

T.C
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

115 841

DİFFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNDE TİROGLOBULİN
ANTİ-TİROGLOBULİN İLE I-131 TÜM VÜCUT VE Tc-99m
SESTAMİBİ SİNTİGRAFİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI,
SESTAMİBİNİN DEĞERİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr ASIM AKİN

115841

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI AYAN DEMİRER

ANKARA-2002

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
Epidemioloji.....	3
Etioloji ve risk faktörleri	4
Genetik	5
Sınıflandırma.....	8
Patoloji	9
Tanı yöntemleri	14
Morfolojik görüntüleme yöntemleri	16
Bilgisayarlı tomografi	16
Manyetik rezonans görüntüleme	17
Ultrasonografi	19
Radyoizotoplarla görüntüleme yöntemleri.....	21
İyot radyoizotopları ile görüntüleme.....	21
I-131.....	21
I-123.....	26
İyot dışı radyoizotoplarla görüntüleme.....	27
Tiroglobulin	36
Antitiroglobulin	40
HASTALAR VE YÖNTEM	42
BULGULAR	45
TABLolar	49
TARTIŞMA	58
SONUÇ	65
ÖZET	66
KAYNAKLAR	67

ÖNSÖZ

Tez konumun bulunması, planlanması ve çalışmanın yürütülmesi sırasındaki yardım ve yönlendirmeleri nedeniyle saygıdeğer Tez Danışmanım Prof. Dr. Asım Akin'e,

İnceleme sırasındaki yardım, yönlendirme ve eleştirileri için Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Metin Kır'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında yüksek tecrübeleri ile beni her konuda destekleyen ve yardım elini eksik etmeyen Prof. Dr. Gülseren Aras'a,

Yönlendirmeleri için Prof. Dr. Güner Erbay'a,

Klinikteki çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr.Gökhan Koca ve Dr. Şebnem Tuğcu'ya,

Mesai dışında yapılan incelemeler için değerleri zamanlarını bana ayıran Radyofarmasi ekibine, tiroglobulin ve antitiroglobulin değerlendirmeleri için hiç bir fedakarlığı esirgemeyen Dr.Gül Oflaz ve ekibine,

Çalışmanın planlanmasında değerli katkılarda bulunan ve istatistiksel çalışmaları hazırlayan Dr. Yasemin Genç'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslı Ayan Demirer

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserlerine tüm malign tümörler içerisinde %1 gibi az bir oranda karşılaşılmamasına rağmen, endokrin sistem tümörlerinin en sık olanıdır. İyot eksikliği olan ve sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde önemli bir sağlık problemidir. Total veya totale yakın tiroidektomi ve radyoaktif iyot ablasyonu ile yüksek sağ kalım oranları sağlamak mümkündür. Uygun ve yeterli tedavi belli aralıklarla yapılan rutin lokal rekürrens ve metastaz kontrolleri ile izlenmektedir.

Tiroid kanseri rekürrens ve metastazlarında kullanılan pek çok yöntem varsa da günümüzde ancak yüksek spesifitesi ile I-131 tüm vücut taramaları halen en çok kullanılan tanı ve takip yöntemidir. Ancak uygulama amacı ile I-131 tiroid supresyonunun kesilmesi, nüks ve tedavi öncesinde yapılması halinde ise stunning etkisi kaygılarını beraberinde getirmekte ayrıca non-fonksiyone metastazlar gösterilememektedir. I-131 tarama öncesi 4-6 hafta süresince levotiroksinin kesilmesi hipotirodi semptomlarına ve önemli iş gücü kaybına neden olmaktadır. Muhtemel stunning etkisi ve tiroid hormonu replasmanının kesilmesi ile ortaya çıkan morbidite dışında radyoaktif iyotun rutin taramalarda kullanılması radyasyondan korunma ve radyasyon kirliliği açısından da uzun yarılanma ömrü ve β parçacıkları nedeni ile de bir risk faktörüdür.

Bu neden ile I-131 ile yapılan taramalara alternatif hızlı, hipotirodi ve stunning etkisi olmayacak, yan etki potansiyeli düşük, daha az radyasyon kirliliğine neden olabilecek, sensitivite ve spesifitesi yüksek ve en azından I-131 ile karşılaştırılabilir tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Tc-99m sestamibi ve talyum-201 ile yapılan çalışmalar bu radyofarmasötiklerin I-131 taramalara alternatif uygulamaların olabileceğini ortaya koymaktadır. Tc 99m Sestamibi ilk olarak miyokardiyal perfüzyon çalışmaları için ileri sürülmüşse de Tl 201'in çeşitli onkolojik görüntüleme amaçları için kullanılması Tl-201'e benzer şekilde Tc-99m Sestamibi'nin de çeşitli tümörleri görüntülemede denenmesini sağlamıştır. Tl 201 ile ilk önce serum tiroglobulin düzeyleri ve iyot 131 tüm vücut sintigrafisi ve diferansiye tiroid kanserli hastalarda karşılaştırmalı çalışmalar yapılmıştır. İyot-131

taramalara ek olarak diferansiye tiroid kanserli hastaların takibinde tümör markeri olarak tiroglobulin değerlerine de başvurulmaktadır. Ancak Anti-tiroglobulin antikorlarının varlığının tiroglobuline duyulan güveni azalttığına dair çalışmalar da vardır.

Biz çalışmamızda kliniğimizde takip ve tedavisini gerçekleştirdiğimiz iyi diferansiye tiroid kanserli hastaların kontrollerinde I-131 taramalar yerine, Tc-99m Sestamibi incelemesinin uygulanabilirliğini ve bu taramaların tiroglobulin ve antitiroglobulin antikorlarıyla ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ

Klinik tanı konmuş tiroid kanseri, malign neoplazmların %1' ini oluşturan nadir bir tümördür. Endokrin sistemin en sık malignansı olup diğer tüm endokrin tümörlerden daha fazla ölüme neden olur. İnsidansı kadın cinsiyette daha fazladır ve çoğu ülkede kadın: erkek oranı 1:1-1/2 – 3 tür. Ancak okült tiroid kanseri kadınlarda daha sık değildir. Tiroid kanserinin İzlanda'daki yıllık insidansı 1955-1984 için erkeklerde 4.4/100.000 kadınlarda 11.7/100.000'dir. Otopsi serilerinde ise erkeklerde % 7.5 kadınlarda ise % 5.1'dir (1,2). ABD' de yılda yaklaşık 7500 kişiye tiroid kanseri tanısı konmaktadır. Tiroid kanseri normal yaşam beklentisi ile seyirli bir hastalık olup, başka nedenlerle ölen insanların %13'ünde mikroskobik olarak bulunmuştur (3).

Çoğu ülkelerde tiroid kanserinin yıllık insidansı erkeklerde 0.9-2.6, kadınlarda ise 2.0-5.9 arasında değişmektedir (4). Ancak insidansda, erkek: kadın oranında ve histolojik alttiplerde aynı ülkede bile bölgeye, etnik popülasyona ve yaş gruplarına göre farklılıklar saptanmaktadır.

Bu farklılıklar genetik, çevresel (diyet alışkanlıkları) ve kısmen de tıptaki farklı standartlara bağlı olabilir. Epidemiyolojik veriler iyot eksikliği bulunmayan (ABD, Japonya) ve bulunan bölgelerde (Almanya, Orta Asya), bir farklılık göstermemektedir. Yetişkinlerde, tiroid kanseri insidansı yaşla artar (5).

Her iki cinsiyette tiroid kanseri sıklığı en sık görülen 20 kanser tipinde %0.5'lik bir bölümü kapsar. Çoğu ülkede tiroid kanserine bağlı mortalite ,kadınlarda erkeklerin 1,5-2 katıdır. 1990-1994 yılları arasında 27 ülkede, tüm histolojik tiroid kanseri tipleri için mortalite hızı erkeklerde 0.4, kadınlarda ise 0.6'dır. Bu oran Albania ve Belçika'da erkeklerde 0.17, İzlanda'da 0.93, kadınlarda ise sırasıyla 0.21 ve 0.54 tür (6).

TİROİD KANSERLERİNDE ETİOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Epidemiyolojik çalışmalar tiroid kanseri için temel risk faktörlerini aşağıdaki şekilde göstermiştir.

- Radyasyona maruz kalma
- Aile hikayesi
- Önceki tiroid hastalığı
- Hormonal ve reproduktif faktörler
- Vücut kitlesi
- Diyetteki iyot miktarı
- Diğer diyet ve çevre faktörleri

Tiroid kanseri gelişiminde açıkça gösterilmiş tek etiyolojik faktör çocuklukta eksternal radyasyona maruz kalmaktır. Çünkü aktif replikasyon nedeni ile tiroid bezi çocuklukta radyasyona çok hassastır. İrradie olmuş tiroid bezi radiokarsinogenez için uygun bir modeldir. Bazı deneysel çalışmalarda ışınlanan farede TSH stimülasyonunun tiroid tümörü riskini artırdığı hipofizektomi ile riskin azaldığı gösterilmiştir (9). Tiroid kanseri riski 10^6 kişide bir yılda bir rad dozunda (0.01 Gy) yaklaşık olarak 1.5-2 vakadır (27).

Tiroid nodülü ve özellikle de papiller tip tiroid kanserinde bazı ailesel sendromlardan yüksek prevalans olduğu gösterilmiştir. Gardner sendromu veya famillal adenomatöz polipozis koli, papiller tiroid kanseri riskinin genel popülasyona oranla 100 kat arttığı da görülmüştür (7,9). Bu sendromlara bağlı kanserler 35 yaş altındaki kadınlarda sıktır. Geniş tiroid kanseri hasta serilerinde poliposis kolinin ortaya çıkması nadirdir. Tiroid kanserli hastaların yaklaşık % 3'ünde aile hikayesi mevcuttur. Genellikle ailenin iki üyesi etkilenirken üçüncüsü nadiren etkilenir. Diğer aile bireylerinde de benign tiroid hastalıklarına rastlanır (8,9). Bu bulgular genin inkomplet otozomal dominant biçimde aktarıldığını düşündürmektedir (9).

Hormonal veya reproduktif faktörlerin, kadınların tiroid kanseri riskinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak bu reproduktif değişkenler birkaç epidemiyolojik çalışmada risk faktörü olarak bulunmuştur. Tiroid kanserinin kadınlarda yüksek riskinin nedeni halen şüphelidir (10). Çünkü menarşla bir

ilişki bulunamamış, gebelik sayısı ile tiroid kanseri insidansındaki artışın gebelikte artan TSH düzeylerinin hücrel proliferasyonu artırıcı etkisine bağlanmıştır. Oral kontraseptifler bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Meme kanseri ile tiroid hastalıkları arasında tam olarak ortaya konmuş bir ilişki de bulunamamıştır.

Çeşitli olgu kontrol çalışmalarında vücut ağırlığı ve hızlı kilo almanın tiroid kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu ilişkinin mekanizması halen bilinmemektedir (11,12,13).

Tiroid kanserinin iyot eksikliği olan bölgelerde daha çok ortaya çıktığı hipotezi ortaya atılmıştı. Fakat bu hipotezin doğrulanması gerekmektedir. İyot eksikliği bulunan coğrafi bölgelerde folliküler ve anaplastik alt tiplere daha sık rastlanmaktadır. İyodun yeterli olduğu bölgelerde papiller kanser daha yüksek oranda izlenmektedir. İyod dışı diyet faktörlerinin tiroid kanserindeki rolü ortaya konmamıştır. Havai ve İzlanda gibi guatrın endemik olmadığı, iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde tiroid kanserinin yüksek prevalansı iyot alımının artmış olmasına veya bu bölgelerdeki volkanların varlığına bağlanmıştır. Siyanojenler veya tütün kullanımının da tiroid kanseri riski ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (14).

GENETİK FAKTÖRLER

Son yirmi yılda insan kanserlerinin genetik temelleri hakkında yeni keşifler yapılmıştır. Çoğu tümör tipinin oldukça karakteristik genetik defektleri vardır, buda tanı veya prognozda genetik bilginin kullanılmasını sağlar tiroid kanserinde RET onkogeninin mutasyonlarının meduller tiroid kanserinin tedavisinde etkili olabileceği ortaya konmuştur. Tiroid folliküler kanserine neden olan genetik defektler hakkında elde edilen bilgiler ise henüz klinik uygulama aşamasına erişmemiştir (15). Yakın gelecekte bu bilgilerin tedavi amaçlı kullanımı gerçekleştirilecektir.

Proto onkogen RET'in MEN 2 sendromunun tek başına veya kısmen tüm familial meduller tiroid kanseri çeşitlerine predispozan etkisi vardır. Nadir bir neoplastik bir sendrom olan MEN 2 otozomal dominant taşınmaktadır ve etkilenen ailelere göre penetransı ve şiddeti değişkendir. MEN 2'nin değişik

klirik varyantları RET onkogenindeki noktasal mutasyonlara bağlıdır. Ailelerde ekstraselüler sistein ve nonsistein rezidülerini etkileyen mutasyonlar olduğu gibi exon 8 ve 11'in kısa duplikasyonları da bildirilmiştir (16). Diğer grup mutasyonların RET tirozinkinazı ve özellikle de 768, 790, 791, 804, 918 numaralı kodonları etkilediği de bildirilmiştir (9). MEN 2 A meduller tiroid kanserleri ekstra seluler sisteinden zengin kodonlarda mutasyonlar sonucu, MEN 2 B ise reseptörün intraselüler tirozinkinaz rezidülerindeki mutasyonlarla meydana gelir. MEN 2 A mutasyonlarının varlığının önceden bilinmesi ve çocuklarda 6 yaşından önce tiroidektomi yapılması %100 tedavi olanağı sağlar. MEN 2 B'deki meduller tiroid kanserinin agresif doğası nedeniyle doğumdan hemen sonra genetik araştırmalar yapılmalı ve süt çocukluğunda profilaktik tiroidektomi gerçekleştirilmelidir.

Tiroid kanserinin %90'ı folliküler epitelden menşei alır. %80'inini ise papiller kanser, geri kalanı da folliküler ve nadir olmak üzere anaplastik kanserler oluşturur. 10 yıllık sağkalım papiller kanser için %90, follikuler kanser için %75'tir. Diferansiye tiroid karsinomlarında bu umut verici sağ kalım oranına rağmen, küçük bir grup hastada lokal invazyon ve/veya uzak metastazlarla karakterlenen agresif hastalık görölmektedir. Çoğu olguda prognoz klinikopatolojik parametrelerle doğru olarak tayin edilebilse de, tümörün biyolojik davranışını önceden bilmek rasyonel tedavi planının düzenlenmesine yardımcı olacaktır. Tiroid kanseri patogenezeine ait günümüz molekuler bilgileri halen bu yardımı sağlamaktan uzaktır. Ancak eldeki veriler potansiyel genetik özelliklerin tiroid kanseri tanı ve prognozuna ışık tutacağını gösteriyor.

İyonizan radyasyona maruz kalma ile ilişkili olan papiller tiroid karsinomasıdır. Çernobil nükleer kazasında iyonizan radyasyona maruz kalan papiller tiroid kanserli (PTK) çocukların incelenmesinde RET onkogeninin paradoksik olarak etkilendiği, meduller tiroid kanserinin aksine aktive olduğu izlenmiştir. RET / PTC'nin tiroid kanseri patogenezinde rol oynadığına dair güçlü kanıtlar olsa da bu genin bulunması kanserin ortaya çıkması için yeterli olmayıp, kanser gelişimi için bir veya daha fazla ikincil genetik veya epigenetik olaylar gereklidir. Bu ikincil değişiklikler henüz bilinmemektedir. Bazı PTK'lı hastalarda aktive olmuş mutant RAS geni gözlenmiştir (9,15,17). Fakat genin PTK için

SINIFLANDIRMA

Histolojik olarak tiroid kanseri sınıflandırılması aşağıdaki gibidir:

Epitelyal tümörler

1. Benign

- Folliküler adenoma
- Diğerleri

2. Malign

Folliküler Karsinoma

- Minimal invazif (enkapsüle)
- Invazif
- Oksifilik
- "Clear cell" varyant
 - Papiller Karsinoma
- Papiller Mikrokarsinoma
- Enkapsüle varyant
- Folliküler varyant
- Diffüz sklerozan tip
- Oksifilik hücre tipi
 - Medüller (C-Hücre) karsinomu
 - Kötüdifferentiasye (anaplastik) karsinom
 - Diğerleri

3. Epitelyal olmayan tiroid tümörleri

4. Malign lenfomalar

5. Miscellaneous tümörler

6. Sekonder tümörler

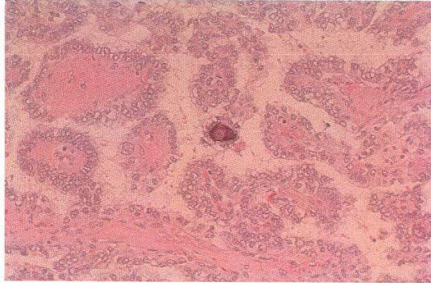
7. Sınıflandırılmamış tümörler

8. Tümör benzeri lezyonlar

Papiller Kanser

Papiller karsinoma, en sık görülen follikül hücresi kökenli karsinomdur. Histopatolojik tanısı papiller yapıların mikroskopta görülmesi ile konur. Çoğu zaman yuvarlak yüzeyli kalsifikasyonlar içerirler (psammom cisimleri). Papiller yapılar çoğu zaman folliküler içerir. Bu tümörlere "mixed tiroid tümörleri" denir. Papiller karsinomada histolojik yapı bileşeni yerine, tümör tipinin ana belirteci olarak nükleus özellikleri tanımlanmıştır. Bu nükleusların büyük buzlu cam görünümünde nükleusları olan, yuvarlak ya da oval, soluk renkli kriyoplazmaları vardır. Buzlu cam görünümündeki nükleus papiller karsinoma için ana kriterdir. Papiller tiroid karsinoması çoğunlukla lenfositik tip tirodit ile birlikte görülmektedir. Etraf stromada yoğun fibrosis görünümü vardır. Bu fenomene çoğunlukla papiller mikrokarsinomada ve diffüz sclerozan tip karsinomada rastlanır.

Papiller karsinoma etrafı venöz vasküler yapıdan zengin kollajen bir kapsülle çevrili olabilir. Karsinom bu kapsülü veya etraf parankim dokuyu diffüz olarak infiltre edebilir. Ek olarak etraf venlere de invazyon olabilir. Ancak bu durum folliküler kanserin tersine ,papiller tip tiroid karsinomunun tanısında önem taşımaz. Bu durum vasküler invazyonun tanı için kriter kabul edildiği folliküler karsinomaya terstir. Papiller karsinomda tümör hücrelerinin sitoplazmaları değişiklik gösterebilir. Özellikle Hurthle tipinde sitoplazmadaki mitokondri sayısında artış veya "clear-cell" tipte hücre sitoplazmasında lipid veya diğer vakuollerdeki artış, papiller kanserin kendine özgü buzlu cam görünümünü bozarak, tanısal problemlere neden olabilir.



Resim 1. Tiroid papiller karsinomu: Kesitte psammom cisimciği ve papiller yapılar izlenmektedir

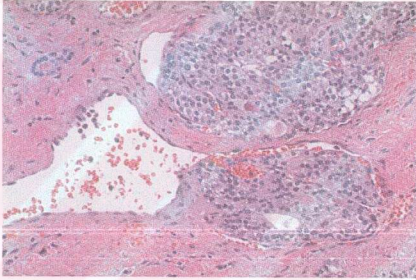
Foliküler kanser

Bu kanser tipinde çekirdek özellikleri tanısız rol oynamaz. Foliküler karsinomada tanısı infiltratif büyümenin gösterilmesi ile konulur.

1-Tümör kapsülü dışındaki venöz damarların infiltrasyonu

2-Tümör kapsülünden çevre parankime mantar şeklinde infiltrasyon

Bu yüzden intrakapsüler enükle tümör dokuları infiltratif büyüme karakteristiklerine göre değerlendirilemez. Vasküler infiltrasyonun malignensi tanısı için gerekli olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Foliküler karsinom tanısında sitoplazma varyasyonları sorun yaratır. Operasyon esnasında yapılan frozen section nükleer atipiyi göstermekte yetersiz kalır bu da enkapsüle foliküler tümörlerin tanısı güçtür. Vasküler infiltrasyon da gözden kaçırılabilir. Foliküler karsinoma içinde bir çok alt tipler bulunur. Bu alt tipler prognozu belirlemede önem kazanır. Bu alt tipler anaplastik karsinoma sınırında yer alır.

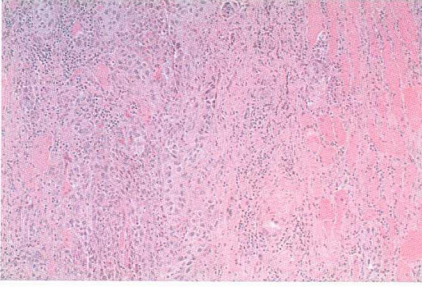


Resim 2.Foliküler karsinomanın mikroskopik görünümü: Kesitte vasküler invazyon gözlenmektedir.

