilinmiyor	50	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yok	Evre1	Var	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
26	EY	Papiller	Klasik	50	Değil	Değil	Var	Yok	Evre2	Yok	Var	Yok	Var	Yok
27	GÖ	Papiller	Klasik	25	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre2	Yok	Var	Var	Var	Var
28	HK	Papiller	Kolumnar	10	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre1	Yok	Yok	Var	Var	Bilinmiyor
29	KK	Papiller	Foliküler	10	Değil	Değil	Yok	Yok	Evre1	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
30	YM	Papiller	Mikrokarsinom	5	Evet	Değil	Var	Yok	Evre2	Var	Yok	Tm'de kapsül yok	Var	Bilinmiyor
31	FO	Papiller	Mikrokarsinom	8	Evet	Değil	Yok	Yok	Evre1	Yok	Yok	Tm'de kapsül yok	Var	Var
32	GÖ	Papiller	Mikrokarsinom	6	Evet	Değil	Var	Yok	Evre2	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
33	ED	Papiller	Diffüz sklerozan	30	Evet	Evet	Var	Yok	Evre2	Yok	Var	Yok	Var	Var
34	BK	Papiller	Klasik	25	Değil	Değil	Var	Yok	Evre2	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Var

mm: Milimetre
Kap: Kapsül
inv: İnvazyon
LBM: Lenf bezi metasazı
0: Otoimmün
Tm: Tümör
um: Uzak metastaz

Tümör çapı:

Papiller tiroid kanserli 34 hastadan tümör çapı belirlenebilen hasta sayısı 24'tür. Ortalama çap 21,77±15,64 mm olarak bulunmuştur. Grup 1'de ortalama çap 13,5±10,95 mm, Grup 2'de ortalama çap 25,16± 17,07 olarak bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki tümör boyutu oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006). Bir cm'nin altındaki kanserler mikrokanser olarak değerlendirilmiştir. Papiller tiroid kanserli 8 hastada mikro kanser mevcuttur (%24). Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümör çaplarına ait veriler Tablo 12'de verilmiştir. Foliküler kanserli hastalardan sadece birinde tümör çapı belirlenebilmiştir.

Tümörün multifokal olma özelliği:

Toplam 34 papiller tiroid kanserli hastanın 14 (%41,1) tanesinde multifokal yayılım saptanmıştır. On bir hastada (%32,3) bu özellik izlenmemiştir, 9 olguda (%26,4) patolojik veriler bu özelliğin değerlendirilmesi açısından yetersiz olduğundan bilinmeyen olarak değerlendirilmiştir. Üç foliküler kanserli hastanın 2'sinde bu özellik bilinmemektedir. Bir hastada tümör tek odaklıdır (%33,3). Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün multifokal olma özelliği ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında multifokal olma özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0,245).

.

Tümörün bilateral olma özelliği:

Toplam 34 papiller tiroid kanserli hastanın 7'sinde (%20,5) tümör bilateral iken 19 (%55,8) tanesi ünilateraldir. Sekiz hastada (%23,5) elde edilen patolojik verilerle bu değerlendirme yapılamamıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün bilateral olma özelliği ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Foliküler kanserli 3 hastanın 2'sinde bu özellik bilinmemektedir. Bir hastada tümör unilateraldir (%33,3).

Başlangıçta lenf bezi metastazı:

Başlangıç lenf bezi metastazı 34 papiller tiroid karsinomlu hastanın 14' ünde (%41,17) pozitif bulunmuştur. Ondört (%41,17) hastada başlangıç lenf bezi metastazı saptanmamıştır. Altı hastada (%17,64), elde edilen patolojik verilerle bu değerlendirme yapılamamıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün başlangıç lenf bezi metastazı ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Metastazı bulunan hastaların 12'si 1.Gruba dahildi ve Grup 1 ve Grup 2 arasındaki başlangıç lenf bezi tutulumu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,182).

Başlangıçta uzak metastaz:

Başlangıç uzak metastaz 34 papiller tiroid karsinomlu hastanın 2'sinde (%5,8) tespit edilirken, 26 (%76,7) hastada başlangıç uzak metastazı bulunmamıştır. Altı hastada (%17,4) elde edilen patolojik verilerle bu değerlendirme yapılamamıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün başlangıçta uzak metastazı ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında başlangıç uzak metastazı arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=264).

Otoimmün tiroidit:

Hastaların 8'inde (%23,52) otoimmün tiroidit bulunmuştur. Ondokuz hastada (%55,88) bu özellik tespit edilememiştir. Yedi (%20,5) hastada elde edilen patolojik verilerle bu değerlendirme yapılamamıştır. Bir hasta klinik seyir özelliği nedeni ile istatistiksel değerlendirmenin dışında bırakılmıştır. Değerlendirmeye alınan 33 hastadan 23'ü Grup 1' de yer almaktadır. Bu hastalardan 2'sinde otoimmün tiroidit izlenmiştir. Grup 2' de yer alan 10 hastadan 5'inde otoimmün tiroidit vardır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda otoimmün tiroidit ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Otoimmün tiroidit

izlenme oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,016).

Foliküler kanserli hastalardan birinde değerlendirme elde edilen patolojik verilerle yapılamazken, 2 hastada otoimmmün tiroidit izlenmemiştir (%66,6).

Damar invazyonu:

Papiller tiroid karsinomlu hastaların 9'unda (%26,4) damar invazyonu saptanırken 16 (%47,05) hastada tespit edilememiş, 9'unda (%26,4) değerlendirme yapılamamıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün damar invazyonu ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Damar invazyonu açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı farklılık yoktur.(p=1)

Tümör kapsül invazyonu:

Tümör kapsül invazyonu açısından değerlendirildiğinde 34 hastanın 17' sinde (%50) invazyon tespit edilirken 4 (%11,7) hastada kapsül invazyonu bulunmamıştır. İki hastada (%5,8), tümörün kapsülsüz olduğu belirlenmiştir. On bir hasta (%32) değerlendirme dışı bırakılmıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün kapsül invazyonu ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Tümör kapsül invazyonu açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0,972)

Tiroid kapsül invazyonu:

Tiroid kapsül invazyonu açısından değerlendirildiğinde 34 hastanın 19'unda (%55,8), bu durum tespit edilirken 6 hastada (%17,6) tiroid kapsül invazyonu bulunmamıştır. Dokuz hastada (26,4) elde edilen patolojik verilerle bu durum yorumlanamadığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün tiroid kapsül invazyonu özelliği ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=192).

Tiroid içi yayılım:

Papiller tiroid kanserli 34 hastanın 16' sında (%47,05) tiroid içi yayılım tespit edilirken 4(%14,7) hastada tiroid içi yayılım yoktur. Ondört hasta (%38,2) elde edilen patolojik verilerle bu durum yorumlanamadığı için değerlendirme dışı bırakılmıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün tiroid içi yayılım özelliği ile ilgili veriler Tablo 12'de verilmiştir. Tiroid içi yayılım oranları Grup 1 ve Grup 2 istatistiksel açıdan karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p=0,120).

DeeGroot evrelemesi:

Toplam 34 papiller tiroid karsinomlu hastanın 12' si (%35) DeGroot evrelemesine göre Evre 1, 8 hasta (%23) Evre 2, 12 hasta (%35) Evre 3 ve 2 hasta (%5) Evre 4 olarak sınıflandırılmıştır. Papiller tiroid kanserli hasta grubunda tümörün DeeGroot evrelemesi ile ilgili sonuçları Tablo 12'de verilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında, başvuru evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,182).

TNM sınıflaması:

TNM sınıflamasına göre değerlendirildiğinde 34 hastanın 12' si (%35,2) Stage 1, 6 hasta (%17,6) Stage 2, 14 hasta (%38,2) Stage 3, 2 (%8,8) hasta da Stage 4 bulunmuştur. TNM sınıflamasında da gruplar benzer dağılım oranları göstermişlerdir (p=0,307).