Anaplastik Karsinoma

Anaplastik karsinoma tanısı çoğunlukla TİİAB veya operasyon sonrasında çıkartılan doku parçaları arasında izlenir. Tümörün tam olarak çıkarılabildiği örnekler nadirdir. Tanı sitolojik polimorfizm ve histolojik dediferansiasyonla konur. Çoğu tümörlerde geniş nekroz alanları bulunur. Dolayısıyla olası bir hemanjio endotelyoma dışlanmalıdır. Tümör içinde yüksek derecede anaplastik veya iyisi hücreler sarkoma benzeri görünüm oluştururlar, dev hücreler de sıktır.Küçük hücreli anaplastik karsinomalar yıllar önce tanımlanmıştır ancak bu tümörlerin gerçekte non-Hodgkin lenfomalar olduğuna

dair yaygın bir kanı vardır. Anaplastik karsinomanın küratif tedavisi oldukça nadirdir (2,3). Ancak R0 rezeksiyonla 5 yıllık yaşam süresi de bildirilmiştir (9).



Resim 3. Anaplastik karsinomanın mikroskopik görünümü: Kesitte müküler invazyon izlenmektedir.

Meduller Karsinoma

Tümörün karakteristiği poligonal veya iğ şeklindeki hücrelerin infiltratif formasyonlarıdır. Tümörlerin yarısında amiloid depozitleri bulunur mukus üretimi ve melanin pigmentasyonu da gözlenmektedir. İçinde elli poligonal veya iğ şeklinde hücre bulunduran tümörler malign kabul edilir ve C hücre hiperplazisinden ayrılır. İmmünohistokimya meduller karsinoma tanısını gözden kaçırmamak için, papiller veya folliküler karsinomanın tipik özelliklerini taşımayan tüm tümörlerde kullanılmalıdır. Tiroid paragangliyoması hiyalinizan trabeküler adenoma ve metastatik endokrin tümörler tipik ayırıcı tanıda yer alırlar.

EVRELENDİRME

Histopatolojik tiplendirmeyi majör komponent kabul eden pekçok klinik evreleme ve prognostik skorlama sistemi ortaya atılmıştır. Tümör nodül metastaz (TNM) sistemi ise diğer evreleme yöntemlerinden farklı olarak tiroid kanserinin tüm histolojik ana tiplerini içermektedir. Histolojik tiplerin ve yaşın spesifik etkileri de bu şemada gözönüne alınmıştır. Anaplastik karsinoma ise Evre 4 tiroid kanseri olarak ele alınmıştır.

	EORTC	AMES	AGES	MACIS	TNM
Foliküler ve papiller kanser	+	+	-	-	+
Papiller kanser	-	-	+	+	+
Tüm ana histopatolojik tipler	-	-	-	-	+
Boyut	-	+	+	+	+
Yaş	-	-	-	-	+
Cinsiyet	+	+	-	-	-
Lenf nodu metastazı	+	+	+	+	+

Tablo 1. Tabloda farklı sınıflandırma sistemlerinin özellikleri verilmiştir.

Yukarıdaki tablodan da anlaşılacağı gibi TNM evrelendirmesi cinsiyet dışında tüm parametreleri boyut, yaş ve lenf nodu metastazı gibi tüm parametreleri evrelendirme sistemine dahil etmiştir.

Tiroid Kanseriinde TNM evrelendirmesi

T : Primer tümör

TX Bilinmeyen primer tümör

T1 1cm veya 1 cm 'den küçük tümör

T2 Tümör >1 cm ve < 4 cm , tiroide sınırlı

T3 Tümör >4 cm

T4 Herhangi bir büyüklükte tiroid kapsülünü aşan tümör

N : Bölgesel lenf nodları

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1 Rejyonel lenf nodu metastazı

N1a İpsilateral servikal lenf nodu metastazı

N1b Bilateral, orta hatta veya kontrilateral servikal veya mediastinal lenf nodlarına metastaz

M : Uzak metastaz

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

(Papiller veya folliküler karsinoma için)

<45 yaş

Evre 1 T N M0

Evre 2 T N M1

>45 yaş

Evre 1 T1 N0 M0

Evre 2 T2/T3 N0 M0

Evre 3 T4 N0 M0

Evre 4 T N1 M0

Evre 4 T N M1

TANI YÖNTEMLERİ

Palpabl tiroid nodülleri, guatrın endemik olmadığı bölgelerde yetişkin nüfusun %4-7'sinde mevcuttur. Selektif tiroid cerrahisi yapılan daha önce radyasyona maruziyet hikayesi olmayan hastalardan oluşan cerrahi serilerinde kanser insidansı %5-20 bulunmaktadır.

Malignensi şüphesini bertaraf etmek için her tiroid nodülünü çıkartmak ne gerekli ne de kolaydır. Bu nedenle araştırmalar artmış malignite riski olan hastaların cerrahiye yönlendirilmesini sağlamaya çalışmaktadır.

Çoğu tiroid kanseri asemptomatik, yavaş büyüyen bir nodülle başlar. Soliter nodülü olan genç yaşta, radyasyon maruziyeti olan progresif olarak büyüyen nodülü, ipsilateral vokal kord paralizisi olan, nodülü etraf dokuya fikse olan, nodülün 3 cm'den büyük olduğu, palpabl lenf nodları bulunan hastalar operasyona verilmelidir.

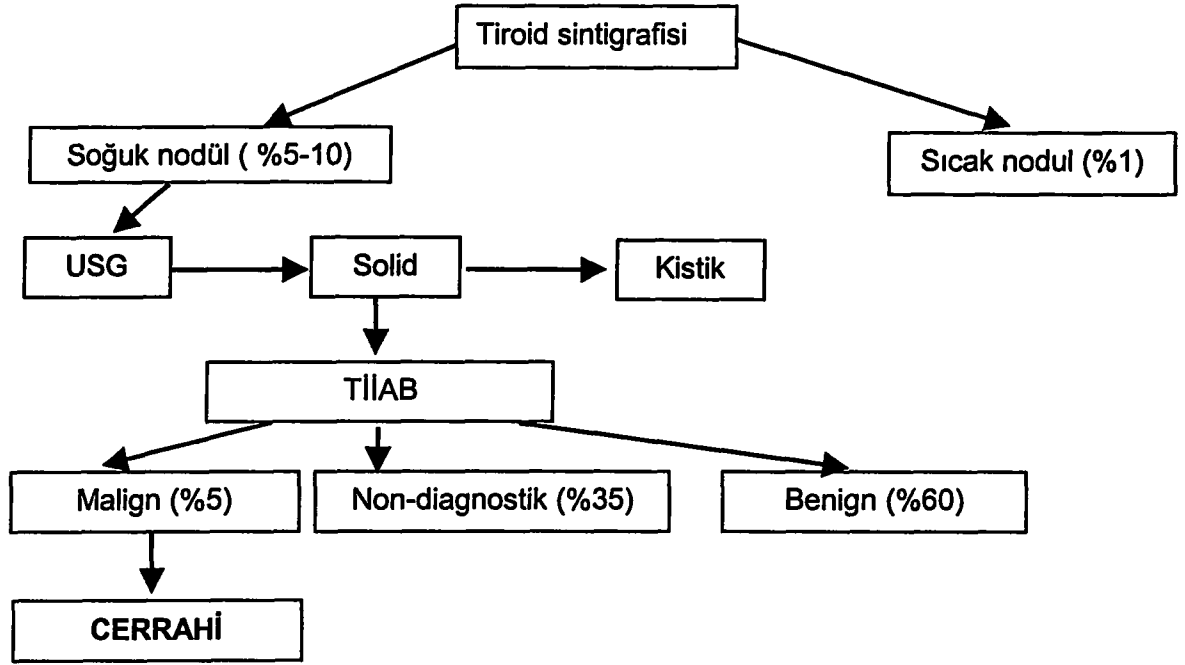
Tiroid Sintigrafisi

Tc 99m perteknetat ya da I-123 ile yapılan tiroid sintigrafilerinde nodulde radyoaktivite tutulumunun olmaması (hipoaktif nodül-soğuk nodül) halinde kanser olasılığı %5-10 iken belirgin radyoaktivite tutulumu olan nodüllerde (aktif nodül-sıcak nodül) olasılık %1'dir. Yine 6 ve 24.saatlerde I-123, I-131 tutulumu gözlenmeyen nodüller de hipoaktif nodül kabul edilir.

Tiroid Ultrasonografisi ve İnce İğne Aspirasyon Biopsisi:

Ultrasonografi nodülün solid kistik ayırımında önemlidir Aspirasyondan sonra tamamı ile kaybolan bir kistte malignite olasılığı düşünülmez. Tüm kist sıvıları sitolojik incelemeye gönderilmelidir.

Kısmen solid olan bir tümörden de aspirasyon sitolojisi yararlıdır. Tekniğe bağlı yetersiz materyal hastaların %5-10'unda görülebilir. Uygun yapılmış yaymaların %60'ı benign; %35'i indetermine %5'i malign sitolojiye sahiptir. Yalancı pozitif sonuçlar nadir olsa da, yalancı negatif sitolojilerin %5-10'unun cerrahi sonrası malign olduğu tespit edilmiştir.



Şema 1. Yukarıdaki şekilde tiroid nodüllerine yaklaşım şematize edilmiştir.

Benign adenom, atipik adenom ve folliküler karsinomayı sitolojik olarak birbirinden ayırma güçlüğü nedeniyle ve indetermine sitolojisi olan adenomlarda cerrahi tavsiye edilmelidir. Bu şekildeki selektif yaklaşım, cerrahi ihtiyacını üç kat azaltır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile hastalara ciddi zarar vermeyen bir yöntemdir, antikoagülan kullanan hastalarda bile güvenlidir. Nadiren hastalarda lokal hematoma görülebilir. Ancak uygulamanın güvenilirliği % 100 değildir. Malignensi ihtimalinin ekarte edilebilmesi için iki yaymada malign veya şüpheli hücre içermeyen en az altı benign hücre kümesi görülmelidir, ancak bu şekilde yapılan sitopatolojik yorumlarla yanlış negatif sonuçlar azaltılabilir. Aspirasyon en az üç-altı kere yapılmalıdır. Malign sitopatolojisi olan yaymalar tekrar aspirasyon biyopsisi ve cerrahi ile teyit edilmelidir. Yanlış pozitif tanımlar malign lezyonları hatırlatan benign nodüller nedeniyle konulur. Yanlış pozitif sitopatolojik tanımların ana sebebi malign olup olmadığı hakkında karar verilemeyen sitolojik yapılardır. Gharib ve Goellner, tüm şüpheli sitopatolojik tanımların operasyona verilmesi gerektiğini çünkü bunların malignensi insidansının % 30 olduğuna işaret etmektedir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid karsinoması nedeniyle opere edilmiş, servikal lenfadenopatisi hastalarda ayırıcı tanı için kullanılabilir. Yüksek riskli

hastalar özellikle de lenfadenopatisi palpe edilemeyecek kadar derinde olanlar ultrason veya diğer görüntüleme teknikleri ile değerlendirilirler. Bu nodların büyük bölümünde ultrason klavuzluğundan yararlanmak gerekir ve böylece diagnostik material alma şansı artar.

TİROİD KANSERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tiroid kanserinde lokal nüks ve metastazların araştırılması için sık kullanılan radyoizotopik olmayan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleridir.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile vücudun kesit şeklinde görüntülerinin elde edilmesi nedeniyle bu görüntülerde organ ve dokuların süperpozisyonundan kaynaklanan hataları azaltmaktadır. Yöntemde X ışını çok iyi kolüme edildiği için saçılma minimale indirilmiştir. Dolayısıyla doku yoğunluğu farklılıkları belirgin hale gelmiştir. Yöntem vücudun ince bir kesitinden geçen X ışınlarının zayıflamalarının dedektörlerle ölçülerek bilgisayar yardımı ile görüntü oluşturulması temeline dayanır. Dedektörler hastadan geçen X ışının attenüasyonunu ölçer. Kesit yapması, ödem, hemoraji gibi röntgende ayrılamayan yumuşak doku yoğunluklarını ayırması yanında bütün organ ve dokuların ayırım yapılmadan gösterilebilmesi yöntemin üstünlüğüdür. Dijital olması nedeniyle toplanan verilerden ilgilenilen yapıları daha iyi gösteren değişik düzlemlerde görüntüler oluşturulabilir. BT incelemesinde kontrast madde ile lezyonların ve çevresinin kontrastı değiştirilerek yöntemin duyarlılığını artırır bu amaçla pozitif ve negatif kontrast madde kullanılabilir. IV kontrast verilmesi BT'ninsensitivitesini artırır. Kontrast madde damar ve genel doku opasifikasyonu sağlar. Ancak kontrast maddelerin iyot içerikli olması tedavi ve görüntüleme öncesinde tiroid kanserli hastaların izleniminde kullanılmasını sınırlandırmaktadır. BT süperpozisyonlar nedeni ile göğüs röntgenogramında görülemeyen lezyonların demonstrasyonunda kullanılır. Buna tipik örnek mediastinal lezyonlardır. Derinde yerleşik bir anatomik yapı olan mediasten lezyonları hem süperpozisyon hem de yetersiz kontrast rezolüsyon nedeniyle

Röntgen filmlerinde birbirinden ayırtedilemez. Bu nedenle mediasten incelemesinde BT ve diğer kesitsel görüntüleme yöntemleri yeğlenir.

Göğüs röntgenogramında saptanan lezyonların iç yapıları ve çevre ile ilişkilerini BT daha iyi gösterdiğinden bu dokuları nitelendirmek ve evrelemek için de kullanılır. Plöroparankimal lezyonları da lokalize ve iç yapılarının gösterilmesinde MR'da akciğer görüntülemeye izlenen düşük sinyal yoğunluğu yanında hareketin oluşturduğu kenar bulanıklığı nedeniyle, BT ile değerlendirmenin daha değerlibilgiler verir.

Akciğerde metastaz veya kitlenin yaptığı kemik invazyonunu vedestruksiyonunu görüntülemeye Manyetik rezonans görüntülemeye göre daha başarılıdır. Boyundaki lenfadenopatiler BT ile fizik muayeneden daha iyi saptanabilir. BT ile Fizik muayene ile ulaşılamayacak lokalizasyonda (örneğin retrofaringeal bölgede) olan lenfadenopatiler gösterilebilir 1,5 cm'den büyük lenf nodları anormal kabul edilir. Metastaz ve enflamatuar nedenle lenfadenopatiler BT ile her zaman birbirinden ayrılamaz. Lenfadenopatiler normalde kontrast tutmazlar. 15 mmden küçük bazı lenf nodlarının çevrelerinde kontrastlı kistlerde ince bir boyanma görülür. Bu görünüm lenf nodu tutulumu düşündürür. Sınırları belirgin olmayan kalın kenar boyanması ile lenf nodu içerisindeki tümörün ekstra kapsüler yayılımını gösterir. Lenfadenopatiler BT de yuvarlak çevre yapılarının kenarlarını silen kitleler şeklinde görülürler. Kitlenin sınırları seçilebiliyorsa invazyonun olmadığından bahsedilebilir. Ancak çevre yapılarına örneğin juguler ven ve karotis arterlerle sınırları seçilemiyorsa invazyon var denemez. Bu tüm kitle lezyonlarında geçerli parsiyel volüm etkisine bağlı bir BT kuralıdır. Lenfadenopati araştırmak için yapılan BT incelemelerinde boyun damarlarının iyi bir şekilde opasifikasyonu esastır.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonizan radyasyon olmaksızın multiplanar görüntüleme ile çok iyi yumuşak doku kontrastı sağlar, literatürde vücudun her bölgesine ait MRG ile ilgili çalışmalar olduğu gibi, MRG anjiyografi, MR spektroskopi veya fonksiyonel MRG ile ilgili çalışmaların sayısı da giderek

artmaktadır. Bunun tersine tiroid bezinin manyetik rezonans ile görüntülenmesi hakkında yeterli sayıda çalışma yoktur.

MRI iki basit temele dayanır ;

1- Yeterli sayıda protonu olan her atom manyetik vektörle birlikte bir manyetik alan ve tanımlanmış bir rezonans frekansı yaratır.

2- Tek protona sahip hidrojen çekirdeğinin çok güçlü rezonans etkisi vardır ve ayrıca Hidrojen vücutta en çok bulunan elementtir. Manyetik vektörlerin yönleri oluşturulan manyetik alanda birbirine paralel hale getirilir. Daha yüksek frekanslı elektro manyetik impuls manyetik vektörü değiştirir ve manyetik vektör bir enerji çıkışıyla önceki haline dönerek (relaksasyon) ,bir elektro manyetik sinyal oluşturur. Bu zayıf sinyaller birleştirilerek fazla sinyalin alındığı yerin parlak, daha fazla sinyal alınan yerin karanlık olduğu MR görüntülerine dönüştürülür. MR tekniğinde daha çok su ve yağ protonları kullanılmaktadır. MR görüntüsünde proton yoğunluğu, T1 zamanı ve T2 zamanı olmak üzere üç parametre vardır. MR'nin yüzeysel yumuşak doku kontrastında diğer morfolojik görüntüleme yöntemlerine göre üstünlüğü dokunun anatomik komşuluklarının ve kesitlerinin araştırmacının hareketlerine bağlı olmaması nedeniyle yeniden üretilebilir ve objektif olması BT'ye göre ise iyonizan radyasyona maruziyet olmaması, artefaktlarının daha az olması ve sınırsız multiplanar imaj akuzisyon yeteneğidir. MR'da hareket akım artefaktları önemlidir. Tiroidektomiden 4-8 hafta sonra ödem ve hematoma gibi değişiklikler ortadan kalkar. Radyoyot tedavisi sonrasında tiroid artık görünmez hale gelir veya bakiye dokuda fibrozis gelişir. 12-18 ay sonunda skar oluşumu ile bütün sekanslarda sinyal kaybı izlenir. Normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında tüm tiroid anormalliklerinde yorumlayıcılara göre değişen uzamış T1 ve T2 relaksasyon zamanı izlenir. Bu durum kolloid, fibroz, nekroz ve hemorajiye bağlıdır. T2 imajlarında hemen bütün patolojik değişiklikler homojen veya heterojen artmış intensite gösterir. Fakat ne yazık ki kanser de dahil olmak üzere çeşitli tiroid patolojileri birbirine benzer görüntüler verir. MR spektroskopi ile yapılan ilk çalışmalar bu sorunları çözen görüntülemeler için umut vericidir. Folliküler adenomlar kanserden tam olarak ayırt edilemese de T2 imajlarında fibroz doku

kasa göre hipointenstir ve skar dokusu rekürren tiroid kanserinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Tiroid kanserlerinin spesifik bir sinyal karakteristiği olmadığından tiroid kanserini izlemede MR'nın işlevi, tümörün çevre ile ilişkisini saptamakla sınırlıdır. Çevre invazyonu etrafındaki yağın hiperintens görülmesi nedeniyle T1 görüntülerde çok iyi belirlenir. Yumuşak doku kitlelerinin sınırlarını ve çevre ilişkilerini çok iyi görüntülemekle birlikte pratikte MR'nın BT'ye bir üstünlüğü yoktur. İnvaziv tiroid tümörlerinin çevre invazyonunu ve tiroid kanseri rekürrensini saptamak temel endikasyonlarıdır. Trakeal ve özefagial invazyon da MR ile çok iyi değerlendirilir. Lenf nodlarını saptamada da MR'nın BT'ye pratik bir üstünlüğü yoktur. Derindeki lenf nodlarının araştırılması ve çevre invazyonunun değerlendirilmesinde BT temel yöntemdir. MR ise alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.

ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi (USG) tiroid görüntülemesinde en sık kullanılan metodlardan biridir. Oldukça ucuz, kolay uygulanabilir, iyonizan radyasyon riski taşımayan bir tanı yöntemidir. Fizik muayene bulgularını doğrulamakta çok yararlıdır. Tiroid glandının veya bakiyesinin, mevcut nodüllerin hacmini eko yapısını, ekojenitesini ve komşu anatomik yapıların görüntülenmesini mümkün kılar. Tiroid incelemesinde yüksek frekanslı transdüsörlere sahip (7.5-10 MHz) ultrasonografi aygıtları tiroid görüntülemesinde önerilmektedir. Bu aygıtlar 2-3 mm boyutlarındaki lezyonların bile görüntülenebilmektedirler. Hipoekojenik solid lezyonlar, olguların %90'ından fazlasında malignensi için tipik kabul edilirler. Papiller karsinomada kalsifikasyon ve psammom cisimciklerine ait ekojeniteler izlenebilir.

Foliküler karsinoma folliküler adenomdan USG görünümüyle ayırtedilemez. Çevre tiroid dokusuna ve kapsülüne invazyonu, konturlarının belirgin olmamasıyla izlenebilir. Bazı nodüllerde çevre dokudan nodülü ayıran bir halo gözlense de bu benign adenomlardan farklı olarak daha kalındır. Tiroidektomi sonrası ise normal anatomik yapı kaybolduğundan bakiye dokunun varlığı hakkında yorum yapmak güçleşir. Bu hastalar renkli dopplerle incelenebilir.

Boyundaki normal lenf nodlarının boyutu bulundukları yere göre değişir. Çoğu birkaç mm olup genellikle ultrasonografi ile seçilebilirler. Normal lenf nodları muhtemelen komşu yumuşak dokuların basısına bağlı olarak yassı ve ovaldirler. Büyümüş lenf nodlarının inflamatuvar veya malign nedenlere bağlı olduğunu söylemek zordur. Ayırıcı tanıda boyut önemli bir parametre değildir. Bununla birlikte 3.5cm'den büyük lenfadenomegaliler genellikle maligndir. Ayırıcı tanıda en değerli boyut longitudinal değil, aksiyel çaptır ve değerlendirmede en kısa aksiyel çap alınmalıdır. Bir çalışmada en kısa aksiyel çapı 12 mm'den büyük olan lenf nodlarının tamamının malign olduğu belirtilmiştir. Benign / malign ayırımında lenf nodunun boyutu ile birlikte şekli de önem kazanır. Oval şekilli lenf nodları daha çok benignken, malign lenf nodları daha çok sferik şekillidirler. Kısa aks / uzun aks oranı 0.5 'den büyük olanlarda, 0.5'den düşük olanlara göre daha yüksek malignite prevalansı mevcuttur. Lenf nodunun iç yapısı da benign / malign ayırımında yardımcıdır. Metastatik nodların internal ekojenitesi heterojen, benign olanların ise homojendir. Lenf nodu içinde kalsifikasyon ve kistik alanların görülmesi tiroidin papiller karsinom metastazını düşündürür. Normalde ve inflamatuvar kökenli lenfadenopatilerde hilus adı verilen ve lenf nodunun ortasına kadar uzanan komprese fibröz doku izlenir. Bazen benzer şekilde lenf nodunun merkezinde lenfoid dokunun benign yağ replasmanını gösteren ekojen bir benek mevcuttur. Malign infiltrasyon ise bu iki görünümü de ortadan kaldıracağından, bu bulguların varlığı lenfadenomegalinin benign olduğunu gösterir. Benign ve malign ölçütleri bir çok olguda örtüştüğünden en güvenilir tanı yöntemi, perkutan ince iğne aspirasyon biopsidir.

Ultrasonografi ile boyunda, brankial kleft, kist, tiroglossal kist, kistik higroma, hemanjioma, kistik teratom, glomus karoticum ve post-krikoid bölgedeki özefagus tümörleri gibi yumuşak doku kitleleri çok iyi demonstre ve karakterize edilebilir.

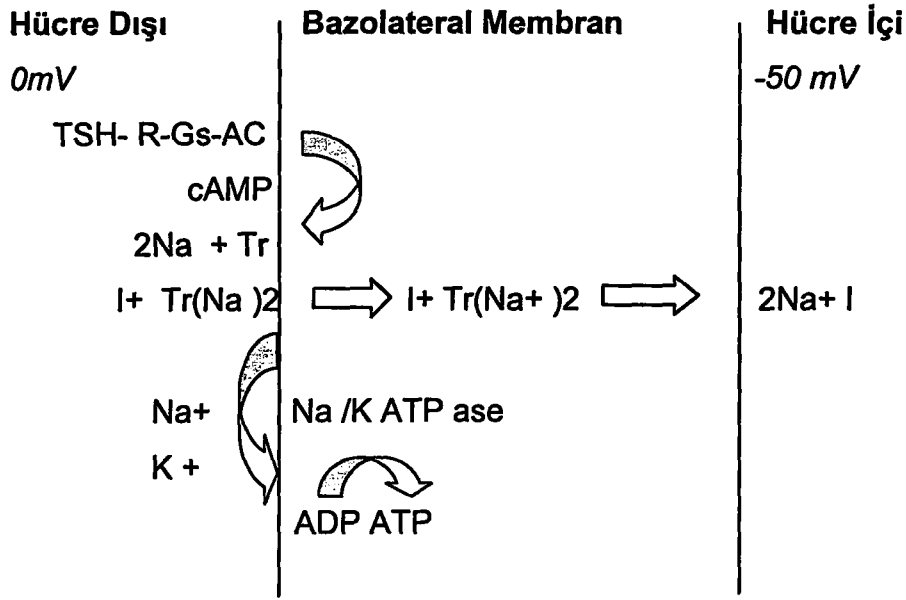
RADYOİZOTOPIK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

- **I-131**

I-131 Transportu

Tiroid hücre membranından I-131'in transportunun sodyum transportuna bağlı olduğu, izole hücre serilerinde ve model sistemlerde gösterilmiştir. Bu çalışmalar ışığında Na K ATPase'ın iyon gradientini sağladığı bir Na-I kotransport (simport) sisteminin varlığına karar verilmiştir. Na bağımlı sistemlerinin varlığı aminoasitler ve glukoz için de tanımlanmıştır. Bu sistemlerde membranda yerleşen transporter Na'a bağlı substansın membrandan geçişini sağlar. O'Neill ve arkadaşları iovid transportunun elektrojenik ve tamamıyla Na bağımlı olduğunu Na:I akışında oranının >1 olduğunu bulmuşlardır. Nakamura ve arkadaşları transport molekülünün bir I taşımak için 2 Na'nın taşıyıcı moleküle bağlanmasına ihtiyaç duyduğunu belirtmiştir. Kaminski ve arkadaşları Na-I simport aktivitesinin TSH ile ilişkili FRTL-5 hücrelerinin bazolateral membranında Na-I simport molekülünün inaktif halde olduğunu ve bunun aktivasyon için TSH'ya gereksinim duyduğunu bulmuşlardır. İyot tutulumunun itici gücü Na-K ATP ase yaratmaktadır. İyodun hücreden lümene alınması tamamıyla TSH etkisiyle ve çok kısa sürede olur. Bu Nilsson ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur.

TSH ile uyarılmış akım siklik AMP ile düzenlenir. İyot transportu için folliküler yapının gerekmediği gösterilmiştir. Radyootografik çalışmalarda dokudan ayrılmış hücrelerde de iyot transportunun olduğu ancak in vivo çalışmalarda normal tiroid dokusunda daha hızlı I-131 konsantrasyonunun olduğu ve folliküler lümene atıldığı belirlenmiştir.



Şekil 1. Şema hücre dışından ,hücre içine Na-I simportunu göstermektedir.

Radyoaktif iyot tiroid hücrelerinde ve çoğu tiroid kanseri hücresinde sodyum-iyot simporter ve tiroid peroksidazın organifikasyonla yakalanması ile birikir. Metastatik tiroid kanserinde I-131 görüntülemesi (yüksek enerjili gamma ışını) dışında terapötik etkisinden de (orta enerjili beta partikülü) yararlanılırken, diğer radyonüklidlerin ancak diagnostik faydası vardır. Bu nedenlerle tiroid kanserinde rekürrens ve metastazların görüntülemesi I-131 ile yapılır. Ancak I-131'in suboptimal karakteristikleri, yüksek enerjili gamma ışını (364 keV) çoğu kamera için uygun değildir ve uzun yarı ömrü de verilecek dozu sınırlar.

I-131 için maruz kalınan radyasyon dozları	rad/mCi
Tiroid	400 rad
Gonad	0,05 rad
Mide	0.8 rad
Karaciğer	0.2 rad
Tüm vücut	0.25 rad

Tablo 2. 1 mCi I-131 için maruz kalınan radyasyon dozları gösterilmiştir

I-131 ile tüm vücut taramalar tiroid kanserinin takip ve yaygınlığının belirlenmesinde halen vazgeçilmez yöntem sayılmaktadır. I-131 taramalar çeşitli klinik durumlarda uygulanmaktadır:

1.Total veya totale yakın tiroidektomi sonrası, cerrahi tedaviyi takiben (muhtemel stunning etkisi nedeniyle kliniğimizde önerilmemektedir).

2.Düzenli takip amacıyla

3.Metastazla başvuran hastalarda

4.I-131 tedavisi sonrası

Hastalar 4-6 hafta süreyle tiroid hormon supresyonunu bırakmalı ve en az 2 hafta süreyle iyot retansiyonunu ve tutulumunu arttırmak amacıyla düşük iyotlu diyet (Tablo 3) uygulanmalıdır.

Çeşitli klinik çalışmalar intramusküler rekombinant TSH enjeksiyonundan sonra yapılan I-131 taramaların da benzer sonuçlar verdiğini bildirmektedir. Meier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tiroid hormonunu 29 gün keserek yapılan taramalarla, rekombinant TSH'nın (rTSH) bir veya iki intramusküler enjeksiyonu sonrasında yapılan taramalar karşılaştırılmıştır. Çalışmada 24 saat aralıkla yapılan iki rTSH enjeksiyonunun daha yüksek TSH seviyeleri elde edilmesini sağladığı bildirilmiş ve taramalar karşılaştırılmıştır. Post rTSH taramaların %89 uyumlu olduğu ve 4 taramada rTSH sonrası taramaların, 3 olguda ise supresyon kesildikten sonra yapılan taramaların daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Yasaklar	Kullanılması serbest olanlar
İyotlu tuz ve bunun kullanıldığı besinler	Kırmızı et ve tavuk
Süt ve süt ürünleri	Patates ve sebzeler
Deniz ürünleri	Makarna, pirinç
Koruyucu madde içeren ticari besinler	Taze sebze ve meyveler, soslar
Kırmızı, kahverenkli ilaçlar ve bu renk boya maddeleri içeren ürünler	
Kombine vitamin ve mineraller	

Tablo 3. Düşük iyotlu diyet listesi

Pekçok çalışmada yüksek doz ve düşük doz I-131 taramalarının sensitivite ve spesifitesi araştırılmıştır. Çalışmalarda sensitivite %40-84 arasında değişirken spesifite %90-100 dür. Ancak saliva, timus tutulumu, meme, renal ve overyan kistler, cilt ve kıyafet kontaminasyonları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Gallowitsch ve arkadaşları 185 mBq (5 Ci) I-131 için sensitiviteyi %43 ve spesifiteyi %96 bulmuştur*. Bu çalışmada sensitivite tümör lokalizasyonuna da bağlıdır (lokal nüks %57, lenf nodu metastazı %22, mediastinum %50, akciğer parankimi %43, kemik %54). Lenf nodu metastazları dışında I-131 oldukça spesifik olsa da USG, BT, TL-201, Tc-99m sestamibi daha üstün bulunmuştur. Pitta ve arkadaşları kemik metastazı olan hastaların %43'ünde I-131 tutulumu tespit etmişlerdir*. Schlumberger ve arkadaşları akciğer ve kemik metastazları için 74 –185 MBq I-131 (2-5 mCi) ile sensitiviteyi %60 bulmuştur. Oyen ve arkadaşları serum tiroglobulini yüksek hastaların 37-74 MBq (1-2 mCi) I-131 ile sensitiviteyi %84 olarak saptamışlardır*. Saaman ve arkadaşlarına göre 37 mBq (1 mCi) için akciğer metastazlı 11 hastada yaptıkları çalışmada sensitiviteyi %56 olarak bildirmişlerdir*. Düşük iyotlu diyet tetkikten genellikle 7-10 gün öncesinde taramanın sensitivitesini arttırmak için önerilir.

Serum tiroglobulini yüksek hastaların %15-50'sinde düşük dozla yapılan I-131 taramalar negatif bulunmuştur***. I-131 in yüksek dozlarının tarama dozlarına göre sensitivitesinin artmış olduğu bilinmektedir***. Van Sorge –van Boxtel ve arkadaşları 165 mCi ile yüksek doz I-131 in sensitivitesini %77, spesifitesini %98 olarak bulmuştur. I-131 diğer tanı yöntemlerine göre oldukça düşük sensitivitesine rağmen kolay bulunabilen ve iyi bilinen bir tedavi ve tetkik radyoizotopu olduğundan hala en sık olarak kullanılmaktadır.

Tetkikte optimal görüntüleme için hasta hazırlığı:

- 1) Levotiroksinin tarama öncesinde kesilmesi,
- 2) Rekombinant TSH kullanımı
- 3) Levotiroksinin yarıya indirilmesi
- 4) Levotiroksinin ¼ 'e indirilmesidir.

Standart olarak Levotiroksin TSH değerinin 25 mU/l veya daha fazla olması amacıyla tetkikten 3-6 hafta önce kesilmelidir. Ancak yerine koyma tedavisinin kesilmesi sırasında son bir haftada ve tarama sonrasındaki haftada

yaşam kalitesi belirgin bir şekilde etkilenmektedir. Maxon ve arkadaşları standart LT4 kesilmesinde hastaların %50'sinin çalışmadığını %50'sinin ise klinik depresyona girdiğini saptamıştır*. Hipotiroidiye ait morbiditeden kaçınmak için rekombinant TSH uygulaması yapılsa da uygulamanın maliyeti nedeni ile her hastada kullanılması mümkün değildir**. RhTSH ,hasta tiroid supresyonunda iken 24saat aralıkla 10 U (0.9ml)'lik 2 ayrı enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. İkinci enjeksiyonun ardından tetkik dozunda I-131 verilir ve 72 saat sonra tiroglobulin ölçümü ve I-131 tüm vücut tarama yapılır. Bu hastalarda hipotiroidiye ait semptomlar izlenmezken rh TSH enjeksiyonuna bağlı hafif yan etkiler gözlenebilir (%9 baş ağrısı, %6 bulantı)*. Rh -TSH ile uyarılan radyoaktif iyot taramaların standart taramalara eş veya daha sensitif olduğu bildirilmektedir*. Tarama ve tiroglobulin değerleri kombine edildiğinde tiroid yatağı dışında hastalığı olanlarda rh-TSH ile yapılan taramalar tiroglobulini yüksek hastaların %100 ünde hastalığı tespit etmiştir. Guimares, Degroot ve Maxon levotiroksinin yarıya yada ¼'e indirilmesi ile daha uzun sürelerde majör hipotiroidi semptomlarının azaldığını belirtse de, bu uygulamalar sonrasında yapılan taramalar ve standart protokol sonrasında da yapılan taramalar arasında belirgin karşılaştırma yapılmamıştır.

I-131 taramalarda kronik inflamatuvar akciğer hastalıkları, yaygın mide kanseri, kontamne kıyafet veya mendiller, fungal enfeksiyonlar, akciğer kanseri, perikardial effüzyon, periodontal hastalıklar, sialoadenit, struma ovarii, laktasyondaki memeler, teratomlar, zenker divertikülü, intratorasik mide yanlışı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bunların bir bölümünün fizyopatolojik nedenleri halen ortaya çıkarılamamıştır. Yine I-131 ile bağlı tiroglobulin sayesinde karaciğer de görünür hale gelebilir, bu durum nadiren karaciğer metastazlarıyla ilişkili olabilir.

STUNNING

Tedavi ya da tanı dozu-I-131 arasındaki sınır beligin değildir. Tanı dozlarında verilen I-131 bile takip eden terapötik dozların tutulumunu etkileyebilir. İlk kez Jeevenram ve arkadaşları total tiroidektomi sonrasında 111-185 MBq (3-5mCi) I-131 verdikten sonra takip eden daha yüksek tedavi dozların tutulumunda azalma izlemişlerdir*. 3500 rad üzerinde verilen aktivitelerde (>3

mCi) terapötik dozun tutulumunda %75 azalma bildirmişlerdir. Park düşük doz I-123 ve I-131 taramalardan sonra terapötik doz verilen 40 hastada 11 Mbq I-123 verilen hastaların terapötik dozu tutmasında fark gözlemlememesine rağmen, 111 MBq I-131 verilen hastalarda %40 (3 mCi), 185 MBq (5 mCi) verilen hastalarda %%67, 370 mBq ile %89 azalma belirtmişlerdir*. I-131 'in artan dozlarıyla bu etki artmaktadır. Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada istatistiksel fark olmasa da tedavi öncesinde I-123 ile tüm vücut tarama yapılırken ablasyon oranı birinci yıl taramada %75 radyoaktif iyot tedavisi öncesinde 111-370 MBq I-131 ile tarama yapılan hastalarda erişilen ablasyon oranı %60 olmuştur (P=0.27). Mc Dougall ise 74 MBq (2 mCi) ile I-131 tüm vücut taramaların ardında takip ettiği 140 hastadan ancak ikisinde azalmış tutulum tespit etmiştir (%1.4). McDougall 2 mCi I-131'in stunningi oluşturmayacak, güvenilir tarama dozu olduğunu savunmaktadır. Muratet ve arkadaşları 229 hastada yaptıkları bir çalışmada I-131 (37,111 MBq) taramalardan ve ablasyondan (3,7GBq) 6-15 ay sonra 37 MBq ile tarama yapılan hastalarda ablasyon oranının %76, 111 MBq den sonra ise %50 olduğunu bildirmektedir. Cholewinsky ve arkadaşları ise cerrahi sonrasında 185 MBq I-131 ile tarama yapılan hastalarda 150 mCi tedavi sonrasında tiroid bakiyesinde stunninge ait bulgu rastlamamışlardır. Bu konu hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir. Pekçok çalışmaya göre 3 mCi ve üzerindeki dozlar takip eden yüksek dozlarla etkileşmektedir. Ancak aralarındaki ilişki henüz net olarak ortaya konulmamıştır.

- **I-123 ile takip ve görüntüleme**

I-123, I-131 ile karşılaştırıldığında daha düşük enerjili (159 keV) saf gamma emitterdir. Bu nedenle görüntülemede daha iyi rezolüsyon sağlar. Ayrıca I-123'te Beta partikülü emisyonu yoktur. Bu da daha yüksek dozlarda verilmesine olanak sağlar ve daha sonra terapötik etkinliği azaltacak stunning etkisine sebep olma olasılığı da daha azdır. Günümüzde I-123'ün daha kolay sağlanabilir hale gelmesi ve izotopun maliyetindeki azalma I-123'ün kullanımını arzu edilir hale getirmesine rağmen, ülkemiz için hala zor bulunur ve maliyeti yüksek bir yöntemdir. I-123 ve I-131'in karşılaştırmasına ait çalışmalar çok

fazla değildir. Berbano ve arkadaşları diferansiye tiroid kanseri için opere edilmiş 16 hastada 4,24,48.saatlerde yapılan I-123 taramaları (370 MBq,10 mCi), yüksek doz I-131 (2.8-7.4 GBq, 75-200 mCi) ile yapılmış tedavi sonrası taramaları karşılaştırmışlardır. Onaltı hastanın 15'inde (%94) uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bir hastada her iki yöntemde de metastatik hastalık gösterse de yüksek doz I-131 sonrası daha çok sayıda lezyon izlenmiştir. İmaj kalitesi 24.saatte en iyidir (iyi rezolüsyon-düşük zemin aktivite). Yaakob ve arkadaşlarıda I-131 posterapi taramaları ile I-123 taramaların iyi korelasyon gösterdiğini bildirmektedirler.

Mandel 14 hastada 5.saatte yapılan I-123 taramaları (48-56 MBq, 1.3-1.5 mCi) 48.saat I-131 (111 MBq, 3 mCi) taramaları karşılaştırmıştır. Düşük dozla yapılan I-131 taramada boyunda tespit edilen 35 lezyonun % 91'i I-131 taramada % 100'ü ise I-123 taramada saptanmıştır. Bir hastada (% 7) hastalık yüksek doz I-131 verildikten sonra tespit edilmiştir. Yamamoto ve arkadaşları I-123 (56MBq,1.5 mCi) verildikten 5 ve 24 saat sonraki taramaları karşılaştırdıklarında 24.saat görüntülerinin daha üstün olduğunu tespit etmişlerdir. Tedavi sonrası I-131 taramalarda 10 hastada I-123 taramalarla ortaya çıkarılan metastatik lezyonlar teyit edilmiştir. 74 hastada I-131 tedavisi sonrasında ek metastatik lezyon tespit edilmemiştir. I-131 tedavisi sonrası yapılan taramalara göre I-123'ün sensitivitesi % 93'tür. Bütün bu sonuçlar göz önüne alındığında I-123 tanı ve takip açısından I-131'e alternatiftir. I-123'ün I-131'e karşı avantajları daha iyi imaj rezolusyonu, verilen doz ve tarama arasındaki daha kısa zaman ve muhtemelen stunning etkisinin olmamasıdır. Pahalı olması ve kolay bulunamaması gibi zorluklar ise giderek azalmaktadır.

İYOT DIŞI RADYOİZOTOPLARLA GÖRÜNTÜLEME

I-131 dışında rekürren veya metastatik tiroid kanserinin görüntülenmesinde Tl-201 klorid (Tl-201), Tc99m metoksiizobutil izonitril (Tc99m-Sestamibi), Tc99m 1,2-bis[bis (2-ethtyosyethyl) phosphino] ethane (tc99m tetrafosmin), Tc99m furifosmin, Tc99m perteknetat, İndium -111 octreotid, fluoro-18 deoksiglukoz (18-FDG) kullanılmaktadır. Non-İyot radyofarmasötiklerle görüntülemenin iki büyük avantajı vardır:

1) Bu radyofarmasötiklerle görüntüleme sırasında tiroid hormon replasmanının kesilmesine gerek yoktur.

2) I-131 ile karşılaştırıldığında Tc99m ve Tl-201'in fiziksel karakteristikleri gamma kamera ile görüntüleme için daha optimumdur.