Foliküler tiroid kanserli hastalara ait veriler:

Foliküler kanserli üç vakanın gruplara ait özellikleri, patolojik verileri, tedavi uygulamaları, takip sonuçları ve değerlendirmeleri Tablo 13-16'da verilmiştir.

Tablo 13: Foliküler Kanserli Hasta Grubuna Ait Genel Bilgiler Ve Patolojik Veriler

NO	ADI	Yaş	CİNS	PATOLOJİ	ÇAP mm	MULTİFOKAL	BİLATERAL	BAŞLANGIÇ LBM	BAŞLANGIÇ UM	ALT GRUP	O. TİROİDİT	DAMAR İNVAZYONU	TÜMÖR KAP. İNV	TİROİD KAP. İNV.	TİROİD İÇİ YAY.
1	CÖ	75	E	Foliküler tiroid ca.	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	var	var	Bilinmiyor
2	HG	60	K	Foliküler tiroid ca.	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yok	Hurtle cell. Ko.	Yok	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
3	NG	55	K	Foliküler tiroid ca.	1,8	Değil	Değil	Yok	Yok	mikrofoliküler	Yok	var	var	var	Yok

Kap: Kapsül
O: Otoimmün
LBM: Lenf bezi metastazı
UM: Uzak metastaz
İNV: İnvazyon
Yay: Yayılım

Tablo 14: Foliküler Kanserli Hasta Grubunda RAI Tedavisi ve Takip Uygulamalarına Ait Veriler

NO	ADI	RAI TEDAVİSİ	DOZ mCi	D1 TVS	D1 TSH mIU/L	D1 Tg ng/ml	D1 anti-Tg Ak IU/ml	D2 TVS	D2 TSH mIU/L	D2 Tg ng/ml	D2 anti-Tg Ak IU/ml	D3 TVS	D3 TSH mIU/L	D2 Tg ng/ml	D2 anti-Tg Ak IU/ml	D4 TVS	D4 TSH mIU/L	D4 Tg ng/ml	D4 anti-Tg Ak IU/ml	Anti-Tg Antikoru	D5 TSH mIU/L	D5 Tg ng/ml	D5 anti-Tg Ak IU/ml
1	CÖ	6 kez	650	Normal	48,3	90,2	Yok	jug altında sağda ve vertebrada	Yok	Yok	Yok	mediasten sağı ve submandibular	>97	90,8	Yok	solsubmandibular, mediasten	Yok	Yok	Yok	Boyun sağ ve submandibular	Yok	>500	<1
2	HG	4 kez	450	Bilinmiyor	Yok	Yok	Yok	normal	Yok	Yok	Yok	Sağ akciğer	77,5	4,7	Yok	Sağ Ac. Ak.	57,5	11,2	1	Yok	Yok	Yok	Yok
3	NG	2 kez	200	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	45,8	0,1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

TSH: Tiroid stimulan hormon
TVS: Tüm vücut sintigrafisi
RAI: Radyoaktif iyot
Tg: Tiroglobulin
Y: Yatağı
Ak: Aktivite
Jug: Jugulum
D1-D5: 1.'den 5.'ye kadar iyot-131 tedavisi

Tablo 15: Foliküler Kanserli Hastalarda Gruplandırma Kriterlerine Ait Veriler

NO	ADI	TSH mIU/L	Tg ng/ml	Anti-Tg Ak IU/ml	5 mCi iyot-131 sintigrafisi	Son ölçülen Tg ng/ml	Son ölçülen anti-Tg Ak IU//ml	Tedavi dozu sonrası 10. gün TVS	Nüks veya Metastaz Lokalizasyonu
1	CÖ	>97,1	500	Yok	Normal	430,8	Yok	Yok	Akciğer
2	HG	49,2	12,2	Yok	Normal	6,7	0,42	Akciğerde Aktivite tutulumu	Akciğer
3	NG	49,13	0,6	Yok	Tiroid yatağında aktivite	0,1	1,3	Tiroid yatağında aktivite	Tiroid yatağı

Tut: Tutulum
TVS: Tüm vücut sintigrafisi
Akt: Aktivite
Anti-Tg Ak: Antitiroglobulin antikoru

Tablo 16: Foliküler Kanserli Hastalarda Uygulanan Diğer Görüntüleme Yöntemlerine Ait Veriler

NO	ADI	US	BT	Talyum Sintigrafisi	Tetrofosmin Sintigrafisi	Kemik Sintigrafisi	Sestamibi Sintigrafisi
1	CÖ	Yok	Akciğer metastazı	Sağ akciğer bazalinde aktivite	Toraks sağda aktivite tut.	Yok	Yok
2	HG	Yok	Akciğerde Granulom	Yok	Yok	Yok	Yok
3	NG	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

US: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
Tut: Tutulum

Tablo 17: Papiller Tiroid Kanserli Hasta Gubunda İyot Tedavisi Uygulama Ve Takip Verileri

NO	ADI	DOZ mci	D1 TVS	D1 TSH mIU/L	D1 Tg ng/ml	D1 anti-Tg Ak IU/ml	D2 TVS	D2 TSH mIU/L	D2 Tg ng/ml	D2 anti-Tg Ak IU/ml	D3 TVS	D3 TSH mIU/L	D2 Tg ng/ml	D2 anti-Tg Ak IU/ml	D4 TVS	D4 TSH mIU/L	D4 Tg ng/ml	D4 anti-Tg Ak IU/ml
1	ZB	100	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
2	MG	100	SSK'da	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
3	FA	320	Tiroid Y. Ak.	88,1	5,3	Yok	Tiroid Y. Ak.	>100	0,1	Yok	Tiroid Y. Ak.	>75	1	54,9	Yok	Yok	Yok	Yok
4	BA	100	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
5	NB	120	Tiroid Y. Ak.	56,2	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
6	CB	200	Normal	Yok	Yok	Yok	Toraks, kalça, diz	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
7	CP	300	SSK'da	Yok	Yok	Yok	SSK	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	68,3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
8	MK	200	Tiroid Y. Ak.	10,5	2,3	Yok	Tiroid Y. Ak.	60,9	0,4	1103,5	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
9	ST	100	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
10	RT	300	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	>97,1	0,03	Yok	SSK	0,2	0,2	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
11	HŞ	300	Tiroid Y. Ak.	>75	115,5	14,5	Normal	>100	126	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
12	HA	200	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid, Submandi	0,03	2,3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
13	ED	230	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	40,5	0,3	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
14	OB	200	Tiroid Y. Ak.	83	193	<20	Tiroid Y. Ak.	48	<20	242	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
15	SG	100	Normal	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
16	ŞÇ	200	Raporu yok	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	35,3	1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
17	HG	320	Tiroid Y. Ak.	6,45	463	1	Tiroid Y. Ak.	>75	1	0,1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tg: Tiroglobulin
Anti-Tg A: Antitiroglobulin antikoru
TVS: 10. gün Tüm vücut sintigrafisi
Subman: Submandibular
Ak: Aktivite
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
D1-D4: 1'den 4. ye İyot-131 tedavisi
Y: yatağında

Tablo 17'nin Devamı: Papiller Tiroid Kanserli Hasta Grubunda İyot Tedavisi Uygulama Ve Takip Verileri