Tc-99m Sestamibi'nin tiroid kanserinde tutulumunun TSH stimülasyonundan bağımsız olması bir avantajdır.** Ek olarak otonom fonksiyon gören nodüllerde, TSH düzeyleri çok düşükken bile Tl-201 ve Tc99m Sestamibi ile suprese dokunun görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Her ne kadar iyot dışındaki radyofarmasötikler tipik olarak replasman tedavisi devam ederken yapılırsa da TSH seviyesinin sensitiviteye etkisi için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Günümüz kameraları Tc99m'in (140 keV) enerjisine göre optimize edilmiştir. Ek olarak Tc99m 'in kısa yarı ömrü daha yüksek dozların verilmesini mümkün kılmaktadır. Tc99m ile işaretlenmiş radyofarmasötikler daha kısa zamanda yüksek imaj kalitesiyle ve daha az radyasyon dozuyla görüntülemeye izin vermektedir. Yüksek kaliteli Tc99m Sestamibi görüntüleri Tl-201 için gereken görüntüleme süresinin yarısında elde edilebilir. Tc99m ile işaretli radyofarmasötikler SPECT görüntüleme için daha uygundur.

TC-99m SESTAMİBİ

Tc-99m Sestamibi ilk kez miyokardiyal perfüzyon çalışmaları için ileri sürülmüşse de, Tl-201 ile benzerlikleri çeşitleri onkoloji uygulamalarında da değerlendirilmesini gerek kılmıştır. Tc-99m Sestamibi hücre mitokondri ve stoplazmasında hücre membranı boyunca elektrik potansiyelleri ile akümüle olur. Tc-99m Sestamibi'nin katyonik yükü ve lipofilisitesi tümör hücrelerinin mitokondrial ve plazma membran potansiyelleri ve hücrel mitokondri içeriğinin bu ajanın tümördeki tutulumunda önemli olduğunu düşündürmektedir. Tl-201 gibi Tc-99m Sestamibi akümüasyonu da tiroid malignensisi için spesifik değildir. Folden ve arkadaşlarına göre Tc-99m sestamibi tutulumu tiroid dokusunun viabilitesine bağlıdır.

Tc99m Sestamibi'nin hücredeki tutulum mekanizması Tl-201'inkinden farklıdır.Tl-201'den farklı olarak Tc99m-Sestamibi'nin hücredeki tutulumu Oubain ile bloke edilemez. Yani tutulum Na-K-ATPase sistemine bağlı değildir.

Tc-99m Sestamibi Tc (I) çekirdeği ve bu çekirdeğin çevresinde izonitril karbonuyla bağlanan 6 adet lipofilik bağ içeren monovalan bir moleküldür. Denge durumunda büyük negatif trans membran potansiyeller ile mitokondri içine sekestre edilir. Plazma veya mitokondri membran potansiyelleri depolarize edildiği zaman sestamibi'nin uptake ve retansiyonu inhibe olur, hiperpolarizasyon durumunda ise artar. Tc99m sestamibinin akümüasyonu ve klirensi hücre canlılığından etkilenir. Kandan hızlıca yakalanırken 4 saatlik sürede miyokarddan sınırlı düzeyde atılım gösterir. Bu katyonik kompleksin hücreye girişinde elektriksel yük ve yağda çözünürlüğün büyük önemi vardır. Tc99m Sestamibinin mitokondriyal birikimi organa özel olmayıp pek çok dokuda izlenen bir mekanizmadır. Crane ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ca^{+2} 'nin ortamda bulunmasının mitokondriden Tc99m Sestamibi nin salınmasına neden olduğu gösterilmiştir. Tespit ettikleri bu olay organizmadaki bir çok patolojik durumla uygunluk göstermektedir. İn vitro deneylerde Tc99m Sestamibi'nin % 50 sinin salınımı için gerekli Ca^{+2} düzeyi 2,5 mM olarak bulunmuştur. Ca^{+2} 'nin normal sitozolik konsantrasyonu 1000 kez daha küçüktür. Geri dönüşümsüz iskemiyi takiben hücre dışı Ca^{+2} hücre içine girerek sitozolde aşırı miktarda birikir ve mitokondri ile diğer organeller tarafından hızla sekestre edilir. Sonuçta mitokondri harabiyeti oluşur. Tracer bu nedenle dönüşümsüz olarak iskemik hücrelerde birikmemektedir. Bu özelliği ile Tc99m Sestamibi hücre viabilitesinin oldukça duyarlı bir belirteçidir.

Tc99m Sestamibi'nin normal tutulum yerleri tükrük bezleri, tiroid, kalp, karaciğer, barsak ve böbreklerdir. Beyin, kemik, yumuşak doku, meme, tiroid, paratiroid, akciğer, baş, boyun tümörlerinde ve lenfomada tanı ve tedaviye cevabın araştırılmasında kullanılmaktadır.

Organ	Rad/30 mCi
Kalp	0.5
Tiroid	0.7
İnce barsak	3
Üst ince barsak bölgesi	5.4
Orta ince barsak bölgesi	3.9
Böbrekler	2
Karaciğer	0.6
Safra kesesi	2
Kırmızı kemik iliği	0.5
Overler	1.5
Testisler	0.3
Mesane	2.0
Tüm vücut	0.5

Tablo 4. Tc –99m Sestamibi’nin organlara verdiği radyasyon dozları:

Tc-99m Sestamibi’nin multidrug rezistan P gliko proteini ile ilişkisi hakkında pek çok çalışma vardır. Piwnica Worms ve arkadaşları tarafından yayımlanan çalışmalarda insan multi drug rezistans (MDR) geni tarafından kodlanan 170 kDa ağırlığındaki p glikoproteininden (Pgp) bahsedilmektedir. Bu bir plazma membran proteini olup çoğu lipofilik ve katyonik olan pek çok sitotoksik ajan için hücrel akım pompası görevini yapar. Tedaviye duyarlı ve dirençli hücrelerde Pgp’in substrat transport fonksiyonunda oluşan değişikliklerin Tc99m Sestamibi birikimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sestamibinin MDR Pgp tarafından tanınan transport substratının olduğu ve tümör hücrelerindeki birikiminin düşük Pgp düzeyleri ile arttığı da gösterilmiştir. Siklosporin A, kinidin, vinblastin, aktinomisin D gibi Pgp fonksiyonunu inhibe eden ilaçlar Sestamibi birikimini artırmaktadır. Multi drug rezistans geni tarafından tanınmayan metotreksat ve sisplatin ise Sestamibi birikimini etkilememektedir. Bazı tümörlerde ilaç direncinin ortaya konması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Sestamibi tutulumuna ait çalışmalar devam etmektedir.

TALYUM-201

Talyum 201 bir potasyum analogudur. Hücre membranını ATP'ye bağımlı sodyum-potasyum pompası ile aktif transportla açar Talyum 201 miyokard perfüzyon görüntüleme ajanı olsada primer tiroid tümörlerinde de tutulmaktadır. Literatürde Talyum 201 sintigrafisinin diferansiye tiroid kanserlerinde sensitivitesine ait birbiri ile çatışan sonuçlar mevcuttur. Brendel (% 45), van Sorge-van Boxtel (% 55), Dadparvar (%60) tarafından düşük olarak ve daha yüksek sensitivitelere ise Lida (%78.5), Hoefnagel (% 94), Lin (% 87.5) ve Carril (%94) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmalarda pozitif sonuçları teyid eden değişik metodlar kullanılmıştır, genellikle pozitif sonuçlar klinik izlem, tiroglobulin ölçümü I-131'le uyum radyolojik korelasyon ve histolojinin kombine kullanılması ile elde edilmiştir. 326 hastanın retrospektif olarak incelenmesinde Talyum 201 sintigrafisi I-131 taraması negatif 39 hastada anormal bulgular göstermiştir. Bu hastaların 26'sı histolojik 5'i ise radyolojik olarak teyid edilmiştir bu çalışmada Tl-201 sensitivitesi %94, spesifitesi %98 olarak gösterilmiştir. Tl-201 sensitivitesi verilen I-131'in dozuna ve lezyonların lokalizasyonuna bağlıdır. Tl-201 sensitivitesi düşük dozla (185 MBq, 5 mCi) yapılan I-131 taramalara eş veya daha üstünken yüksek dozla (3.7-5.5 GBq, 100-150 mCi) yapılan iyot taramalardan belirgin olarak daha düşüktür. I-131'e göre Tl 201 rezüdüel tiroid dokusunu göstermede daha zayıftır ancak lenf nodu metastazlarına göstermede yardımcıdır. Miyamoto ve arkadaşları Tl-201'in yüksek dozda yapılan I-131 taramaları ile kıyaslandığında bile lenf nodu metastazlarını göstermede daha başarılı olduğunu bildirmektedir. Brendel'in çalışmasında çoğu I-131 negatif Tl 201 pozitif hastada lezyonların servikomediastinal yerleşimli olduğunu belirtmiştir. Kemik metastazlarında Tl 201'in sensitivitesine ait birbirine zıt çalışmalar mevcuttur. Brendel I-131 taramalarla kemik metastazlarının 15/16'sını gösterebilirken Tl 201 ile 2/16'sını gösterebilmiştir. Bunun tersine Unal ve arkadaşları I-131 ile kemik metastazlarının 10/15'ini tespit edebilirken Tl 201 ile 15/15'ini gösterebilmişlerdir. Tl 201 özellikle I-131 negatif tiroglobulini yüksek hastalarda faydalıdır. 31 hastayı içeren prospektif bir çalışmada I-131 ve Tl 201 taramaları arasındaki uyum hastalık varlığında % 36 hastalık yokluğunda ise % 82'dir. Tl 201 ve I-131 olguların % 64'ünde uyumsuz olsa da bu olguların

% 69'unu I-131 doğru olarak tanımlamış geri kalan % 31'ini ise tanımlamada TI 201 yardımcı olmuştur. Buna göre iki teknik birlikte kullanıldığında tanı doğruluğu % 100'e çıkmaktadır. Bu sonuçlar I-131 ve TI 201'in birlikte kullanıldığı çalışmalarla da % 98, %93, %100 olarak teyit edilmektedir. Bu çalışmaların çoğu yalnız planar görüntüleri kullanmıştır. SPECT görüntülerini sensitiviteyi göğüs ve boyunda % 25 artırdığı bilinmektedir. Dissemine mikro noduler pulmoner metastazlarda ise kısmen yararlı olabilir. I-131 dışındaki radyofarmasötiklerden ise en çok TI 201 hakkında bilgi mevcuttur. TI 201 I-131 ile kombine edildiğinde yüksek sensitiviteye ulaşır. I-131 taramalara göre en çok nodal metastazları en az da tiroid bakiyesi ve pulmoner metastaz görüntülemeye yardımcıdır.

TC-99M TETRAFOSMİN

Tc99m tetrafosmin lipofilik bir katyondur. Tc99m Sestamibiye göre mitokondride daha az akümüle olur ve tümör dokusundaki tutulumu farklıdır. Tc 99m Sestamibi negatif mitokondriyel potansiyele bağlı olarak tutulurken Tc 99m tetrafosmin tutulumu hücre membranı ve mitokondriyel potansiyele dayanır. Tc99m tetrafosmin Sestamibi ve TI-201'e alternatif olarak üretilmiştir ve tıpkı bu ajanlar gibi viabl tiroid dokusunda tutulur. İki çalışmada Tc99m tetrafosmin sensitivitesi sırasıyla % 85 ve % 88.6 spesifiteler ise % 100 ve % 88.5 olarak bildirilmiştir. 114 hastayı içine alan bir çalışmada I-131 negatif hastaların % 74'ünde, I-131 pozitif hastaların % 100'ünde metastatik lezyon tanımlanmıştır. Uzak metastazlar için sensitivite % 86 olarak bulunmuştur. I-131 ile karşılaştırıldığında Ünal ve arkadaşları sensitivite ve spesifiteyi uzak metastazlar için benzer olarak bulmuşlardır. Bunun tersine Gallowitsch ve arkadaşları Tc99m tetrafosmin sensitivitesinin I-131'den daha yüksek olduğunu (%88.6'ya karşı % 43.2) I-131 spesifitesinin ise hafifce daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tc99m tetrafosminin de malign olmayan dokuyu görüntüleme için sensitivitesi düşüktür. Gallowitsch Tc99m tetrafosminin sensitivitesinin tiroid bakiyesi haricinde tüm anatomik alanlarda I-131'e göre daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Ünal bakiye tiroid dokusu için I-131 sensitivitesini % 100 olarak bildirirken Tc99m tetrafosminin sensitivitesini % 33 olarak bildirmektedir. Tc99m

tetrofosfin sensitivitesi kemik metastazları için diğer alanlardaki sensitivitesine göre daha düşük olsa da I-131'in kemik metastazlarındaki sensitivitesi ile karşılaştırıldığında yine de daha yüksektir. Tl 201 ile karşılaştırıldığında ise uzak metastazlar için aynı sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Tc99m tetrofosminle Tc99m Sestamibinin karşılaştırıldığı küçük olgu sayısına sahip çalışmalarda tetrofosminle yapılan görüntülemelerde tümörün zemin aktiviteye göre daha fazla tutulum oranı gösterdiğini bunun da daha iyi imaj kalitesine neden olduğunu bildirilmektedir. Diğer radyofarmasotiklerde olduğu gibi SPECT görüntüleme akciğer metastazlarının görüntülenmesinde faydalıdır. Tc99m Tetrofosminin diferansiye tiroid kanseri tanı ve takibindeki rolü için daha ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır.

TC-99M FURİFOSMİN

Tc-99m furifosmin miyokardiyal perfüzyon görüntülemelerde kullanılan bir başka lipofilik katyonik ajandır. Tümör hücrelerindeki tutulum mekanizması belirsizdir diferansiye tiroid kanserinin takibinde Tc-99m furifosminle görüntülenmenin kullanılması hakkında sınırlı sayıda çalışma vardır. Sensitivitesinin % 33 olduğu bildirilmektedir. Tc-99m furifosmin de lenf nodu ve pulmoner metastaz görüntülemelerde SPECT kullanımına izin verir.

TC-99M PERTEKNETAT

Tc-99m perteknetat rutin tiroid görüntülemesi için yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Diferansiye tiroid kanserinin görüntülenmesinde birbiri ile çelişen sınırlı sayıda çalışma vardır. Campbell ve Khafagi Tc-99m perteknetat'ın I-131 ile görüntülenen 33 odaktan yalnız 3'ünü gösterebildiğine bunun tersine Khammash ve arkadaşları Tc-99m perteknetat'ın I-131 ile karşılaştırıldığında sensitivitesinin % 87 spesifisitesinin ise % 97 olduğunu bildirmektedirler.

SOMATOSTATİN RESEPTOR SİNTİGRAFİSİ

Somatostatin reseptör sintigrafisi indium-111 (In-111) oktreotid veya indium-111 pentetreotid (DPTA-DPHE-oktreotid) ile yapılmaktadır. Genellikle I-131 taramaları negatif hastalarda kullanılır. Baudin ve arkadaşları I-131

taramaları negatif 16 hastanın 12'sinde (%75) somatostatin reseptör sintigrafisini pozitif bulmuşlardır. Garin ve arkadaşları ise somatostatin reseptör sintigrafisinin I-131 taraması negatif hastalarda sensitivitesini %25 olarak bildirmektedir. Gerçek pozitif lezyonlar komputerize tomografi ile de kolaylıkla tespit edilebilecek büyük lezyonlardır. Başka serilerde In-111 octreotid negatif I-131 taraması olan hastalarda konvansiyonel görüntüleme ile gösterilen 12 lezyondan 6'sını gösterebilmiştir. Somatostatin reseptör sintigrafisi pulmoner ve kemik metastazlarını göstermede zayıf olsa da mediastende konvansiyonel görüntüleme yöntemleri gibi kullanılabilir. Somatostatin reseptör sintigrafisinin diferansiye tiroid kanserinin önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu uygulama ileri evre tiroid kanserinde hangi hastalarda tümör somatostatin reseptörlerinin daha fazla olduğunu belirlemede ve hangi hastaların oktreotidden fayda göreceğini belirlemede faydalı olabilir.

FDG-PET

Tümörlerde glukoz tutulumu 70 seneden beri bilinmektedir. Radyoaktif işaretli glukoz türevi fluoro-18-deoksiglukoz (FDG-18) kardiyak, renal, serebral organlarda ayrıca malign ve inflamatuvar dokularda tutulur. PET'te şimdilik rezolüsyon akciğer görüntülemede 10 mm, akciğer dışı dokularda ise 5 mm'dir. Tiroid kanserinde FDG-18 ve PET görüntüleme 1980'lerin sonunda küçük hasta gruplarında bildirilmiştir. 1996'da Feine ve arkadaşları diferansiye tiroid kanseri olan 41 hastada I-131 ve FDG-18 karşılaştırmıştır. Bilinen hastalığı olan 34 hastada PET % 82 sensitif bulunurken I-131 (100 MBq-6 GBq, 2.7-162 mCi) için sensitivite % 44'tür her iki metod içinde spesifisite % 100 olarak bulunmuştur. Bilinen veya şüpheli hastalığı olan 36 hastada ise PET % 68, I-131 % 43 sensitiftir. Her iki görüntüleme tekniğinin kombinasyonu ile tümör rekürrenslerinin % 95'i tespit edilirken % 5'i yalnızca boyun ultrasonografisi ile tanımlanabilmiştir. Folliküler karsinomaya sahip 6 hastanın 5'inde ise sadece I-131 tarama ile görüntüleme yapılabilmektedir. Chung ve arkadaşları rekürrensten şüphelendikleri tanısal I-131 (74-111 MBq, 2-3 mCi) taramaları negatif 54 tiroid kanseri olgusunda FDG- PET'i karşılaştırmışlardır. 33 olguda hastalık teyid edilmiştir. FDG-PET hastalığı kanıtlanmış 31 olguda pozitif (% 94 sensitivite) ve

hastalığı olmayan 21 olgunun 20'sinde negatif (%95 spesifisite) olarak bulunmuştur. Altınvoerde de serum tiroglobulini hipotiroidken yüksek fakat tanısal I-131 taramaları (400-500 MBq, 11-14 mCi) negatif hastalarda karşılaştırmıştır. Tiroglobulini 20 ng/ml'den yüksek 6 hastada FDG-PET taramaları pozitif olarak değerlendirmiştir. Ancak bu tekniğin minimal yükselmiş tiroglobulin seviyelerinde ne kadar faydalı olacağı bilinmemektedir. Bunun da ötesinde daha az pahalı anatomik görüntülemeler pek çok hastada hastalığı görüntüleyebilir ve FDG-PET kullanılmadan önce düşünülmelidir. Wang ve arkadaşları negatif tanısal I-131 taramaları (185 MBq, 5mCi) olan 37 hastada sensitiviteyi % 70 spesifisiteyi ise % 75 olarak bulmuştur. Grunwald ve arkadaşlarının 222 hastada diferansiye tiroid kanseri rekürrensini saptamak için yaptıkları I-131 tedavi sonrası taramalar ve FDG-PET ve Tc-99m Sestamibinin karşılaştırıldığı bir çalışmada I-131 ve FDG-PET taramaların birbirini tamamlayıcı olduğu ve tekniklerden birinin diğerine üstün olmadığı bildirilmiştir. Bazı tümörlerde artmış TSH'nın FDG tutulumunu artırdığı izlense de pek çok çalışmaya göre fazla değildir. Her hasta için farklı lezyonların FDG ve I-131 tutma oranları birbirinden farklıdır. Feine ve arkadaşları incelemeye aldıkları 184 lezyonun % 70'inde sadece FDG tutulumunu sadece I-131'in % 26 her iki ajanı da tutan lezyonların % 4 olduğunu bildirmişlerdir. I-131 ve FDG tutulumlarının farklı olması bu tümörlerin biyolojilerindeki farklılığa bağlı olabilir. Wang FDG-PET kullanarak yaptığı yüksek risk sınıflandırmasında FDG-PET'in pozitif olduğu hastalarda yaşam süresini % 60, FDG-PET negatif olanlarda ise % 98 olarak bildirmektedir. Bu hastalarda yaşam süresinin kısalığı kantitatif FDG tutulumuna ve FDG pozitif tümör hacmine bağlıdır. Çalışmada FDG-Pet pozitif olan hastalar kısa bir süre sonra ölürken negatif olanlarda bilinen metastazların varlığına rağmen ölüm gözlenmemiştir. Bu sonuç FDG tutulumunun yaşam süresini metastatik tiroid karsinoma için bağımsız olarak tayin ettirebileceğini düşündürmektedir. FDG-PET tedaviye cevabı erken dönemde belirlemek için bir metotta olabileceğine düşündüren çalışmalar da vardır.

Floro-18-deoksiglukoz PET anatomik lokalizasyonu diğer çalışmalarla belirlenemeyen persistan tiroid kanseri veya rekürrense olan hastalarda oldukça yeni ve umut vericidir. Ancak halen yaygın değildir ve mevcut görüntüleme

tekniklerinin en pahalısıdır. FDG-PET'e erişim ve maliyet umut kırıcıdır. Tc-99m Sestamibi ise kabul edilebilir bir alternatif olarak görülmektedir.

İzotop	Sensitivite(%)	Spesifisite(%)
Iyot		
Düşük doz I-131(<370 MBq,10 mci)	40-80	90-100
Yüksek doz I-131(>1.1 MBq,30 mCi)	50-90	80-100
I-123	75-95	-
Tl-201	45-60	80-95
Tc-99m Sestamibi	60-90	90-100
Tc99m tetrafosmin	85-90	90-100
In-111 oktreotid	25-75	-
FDG-18-PET		
Tüm olgular için	70-100	75-95
I-131 negatif olgularda	75-85	75-90

Tablo 5. Diferansiye tiroid karsinoması araştırmasında kullanılan izotoplar için daha önceki çalışmalarda bildirilmiş sensitivite ve spesifisite değerleri.

TİROGLOBULİN

Tiroglobulin (Tg), tiroid patofizyolojisinde merkezi rol oynayan bir makromoleküldür. Tg'nin doku spesifik olması DTK'de bir marker olarak olarak kullanılması sağlar. Serum Tg ölçümleri 30 yıldan beri uygulandığı halde de metodolojik problemler bu testin klinik değerini sınırlandırmaktadır. Bu problemler sınırlı test sensitivitesi, standardizasyon yokluğu ve Tiroglobuline karşı gelişen oto antikor interferansıdır. Tg 660 kDa'lık homodimerik bir glikoprotein molekülüdür ve sadece tiroid folliküler hücrelerden sentez edilmek üzere 8.kromozoma kodlanmıştır. Tg mRNA transkripsiyonunu TSH, insulin ve IGF-1 stimüle ederken, EGF, interferon- γ , TNF- α ve retinoik asit inhibe eder. Olgun Tg dimerizasyon katlanma, glikozilasyon ve modifikasyona uğrar. Tiroid dokusunda ve serumdaki Tg heterojendir. Post-translasyon basamakları Tg'nin konformasyonunu ve antijenitesini etkiler. Tg'nin konformasyonel farklılıkları karbonhidrat veya iyot kompozisyonunun değişimi epitopları maskeler ve sonuç olarak immüno aktivitesinde antikora bağlı farklılıklara neden olur. Bu durum

Tiroid kanserinde salgılanan konformasyonel olarak anormal Tg moleküllerinin rutin Tg ölçümlerinde gözden kaçmasına neden olabilir.

Tg'in dolaşıma salgılanması ve klirensine ait mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Foliküller lümende Tg mikropinostozla hücre içine alınır ve lizozomlarda proteolizise uğrar ve %90'ı T4 ile T3'e ayrıştırılır. Ayrıştırılamayan Tg tirolenfatik sistem yoluyla dolaşıma verilir. Bu durum çok anlaşılamamış olmakla beraber inkomplet lizozomal hidrolize veya lümende depolanmaya uğramayan kısa-loop sekresyonuna bağlı olabilir. Bahsi geçen ikinci durum tiroid kanserlerinde daha az iyodinize dolaşımsal ve glandüler tiroglobulinin salgılanmasındaki majör yolak olabilir. Düşük serum Tg konsantrasyonu tiroid agenezi total veya totale yakın tiroidektomi, radyoaktif iyotla ablasyon veya TSH supresyonu dışında nadir rastlanılan bir durumdur. Diğer tiroid hastalıklarında Tg konsantrasyonu normal veya yüksektir. Tg yüksekliği otonom tiroid fonksiyonu, tiroid hasarı, tiroid reseptörlerinin aktivasyonu yada metastatik diferansiye tiroid kanserinden salınımla olur.

Normal durumda serum Tg konsantrasyonu metabolizma ve salgılama arasındaki dengeye bağlıdır. Tg'nin klirensi tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte molekülün sialik asit içeriği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hepatositler ekstratiroidal Tg metabolizmasında ana rolü oynar. Tg B-lenfositleri ve diğer hücrelere bağlansa da bu durumun metabolik önemi anlaşılamamıştır. Normal kimselerde Tg salınım ve plazma yarı ömrü sırasıyla 100 mg/60 kg/gün ve $29.6 \pm 2.8 (\pm SD)$ saattir. Tiroidektomi sonrasına Graves ve tiroid kanseri hastalarında yarı ömür daha kısayken nodüler guatr olgularında daha yüksektir. Tg yarı ömründeki farklılıklar 2.3 saatle 6 gün arasında değişimi Tg molekülünün farklı büyüklük ve sialik asit içeriğinin değişiminin sonucu olabilir. Ek olarak Tg klirensinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılan ekzojen verilen Tg'nin immüno reaktivitesinin farklı olması da klirensi etkileyebilir.

Normal populasyondaki Tg seviyelerinin sirkadiyen varyasyonları üzerinde yapılmış çalışma yoktur. Ölçüm yapılan günler arasında değişiklik olsada bunlar nadiren normal sınırların üstüne çıkar. Tg seviyelerinde yaşa bağımlı değişiklikler gözlenmezken kadınlarda daha yüksek değerler ölçülmektedir. Kord kanındaki Tg seviyeleri annesindekinden daha yüksekken,

hamilelikteki Tg seviyeleride hamile olmayanlardan daha yüksektir. Endemik guatr alanlarında normal kontrollere göre daha yüksek Tg seviyeleri saptansa da iyot alımının yüksek olduğu sprogadik guatrda Tg değeri yüksek. Her iki durumda Tg' in artmış değeri guatr gelişimi ile ilişkilidir.

Serum tiroglobulin antikorlarının mevcut olduğu hastalarda Tg ölçümü hala teknik olarak zordur. İzotopik ve nonizotopik monoklonal antikor kullanılan immünometrik assay metotlarının yerini çift antikorlu radioimmünoassay (RIA) metotları almaktadır. Metotlar arası değışkenlik % 65 lere varmaktadır. Anti Tg interferansı tüm Tg ölçüm metotlarını farklı derecede etkileyerek Tg konsantrasyonunun olduğundan yüksek veya düşük tahmin edilmesine neden olmaktadır. RIA metotlarıyla interferans antikora bağı ve serbest Tg'yi ayırma yöntemine, kullanılan serumun hacmine, serum Tg antikorlarının konsantrasyonuna ve afinitesine bağıdır. İmmünometrik assaylerde interferansın karakteristiğı Tg antikorlarıyla kompleks yapmış Tg'nin çift taraflı reaksiyonla bloke olması nedeniyle Tg'nin olduğundan daha düşük ölçülmesidir.

Tiroglobulin çoğı diferansiye tiroid kanseri ve bazı anaplastik tiroid kanserlerinde mevcuttur. Tg için dokunun immünohistokimyasal boyanması tiroid kanserinin metastazlarının, tiroid kaynaklı boyun kitlelerinin tanımlanmasında yararlı bir histolojik araştırma yöntemidir. Tiroid tümör dokusunun Tg içeriğı tiroid kanserli hastaların bir çoğunda birbiri ile uyumlu değildir. Operasyon öncesi serum Tg düzeyinin diagnostik veya prognostik değeri sınırlıdır. Operasyondan ve radyoaktif iyot tedavisinden sonra Tg değeri 24. saatte başlayarak, 5 hafta süreyle yüksek kalır. Benign veya malign tiroid hastalıklı olgularda konsantrasyon artabilir. Ancak normal serum Tg değeri de nodüler guatrli hastalarda karsinoma ihtimalini ekarte ettirmez. Papiller karsinomada genellikle serum Tg düzeyleri folliküler karsinomadan yüksektir. Bu muhtemelen folliküler karsinomaların iki tümör arasındaki intrinsik farklılıklara bağı olarak, tanı anında daha ileri evrede olmasıyla ilgilidir. Diferansiye tiroid kanseri tanısı almış hastalarda operasyon öncesi Tg konsantrasyonları tümör kitlesi ile doğru orantılıdır. Operasyon öncesi Tg seviyeleri düşük ancak büyük kitlesi olan hastalarda tümör dediferansiasyonu ve serum Tg seviyeleri ile tümör kitlesi arasında zayıf korelasyon düşünölmelidir.

Operasyon öncesi ve sonrası serum Tg düzeyleri arasındaki fark cerrahinin tam olup olmadığını da gösterir. Post operatif veya ablasyon sonrası normal tiroid dokusu kalmamış hastalarda persistan veya rekürren tiroid kanseri olup olmadığının araştırılmasında faydalıdır. Bu nedenle hem serum Tg ölçümleri hem de radyoaktif iyot görüntüleme evreleme ve uzun dönem monitörizasyon için kullanılır.

Serum Tiroglobulin ölçümleri radyoaktif iyot görüntüleme için duyulan ihtiyacı azaltmış ve radyoaktif iyot taramaların sensitivitesini artırmıştır.

Bazal ve stimüle edilmiş TSH düzeylerindeki serum Tg konsantrasyonları tiroid dokusunun yokluğunu göstermede ve tiroid kanseri dokusunun TSH'ya sensitivitesini gözlemlenmede yararlıdır. Persistan ve rekürren tiroid kanserinde serum Tg ölçümleri ve radyoaktif iyot taramaların karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda değenledirmenin TSH düzeyi, görüntüleme tekniği ve Tg ölçüm yöntemlerinden etkilendiğini göstermektedir. Serum Tg değerleri 5-30 ng/ml olan hastalar ilk tedavi sonrası tiroid kanseri olan ve olmayanlar olarak sınıflandırılmıştır. Atireotik (bakiye tiroid dokusu olmayan) hastada serum Tg düzeyi TSH stimülasyonu sırasında bile ölçülemez seviyede olmalıdır. Yüksek serum Tg cut-off değerleri ile yanlış negatif serum Tg değerleri artmaktadır. Bu nedenle geç rekürrens olan hastalar, hastalıktan kurtulmuş sayılabilir. Ölçülebilir serum Tg düzeyleri olan, I-131 taramaları negatif hastalar tiroid kanserinin takibinde en yaygın uyumsuzluktur. Bu sonuçlar Tg değerinin yanlış pozitif olmasından çok I-131 taramanın yanlış negatif olmasının bir sonucudur. Ölçülemez serum Tg düzeyi ile pozitif radyoaktif iyot taramanın birlikte olması nadirdir. Bu uyumsuzluk serum Tg değerini ölçme yönteminin insensitivitesine, yüksek cut-off değerini ve Tg antikorunun serum Tg ile interferansına bağlı olabilir. Yanlış negatif serum Tg değeri tümörün kullanılan Tg ölçüm yöntemi ile tespit edilemez, konformasyonel olarak anormal Tg salgılamasına da bağlı olabilir.

ANTİTİROGLOBULİN

Tiroid bezinin antijenik bileşenlerine karşı antikorların kendiliğinden gelişimi otoimmün tiroid hastalarının iyi ortaya konulmuş bir özelliğidir. Bu fenomen ilk kez 1956 yılında Roitte ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik otoimmün tiroiditi olan hastalarda anti Tg antikorlarının bulunmasıyla ortaya atılmıştır. Antikorlar genel olarak antijenleri 15-22 aminoasit rezidüsünden oluşan epitoplarından tanır. Bir protein molekülün çok sayıda epitopu ve epitop spesifik antikorları olabilir. Eğer antijen bir enzimse antikoru katalitik bölgeyi içeren bir epitopa bağlanması enzimin biyolojik aktivitesini engelleyecektir. Oto antikorlar genellikle poliklonaldır ve B-hücresi kaynaklıdır. Sadece tek klon kaynaklı antikorların özgün bağlanma karakteristikleri olabilir ve moleküler genetik orijin tanımlanabilir. Antikorların değişken bölgeleri antijen spesifikliğini, etkinliğini ise sabit bölgeleri belirler. Oto immün tiroid hastalığındaki antikorların da bulunduğu IgG sınıfı antikorlar özgün bir alt sınıf olup kompleman fikse edip antikor bağımlı hücre aracılı reaksiyonlara neden olabilir. IgG'nin ekstra vasküler alanları serbestçe geçebildiği ve plasentaya transport edilebilen ancak epitelyal bariyerleri geçemeyen immünglobulin sınıfı olduğu bilinmektedir.

İlk kez anti Tg antikorları hemagglütinasyon tekniği ile tespit edilmiş bunu ELISA ve RIA takip etmiştir. Bu antikorlar diferansiye tiroid kanserinde Tg ölçümünün değerini sınırlandıran interferansa neden olabilirler. Bu nedenle serum Tg ölçülmeden önce varlıkları bilinmelidir.

Anti Tg antikorları IgG sınıfı antikorlar olup kompleman şelalesinin zayıf aktivatörleridir. Kompleman fiksasyonu yapamamaları ait oldukları alt sınıfa bağlanamaz (IgG4 yüksek reprezentasyonu, IgG3 düşük reprezentasyonu) bu farklılık büyük Tg molekülündeki epitopların düşük dansitesine bağlı olabilir. Tg ile immünize edilmiş hayvanlardaki anti-Tg antikorlarından farklı olarak spontan oluşmuş anti Tg antikorları intakt Tg moleküllerinin sınırlı sayıda epitoplarını tanımaktadır. Tanımlanmış epitoplar ve anti Tg antikorları tarafından tanınan epitopların kalitatif farklılıkları hasta gruplarına göre değişir. Hibridoma tekniği ile elde edilmiş beş insan monoklonal Tg antikoru daha sınırlı epitop reaktivitesi mevcuttur. Bu beş antikordan ikisi bir epitopa (tip 1) diğer üçü farklı

epitopa (tip 2) bağlanır. Tip 1 ve Tip 2 mAb karışımları otoimmün tiroit hastaları ve normal kişilerden elde edilen serum Tg'in Anti Tg antikoruna bağlamasını engellemektedir. Tip 2 antiTg antikorları otoimmün tiroit hastalarında Tip 1 ise normal kimselerde baskındır. Çoğu laboratuvarlar halen çok düşük miktarda antiTg antikorlarının serum Tg düzeylerini etkileyebileceğini bildiren çalışmalara rağmen Anti Tg antikor ölçümünü, düşük titrelerdeki antikor tespit edemeyecek insensitiv hemaglutinasyon yöntemiyle yapmaktadır. Tg ölçümlerinden önce sensitif Anti-Tg antikor immünoassay metodları önerilmektedir. Bir çalışmada otoimmün tiroit hastalarında bütün olgularda antiTg yüksekliği saptanırken sağlıklı öğrencilerin % 1'inde anti Tg pozitifliği saptanmıştır. immünoassay metodları kullanılarak normal kimselerin %4-7'sinde, tiroit kanserli olguların %20-45'inde otoimmün tiroit hastalıklı olguların %50-97'sinde anti-Tg antikorları pozitifdir. Tiroit otoimmünitesi kadınlarda daha sık görülür. 18-24 yaşlar arasında antikor prevalansı % 10 iken 55-65 yaş arasında %30'a çıkar. Anti Tg antikorlarının düzeyinin yüksekliği ile antiTg-Tg interferansı korele olmadığından, hangi serum örneklerindeki Anti-Tg antikorlarının serum Tg ölçümlerini etkileyeceği bilinmemektedir. Anti-Tg antikor interferansını otoantikor formasyonunda yer almayan epitoplara karşı üretilen monoklonal antikorlarla yok etme çalışmaları, muhtemelen in vitro yaklaşımlar değersiz olduğundan ya da tiroit kanserinde ,otoimmün tiroit hastalığına göre AntiTg antikorunda birden fazla epitop olduğundan interferans probleminin üstesinden gelinebilmiştir. Bu nedenle Anti-Tg antikor pozitif olan hastalarda Tg değerleri dikkatle yorumlanmalıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2000-Mart 2002 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Kliniğimizde diferansiye tiroid kanseri nedeniyle takip ve tedavi edilmekte olan 115 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 44 (16-77 y) olup, 89 kadın, 26 erkekti. Hastaların hemen hepsi total tiroidektomi sonrası ablasyon, tedavi yahut rutin taramaları için kliniğimize başvurmuş olup 91 papiller, 22 folliküler, 2'si mixt folliküler-papiller patolojiye sahipti. Tüm olguların patolojik tanıları belli olduğundan çalışmaya iyot uptake oranları papiller ve folliküler kanserden belirgin olarak farklı olanlar, Hurthle cell, tall cell varyant veya anaplastik karsinomlar gibi, dahil edilmedi. Tüm hastalardan tarama veya tedavi öncesi ST3, ST4, TSH, Tiroglobulin, Antitiroglobulin için kan örnekleri alındı, boyun ultrasonografisi yapıldı, hastalar randomize olarak seçilmişti ve hastaların tetkikler öncesinde klinik durumuyla ilgili bilgi alınmadı. Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisi ve ardından I-131 tarama yapıldı. Tüm hastalardan Boyun ve Toraks tomografisi istendi.

Tiroglobulin Ölçümü

Hastalarda tiroglobulin ölçümü Tg-S IRMA CT kiti kullanılarak (RADIM S.p.A, IRMA, İtalya) İRMA yöntemiyle kliniğimiz anabilim dalı RIA laboratuvarında yapıldı. Bu kitle solid fazda 3 değişik epitopu tanıyabilecek monoklonal antikorlar ve I-125 ile işaretlenmiş dördüncü yıkanabilir antikor mevcuttu. İnkübasyon sonrasında tüm bağlanmamış materyal yıkanarak veya aspire edilerek uzaklaştırıldı. Tüplerdeki radyoaktivite gamma sayacında sayılarak örnekteki analit konsantrasyonu oranı bulundu bu kitle dört monoklonal antikorun bulunması nedeniyle daha yüksek sensitivite ve anti-Tg antikoruna ile daha az interferans söz konusuydu.

Antitiroglobulin Ölçümü

Kliniğimizde son bir senedir antitiroglobulin ölçümü yapıldığından daha önceki antitiroglobulin incelemeleri değişik laboratuvarlarda yapılmıştır. Bu

nedenle 20 U/ml'nin altında olan antitiroglobulin değerleri negatif olarak kabul edilmiştir. 20 U/ml ve üzerindeki serum anti-tiroglobulin değerleri pozitif kabul edilmiştir. Bu nedenle sayısal değerlendirme yapılamamıştır. Ancak tüm antitiroglobulin ölçümleri RIA ile yapılmıştır. Kliniğimizde ise antitiroglobulin ölçümü kompetitif radyoimmunoassay esas alınarak yapılmaktadır. Bu metodda inkubasyon sırasında solid fazdaki monokonal anti-Tg antikoru örnek/standart anti-Tg antikolarıyla I-125 ile işaretlenmiş Tg'nin spesifik bölgeleri için yarışmaktadır. Aspirasyon ve yıkamadan sonra gamma sayacında tüplerdeki radyoaktivite ölçülür. Burda bağlanma derecesi örnekteki anti-Tg antikoru konsantrasyonu ile tersine orantılıdır.

Boyun Ultrasonografisi

Tüm hastalara sestamibi ile tüm vücut tarama öncesi boyun ultrasonografisi yapıldı. Tetkik sırasında kliniğimizde aynı amaçla kullanılmakta olan (General Electric, RT-X200), 7.5MHz, lineer proba tiroid loju, supraklavikular, infraklavikular, submental ve submandibular, paraaürüküler, occipital bölgeler, bakiye doku, lokal nüks ve lenfadenopati açısından dikkatle incelendi.

Tc-99m Sestamibi ile tüm vücut görüntüleme

Tetkik sırasında tek başlı gamma kamera ile kamera kullanıldı. Paralel delikli düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatör kullanıldı. Gamma kamera Tc99m'in enerji piki olan 140 KeV fotopike ayarlandıktan sonra %20 pencere açıklığı sağlandı.

Ticari olarak elde edilen hazır olan Cardio spect kiti ile maximum 2-3 ml'de 10 GBq Tc99m perteknetat ile aseptik olacak biçimde hazırlandı. İşaretlenmiş kit 6 saatten önce kullanıldı. Kağıt kromotografi ile hazırlanan radyofarmasötüğün bağlanma yüzdesi ölçülerek % 92±2 olmasına dikkat edildi. Hastalar antekubital venden 15-20 mCi iv enjeksiyondan 15 dakika sonra tarama için sırtüstü yatar pozisyonda kameraya yatırıldı. Her hastadan 1 000 000 sayımlı 256 matrikste erken boyun spotları ve 10da/m'lik anterior ve posterior taramalar yapıldı. Hastalarda tüm vücut tarama bittikten sonra,

taramalarda şüpheli görülen bölgelerden yüksek sayımlı spot görüntüler ve boyundan yine 256 matrikste yüksek sayımlı spot görüntüler alındı.

I-131 tarama

Kliniğimize takip ve tedavi amacıyla başvuran hastalara tetkik veya tedavi tarihinden önce tiroid supresyonuna TSH yükseltmesini sağlamak amacıyla hastalara 4 hafta öncesinden aldıkları tiroid hormonuna ara vermeleri, ayrıca iyot açlığı oluşturabilmek amacıyla 15 gün-1 ay öncesinden düşük iyotlu diyet uygulamaları önerildi.

Hastaların Tc-99m Sestamibi ile tüm vücut taramaları bittikten sonra hastalara tedavi (>100 mCi yahut tarama dozunda 5 mCi (185 MBq) I-131 dozu oral olarak verildi. Hastalar 24. saat ve 96 saatte tek başlıklı gamma kamerada (General electric) ve yüksek enerjili kolimatörde, enerji piki 364 KeV ve pencere açıklığı %20 olacak şekilde tüm vücut görüntüler ve Pinhole kolimatörle boyun spotları ve şüpheli bölgelerden spot görüntüler alındı.