NO	ADI	DOZ mci	D1 TVS	D1 TSH mIU/L	D1 Tg ng/ml	D1 anti-Tg Ak IU/ml	D2 TVS	D2 TSH mIU/L	D2 Tg ng/ml	D2 anti-Tg Ak IU/ml	D3 TVS	D3 TSH mIU/L	D2 Tg ng/ml	D2 anti-Tg Ak IU/ml	D4 TVS	D4 TSH mIU/L	D4 Tg ng/ml	D4 anti-Tg Ak IU/ml
18	ŞH	210	Tiroid Y. Ak.	82,9	50,6	Yok	Tiroid, toraks	<0,01	0,2	405	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
19	GÇ	100	Tiroid Y. Ak.	>97,1	1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
20	CÖ	300	Tiroid L. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Normal	79,2	2,6	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
21	ML	150	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Rapor yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
22	İK	450	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Tiroid, mediasten	Yok	Yok	Yok	Tiroid, mediasten	>1000	51,7	20,2	Normal	Yok	Yok	Yok
23	KŞ	300	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok	Yok	Yok	Akciğerlerde Ak.	Yok	40	48	Normal	Yok	Yok	Yok
24	GŞ	450	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Mediasten tutulumu	0,03	37,3	Yok	Toraksta Aktivite	37,1	>500	1	Yok	Yok	Yok	Yok
25	ŞY	100	Raporu yok	3,8	0,24	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
26	EY	250	Tir.ve subman.ak	>75	2,1	20	Normal	161	79	20	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
27	GÖ	100	Tiroid Y. Ak.	13,9	3,5	12	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
28	HK	200	Tiroid Y. Ak.	2,7	29,4	Yok	Tiroid Y. Ak.	>100	0,1	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
29	KK	200	Tiroid Y. Ak.	3	30,3	Yok	Tiroid Y. Ak.	78,9	0,3	89,7	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
30	YM	150	Tiroid Y. Ak.	3,5	<0,4	4,9	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
31	FO	100	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
32	GÖ	200	Tiroid Y. Ak.	6,1	Yok	52,7	Normal	71,6	24,9	41,9	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
33	ED	250	Tiroid Y. Ak.	>75	168,7	0,1	Mediasten tutulumu	130	24	16	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
34	BK	100	Tiroid Y. Ak.	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tg: Tiroglobulin
Anti-Tg A: Antitiroglobulin antikoru
TVS: 10. gün Tüm Vücut Sintigrafisi
Y: Yatağında
Subman: Submandibula
Ak: Aktivite
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
D1-D4: 1.'den 4.'ye İyot-131 tedavisi Tedavi dozu

Radyoaktif İyot tedavisi:

Çalışma grubunda yer alan 34 papiller tiroid karsinomlu hastanın 12' si (%35,2) 1 kez İyot-131 tedavisi almıştır. Bunların 11' ine 100 mCi İyot-131 tedavisi verilirken, bir hastaya ise 150 mCi verilmiştir. On üç hasta (%38,2) 2 kez iyot-131 tedavisi almıştır. Sekiz hastaya (%23,5) 3 kez verilirken 1 hasta (%2,9) 5 kez iyot tedavisi görmüştür. Hastalara ortalama olarak 210 ±98,18 mCi radyoaktif iyot tedavi dozu olarak verilmiştir (verilen en yüksek doz bu grup hastada 450 mCi, en düşük doz 100 mCi'dir). Radyoaktif iyot tedavi veriliş dozları ile tedavinin tekrarlanma sayısı arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,093). Papiller tiroid kanser grubundaki hastaların aldığı radyoaktiif iyot tedavileri ve tedavi öncesi ve sonrası elde edilen takip verileri Tablo 17'de belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Diferansiye tiroid karsinomlarının takibinde kesinleşmiş ve yaygın olarak kabul edilen yol gösterici kriterlerin mevcut olmaması ve tiroid kanserine bağlı mortalitenin toplam kanser mortalitelerinin %1'inden azını oluşturmasına rağmen, küçük fakat önemli bir hasta grubu tiroid kanseri nedeni ile ölüm için yüksek risk altındadır. Bu nedenle primer tedavi sonrası rezidüel ya da metastatik hastalık bulgusu olmayan hastalarda bile uzun süreli ve iyi programlanmış bir takip gereklidir.

Günümüzde cerrahi sonrası ablasyonu takiben nüks ve metastazların değerlendirilmesi amacı ile yapılan periyodik iyot-131 sintigrafilerinin hastaya getirdiği mali yük, radyoaktivite ve L-tiroksin tedavisinin görüntüleme öncesi kesilmesinden kaynaklanan morbidite öne sürülerek bunun yerine rutin takiplerin yalnızca Tg ölçümleriyle yapılması önerilmektedir (27,66,67). Ancak yapılan bir çok çalışmadan elde edilen verilere ve çalışmamızdan da edindiğimiz izlenimlere dayanarak sadece Tg ile takibin yanılgılara yol açacağı kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda İyot-131 sintigrafisinde metastaz ile uyumlu tutulumun gözlendiği ancak Tg düzeyinde yükselmenin izlenmediği hastalar bulunmuştur (Grup 2). Bu hastalara ait veriler değerlendirildiğinde çalışmaya alınan toplam 37 kişilik hasta grubundaki 34 papillller tiroid kanserli hastanın 11'inde 5 mCi İyot-131 ile tüm vücut sintigrafisinde aktivite tutulumu pozitif iken, TSH'ın yüksek olduğu (L-tiroksin tedavisinin kesildiği) dönemde, Tg düzeyleri 10 hastada 1 ng/ml'nin altında, 1 hastada ise 3 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu hastaların hepsine tedavi amaçlı yüksek doz İyot-131 verilmiş ve tedavi sonrası (bazı hastalara birden fazla tedavi amaçlı İyot-131 tedavisi uygulanmıştır) tutulumun kaybolduğu izlenmiştir.

Bu hastalarda Tg düzeylerinin çeşitli nedenlerle yol gösterici olmadığına karar verilmiştir. Tiroglobulin düzeyleri 1 ng/ml'den küçük iken İyot-131 sintigrafisinde artmış aktivite tutulumunun gözlendiği durumlar aşağıdaki şekilde açıklanmaya çalışılmıştır.

1- Gerçekte tiroid dokusu yoktur ve bir artefakt söz konusudur.

2- Sadece cerrahi girişim uygulanan hastalarda bakiye tiroid dokusu sintigrafide aktivite tutulumu gösterir. Bu hastalarda L-tiroksin tedavisi bakiye tiroid dokusunu suprese ederek Tg salınımına engel olabilir (25,68) .

3- AntiTg antikorlarının varlığı bazı Tg ölçümleri sırasında Tg düzeyini düşürebilir. Radio İmmüno Assay (RIA) sırasında insan immunoglobulinleri ile presipitasyon vermeyen antikorlar kullanıldığında Tg düzeyleri yanlış olarak düşük belirlenebilir (25,30,31,50,69).

4- Diferansiye tiroid karsinomu Tg sentez ve salgılama yeteneğini kaybedebilir (25,39).

5- Anaplastik tiroid karsinomu ve diferansiye tiroid karsinomundaki oksifilik hücrelerin Tg sentez edemediği iyi bilinmektedir (39). Fakat genellikle metastatik dokuda diferansiasyonun bir basamak gerilediğine işaret eden bulgu öncelikle radyoaktif iyot uptake'inin, ardından Tg sentez yeteneğinin azalmasıdır (70).

6-Tiroid dokusu immunolojik olarak farklı bir Tg molekülünü dolaşıma salabilir. Bu molekül RIA sırasında etkileşime girmeyerek Tg düzeyinin düşük ölçülmesine sebep olabilir.

Çalışmaya alınan hasta grubumuzda Tg düzeyi düşük olmasına rağmen 5 mCi İyot-131 sintigrafisinde aktivite tutulumu izlenen ve tedavi edilen bu hastalarda hazırlık aşamasındaki teknik nedenlerden kaynaklanan yalancı pozitif tutulumlara yol açabilecek artefakt olmamasına dikkat edilmiştir. Bu amaçla çekim sonrası özofagus trasesinde izlenen şüpheli tutulumlar dikkatle değerlendirilmiş ve gerektiği takdirde hastaya su içirilerek özofagus kontaminasyonu giderilerek görüntüler tekrarlanmıştır. Ayrıca ter ve tükrük gibi salgılardan kaynaklandığı düşünülen aktivite tutulumları kontaminasyan olarak değerlendilerek bu bölgeler temizlendikten sonra görüntüler tekrarlanmıştır. Bunların dışında yalancı pozitif olarak değerlendirilen aktivite tutulumu olmamıştır.