Boyun ve Toraks Tomografisi

Tüm hastalara I-131 taramalar sonrasında konu hakkında deneyimi olan uzman radyologlar tarafından intravenöz kontrast madde verildikten sonra boyun ve toraks tomografileri çekilerek, bakiye doku, lokal rekürrens, patolojik boyutta lenf nodu ve pulmoner metastazlar açısından değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Hastalarda istatistiksel değerlendirmede sensitivite ve spesivite hesaplanması için standart olarak patolojik değerlendirme ve klinik takipler alındı. Uygulanan tanı yöntemleri arasındaki uyum için *appa* testi ve tiroglobulin cut off değerleri ve anlamı için ROC eğrisi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya patolojik tanıları, papiller, folliküler ve papillofolliküler tipte tiroid kanseri tanısı almış 115 hasta (89 kadın, 26 erkek) alındı.

Hastaların patolojik tanıları, yaş ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların I-131 taramaları ile birlikte Tc99m-Sestamibi ile yapılan tüm vücut taramalar, Tc99m-sestamibi ile birlikte boyun ultrasonografisi değerlendirmeleri, tiroglobulin ve tiroglobulin ile birlikte antitiroglobulin değerleri için sensitivite ve spesifisite standarda göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

Hastaların cerrahi ve morfolojik görüntüleme yöntemleri ile belirlenen tutulum yerleri ve I-131 tarama ve Tc99m Sestamibi ile gösterilebilen tutulum yerleri Tablo 2' de gösterilmiştir.

Tüm olgular ele alındığında I-131 taramalar için hesaplanan sensitivite ve spesifisite sırasıyla %74,7, %89,7 iken bu değerler Tc99m-Sestamibi için %77,3, %94,7 idi. Sestamibi ve boyun ultrasonografisi birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivite %85,5, spesifisite ise %89,7 olmaktadır. Bu sensitivite ve spesifisite Tablo 4'de gösterilmiştir. Bu incelemelerin birbiri ile uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tablo 5'te uyumluluğu gösteren kappa değerleri verilmiştir ($p < 0.001$).

Tiroglobulin incelenmesinde sensitivite ve spesifisite değerleri (cut-off ≥ 5 ng/ml olduğunda) sırasıyla %84,2, %71,8 bulundu. Tiroglobulin ve Antitiroglobulin birlikte değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifite %96,1, %69,5 olmaktadır. Bu durumda Anti-tiroglobulinin tiroglobulin değerlerinin yorumlanmasında kullanılmasının spesifiteyi azaltırken sensitiviteyi arttırdığı gözlemlenmektedir. Tiroglobulin değerleri için hazırlanan ROC eğrisinde ise ROC eğrisi altında kalan alan 0.868 olarak bulunmuştur. ROC eğrisinde ROC eğrisi altında kalan alan 1'e yaklaştıkça incelemenin değeri artmaktadır. ROC analizi ile cut off değeri $>2,5$ ng/ml'ye indirildiğinde ise spesifisitenin artmakta olduğu gözlenmektedir (Tablo).

Hastaların tanısız (5 mCi) ve tedavi sonrası (≥ 100 mCi) 6. gün I-131 taramaları için sensitivite değerleri ele alındığında ise tanı dozu ile yapılan I-131 taramalar için sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %69,1, %89,7 iken

tedavi dozunda sensitivite %90 olmaktadır. Tanı dozunda yapılan I-131 taramalar değerlendirmeye alındığında sestamibi için sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %72,7, %94,7 iken; tedaviye gelen hastalarda yapılan sestamibi taramalarda ise sensitivite değeri %90 olarak bulundu. Yine rutin kontrol amaçlı I-131 tarama yapılan hastalarda tiroglobulin için sensitivite %80,4 iken spesifisite %74,8 tedavi hastalarında ise sensitivite %95 olmaktadır. Tiroglobulin değeri 2.5 ng/ml'ye azaltıldığında ise sensitivite ve spesifisite rutin kontrol amaçlı tarama hastalarında sırasıyla %83,9, %71,8 iken tedavi hastalarında tiroglobulin için sensitivite %95 olmaktadır. Tiroglobulin ve antitiroglobulin birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivite ve spesifisite sırasıyla %94,6, %60,5 iken tedavi hastalarında tiroglobulin ve antitiroglobulin için sensitivite %100 olmaktadır.

Tüm olgular patolojik tanılarına göre ayırıldığında papiller kanser için I-131 sensitivite ve spesifisitesi %74,7, %90,3 iken; Tc99m Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisi için bu değerler sırasıyla %75 ve %96,7 olarak saptandı. Tc99m Sestamibi ve boyun ultrasonografisi birlikte yorumlandığında ise sensitivite ve spesifisite sırasıyla %83,3, %90,3 olmaktadır. Papiller kanser için tiroglobulin sensitivitesi ve spesifitesi %80, %74,2 iken tiroglobulin cut-off değeri 2,5 ng/ml olarak belirlendiğinde %83,3, %74,2 olmaktadır. Tiroglobulin ve antitiroglobulin birlikte yorumlandığında ise sensitivite ve spesifisite %95, %60 olmaktadır.

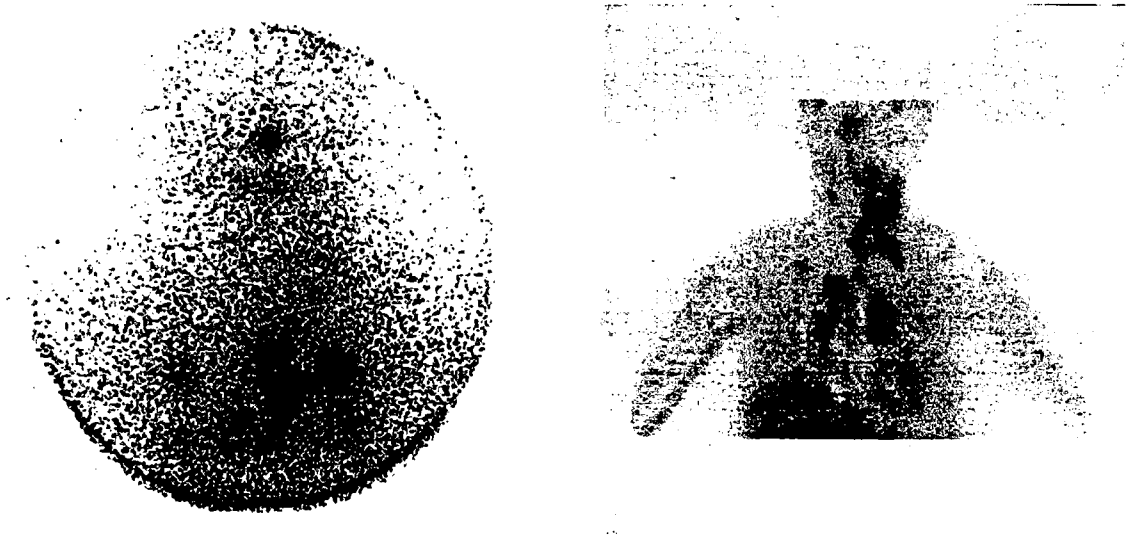
Foliküler kanser için ise I-131 sensitivite ve spesifisitesi %76,9, %87,5 iken; Tc99m Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisi için bu değerler sırasıyla %84,6 ve %87,5 idi. Tc 99m Sestamibi ve boyun ultrasonografisi birlikte yorumlandığında ise sensitivite ve spesifisite sırasıyla %92,9, %87,5 olmaktadır. Foliküler kanser için tiroglobulin sensitivitesi ve spesifitesi %100, %62,5 iken tiroglobulin cut-off değeri 2,5 ng/ml olarak belirlendiğinde %100, %62,5 olmaktadır. Tiroglobulin ve antitiroglobulin birlikte yorumlandığında ise sensitivite ve spesifisite %100, %62,5 şeklinde saptanmış ve bu incelemeler arasında fark gösterilememiştir. Mikst papiller foliküler patolojiye sahip iki hasta için ise hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmadı.



Resim 4. 5 mCi I-131 ile yapılan I-131 tarama sonrasında tiroid lojunda bakiye doku Tc99m sestamibi boyun spotunda da izlenmektedir.



Resim 5. I-131 300 mCi I-131 tedavisi sonrası lomber bölgede posterior görüntüde izlenen metastatik doku Tc99m sestamibi ile yapılan sintigrafide aynı bölgede dört odak daha göstermektedir.



Resim 6. 300 mCi I-131 tedavi sonrası I-131 ve Tc99m sestamibi ile toraks spot görüntüleri



Resim 7. 5 mCi ile I-131 taraması ve Tc99m sestamibi ile boyun ve superior toraksı içine alan spot görüntüleri

TABLOLAR

Tablo 6. Hastaların yaş, cinsiyet ve patolojiye göre dağılımları.

Yaş	Cinsiyet	Patoloji			Toplam
		Papiller	Foliküler	Mikst	
> 45y	Kadın	28	12	-	40
	Erkek	13	1	-	14
>45 y toplam		41	13	-	54
<45 y	Kadın	39	9	2	50
	Erkek	11	0	-	11
<45 y toplam		50	9	2	61

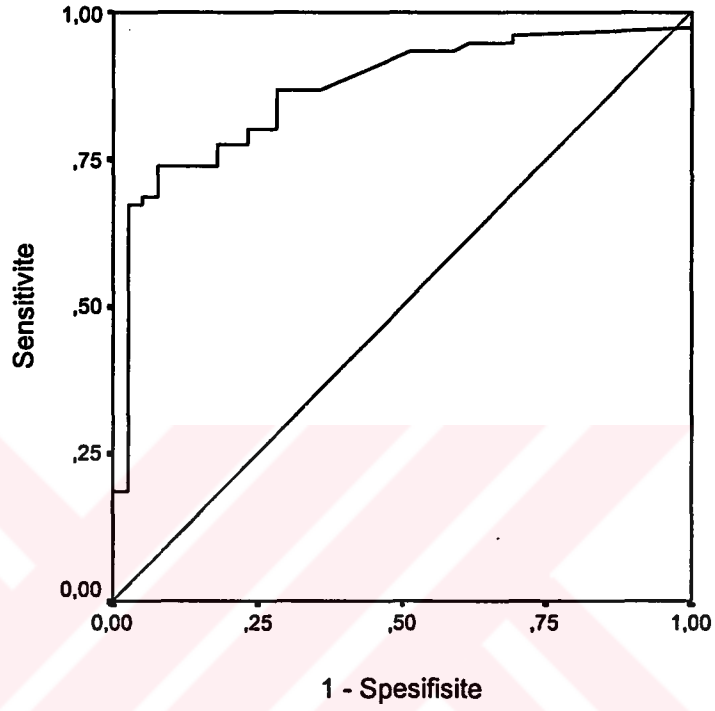
Tablo 7. Lezyonların tutulum yerlerine göre dağılımları

	Tc99-m Sestamibi	I-131
Tiroid	43	40
Lenf nodu	26	21
Mediastinal tutulum	9	9
Akciğer tutulumu	9	6
Kemik tutulumu	5	5
Normal	52	55

Tablo 8. Tiroid kanseri tanısında kullandığımız testlerin sensitivite ve spesifisiteeleri.

Hasta sayısı:115	Sensitivite %	Spesifisite %	Yanlış negatif %	Yanlış pozitif %
Sestamibi. Sint	77.3	94.7	22.7	5.3
I-131 sint.	74.7	89.7	25.3	11.3
Tiroglobulin	84.2	71.8	15.8	28.2
Tg+Anti-Tg	96.1	60.5	39.5	3.9
Sestamibi+Boyun USG	85.5	89.7	14.5	10.3

Tablo 9. Tiroglobulin değerleri için ROC eğrisi. (ROC eğrisi kullanılan testin güvenilirliğini belirtmektedir. Testin güvenilirliği, ROC eğrisi altında kalan alan 1,00'a yaklaşık artar. Bu grafikte eğri altında kalan alan "Area under ROC curve" * 0.868'dir)



Tablo 10. Uygulanan görüntüleme yöntemleri arasındaki uyum. (Olgulara uygulanan testlerin birbiri ile uyumlu olduğu izlenmektedir; $p < 0.001$).

Hasta sayısı :115	Kappa değeri	P değeri
Sestamibi & I-131	0.68	$P < 0.001$
Sestamibi-Boyun USG & I-131	0.646	$P < 0.001$
Sestamibi-Boyun USG & tiroglobulin	0.593	$P < 0.001$

Tablo 11. Hasta serumlarında tiroglobulin için belirlenen cut-off değeri ve ROC eğrisi ile bulunan cut-off değeri için sensitivite ve spesifisite (Tüm olgular için)

Tiroglobulin için cut-off Değeri	Sensitivite	Spesifisite
5 ng/ml	%84.2	%71.8
2.5 ng/ml*	%86.8	%71.8

*Tiroglobulin 2.5 ng/ml cut off değeri ROC eğrisi ile tespit edilmiştir Tabloda cut-off değeri 2.5 ng/ml ye indiğinde sensitivitenin arttığı spesifisitenin ise değişmediği gözlenmektedir.

Tablo 12. Tanı dozunda (5 mCi –185 MBq) ve tedavi sonrası yapılan (>100 mCi -3,7 GBq) tüm vücut taramalarla, Tc99m-sestamibi,boyun ultrasonografisi ve Tc-99m-sestamibi,tiroglobulin ve tiroglobulin-antitiroglobulin için sensitivite değerleri

n=115	Tanısal tarama (5 mCi) n=95		Tedavi sonu tarama (100 mCi) n=20	
	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	Sensitivite (%)	Spesifisite *
I-131	69,1	89,7	90	-
Tc99m-MIBI	72,7	94,7	90	-
Boyun USG veTc99m MIBI	82,1	89,7	95	-
Tiroglobulin(5ng /ml)	80,4	71,8	95	-
Tiroglobulin (2.5 ng/ml)**	83,9	71,8	95	-
Tiroglobulin ve Anti-tiroglobulin	94,6	60,5	100	-

*Tedavi verilen olguların hepsi hasta olduğundan spesifisite hesaplanamamıştır.

**Tiroglobulin için 2.5 ng/ml değeri ROC eğrisi ile hesaplanmıştır. Tiroglobulin cut-off değeri 2.5 ng/ml 'ye indirildiğinde spesifisite değişmemekte,sensitivite artmaktadır

Tablo 13. Patolojik tanılara göre sensitivite ve spesifisite

n=113 *	PAPİLLER KANSER		FOLLİKÜLER KANSER	
	Sensitivite	Spesifisite	Sensitivite	Spesifisite
I-131	76,7	90,3	76,9	87,5
Tc99m –Sestamibi	75	96,7	84,6	87,5
Boyun USG veTc99m –Sestamibi	83,3	90,3	92,9	87,5
Tiroglobulin 5 ng/ml	80	74,2	100	62,5
Tiroglobulin 2.5 ng/ml	83,3	74,2	100	62,5
Tiroglobulin-Antitiroglobulin	95	60	100	62,5

Tablo 14. Kullanılan inceleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifisitelerinin istatistiksel farkı

	Sensitivite	Spesifisite
MIBI x I-131	p=0.702 p>0.05	p=0.675 p>0.05
MIBI-BUS x I-131	p=0.094 p>0.05	p=1 p>0.05
MIBI x HTG (5)	p=0.283 p>0.05	p=0.07 p<0.01
I-131 x HTG (5)	p=0.147 p<0.05	p=0.044 p<0.05

Tablo 15. Tc99m sestamibi ve Boyun USG'nin, Tc99m sestamibinin I-131 ve HTG değerleri ile karşılaştırılması

	- / -	- / +	+ / -	+ / +
BUS-MIBI * I-131	%87	%13	%20.6	%79.4
MIBI * I-131	%83	%17	%15	%85
BUS MIBI *HTG	%69.6	%30.4	%11.6	%88.4
BUS MIBI *HTG (2)	%67.4	%32.6	%10.1	%89.9

ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN DÖKÜMÜ

Hasta No	Sestamibi	I-131 wb	Boyun USG	BT	Htg	Anti Tg	Tanı
1	Tiroid loju	Tiroid loju	Bakiye doku	Bakiye Doku	50.16	Negatif	P
2	Lenf nodu + hilus	Tiroid loju / Hilus	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu / Hilus tutulum	109.37	Negatif	F
3	Tiroid loju	Tiroid loju	Bakiye doku	Bakiye doku	0.32	Negatif	P
4	Normal	Normal	Normal	Normal	8.23	Negatif	P
5	Boyun	Boyun	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	121	Pozitif	F
6	Hilus / Lenf nodu	Hilus / Boyun/ Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu / Hilus	111.5	Negatif	F
7	Tiroid	Tiroid / Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	10.48	Pozitif	P
8	Tiroid	Tiroid	Bakiye doku	Normal	4.01	Negatif	P
9	Tiroid	Tiroid / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	16.61	Pozitif	P
10	Normal	Normal	Normal	Normal	0.83	Pozitif	P
11	Tiroid	Tiroid	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	19.79	Negatif	P
12	Mediasten	Mediasten / Akciğer	Bakiye doku / LAP	Bakiye doku / LAP Mediasten / Akciğer	> 600	Negatif	P
13	Normal	Normal	Normal	Normal	12.15	Pozitif	P
14	Tiroid / Mediasten	Tiroid	Bakiye doku	Bakiye doku	51.98	Negatif	P
15	Tiroid	Tiroid	Bakiye doku	Bakiye doku	7.09	Negatif	P
16	Kemik	Kemik	Negatif	Kemik	>100	Negatif	F
17	Tiroid	Bakiye doku / LAP	LAP / Bakiye doku	LAP / Bakiye doku	36.59	Negatif	P
18	Akciğer / Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid / Bakiye doku	5.29	Negatif	P
19	Akciğer	Normal	Bakiye doku	Normal	6.9	Negatif	P
20	Normal	Bakiye doku	Postop	Bakiye doku	1.5	Pozitif	P
21	Boyun / Hilus / Kemik	Akciğer / Mediasten / Kemik	Boyun	Boyun / Mediastinal LAP / Akciğer	12	Negatif	P
22	Bakiye doku / LAP	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku / LAP	24.07	Negatif	P

23	Normal	Normal	Bakiye doku	Akciğer nodülü ?	18.5	Pozitif	P
24	Normal	Normal	Normal	Normal	8.75	Negatif	F
25	Normal	Normal	Normal	Normal	6.56	Negatif	F
26	Akciğer / Boyun / Lenf nodu	Lenf nodu	Boyun / Lenf nodu	Akciğer	109.8	Negatif	P
27	Lenf nodu	Normal	Normal	Akciğer	70	Negatif	F
28	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	35.47	-	P
29	Boyun	Boyun	Bakiye doku / Lenf nodu	Boyun / Lenf nodu	>200	Pozitif	P
30	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	5.59	Negatif	P
31	Boyun / Lenf nodu	Boyun	Bakiye doku / Lenf nodu	Boyun / Lenf nodu	83.87	Negatif	P
32	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Normal	<1.5	Pozitif	P
33	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	9.65	Pozitif	P
34	Tiroid / Lenf nodu	Tiroid	Tiroid	Boyun / Lenf nodu	64.34	Negatif	P
35	Normal	Normal	Normal	Normal	1.5	Negatif	P
36	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Negatif	P
37	Normal	Lenf nodu / Bakiye doku	Normal	Lenf nodu	46.6	Pozitif	P
38	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	12.30	Negatif	P
39	Lenf nodu	Lenf nodu	Tiroid	Normal	8.17	Negatif	P
40	Tiroid / Lenf nodu	Tiroid	Tiroid / Lenf nodu	Tiroid / Lenf nodu	1.5	Pozitif	P
41	Normal	Normal	Normal	Normal	8.52	Negatif	P
42	Normal	Normal	Bakiye doku	Normal	8.05	Negatif	F
43	Normal	Normal	Normal	Lenf nodu	8.73	Negatif	P
44	Normal	Tiroid	Normal	Normal	0.50	Negatif	P
45	Tiroid	Tiroid / Lenf nodu	Tiroid	Lenf nodu	15.1	Negatif	P
46	Normal	Normal	Normal	Normal	0.54	Negatif	P
47	Normal	Normal	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	0.50	Negatif	P
48	Boyun / Mediasten	Boyun / Mediasten	Tiroid / Lenf nodu	Lenf nodu / Mediasten	>600	Negatif	P
49	Tiroid	Tiroid	Tiroid / Lenf nodu	Lenf nodu / Tiroid	121	Negatif	P

50	Normal	Normal	Tiroid	Normal	Tiroid	Normal	0.72	Negatif	P
51	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	113	Negatif	P
52	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Lenf nodu / Tiroid	46.9	Pozitif	P
53	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	<1.5	Negatif	P
54	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	8.14	Negatif	P
55	Normal	Tiroid	Normal	Normal	Normal	Akciğer	12.1	-	P
56	Kemik / Boyun / Akciğer	Kemik / Akciğer	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Boyun / Akciğer / Kemik	119	Pozitif	F
57	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.75	Negatif	F
58	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	7.54	Negatif	P
59	Akciğer	Normal	Boyun	Boyun	Boyun	Akciğer	40.5	Negatif	P
60	Akciğer / Pelvis	Akciğer / Pelvis	Normal	Normal	Normal	Akciğer / Pelvis	409.96	Negatif	F
61	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	<1	Negatif	P
62	Normal	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Normal	13.8	Negatif	P
63	Tiroid	Normal	Postop	Postop	Postop	Tiroid / Akciğer	639.5	Negatif	M
64	Normal	Boyun / Akciğer	Normal	Normal	Normal	Akciğer	28.66	Pozitif	P
65	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.50	Negatif	P
66	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	1.5	Negatif	P
67	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Pozitif	P
68	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Negatif	F
69	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Negatif	P
70	Normal	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Normal	2.20	Negatif	P
71	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	7.99	-	P
72	Normal	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Normal	0.5	Negatif	F
73	Normal	Normal	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	Normal	1.0	Negatif	F
74	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	4.6	Negatif	P
75	Lenf nodu	Tiroid	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	22.3	Negatif	P
76	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	195	-	P
77	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Negatif	P
78	Mediasten / Lenf nodu	Mediasten / Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Mediasten / Lenf nodu	143.6	-	F
79	Normal	Normal	Bakiye doku	Bakiye doku	Bakiye doku	Normal	1.5	Pozitif	P
80	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	39.98	Negatif	P

81	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	1.5	Negatif	P
82	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	1.5	Pozitif	P
83	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	1.5	Negatif	P
84	Akciğer	Boyun	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu / Akciğer	101.25	Pozitif	F
85	Kemik	Kemik	Normal	Normal	Kemik	76.7	Negatif	F
86	Boyun	Boyun	Boyun	Boyun	Boyun	58.41	Negatif	F
87	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.72	Negatif	P
88	Lenf nodu	Normal	Normal	Normal	Lenf nodu	22.4	Negatif	F
89	Tiroid / Lenf nodu	Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	Bakiye doku / Lenf nodu	91	Negatif	P
90	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	63.95	Negatif	M
91	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	36.97	Negatif	F
92	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.50	-	P
93	Hilus / Lenf nodu	Lenf nodu / Boyun	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	>600	Pozitif	F
94	Tiroid	Normal	Tiroid	Tiroid	Tiroid	248.46	Negatif	P
95	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	7.34	Pozitif	P
96	Tiroid / Akciğer	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid / Akciğer	375	Negatif	P
97	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Negatif	P
98	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Mediasten / Lenf nodu / Akciğer	195.71	Negatif	P
99	Lenf nodu	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	0.52	Pozitif	P
100	Lenf nodu / Tiroid / Hilus	Boyun	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	1.5	Pozitif	P
101	Normal	Normal	Boyun	Boyun	Boyun	2.53	Pozitif	P
102	Boyun / Hilus	Normal	Normal	Akciğer / Mediasten	Akciğer / Mediasten	217	Negatif	P
103	Normal	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	0.2	Pozitif	P
104	Normal	Tiroid / Akciğer	Tiroid	Tiroid	Tiroid	0.50	Negatif	P
105	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	19	-	P
106	Tiroid / Lenf nodu	Normal	Tiroid	Lenf nodu / Tiroid	Lenf nodu / Tiroid	22.4	Negatif	P
107	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	0.5	Negatif	F
108	Normal	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	217	Negatif	P
109	Normal	Tiroid	Tiroid	Tiroid	Tiroid	0.75	-	P

110	Lenf nodu / Tiroid / Akciğer	Boyun	Lenf nodu / Bakiye dokusu	Bakiye dokusu / Akciğer	83.12	-	P
111	Normal	Normal	Normal	Normal	2.21	Negatif	P
112	Normal	Normal	Normal	Normal	1.75	Pozitif	P
113	Kemik	Kemik / Boyun	Lenf nodu	Kemik / Akciğer	18000	-	P
114	Lenf nodu	Normal	Lenf nodu	Lenf nodu	66.29	Negatif	P
115	Lenf nodu	Boyun / Lenf nodu	Lenf nodu	Lenf nodu	>600	Negatif	P

TARTIŞMA

Radyoaktif I-131 diferansiye tiroid kanserinin tanı ve tedavisinde halen önemli yer tutmaktadır. Ancak metastazların I-131 tutma yeteneği primer tümöre göre hastalığın ilerlemesi sırasında kaybolduğundan tanısız I-131 testleri değerini yitirmektedir (19). Bunun yanında fonksiyonu olmayan metastazların tümöral yayılımı boyun ve/veya mediastene sınırlı hastalıkta %60-70 olguda fonksiyone metastazların tümöral yayılımına benzer olması, ilginçtir. Metastazlar lokorejional yayılım gösterdiğinde radikal cerrahi tedavinin uygulan olduğu görüşünde birleşilmektedir. Bu nedenle I-131 alternatif yüksek sensitiviteli fonksiyon göstermeyen metastazları erken dönemde saptama yeteneğine sahip görüntüleme yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır (28, 29, 30, 32,36).

Diferansiye tiroid kanserlerinde periodik olarak yapılan I-131 ile tüm vücut taramalar öncesinde I-131 uptake ve Tg sentezini arttırmak amacıyla tiroid hormon supresyonunu ortadan kaldırılması gerekmektedir (34,35,36). Ancak tiroid hormonunun kesilmesi hipotiroidiye neden olmakta ve semptomları hastalar tarafından tolere edilememekte ,dolayısıyla hastalarda önemli işgücü kaybına sebep olmaktadır (27). Ayrıca serum TSH değerlerinin yükselmesi de metastaz varlığında lezyonların büyümesine neden olabilmektedir. I-131 taramaların sayısını ve neden olduğu morbiditeyi azaltmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Tiroid kanseri dokusunu göstermek için işaretli antitiroglobulin monoklonal antikorların veya "cell-tropic" işaretleyicilerin; Talyum 201, Tc99m sestamibi, gibi supresyon sırasında tiroglobulin ile birlikte değerlendirilmesi gibi I-131 taramalara alternatif olabilecek inceleme yöntemleri hakkındaki çalışmalar ilerlemektedir (30,32,33,36,88).

Tc99m sestamibi lipofilik katyonik bir ajandır ve miyokardial tutulumu rejional kan akımına bağlıdır (17). Tc99m sestamibi hücre mitokondri ve sitoplazmasında iki tabakalı hücre membranından elektriksel potansiyelleri bağlı olarak geçmektedir (39,40,41,42).Tc99m sestamibi akciğer, paratiroid, beyin, karsinoid tümörlerinde, kemik lezyonlarında, tiroid tümörlerinde primer tiroid lenfomasında birikebildiği gözlemlenmiştir (88).

Tiroid tümörlerinde Tl-201 benign ve malign nodülleri birbirinden ayırmada, metastatik veya rekürren hastalığın saptanmasında kullanılmıştır. Geç görüntülerin malign, benign tümör ayırımında kullanılmasına rağmen sonuçlar tatmin edici bulunmuştur. Ancak Tl-201'de Tc99m sestamibide de olduğu gibi inceleme öncesinde tiroid hormon supresyonunun kesilmesine gerek yoktur.

Ayrıca uzun yarı ömürlü bir β -emitter olan I-131'in yüksek atenuasyon düşük rezolüsyona neden olan bir radyoizotop olması, konvansiyonel gamma kameralarda görüntülenmeyi güçleştirmekte bir dezavantajdır. I-131 tedavisi sonrasında hastalarda ablasyonun rekürrens ve metastazların değerlendirilmesi için sıkça (6-12 ay) yapılan I-131 taramalar hastaların maruz kaldığı radyasyon dozunu da artırmaktadır. Ayrıca I-131 ile yapılan tüm vücut taramalar hastanın klinikte kalma süresini de uzatmaktadır.

Saf gamma emitter bir radyoizotop olan I-123 ile yapılan bir çalışma, 5 mCi I-131 ile yapılan taramalarla uyumunun %82.4, tedavi sonrası taramalarla ise %97.1 olarak bildirmektedir. Fiziksel özellikleri nedeniyle modern gamma kameralarda iyi görüntü kalitesine sahip olması, kısa yarı ömrü, düşük radyasyon maruziyeti, kısa inceleme zamanı için tercih edilse de I-123'ün zor bulunan ve pahalı bir radyoizotop olması halen optimal inceleme zamanı için tartışmalar olması, yüksek maliyet ve tiroid yatağı dışındaki bölgelerde sensitivite ve spesifitesinin hala tam olarak ortaya konmamış olması, inceleme öncesinde tıpkı I-131 taramalar öncesinde tiroid hormon supresyonunun kesilmesi ve düşük iyotlu diyet uygulanması gerekliliği I-123'ün kullanımını kısıtlayan parametrelerdir.

Günümüzde I-131 tüm vücut taramaların rekombinant TSH kullanılarak hipotiroidi semptomlarının ortadan kaldırılabileceğine dair çalışmalar da yapılmaktadır (38). Ancak tiroid kanseri yayılımı sırasında tümörün sıklıkla indifferansiye hale gelerek ve I-131 tutma yeteneğinin azalması incelemenin değerini azaltmaktadır. Ayrıca ötiroid hastalarda hipotiroid hastalara göre I-131 klirensi iki kat artmaktadır. TSH stimülasyonuna kısa süreli maruz kalan tiroid dokusunun da I-131 tutma özelliği azalmaktadır. Rekombinant TSH ile 33 hastada yapılan bir çalışmada Tg değeri 2 ng/ml'den yüksek 4 hastanın ancak

3'ünde patolojik I-131 tutulumu gösterilebilmiştir . Düşük dozda I-131 taramaların stunning etkisine neden olmadığı ablasyon öncesi tarama yapılan hastalarda yapılmayanlara göre tiroid ablasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bildirilmemesine rağmen I-131'in stunning etkisine dair kaygılar devam etmektedir (22,23,25).

Tc99m sestamibi konvansiyonel gamma kameraları için optimal foton enerjisi, iyi görüntü kalitesi ve rezolüsyonu kolay elde edilebilirliği, inceleme süresinin kısalığı, şüpheli lezyonlarda SPECT yapılabilmesi, radyofarmasötik amülasyonu için tiroid supresyonunun kesilmesine gerek duyulmaması nedeniyle uygun bir radyofarmasötik olabilir. Bunların yanında hastaların tolere edemediği hipotiroidi semptomlarının neden olduğu morbiditeye ve korkulan stunning etkisine neden olmamaktadır. Yüksek TSH değerlerinin tümör rekürrens ve metastazlarının yayılımını arttıracığına dair kaygılar da ortadan kalkmaktadır. Çalışmamızda yukarıda sayılan nedenler ve rutin takipte I-131 taramaların sayısını ve hastaların klinikte kalış sürelerini azaltmak amacıyla Tc99m sestamibinin I-131 taramaların yerine kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ele alındığında I-131 taramalar için sensitivite ve spesifisite %74.7, %94.7 olarak bulundu. Bu değerler daha önce yapılan çalışmalarda tespit edilen sensitivite ve spesifisiteler ile uyumluydu.

I-131 tedavisi sonrasında yapılan 6.gün iyot taramalar için sensitivite %90 olup, spesifisite değeri hesaplanamadı(istatistiksel olarak spesifisite hesabında hasta olmayan olgulara da tedavi vermek gereklidir bu da etik olarak mümkün değildir.)

Tc99m- Sestamibinin tarama veya tedavi için başvuran hastaların tamamı ele alındığında sensitivite ve spesifisite değerleri %77.3, %94.7 olup I-131'den daha spesifik ve sensitifti.

Tc99m- Sestamibi yüksek rezolüsyonlu boyun ultrasonografisi ile birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivite artarken spesifisite azalmaktaydı ve hesaplanan sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %85.5, %89.7 olarak bulundu.

I-131 tüm vücut taramalar Tc99m-Sestamibi ve sestamibi ile boyun ultrasonografisi birlikte değerlendirildiğinde uygulanan testlerin birbirleriyle istatistiksel olarak uyumlu olduğu gözlemlendi ($\kappa=0.593-0.568, p < 0.001$).

Remisyonda kabul edilen tiroglobulin değerleri düşük morfolojik görüntüleme yöntemleri ile metastaz tespit edilmeyen 35/36 olguda sestamibi ve I-131'de patolojik aktivite tutulumu gözlenmedi. Sestamibi ile patolojik aktivite tutulumu gösterilen 9 hastada ise patolojik I-131 tutulumu gözlemlenmezken I-131 taramayla patolojik aktivite tutulumu gösterilen 9 hastada Tc99m-Sestamibi ile patolojik aktivite tutulumu gösterilemedi. Bir hastada boyun ultrasonografisi boyun tomografisi gibi morfolojik yöntemlerle gösterilebilir bakiye doku saptanmasına rağmen Tc99m-Sestamibi ile bu bölgede patolojik aktivite tutulumu gösterilemedi. Yine aynı hastada mediastinal patolojik aktivite tutulumu Tc99m-Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisinde gözlemlenirken, aynı bölgede I-131 akümülyasyonuna rastlanmadı. Tiroglobulin için sensitivite ve spesifisite değerleri cut-off değeri > 5 ng/ml olduğunda % 81.6, %71.8 iken bu değerler ROC eğrisi ile tespit edilen 2,5 ng/ml için sensitivite % 86.8 olup artarken tetkikin spesifisitesinde değişme izlenmemekteydi. Tiroglobulin ve antiTg değerlerinde biri veya her ikisi pozitif iken ölçülen sensitivite ve spesifisite değerleri olup sensitivite %96,1 spesifisite %60,1 olarak bulunmaktaydı. Tiroglobulin ve antitiroglobulinin birlikte değerlendirilmesi incelemenin hassasiyetini artırmakla birlikte seçiciliği azaltmaktaydı.

Klinik olarak nüks kabul edilen tiroglobulini negatif 12 hastanın 8'inde antitiroglobulin pozitifliği (%66.7) ancak klinik ve patolojik olarak remisyonda olguların hiçbirinde antitiroglobulin yüksekliği ile ilişki kurulabilecek tiroglobulin yüksekliğine rastlanmamıştır.

Papiller ve folliküler patolojiye sahip olguların I-131 ile tüm vücut taramalarda bulunan sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %72,7 ve %94,7 idi. Folliküler kanserde ise sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %84,6 %87,5 olarak bulundu. Papiller kanser için sensitivite ve spesifisite değerleri %75, %96,7 olup folliküler kanser için Tc99m sestamibinin spesifitesi daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu durum çalışmaya dahil edilen folliküler

kanser hastalarının 4/22'sinin yani papiller kanser hastalarına göre daha yüksek oranda I-131 tedavisi alan hasta olmasından kaynaklanabilir.

I-131 ile tüm vücut sintigrafisi diferansiye tiroid kanseri hastalarında metastatik veya rekürren hastalığı araştırmada major metod olarak kullanılmıştır. Yüksek derecede spesifik bir prosedür olup sensitivitesi daha önceki çalışmalarda sırasıyla % 80, % 76,6 ve % 68.2 olarak bildirilmiştir (63,64,65). Francheschi ve arkadaşları tarafından 1996 yılında radyoaktif I-131 sintigrafisinin sensitivitesi cerrahi tiroidektomi ve iyot ablasyonu sonrasında % 51 olarak bildirilmiştir. Mevcut çalışmamızda ise tüm hastalar ele alındığında %77,3 bulunan sensitivite değeri daha önceki çalışmalarla uyumludur.

Pek çok yazar tarafından serum tiroglobulin ölçümlerinin metastatik veya rekürren hastalığı tespit etmede daha sensitif bir indikatör olduğunu bildirmektedir (58, 59, 60, 66, 67, 75). Bizim çalışmamızda da tiroglobulin sensitivitesi %80,4 bulunarak tiroid kanserinin takibinde yüksek sensitif bir inceleme yöntemi olduğu bir kez daha kanıtlanmıştır. Ancak spesifitesi düşüktür (%71,8). Tiroglobulin cut-off değeri 2,5 ng/ml olarak kabul edildi. Sensitivite %83,9 olup artmakta, spesifite ise değişmemektedir.

359 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada metastazı olan hastaların %27'sinde serum tiroglobulini mevcut değildir. Bu bulgular göstermektedir ki tiroglobulin ölçümü sensitivitesinde sınırlamalar vardır. Yanlış negatif tiroglobulin sonuçlarının neoplastik dokunun küçük olması ve bu nedenle Tg sentezinin az olması anormal Tg sentezi veya dokunun Tg sentezinin hiç olmaması şeklinde yorumlar yapılmış ancak o tarihte anti-Tg antikörlerinin mevcudiyeti, Tg ölçümlerini etkileyip etkilemeyeceğine değinilmemiştir (58). Bizim çalışmamızda ise tiroglobulin ve antitiroglobulin değerleri birlikte incelemeye alındığında sensitivite artarken, spesifite azalmaktadır (%94,6, %60,5).

Çoğu tiroid merkezlerinde bizim kliniğimizde de olduğu gibi yüksek doz I-131 tedavisini takiben 5-7. günlerde tedavi sonrası I-131 (pt-I-131) tüm vücut taraması yapılmaktadır. Pt-I-131'in spesifitesi % 96-% 100 olarak bildirilmiş ve tanısal I-131 tüm vücut taramalardan farklı bulunmamıştır. Ancak bazı çalışmalarda ise pt-I-131 taramaların sensitivitesinin daha yüksek olduğu ve

daha fazla I-131 pozitif metastaz gösterdiği bildirilmiştir (59, 67). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası yapılan I-131 taramalarda (>100 mCi) sensitivite %90 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalara göre daha düşük sensitivite değerlerinin saptanması bizim çalışmamızdaki I-131 tedavisi hasta grubunda daha ileri evre tiroid kanserli hasta olmasına, bu hastalarda I-131 tutulum dinamiklerinin değişmiş olmasına ve tedavi alan hasta sayısının küçük olmasına bağlı olabilir (67).

FDG PET zayıf fonksiyonel diferansiasyon gösteren metastaz ve nükslerde daha başarılı görünmektedir. Grünwald ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FDG PET'in Tc-99m sestamibi tüm vücut taraması ile I-131 tüm vücut taramalara göre daha iyi korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (61,64,68, 81). Yapılan bu çalışma FDG PET'in henüz ülkemizde yaygınlaşmadığı ve her hastaya uygulanamayacak kadar pahalı bir yöntem olduğundan Tc 99m sestamibinin I-131'in yerini alabileceğine dair hipotezimizi desteklemektedir.

Serum Tg seviyeleri diferansiye tiroid karseri araştırmalarında önemli bir aşama kaydetmiştir. Blahd ve arkadaşları tarafından 96 hastada yapılan bir çalışmada tiroidektomize ve I-131 ablasyonu yapılmış hastalarda Tg'nin tümör aktivitesini gösterdiği bildirilmiş benzer sonuçlar Schneider, Scchlumberger ve Ashcraft ve arkadaşları tarafından da elde edilmiştir (69).

Boyun ultrasonografisi Tc99m sestamibi ile tüm vücut taramanın sensitivitesini artırırken spesifisitesini azaltmaktadır. Tiroglobulin 8/12 hastada (% 66.7) antitiroglobulin pozitifliğinden etkilenmekte ve negatif olarak değerlendirilmektedir. Bu durum tiroglobulin ve antitiroglobulinde son zamanlarda ortaya çok atılan tiroglobulin-antitiroglobulin interferansına bağlı olabileceği gibi bu hastalarda olguların dediferansiasyonu veya immünoassayda tespit edilmeyen antijenik yapısı farklı tiroglobulin üretimine bağlı olabilir.

Tiroglobulinin tespit edilemediği antitiroglobulinin yüksek olduğu seçilmiş hastalarda antitiroglobulin bir tümör markeri olarak tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Tiroglobulin cut-off değerinin tg-off olgularda 2,5 ng/ml gibi düşük tutulması sensitiviteyi artırırken spesifisitede değişikliğe neden olmamaktadır.

Bu nedenle tiroid kanserinin takibinde nüks ve metastazların erken tespiti mümkün olacaktır.

Çalışmamızda Tc99m- Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisi I-131'e göre yüksek sensitivite ve spesifisite oranlarıyla I-131'in rutin taramalardaki yerini elinden almaya adaydır. Ancak hastalara tiroid supresyonu kesildikten sonra Tc99m-Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisinin yapılmış olması yöntemin sensitivite ve spesifisitesini artırıyor olabileceğinden Tg-on hastalarda karşılaştırmalı çalışmalara gerek duyulmaktadır. Çünkü yüksek TSH değerleri tümör dokusundaki mitokondri sayısı ve içeriğini değiştirerek Tc99m- Sestamibi akümüülasyonunu değiştiriyor olabilir.



SONUÇLAR

1- Kliniğimizde takip ve tedavi edilen 115 olguda I-131 taramalar öncesinde yapılan Tc99m sestamibi ile tüm vücut sintigrafisinin yüksek sensitivite ve spesifisitesi ile I-131 taramalar yerine kullanılabileceği gösterilmiştir.

2- Tc99m sestamibi ile değerlendirmenin Boyun USG ile yapılması incelemenin sensitivitesini artırırken spesifisitesini azaltmaktadır.

3- Tiroglobulin değerleri tiroid kanserinin takibinde önemli bir parametredir. Sensitivitesi Tc99m sestamibi ve I-131 taramalara göre daha yüksek olup, spesifisitesi düşüktür.

4- Tiroglobulin cut-off değerinin (Tg off olgularda) 2.5 ng/ml alınması incelemenin sensitivitesini artırırken spesifisitesini değiştirmemektedir.

5- Çalışmamızda antitiroglobulinin pozitifliği hastaların %66.7'sinde tiroglobulinin değerlerinin, olduğundan daha az ölçülmesine neden olup güvenilirliğini azaltabilir.