İkinci bir neden olarak bakiye tiroid dokusunun bu tutulumların nedeni olabileceği bildirilmiştir (30,31,71). Ancak uyumsuzluğun saptandığı Grup

2'deki 11 hasta ablasyon tedavisi uygulanmış hastalardır. Dolayısı ile bakiye tiroid dokusunun bu tutulumların nedeni olması sözkonusu değildir.

AntiTg antikorlarının bazı Tg ölçümleri sırasında Tg düzeyini düşürebildiği yukarıda belirtilmiştir (30,31)Vaka no 8,18,29'da uyumsuzluğun olduğu dönemlerde anti-Tg antikorları yüksek olarak saptanmıştır. Bu hastalarda yüksek doz İyot-131 tedavisi sonrasında Tg düzeylerindeki düşme ile birlikte anti-Tg düzeylerinde de düşüş izlenmiştir. Bu durum, Tg ve anti-Tg antikoru üreten dokunun tedavi ile yok edildiğini düşündürmektedir, bu üç hastada uyumsuzluğun antikor nedeni ile ilgili olabileceği yorumu yapılmıştır.

Diferansiye tiroid karsinomları Tg sentez ve salgılama yeteneklerini kaybedebilirler (28,39,72). Üç no'lu vakada klinik seyir incelendiğinde başlangıçta Tg düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Ancak sonraki takiplerde İyot-131 sintigrafilerinde tiroid yatağında aktivite tutulumunun devam etmesine rağmen Tg düzeyinde düşüş olmuştur. Bu durum tümör dokusunun varlığına ve iyot tutma kapasitesini devam ettirmesine rağmen, Tg üretme yeteneğinin değiştiğini düşündürmektedir. Literatürde dediferansiye dokularda önce iyot uptake kapasitesinin daha sonra Tg salgılama yeteneğinin bozulduğu bildirilmektedir (70). Bizim hastamızdaki bulgular bu durumun tersidir. Muhtemelen üretilen Tg'nin yapısında bir değişiklik nedeni ile laboratuar ölçümlerde tespit edilememektedir. Kalan 7 hastada (vaka no 10,13,16,17,19,28,30) Tg düzeylerinin baştan beri düşük olması bu hastalarda tümör hücrelerinin Tg üretmediğini düşündürmektedir

Uyumsuzluğa yol açan ikinci durum, Tg düzeylerinde artmanın belirlendiği dönemde 5 mCi İyot-131 sintigrafisinin negatif olduğu durumdur. Bizim çalışmamızda papiller tiroid kanserli 34 hastanın 23'ünde Tg düzeyleri yüksek olmasına rağmen 5 mCi İyot-131 sintigrafisinde yatak nüksü veya uzak metastaza ait patolojik aktivite tutulumu izlenmemiştir (Grup 1). Foliküler kanserli üç hastanın ikisinde de yine Tg değerleri yüksek olmakla birlikte İyot-131 sintigrafisinde aktivite tutulumu tespit edilmemiştir. Bu durumun açıklanması için her hastanın klinik ve laboratuar verileri değerlendirilmiş ve bu duruma neden olan faktörler belirlenmeye çalışılmıştır (31,32). Yüksek Tg

konsantrasyonlarına rağmen, standart 2-5 mCi İyot-131 sintigrafileri ile tümör varlığının gösterilemediği durumlar aşağıdaki şekilde açıklanmaya çalışılmıştır (15,29,11).

1. Anti-Tg antikorları metodla etkileşerek yanlış olarak yüksek Tg sonuçlarına neden olabilir (11,73,74,75).
2. Endojen TSH düzeyleri Tg salınımına izin verecek kadar yeterli, fakat İyot-131 uptake'ini uyarmada yetersizdir.
3. Stabil iyot havuzu son dönemlerde iyot uygulamaları nedeni ile genişlemiştir (3).
4. Tümör dokusunda iyot 131 uptake'i veya organifikasyon defektiftir .
5. Tümör dokusu Tg salgılanmasına yol açacak kadar büyük, fakat İyot-131 sintigrafisi de 2-5 mCi'lik dozlarla tespit edilemeyecek kadar küçüktür (73,74,75,76).

Bizim çalışmamızda Grup 1'i oluşturan 23 hastada izlenen bu durum değerlendirildiğinde bu sonuca yol açacak pek çok faktör hastanın seçimi ve hazırlık aşamasında konulan kriterlerle önlenmiştir. Beş mCi İyot-131 sintigrafisinin hazırlık döneminde tüm hastaların TSH'sının 30 mI/l'den yüksek olması ve iyotsuz diyete tam olarak uyulması sağlanmıştır (1,28,53,77).

Uyumsuzluğa yol açabilecek diğer nedenler araştırıldığında anti-Tg antikorlarının metodla etkileşerek yanlış olarak yüksek Tg sonuçlarına neden olabileceği bildirilmiştir (30,31,69). Otoantikor interferansı özellikle RİA ile yapılan ölçümlerde izlenmekle birlikte diğer ölçüm yötemlerinde de ortaya çıkabilecek bir durumdur. Tg ölçümlerinin etkilenmesiyle ilgili çeşitli teoriler önbe sürülmekle birlikte bu konudaki görüşlere göre olayın multifaktöriyel olduğu konusunda birleşilmiştir. Bizim grubumuzda sadece bir hastada (vaka no 9, Grup 1b) yüksek anti-Tg antikor düzeyi ile eş zamanlı Tg düzeyi yüksek bulunmuştur. Yüksek doz tedavi sonrasında anti-Tg antikor düzeyi yüksek devam etmekle birlikte Tg düzeyi normale dönmüştür ve hasta stabil durumdadır. Bu durum uyumsuzluğun ortaya çıkmasında anti-Tg antikoru ve Tg interferasyonu olduğunu ve bunun sonucunda Tg 'nin yanlış pozitif olarak

yükseldiği düşünülmüştür. Anti-Tg antikorlarının dolaşımda izlendiği dönemde dolaşımdaki Tg serbest ve anti-Tg antikorları ile bağlı olmak üzere iki formda bulundukları ve farklı ölçüm teknikleriyle etkileşerek yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği belirtilmiştir (15). Bu nedenle kanda anti-Tg antikorlarının izlendiği dönemlerde Tg düzeylerinin yanlış pozitif ve yanlış negatif olabileceği hatırlanmalı ve çok sıkı ve dikkatle takibi önerilmektedir (76,78,79).

Yüksek Tg konsantrasyonlarına rağmen 5 mCi İyot-131 sintigrafisinin negatif kalmasına yol açabilecek faktörlerden bir diğeri de tümör dokusundaki hücrelerin iyot uptake ve organifikasyon yeteneklerinin bozulmasıdır. Literatürde belirtildiğine göre tümör dokusunda zaman içinde dediferansiasyon gelişebilmektedir (4,80). Bu durum tümörün iyot uptake ve organifikasyon yeteneğini bozmaktadır. Bu duruma yol açan nedenler arasında bazı histopatolojik alt gruplardan bahsedilmektedir (51,81,82). Beş mCi İyot-131 sintigrafilerinin negatif olduğu toplam 23 hastamızın histopatolojik alt gruplarına bakıldığında 4 hastada yüksek silendirik, 3 hastada sklerozan varyant tespit edilmiştir. Bu durum toplam 7 hastada 5 mci iyot sintigrafi negatifliğini açıklayıcı faktör olarak kabul edilebilir (10 hastada alt gruplara ait verilere ulaşılamamıştır).