6- Antitiroglobulinin pozitif tiroglobulinin negatif olduğu durumlarda antitiroglobulin değerindeki değişimler hastalığın remisyon ve rekkürensini değerlendirmede kullanılabilir.

ÖZET

AÜ Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde differansiye tiroid kanseri nedeni ile takip ve tedavi edilmekte olan 115 hastaya, I-131'in neden olduğu stunning ve tiroid supresyonunun kesilmesine bağlı morbiditeyi azaltmak amacıyla rutin I-131 taramalar yerine Tc99m-Sestamibinin kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık. Bu nedenle I-131 tarama veya tedavisi öncesinde Tc99m-Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisi boyun ultrasonografisi, tiroglobulin ve antitiroglobulin antikoru ölçümleri yapıldı. Tüm hastalarda boyun ve toraks tomografisi morfolojik görüntüleme yöntemi olarak kullanıldı. Çalışma sonuçları göstermiştir ki Tg-off hastalarda Tc99m-Sestamibi ile tüm vücut sintigrafisi rutin I-131 taramalar yerine yüksek sensitivite ve spesifisite ile kullanılabilir. Tc99m-Sestamibi sintigrafisi tedavi sonrası 6.gün taramalarla karşılaştırıldığında yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Boyun ultrasonografisi ile birlikte değerlendirildiğinde ise Tc99m-Sestamibi sintigrafisinin sensitivitesi artmakta spesifisitesi azalmaktadır. Tiroglobulin tiroid kanseri için sensitif ve spesifik bir marker olur anti Tg yüksekliği olan hastaların % 66.7'sinde tiroglobulin değerlerini anlamlı bulunmadığı gözlenmiştir. Bu hastalarda antitiroglobulin değerleri ablasyon veya tedavi sonrasında yükselme ve azalma açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Antitiroglobulin seçilmiş hastalarda tiroglobulin değerini anlamsızlaştıran bir antikor olmasının dışında, yeni bir tümör markeri olarak kullanılabilir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Thorvaldsson SE, Tulinis H, Bjornsson J Bjarnason O. Latent thyroid carcinoma in Iceland at autopsy. *Path es Pract* 188:747-750.1992
- 2- Biersack HJ.,Grünwald F .Thyroid cancer.Published by Springer-Verlag. 2001
- 3- Robbins and Kumar. Basic Pathology. 4th chapter 20. 684-687. Published by W. B Saunders Company, Philedelphia 1987
- 4- Parkin Dm, Muir CS, Whelan SIL. Cancer incidence in five continents. Volume 6. IARC Scientific Publication 120, International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1992
- 5- Hundahl Sa, Fleming ID, Fremgen AM. A national cancer database report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S1985-1995. *Cancer* 82:2638-2648.1998
- 6- Levy F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe 1990-1994 and an overview of trends from 1955- 1994 .*Eur J Cancer* 35: 1477-1516,1999
- 7- Bell B, Mazzaferri EL. Familial adenomatous poliposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma; A case report and review of the literature. *Dig Dis Sc*, 38:185-190.1993
- 8- Galanti MR, Ekbom A, Grimelius L, Yuen J. Parental cancer and risk of papillary an follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 75:451-456, 1997
- 9- Schlumberger M, Pacini F. Thyroid Tumors. Editions Nucléon, Paris, 1999
- 10- Mack WJ, Preston S. Epidemiology of thyroid cancer. In *Thyroid Cancer* Kluwer Academic Publishers, Boston 1-25.1998
- 11- Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, The association of body size, reproductive factors and thyroid cancer *Br. J Cancer*, 66:1180-1184,1992.
- 12- Mc Tiernan AM, Weiss NS, Daling JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. *Cancer Res* , 47:292-295, 1987.
- 13- Ron E, Kleinermann RA, Boice JR, Livolsi VA, Flannery JT, et al. Population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 79:1-12.1987

- 14- Breslow NE, Enstrom JE. Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 53:631-639 1974.
- 15- Efisio Puxeddu E, Fagin JA,. Genetic Markers In Thyroid Neoplasia. *Endol Met Clin NA* 30:493-513 2001.
- 16- Hoppner W, Ritter MM: A duplication of 12 bp in the critical cysteine rich domain of the ret oncogene results in a distinct phenotype of MEN 2A. *Hum Mol Genet* 6:587-590, 1997.
- 17- Sugg SL, Zheng L, Rosen I, Freeman JL,. RET/PTC1,2 and 3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas : implications for metastatic potential. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2607-2761.
- 18- Ross I, Mc Dougall . The Thyroid disease in Clinical Practice 1.ed Chapter Published by Chapman and Hall London, 1992.
- 19- Park HM, Perkin OW, Edmondson JW et al. Influence of diagnostic radioiodines on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid* 4:49-54. 1994
- 20- Jeevanram RK , Shah DH , Sharma SM et al. Influence of initial large dose on subsequent uptake of therapeutic radioiodine in thyroid cancer patients . *Nucl Med Biol* 13:277-279, 1986
- 21- Kaplan MM : Thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:xi-xii, 1998
- 22- Mc Dougall Jr : 72 MBq radioiodine 131-I does not prevent uptake of therapeutic doses of 131-I (i.e. it does not cause stunning) in differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 18:505-512, 1997
- 23- Muratet JP , Daver A , Minier JF et al : Influence of scanning doses of iodine -131 on subsequent first ablative treatment outcome in patients operated on for differentiated thyroid carcinoma , *J Nucl Med* 39: 1546-1550. 1998
- 24- Muratet JP, Giraud P, Daver A et al .: Predicting the efficacy of first I-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma , *J Nucl Med*: 38:1362-1368, 1997
- 25- Park HM, Park YH , Zhou XH : Detection of thyroid remnant /metastasis without stunning . An ongoing dilemma . *Thyroid* 7:277-280, 1997

- 26- Cholewinsky SP ,Yoo KS ,Klieger PS et al.Absence of thyroid scanning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq I-131 .J.Nucl Med 41:1198-1202, 2000
- 27- Kasagi K, Miyamoto S,Endo K et al:Increased uptake of iodine-131 in metastases of differentiated thyroid carcinoma associatd with less severe hypothyroidism following total thyroidectomy. Cancer 72:1983-1990,1993
- 28- Khammash N,Halkar R,Abdel-Dayem HM:The use of Tc-99m pertechnetate in postoperative thyroid carcinoma :A comparative study with iodine-131.Clin Nucl Med 13:17-22,1988
- 29- Klain M,Mauera S,Cuocolo A,et al :Tc99m –Tetrafosmin imaging in thyroid disease:Comparison with Tc99m pertechnetate ,TI-201 and Tc-99m sestamibi scans. Eur J Nucl Med 23.1568-1574 ,1996
- 30- Klain M, Maurea S, Lastoria S, et al: Tc99m tetrafosmin imaging of differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 36: 2248-2251,1995
- 31- Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The Thyroid, A Fundamental and Clinical Text. Lippincott-Raven, 1996.
- 32- Lin JD,Kao PF, Weng HF, et al:Relative value of thallium-201 and iodine-131 scans in the detection of recurrence or distant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma,Eur J Nucl Med 25:695-700,1998
- 33- Lind P, Gallowitsch Hj, Langsteger W, et al: Tcnetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. J. Nucl Med 38:348-352,1997
- 34- Lorberboyum M,Murthy S, Mechanick JI,et al:Serum thyroglobulin and iodine-131 scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. J. Nucl Med. 37:1487-1491,1996
- 35- Lubin E,Mechlis-Frish S, Zatz s,et al: Serum thyroglobulin and iodine-131 whole-body scan in the diagnosis and assessment of treatment for metastatic differentiated thyroid carcinoma.J.Nucl Med 35:257-262,1994
- 36- Maxon HR:Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging.Thyroid 9:443-446,1999

- 37- Maxon HR,Smith HS: Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19:685-718,1990
- 38- Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al: Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study), *J Clin Endocrinol Metab* 78:188-196,1994
- 39- Miyamoto S, Kasagai K,Misaki T, et al: Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 38:352-356,1997
- 40- Mueller S, Piotrowski B, Guth-Tougelides B,et al: Technetium-99m-MIBI and Tl-201 uptake in thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 30:38-44,1989
- 41- Nakahara H,Noguchi S, Murakami M, et al:Technetium-99m-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *J Nucl Med* 37:901-904,1996
- 42- Nemec J, Nyctova O,Blazek T, et al:Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m methoxyisobutyl nitrile. *Eur J Nucl Med* 23:69-71,1996
- 43- Ng D,Sundram F,Sin A:99mTc-sestamibi and 131 I whole-body scintigraphy and initial serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma.*J Nucl Med* 41:631-635,2000
- 44- Oyen WJG, Verhagen C, Saris E, et al: Follow-up regimen of differentiated thyroid carcinoma in thyroidectomized patients after thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 41:643-646,2000
- 45- Pacini F,Lippi F, Formica N, et al: Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 28:1888-1891,1987
- 46- Pineda JD, Lee T, Ain KB,et al: Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1848-1492,1995
- 47- Pittas AG, Adler M,Fazzari M, et al: Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 10:261-268,2000

- 48- Robbins RJ, Hill RH, Wang W, et al: Inhibition of metabolic activity in papillary thyroid carcinoma by a somatostatin analogue. *Thyroid* 10:177-183,2000
- 49- Schlumberger M, Arcangeli O, Piekarski JD, et al: Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest x-rays. *J. Nucl Med* 29:1790-1794,1988
- 50- Schlumberger M, Challeton C, DeVathaire F, et al: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:598-605,1996
- 51- Schlumberger M, Tubiana M, DeVathaire F, et al: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 63:960-967,1986
- 52- Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L and Roncevic S. Thyroglobulin Determination, Neck Ultrasonography and Iodine-131 Whole-Body Scintigraphy in Differentiated Thyroid Carcinoma, *J Nucl Med*. Vol.37.No.3 March 446-451 1996
- 53- Lind P. I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 188-194 September 1999
- 54- Morris LF, Waxman A D and Braunstein G D. The Nonimpact of Thyroid Stunning: Remnant Ablation Rates in 131-I Scanned and Nonscanned Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8) : 3507-3511 ,2001
- 55- Alzahranı AS, Bakhett S, Mandil MA, Al-Hajjaj A, Almahfouz A and Al Haj A. 123-I Isotope as a Diagnostic Agent in the Follow-Up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Comparison with Post 131-I Therapy Whole Body Scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 86(11): 5294-5300 2001
- 56- Dadparvar S, Kristina L, Brady LW, et al The role of iodine-131 and Tl-201 imaging and serum Tg in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 71:3767-3773,1993
- 57- Ronga G, Fiorentino A et al. Can iodine-131 whole body scan be replaced by Tg measurement in the postsurgical follow up of differentiated thyroid carcinoma? *J Nucl Med* 31:1766-1771, 1993

- 58- Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 63:960-967,1986
- 59- Lubin E, Mechlis-Frish S, Zatz S et al ,Serum Tg and I-131 whole body scan in the diagnosis and assesment for metastatic differentiated thyroid carcinoma . J Nucl Med ,35:257-262,1999
- 60- Schneider AB, Bruce RL, Goldman JM et al .Sequential Serum Tg determination ,I-131 scans and I-131 uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer .J Clin Endocrinol Metab 53:1199-1206,1981
- 61- Grünwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkom P, Ruhlmann J et al. Comparison of 18FDG-PET with 131-Iodine and 99m Tcsestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. Thyroid 7:327-335. 1997
- 62- Grünwald F, Briele B, Biersack HJ. Non-131 I-scintigraphy in the treatment and follow-up of thyrod cancer. Q J Nucl Med. 43:195-206 1999
- 63- Blahd WH, Drickman MV, Porter CW, Hill VA , Baumgartner WA. Serum Tg, A monitor of differentiated thyroid carcinoma in patients receiving thyroid hormone suppression therapy: Concise communication. J Nucl Med 25: 673-676, 1984
- 64- Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc Brigitte, Schvartz C, Gauthier H, Koelesnikov, Prigent A, and Syrota A, Cilinical Impact of 18 F-PDG PET in Thyroid Carcinoma Patients with Elevated Thyroglobulin Levels and Negative 131-I Scanning Results After Therapy J Nucl Med. 42:1464-1469, 2001
- 65- Seabold JE, Gurll N, Schurrer ME, Aktay R and Kirchner PT, Comparison of 99mTc-Methoxyisobutyl Isonitrile and 201Tl Scintigraphy for Detection of Residual Thyroid Cancer After 131-I Ablative Therapy. J Nucl Med. 40:1434-1440,1999
- 66- Roelants V, Nater PD, Bouckaert A, Beckers C. The predictive value of serum thyroglobulin in the follov-up of differentiated thyroid cancer. Eur. J Nucl. Med. 24:722-727. 1997

- 67- Keizer BD, Koppescheer H.P.F, Zelissen P.M.J., Lips C.J.M, Rijk PPV, Dijk AV, Klerk J.M.H. Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin. *Eur J Nucl Med.* 28:198-202.2001
- 68- Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS and Konishi J. Evaluation of Technetium-99m-MIBI Scintigraphy in Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 38:352-356. 1997
- 69- Almeida – Filho P, Ravizzini GC, Almeida C, and Borges S.N. Whole-Body Tc-99m Sestamibi Scintigraphy in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma. *C Nucl Med.* 25-6:443-446,2000
- 70- Reynolds JC. Robbins J. The Changing Role of Radioiodine in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Seminars in Nucl Med.* April (27-2): 152-164 1997
- 71- Lin JD, Kao PF, Weng HF, Lu WT, Huang MJ Relative value of thallium-201 and iodine-131 scans in the detection of recurrence or distant metastasis of well differentiated thyroid carcinoma *Eur J Nucl Med* 25:695-700,1998
- 72- Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, Ollier M, Michelot J and Veyre A. In Vitro Uptake of Technetium-99m-Teboroxime in Carcinoma Cell Lines and Normal Cells: Comparison with Technetium-99m-Sestamibi and Thallium-201. *J Nucl Med* 34:1959-1952,1993
- 73- Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, and Raphael SJ. FDG PET of Recurrent or Metastatic 131-I Negative Papillary Thyroid Carcinoma *J Nucl Med* 41:1010-1015,2000
- 74- Dadparvar S, Krishna L, Brady LW, Slizofski WJ, Brown SJ, Chevres A, and Micaily B, The Role of Iodine-131 and Thallium-201 Imaging and Serum Thyroglobulin in the Management of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* June 71-11:3767-3773. 1993
- 75- Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents: A 37-Year Experience in 85 Patients. *J Nucl Med* 38:669-675, 1997

- 76- Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of Patients to Detect Recurrent Thyroid Carcinoma. *Cancer* 85:945-951. 1999
- 77- Bianchi R, Iervasi G, Matteucci F, Turchi S, Cazuola F, Bellina CR, Boni G, Molea N, Ferdeghini M, Toni G, Mariani G, Chromatographic Identification in Serum of Endogenously Radioiodinated Thyroid Hormones After Iodine-131 Whole-Body Scintigraphy in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma *J Nucl Med* 34:2032-2037, 1993
- 78- Carril JM, Quirce R, Serrano J, Banzo I, Bonilla JFJ, Tabuenca O, Barquin RG Total-Body Scintigraphy with Thallium-201 and Iodine-131 in the Follow-up Differentiated Thyroid Cancer *J Nucl Nucl Med.* 38:686-692, 1997
- 79- David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busitti L, Uberti EC. Serum Thyroglobulin Concentrations and Whole-Body Scan Results in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma After Administration of Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone *J Nucl Med* 42:1470-1475, 2001
- 80- Hiroshi N, Noguchi S, Murakami N, Hoski H, Jinnouchi S, Nagamachi S, Ohnishi T, Futami S, Flores LG, Watanabe K, Technetium-99m-Sestamibi Scintigraphy Compared with Thallium-201 in Evaluation of Thyroid Tumors. *J Nucl Med* 37:901-904, 1996
- 81- Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael S, FDG PET of Recurrent or Metastatic 131-I-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 41:1010-1015, 2000
- 82- Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, de Vijlder JJM. Role of Thallium-201 Total-Body Scintigraphy in Follow-Up of Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 27:1854-1857, 1986
- 83- Ronga G, Fiorrentino A, Paserio E, Signore A, Todino V, Tummarello MA, Filesi M, Baschieri I, Can Iodine-131 Whole-Body Scan Be Replaced by Thyroglobulin Measurement in the Post-Surgical Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma? *J Nucl Med* 31:1766-1771:1990
- 84- Krishna L, Dadparvar S, Brady LW, Micaily B, Mehofer M, Slizofski WJ, Brown SJ, Chevres A, Roman R, Khan AS, Paradoxical Changes in Iodine-

- 131 Scintigraphic Findings in Advanced Follicular Thyroid Cancer J Nucl Med 34:1574-1576,1993
- 85- Lorberboym M, Murthy S, Mchanick JF, Bergman D, Morris JC, Kim CK, Thallium-201 and Iodine-131 Scintigraphy in Differentiated Thyroid Carcinoma. J Nucl Med 37:1487-1491,1996
- 86- Ramanna L, Waxman A, Braunstein G, Thallium-201 Scintigraphy in Differentiated Thyroid Cancer: Comparison With Radioiodine Scintigraphy and Serum Thyroglobulin Determinations. J Nucl Med 32:441-446 ,1991
- 87- Grünwald F, Menzel C, Fimmers R, Zamora PO, Biersack HJ, Prognostic Value of Thyroglobulin after Thyroidectomy before Ablative Radioiodine Therapy in Thyroid Cancer. J Nucl Med 37:1962-1964, 1996
- 88- Casara D, Rubello D, Saladini G, Mazzarotto R, Sotti G, Tomasella G, Pelizzo MR, Clinical Approach in Patients With Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma and Negative 131-I Whole Body Scintigraphy:Importance of 99TcMIBI Scan Combined With High Resolution Neck Ultrasonography. Tumori 85:122-127,1999
- 89- Reynolds JC, Robbins J, The Changing Role of Radioiodine in the Management of Differentiated Thyroid Cancer. Seminars in Nucl Med. April 152-164,1997
- 90- Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, Yamamoto A, Alavi A, Superiority of Iodine-123 Compared with Iodine-131 Scanning for Thyroid Remnants in Patients with Differentiated Thyroid Cancer C Nucl Med 1:6-9, 2001
- 91- Levy EG, Thyroglobulin-Positive, Radioiodine-Negative Thyroid Cancer. Thyroid 6:599-602,2001
- 92- Mai KT, Vaccani JP, Thomas J, Odell PF, Immunostaining for Ret Oncogene Proteins in Papillary Thyroid Carcinoma: A Correlation of Ret Immunoreactivity and Potential of Lymph Node Metastasis. Thyroid 9:859-863, 2001
- 93- Dunn JT, Dunn AD, Update on Intrathyroidal Metabolism, Thyroid 5:407-413, 2001
- 94- Lindberg B, Svensson J, Ericsson U-B, Nilsson P, Svenonius E, Iversson S-A, Comparison of Some Different Methods for Analysis of Thyroid

- Autoantibodies: Importance of Thyroglobulin Autoantibodies, *Thyroid* 3:265-269, 2001
- 95- Morris LF, Wilder MS, Waxman AD, Braunstein GD, Reevaluation of the Impact of a Stringent Low-Iodine Diet on Ablation Rates in Radioiodine Treatment of Thyroid Carcinoma, *Thyroid* 8:749-755, 2001
 - 96- Mazzaferri EL, Editorial: Treating High Thyroglobulin with Radioiodine: A Magic Bullet or a Shot in the Dark *J C Endocrinology and Metabolism* 5:1485-1487, 1985
 - 97- Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J, Iodine-131 Therapy for Thyroid Cancer Patients with elevated Thyroglobulin and Negative Diagnostic Scan, *J C Endocrinology and Metabolism* 5:1488-1492, 1995
 - 98- Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh S, Akhurst T, Finn R, Rosai J, Robbins R, (18F)-2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography Localizes Residual Thyroid Cancer in Patients with Negative Diagnostic 131-I Whole Body Scans and Elevated Serum Thyroglobulin Levels. *J C Endocrinology & Metabolism* 7:2291-2301, 1999
 - 99- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M, Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer. *J C Endocrinology & Metabolism* 1:175-178, 2000.
 - 100- Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD, Ladenson PW, Clinical Utility of Posttreatment Radioiodine Scans in the Management of Patients with Thyroid Carcinoma, *J C Endocrinology & Metabolism* 3:629-634, 1994
 - 101- Baskin HJ, Atwood TM, Holcomb LP, Recombinant Human Thyrotropin Stimulation of Thyroglobulin in the Follow-up of Patients With Stage I or II Differentiated Thyroid Carcinoma, *Endocrine Practice* 6:430-434, November/December 2000.
 - 102- Cetta F, Curia MC, Montalto G, Gori M, Cama A, Battista P, Barbarisi A, Comment Thyroid Carcinoma Usually Occurs in Patients with Familial Adenomatous Polyposis in the Absence of Biallelic Inactivation of the Adenomatous Polyposis Coli Gene, *J C Endocrinology & Metabolism* 1:427-432, 2001.
 - 103- Mazzaferri EL, Kloos RT, Clinical Review 128 Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer, *J C Endocrinology & Metabolism* 4:1447-1463, 2001.