Yüksek Tg konsantrasyonlarına rağmen 5 mCi İyot-131 sintigrafisinin negatif kalmasına yol açabilecek faktörlerden bir diğeri de, tümör dokusunun Tg salgılanmasına yol açacak kadar büyük, İyot-131 sintigrafisinde 5 mCi'lik iyot dozu ile tespit edilemeyecek kadar küçük olduğu durumdur. Bu durumdaki hastalar iki gruba ayrılabilirler. Birinci grubu, 5 mCi İyot-131 sintigrafisinin negatif olmasına rağmen, Tg düzeyi yüksekliği ve nüks, metastaz şüphesinin kuvvetli olması nedeni ile yüksek doz iyot tedavisi verilen ve 10. gün sintigrafisinde aktivite tutulumlarının ortaya çıktığı hastalar oluşturmuştur (Grup 1a). Bu hastalarda verilen dozun düşük olması sonucunda, ya tümör dokusunun boyutu nedeni ile 5 mCi iyot-131 sintigrafisi negatif kalmaktadır veya hücrelerin uptake kapasitesi bozulduğu için düşük doz iyot ile yeterli tutulum sağlanmamıştır (23,50,67). Bizim çalışmamızda Grup 1a'yı oluşturan 8 hastada

bu durum mevcuttur. Bu yüzden 5 mCi İyot-131 sintigrafisi negatif, Tg düzeyi yüksek olan hastalarda en az bir kez tedavi dozu verilerek iyodun tutulup tutulmayacağının denenmesi önerilmektedir (44). Bu şekilde tedavi sonrası 10. gün sintigrafisinin sonucuna göre hastanın bundan sonraki takip ve tedavi stratejisi belirlenecektir. Bizim hastalarımızda bu durum öngörülerek toplam 15 hastaya yüksek doz iyot verilmiştir.

Diğer grup hastada ise Tg düzeyi yüksek, 5 mCi ve tedavi dozu sonrası sintigrafilerde tutulumun izlenmediği ve diğer görüntüleme yöntemleri ile tümör dokusunun gösterilemediği hastalardır (Grup 1b). Bu hastaların bir kısmında tedavi sonrası Tg düzeylerinin düşmesi nedeni ile bu hastalarda mikrometastaz teorisi akla gelmektedir (25,31).

Tiroglobulin düzeylerinde artış görülmesine rağmen 5 mCi İyot sintigrafileri negatif olan hastalarda metastatik odakların lokalize edilebilmesi için diğer görüntüleme yöntemlerine başvurmaları tavsiye edilmektedir (83-85). Radyonüklid yöntemler tüm vücudu görüntülemeleri nedeni ile gerek tiroid yatak nüksünün gerekse uzak metastazların ortaya çıkarılmasında önerilen yöntemlerdir. Kullanılan radyonüklid yöntemler Talyum-201, Tc-99m Sestamibi ve Tc-99m Tetrofosmin sintigrafileridir. Yapılan çalışmalarda bakiye dokunun gösterilmesinde düşük duyarlılığa sahip olmalarına karşın lenf bezi, akciğer ve kemik metastazlarında önerilen yöntemlerdir. L-tiroksin tedavisinin kesilme zorunluluğunun olmaması bu yöntemlerin tercih edilme nedenlerinden biridir. Grup 1b hastalarından vaka no 32'de Tetrofosmin sintigrafisi ile tiroid yatağında aktivite tutulumu görülerek Tg yüksekliğine neden olan hastalık nüksü ortaya çıkarılmıştır.

Literatür incelendiğinde yapılan çalışmaların daha çok iyot negatif, Tg pozitif olan hasta gruplarında tedavinin tartışılmasına yönelik olduğu görülmüştür (25,26,33,71,73,80,86,87,88,89,90). Sadece iyot pozitif, Tg negatif bulunan hastaları içeren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Her iki grubu bir arada değerlendiren çalışmalar mevcuttur (23,25) Bunlar genellikle büyük hasta serilerinin değerlendirilmesi sırasında tespit edilen uyumsuz vakaların dökümente edilmesi şeklindedir. Bizim çalışmamızda diferansiye tiroid kanserli

hastalar arasında, sadece İyot-131sintigrafisi bulguları ve Tg uyumsuzluğu tespit edilen vakalar incelenmiştir. İki grup arasında çeşitli parametreler karşılaştırılmıştır.

Hastalarımızın genel yaş ortalaması 42,97±14,5 yıl olarak bulunmuştur Grup 1'i oluşturan hastaların yaş ortalaması 42,17±15,8, Grup 2 ise 43,6±12,04 olarak hesaplanmıştır. Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,335).

Çalışmamızda papiller tiroid karsinomlu 34 hastanın 24'ü kadın (%74,59), 10'u (%29,4) erkektir. Kadın erkek oranı K/E 2.4'tür. Grup 1'de 18 kadın (%78,2), 5 erkek (%21,73) bulunmaktadır. Grup 2'de 8 kadın (%72,7), 3 erkek (%27,23) yeralmıştır. Grup 1 ve Grup 2 arasında K/E oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=1). Cinsiyet faktörünün Grup 1 ve Grup 2'nin oluşumunda belirleyici bir rolü olmadığı anlaşılmaktadır.

Literatürde yaş ve cins açısından her iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızdaki toplam 34 papiller tiroid karsinomlu hasta tümör çapı açısından incelenmiş ve ortalama çap 21,77±15,64 mm olarak bulunmuştur. Grup 1'de ortalama çap 13,5±10,95 mm, Grup 2'de ortalama çap 25,16± 17,07 olarak bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki tümör boyutu oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006). Tümör çapının büyük olduğu hastaların Grup 2'de toplandığı gözlenmiştir. Tümör çapının büyük olmasının daha agresif bir seyre yol açtığı bilinmektedir. Bu durumun tümörün iyot tutmasına rağmen Tg'nin düşük olmasında rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Tümörün multifokal olma özelliği açısından incelendiğinde Toplam 34 papiller tiroid kanserli hastanın 14 (%41,1) tanesinde multifokal yayılım saptanmıştır. Grup 1 ve Grup 2 arasında multifokal olma özelliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=0,245).

Başlangıç lenf bezi metastazı 34 papiller tiroid karsinomlu hastanın 14' ünde (%41,17) pozitif bulunmuştur. Ondört (%41,17) hastada başlangıç lenf bezi metastazı saptanmamıştır. Metastazı bulunan hastaların 12'si 1.Gruba dahildi ve Grup 1 ve Grup 2 arasındaki başlangıç lenf bezi tutulumu farkı istatistiksel olarak

anlamlı bulunmamıştır (p=0,182). Literatür incelendiğinde başlangıçta uzak metastaz tespit edilmesinin prognoz üzerine etkileri ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bazı araştırmacılar metastatik lokal lenf bezi metastazının lokal nüks rekürrensini veya hastalığa spesifik mortaliteyi arttırdığını ileri sürerken (17) diğer bir grubun yaptığı çalışmalarda lenf bezi tutulumu ile kötü prognoz arasında ilişki saptanmamıştır (52,53).

Başlangıç uzak metastaz 34 papiller tiroid karsinomlu hastanın 2'sinde (%5,8) tespit edilirken, 26 (%76,7) hastada başlangıç uzak metastazı bulunmamıştır. Grup 1 ve Grup 2 arasında başlangıç uzak metastazı arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (p=264).

Hastaların 8'inde (%23,52) otoimmün tiroidit bulunmuştur. Ondokuz hastada (%55,88) bu özellik tespit edilememiştir. Değerlendirmeye alınan 33 hastadan 23'ü Grup 1' de yer almaktadır. Bu hastalardan 2'sinde otoimmün tiroidit izlenmiştir. Grup 2' de yer alan 10 hastadan 5'inde otoimmün tiroidit vardır. Otoimmün tiroidit izlenme oranları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,016). Bu anlamlılık otoimmüm tiroidit hastalığında kanda rastlanacak antikor titrelerinin Tg ile interferasyonu nedeni ile Tg düzeylerinin düşük olmasına yol açmış olabileceğini akla getirir ancak bizim bu gruptaki hastalarımızdan sadece birinde antikor değerleri 60ng/ml'nin üzerinde bulunmuştur.

Damar invazyonu, tümör kapsül invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve tiroid içi yayılım açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (sırası ile p=1, p=0,972, p=192, p=0,120)

DeGroot ve TNM sınıflandırması açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırası ile p=0,182, p=0,307).

Radyoaktif iyot tedavisi açısından incelendiğinde verilen toplam İyot-131 dozu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,093).

ÖZET

Diferansiye tiroid karsinomlarında ablasyon tedavisi sonrası takipte, 5 mCi İyot-31 ile tüm vücut sintigrafisi ve Tg değerlerinin ölçümü kullanılır. İyot-131 ile tüm vücut sintigrafisinde boyunda ve diğer bölgelerde artmış aktivite tutulumunun görülmesi nüks veya metastazı düşündürür. Bu hastalarda Tg değerlerinde artış görülür. Bu bulgular ile yüksek doz İyot-131 verilerek tedavi yoluna gidilir. Ancak nüks ve metastazı olan her hastada sintigrafi bulguları ve Tg değerleri uyumlu olmayabilir.

İyot-131 sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu görülmesine rağmen Tg değeri normal sınırlarda olabilir. Veya İyot-131 sintigrafisinde patolojik aktivite tutulumunun görülmemesine rağmen Tg değerleri yükselebilir. Bu iki durumun ortaya çıkmasına sebep olan çeşitli faktörler vardır ve bu hastalar klinik takip sırasında problem yaratan hastalardır. Uyumsuzluk nedeninin araştırılması ve sonuca göre tedavi kararının verilmesi gerekir.

Bu çalışma ile endokrinoloji polikliniğinde takip edilen iyi diferansiye tiroid kanserli hastalardan ablasyon sonrası takip sırasında 5 mCi İyot-131 sintigrafisi bulguları ve Tg değerlerinde uyumsuzluk gösterenler tespit edilmiştir. Çalışmamız, bu hasta grubunda uyumsuzluk nedenlerinin araştırılması, takip ve tedaviyi belirleyici faktörlerin ortaya çıkarılması amacı ile yapılmıştır.

Çalışma materyalini retrospektif olarak incelenen 512 diferansiye tiroid kanserli hasta arasından uyumsuzluk olduğu belirlenen 37 hasta (11 erkek, 26 kadın) oluşturmuştur. Tespit edilen uyumsuz vakalar, histopatolojik özellikler, İyot-131 sintigrafisi (5 mCi ve yüksek doz sonrası) bulguları, Tg değerleri, anti-Tg antikorları ve uzun süreli takip sonuçları açısından incelenmiştir.

Toplam 37 hastanın34'ü papiller, 3'ü foliküler tiroid kanseri olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan diferansiye papiller tiroid kanserli hastalar Tg ve 5 mCi İyot-131 sintigrafisi sonuçlarına göre Grup 1 ve Grup 2 olarak ikiye ayrılmıştır. Grup 1, İyot-131 sintigrafisi negatif olan yani herhangi bir iyot tutulumu bulunmayan ancak Tg değeri pozitif yani >5 ng/ml olan hastalardan oluşmuştur. Bu grupta 23 hasta yeralmıştır. Grup 1'i oluşturan toplam 23

hastadan 15 tanesine yüksek doz iyot 131 tedavisi uygulanmıştır. Yüksek doz İyot-131 tedavisi alan bu 15 hasta yüksek doz sonrası 10. gün sintigrafi sonuçlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Grup 1a, 5 mCi iyot sintigrafisi negatif, yüksek doz sonrası 10. gün sintigrafisi pozitif ve Tg düzeyi yüksek hastalardan oluşturulmuştur. Bu grupta toplam 8 hasta vardır Grup 1b, 5 mCi iyot sintigrafisi negatif, yüksek doz 10. gün sintigrafisi negatif ve Tg düzeyi yüksek hastalardan oluşmuştur. Bu grupta 6 hasta vardır. Grup 2 ise Tg düzeyi negatif, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi pozitif hastalardan oluşmuştur. Bu grupta toplam 11 hasta vardır.

Elde edilen sonuçlara göre Grup 1'i oluşturan hastalarda 5 mCi İyot-131 sintigrafisinin negatif olma nedenlari aşağıda sıralanmıştır.

Grup 1a'yı oluşturan 8 hastada İyot-131 dozunun düşük olmasına, Grup 1b'yi oluşturan 6 hastadan 3'ünde histopatolojik alt gruba, 2 hasta mikrometastaza, 1 hastada iyot uptake kapasitesinin bozulmasına bağlanmıştır. Tedavi dozu almasına rağmen sonuçlarına ulaşılamayan bir hasta gruplandırma dışında bırakılmıştır. Tedavi olmayan ve alt gruplara sokulamayan toplam 8 hastadan 4'ünde dokunun dediferansiye olabileceği düşünülmüştür. Dört hastanın Tg'sinin seyir sırasında normale dönmesi nedeni ile uyumsuzluk açıklanamamıştır.

Grup 2'yi oluşturan toplam 11 hastada Tg'nin negatif olma nedenleri, 3 hastada anti-Tg antikor düzeylerinin yüksek olması, 8 hastada dokunun Tg üretmemesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, Tgin iyi bir takip parametresi olmakla birlikte yanlış pozitif ve yanlış negatif ölçümlerinin mümkün olması nedeni ile nüks ve metastazların değerlendirilmesinde 5 mCi İyot 131 sintigrafisi ile birlikte kullanılması yönündedir.

Bu çalışmanın sonucunda hastalara ait tüm verilerin multifaktöriyel olarak değerlendirilmesi, takip ve tedavi programının her hasta için ayrı olarak düzenlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı ve Nükleer Tıp Anabilim dalına 1985 - 2002 yılları arasında başvuran 512 diferansiye tiroid kanserli hasta retrospektif olarak incelenerek, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi sonuçları ile Tg değerleri arasında uyumsuzluk olduğu belirlenen 37 (11 erkek, 26 kadın, yaş ortalaması 42,97±14,5 yıl) hastadan elde edilen veriler incelenerek yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekilde özetlenebilir.

Çalışmaya alınan 37 diferansiye tiroid kanserli hastanın 34'ü (%91,89) papiller tiroid kanseri, 3'ü (%81) foliküler tiroid kanseridir. Toplam 34 papiller tiroid kanserli hastanın 23'ü Grup 1, 11'i Grup 2 olarak sınıflandırılmıştır.

Grup 1, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi negatif olan yani herhangi bir iyot tutulumu bulunmayan ancak Tg değeri pozitif yani >5 ng/ml olan hastalardan oluşmuştur. Bu grupta 23 hasta bulunmaktadır. Tiroglobulin düzeyleri açısından incelendiğinde toplam 23 hastada bulunan en yüksek Tg değeri 500 ng/ml en düşük değer 7,6 ng/ml ve ortalama 107,47±273,5 bulunmuştur. Grup 2, 5 mCi İyot-131 sintigrafisi pozitif, Tg düzeyi negatif yani <5 ng/ml olan hastalardan oluşmuştur.

Yapılan değerlendirme sonucunda Grup 1'i oluşturan hastalarda 5 mCi İyot-131 sintigrafisinin negatif olma nedenleri aşağıda sıralanmıştır.

Grup 1a'yı oluşturan 8 hastada İyot-131 dozunun düşük olmasına, Grup 1b'yi oluşturan 6 hastadan 3'ünde histopatolojik alt gruba, 2 hasta mikrometastaza, 1 hastada iyot uptake kapasitesinin bozulmasına bağlanmıştır. Tedavi dozu almasına rağmen sonuçlarına ulaşılamayan bir hasta gruplandırma dışında bırakılmıştır. Tedavi olmayan ve alt gruplara sokulamayan toplam 8 hastadan 4'ünde dokunun dediferansiye olabileceği düşünülmüştür. Dört hastanın Tg'sinin seyir sırasında normale dönmesi nedeni ile uyumsuzluk açıklanamamıştır.

Grup 2'yi oluşturan toplam 11 hastada Tg'nin negatif olma nedenleri, 3 hastada anti-Tg antikor düzeylerinin yüksek olması, 8 hastada dokunun Tg üretmemesi ile açıklanabilir.

Hastaların yaş, cins, histopatolojik özellikleri metastaz ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine yönelik yapılan gruplar arasındaki karşılaştırmalara dayanan istatistiksel çalışmaya ait veriler aşağıda özetlenmiştir.

Yaş ortalaması, kadın-erkek oranı, tümörün multifokal olma özelliği, başlangıç lenf bezi metastazı, başlangıç uzak metastaz açısından incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (sırası ile P=0,335, P=1, P=0,245, P=0,182, P=0,264).

Tümör çapı ve otoimmün tiroidit açısından incelendiğinde iki grup arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (sırası ile P=0,006, P=0,0016).

Damar invazyonu, tümör kapsül invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve tiroid içi yayılım açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (sırası ile p=1, p=0,972, p=192, p=0,120)

DeGroot ve TNM sınıflandırması açısından incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (sırası ile p=0,182, p=0,307).

Radyoaktif iyot tedavisi açısından incelendiğinde verilen toplam İyot-131 dozu açısından iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,093).

KAYNAKLAR

1. Riccabona G. Differentiated thyroid carcinoma. In: Murray IPC, Ell PJ, eds. Nuclear Medicine in Clinical diagnosis and Treatment. Churchill Livingston second edition;1998:941-957.

2. Rosai J. Thyroid Gland. In: Rosai J, eds. Ackerman's Surgical Pathology. eighth edition . By Mosby;1998:518-524.

3. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. In: Kaplan MM eds. Endocrinology And Metabolism Clinics of North America Thyroid carcinoma. WB Saunders Company;1990:19(3):545-576.

4. Schneider AB, Fajin JA, Mazzaferri LE. Thyroid disease: Tumors. In: Baverman LE, Utiger RD, eds. Werner& Ingbar's The Thyroid Gland a Fundamental and Clinical Text. Eighth edition. Lippincot Williams ε Wilkins;2000:875-950.

5. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:414-424.

6. Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma; a clinicopathologic study. Cancer 1994;73(2):424-431.

7. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(4):1447-1463.

8. Williams ED. TSH and thyroid cancer. Horm Metab Res (Supl) 1990;23:72-75.

9. Bakiri F, Djemli FK, Mokrane LA, et al. The relative rules of endemic goiter and socioeconomic development status in the prognosis of thyroid carcinoma. Cancer 1998;82:1146-1153.

10. Rosai J. Tumors of the thyroid gland. In: Rosai J, eds. Atlas Of Tumor Pathology. Third series. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC;1992:19-20.

11. AACE Clinical practice guidelines for management of the thyroid carcinoma Endocr Pract 1997;3:60-71.

12. Franceschi S, Levi F, Negri E, et al. Diet and thyroid cancer: a pooled analysis of four Europien case control studies. Int J Cancer 1991;48:395-398.

13. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1985;15;55(4):794-804.

14. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. Am J Med 1992;93:363-369.

15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular carcinoma (review). N Engl J Med 1998;338:297-306.

16. DeGroot LJ, Larsen PR. Thyroid neoplasia. In: DeGroot LJ, Larsen PR, Henneman G, eds. The thyroid and its diseases. Churchill Livingstone, New York. 1996:1541-1566.

17. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994;97:418-428.

18. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. In: Burman KD, Endocrinol Metab Clin North Am. 1995;4:710-760.

19. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients. Am J Med 1987;83:479-488.

20. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:714-720.

21. LiVolsi VA. Unusual variants of papillar thyroid carcinoma. In Mazzaferri EL, Kreisberg RA, Bar RS., eds. Advances in Endocrinololgy and Metabolism, 6 th ed. St. Louis:Mosby,1995; 39-44.

22. Farid NR, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer. Endocrinologic Rev 1994;15:202-232.

23. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical theraphy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1994; 97:418-428.

24. Thrall JH, Ziesman HA. Endocrin system. In: Thrall JH, Ziesman HA,eds. Nuclear Medicine The Requisites. Mosby second edition;2001:363-387.

25. Ashraft MW, Van Herle AJ. The comparative value of serum thyroglobulin measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer Am J Med 1981;71:806-814.

26. Colacchio TA, LoGerfo P, Colacchio DA, Feind C. Radioiodine total body scan versus serum thyroglobulin levels in follow-up of patients with thyroid cancer. Surgery 1982;91:42-45.

27. Schlumberger MJ,Torlantano M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. In: Meier CA eds. Clinical Endocrinology & Metabolism Thyroid nodules and thyroid cancer. Baillaire Tindall a Harcourt Health Sciences Company;2000:600-613.

28. Thoresen SO, Akslen LA, Glattre E, et al Survival and prognostic factors in differentiated thyroid cancer. A multivariate analysis of 1055 cases Br J Cancer 1989;59:231.

29. Charles MA, Dodson LE, Waldeck N, et al. Serum thyroglobulin levels predict total body iodine scan findings in patient with treated well differentiated thyroid carcinoma. Am J Med 1980;6: 401-407.

30. Shah D, Dandekar S, Ganatra RD. Thyroglobulin levels serum and saliva of patients with thyroid carcinoma. Proc Indian Acad Sci 1978; 87B (experimental Biology-3). 169-175.

31. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Baschieri L: Serum thyroglobulin concentrations and I131 Whole Body Scans in the diagnosis of metastases from differentiated thyroid carcinoma (after thyroidectomy). Clin Endocrinol 1980;13:107-110.

32. Beierwaltes W H. The threatment thyroid carcinoma with radioactive iodine Semin Nucl Med 1978; 8:79-84.

33. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C. Therapeutic doses of Iodine-131 revealed undiagnostic metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. J Nucl Med 1987;28(12):1888-1891.

34. Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy fort hyroid carcinoma.J Nucl Med 1992;33:2.

35. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. Clin Endocrinol Metab 1980;9(2):383-404.

36. DeGroot LJ, Reillty M. Comparison 30 and 50 mCi doses of 131I for thyroid ablation. Ann Intern Med 1982;96:51-54.

37. Maxon HR, Englareo EE, Thomas SR, et al. Radioiodine therapy for well differantiated thyroid cancer. J Nucl Med 1992;33:1132-1136.

38. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991;32(2):252-254.

39. Mazzaferri EL, Jhiang SM.Papillary thyroid carcinoma. Am J Med 1981;70:511-517.

40. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistic alanalysisofprognosticvariables.J Nucl Med 1993;34(10):1626-1631.

41. PaciniF. Follow-up of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29 (Suppl 2):S492-496.

42. Klain M, Ricard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M. Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 ;29 (Suppl) 2:S479-85.

43. Pineda JD, Lee, Ain K, Reynolds JC, Robbins J, Ashraft MW. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(5):1488-1492.

44. Lind P. Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated ? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:157-159.

45. Fui ST, Hofenberg R, Maisey MN, Black EG: Serum thyroglobulin concentrations and whole body scan in follow up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. Br Med J 1979; 2:298-300.

46. Özata M, Suzuki T, Miyomato T. et al: Serum thyoglobulin in the follow-up in the patients with threated differentiated cancer. J Clin endocl met1999; 84:829-834.

47. Black EG, Sheppard UJ, serum thyroglobulin measurement in thyroid cancer evaluation false positive results. Clin endoc 1991; 35:519-520.

48. Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? Thyroid 2000;10(7):573-577.

49. Mazzaferri EL. Threating high thyroglobulin with radioiodine: A magic bullet or a shutt in the dark. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1485-1487.

50. Ramana L, Waxman AD, Michael B, et al. Correlation of thyroglobulin measurement and radioiodine scan in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Cancer 1985;55:1525-1529.

51. Burman KD. Thyroid Cancer Endoc Met Clin N Am. 1995;24 (4):841-863.

52. Bierman M. Should high hTg levels in the absence of iodine uptake be treated ? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:160-163.

53. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, et. al. Rol of Thallium-201 total body scintigraphy in the follow up thyroid carcinoma. J Nucl Med 1986;27:1854-1857.

54. Lin JD, Kao PF, Weng HF, et al: Relative value of thallium-201 and iodine-131 scans in the detection of recurrence or distance metastases of well-differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 1998;25:695-700.

55. Van Sorge-van Boxtel RA, van Eck Smit BL, Goslings BM. Comparison of serum thyroglobulin, I131 and Tl201 scintigraphy in the postoperative follow-up of differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 1993;14:365-372.

56. Seabold J, Gurll N, Schurrer M, et al. Comparison of 99mTc-methoxyl isobutylisonitrile and ^{201}Tl scintigraphy for detection of residual thyroid cancer after ^{131}I ablative therapy. J Nucl Med 1999;40:1434-1440.

57. Dadparvar S, Chevers A, Tulchinsky M, et al. Clinical utility of Tc99m-Metoxybutyl isonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma. Comparison with Thallium-201 and I131 Na scintigraphy and serum thyroglobulin quantitation. Eur J Nuc Med 1995; 22:1330-1338.

58. Miyamoto S, Kasagai K, Misaki T, et al. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1997;38:352-356.

59. Nakahara H, Noguchi S, Murakami M, et al. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evalution of thyroid tumors. J Nucl Med 1996;37:901-904.

60. Unal S, Menda Y, Adalet I, et al. Thallium-201, technetium-99m-tetrofosmin and iodine-131 in detecting differentiated thyroid carcinoma metastases. J Nucl Med 1998;39:1897-1902.

61. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, et al. Thyroglobulin and low dose iodine-131 and tecnetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1998;39:870-875.

62. Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME, et al. Diagnostic bone scanning in oncology. Sem Nucl Med 1997;27(2):107-141.

63. Uematsu H, Sadato N, Ohts Ubo T, et al. Fluorine fluorodeoxyglucose PET versus Thallium-201 Scintigraphy evaluation of thyroid tumor J Nucl Med 1998;39:453-459.

64. Ashraft MW, Van Herle AJ. The comparative value serum thyroglobuline measurements and iodine 131 total body scans in the follow-up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. Am J Med 1981;71:806-814.

65. Van Herle, Uller RP. Elevated serum thyroglobulin: a marker of metastases in differentiated thyroid carcinoma. J Clin Invest 1975;52:272-277.

66. Giuffrida D, Garofalo MR, Cacciaguerra F, Freni V, Ippolito A, Regalbuto C, Santonocito MG, Belfiore A. False positive Iodine-131 total body scan J Endoc Invest 1993;16:207-211.

67. Schlumberger M, Baudin E, Pacini F 131 I therapy for elevated thyroglobulin levels. Thyroid 1997;7: 273-276.

68. Brendel A J, Lombed B M Guval M, et al. low levels of serum thyroglobulin of tht withdrawal thyroid supression therapy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, Eur Jour Nüc Med 1990;16:35-38.

69. Schlossberg AH, Jacobson JC, Ibbertson HK. Serum thyroglobulin in the diagnosis and management of thyroid carcinoma. Clin Endocrinol 1979;10:17-27.

70. Krisha L, Dadparvar S, Brady LW, et al. Paradoxical changes in iodine 131 scintigraphic findings in advanced follicular thyroid cancer. J Nucl Med 1993;34:1574-1576.

71. Ramanna L, Waxman A, Braunstein GD. Thallium-201 scintigraphy in differentiated thyroid cancer: Comparison with radioiodine scintigraphy and serum thyroglobulin determinations. J Nucl Med 1996;32:441-446.

72. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scans. Thyroid 1995;4:501-505.

73. McDougall IR. 131I treatment of 131I negative whole body scan, and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: what is being treated? Thyroid 1997;7(4):669-672.

74. Schneider AB, Ikekubo K, Kuma K. Iodine content serum thyroglobulin in normal individuals and patients with thyroid tumors. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1251-1256.

75. Clark SE, Cookly AJ, Poge C, Gount J, Craft D. The significant of discordant thyroglobuline/scanning in patients with. thyroid ca. Eur J Nucl Med 1985;11:A19.

76. Mazzaferri EL. Radioiodine and other threatments and outcomes, In:Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid : A Fundamental and Clinical Text, 7 th. edn. Philadelphia: J. B. Lippincott-Raven; 1996:922-943.

77. Mazzaferri EL. Papillary thyroid carcinoma: Factors influencing prognosis and current therapy Semin Oncol 1987;14: 315-322.

78. Van Herle AJ. Uller RP, Mathews NL, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. J Clin Invest 1973;52:1320-1327.

79. Whartofsky L, Sherman SI, Gopall J, Schlumberger M, Hay I. Therapeutic controversy: The use of radioactive iodine in patients papillary and follicular cancer. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:4195-4203.

80. Rudavsky AZ and Freeman LM. Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine 131I and recombinant human thyroid stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(1):11-14.

81. Donohue JH, Goldfien SD, Miller TR, Abele JS, Clark OH. Do the prognoses of papillary and follicular thyroid carcinomas differ? Am J Surg 1984;148(1):168-172.

82. Torres J, Volpato R, Power EG, et al. Thyroid cancer: survival in 148 cases follow for 10 years or more. Cancer 1985;56:2298-2304.

83. Alam M, Kasagi K, Misaki T, et al. Diagnostic value Tc-99m-methoxyisobutyl isonitrile (99mTc-MIBI) scintigraphy in detecting thyroid cancer metastases: A critical evaluation. Thyroid 1998;8: 1091-1100.

84. Erdil T, Onsel C, Kanmaz B, et al. Comparison of 99m-Tc metoxzyisobuthyhyl isonitrile and thallium-201 scintigraphy of visualisation of supressed thyroid tissue J Nucl Med 2000;41:1163-1167.

85. Solomon BL, Wartofsky L, BurmanKD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma J Clin Endocrinol Metab 1996;81:333-337.

86. Clark OH, Hoelting T. Management of patients with differentiated thyroid cancer who have positive serum thyroglobuline levels and negative radioiodine scans. Thyroid 1995;4:501-505.

87. Pineda JD, Lee T, Reynaldo J., Robins J. I-131 theraphy for thyroid cancer with elevated thyroglobuline and negative diagnostic scan. Thyroid 1991;2:16-21.

88. Elliot G. Levy. Thyroglobulin-positive, radioiodine-negative thyroid cancer. Thyroid 2001;11: 599-602.

89. McDougal IR, Bayer MF. Follow-up of patients with differentiated thyroid cancer using thyroglobulin measured by an radiometric assay. Comparison with 131I whole body scan. J Nucl Med 1980; 21:741-744.

90. McDougal IR. 131I treatment of 131I-negative whole-body scan and positive thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: What is being treated? Thyroid 1997;7:669-672.

91. Fusco A, Grieco M, Santoro M, Berlingieri MT, Pilotti S, Pierotti MA. A new oncogene in human thyroid papillary carcinomas and their lymph nodal metastases . Nature 1987;328:170-172.