

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PAPİLLER TİROİD KANSERLERİNDE RADYOAKTİF İYOT
TEDAVİSİNDEN SONRA NÜKS VE REMİSYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Tez danışmanı Prof. Dr. Ferihan Aral

Dr. Şagasi İbrahim

İstanbul-2008

İhtisas süresi boyunca mesleki deneyim ve engin bilgilerinden yararlandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kerim Güler'e, tezimin her aşamasında bana sabırla gösterdiği yakın ilgi ve desteği nedeniyle tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Ferihan Aral'a şükranlarımı sunarım.

İhtisas süresi boyunca engin bilgileri, mesleki hayatlarında hastaya olan yaklaşımları ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma şükranlarımı ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu süre içinde benden hiç bir desteğini eksik etmeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Şagasi İbrahimi

KISALTMALAR

TT:	Total tiroidektomi
TYT:	Totala yakın tiroidektomi
STT:	Subtotal tiroidektomi
FTK:	Foliküler tiroid kanseri
DTK:	Diferansiye tiroid kanseri
WHO:	Dünya sağlık örgütü
PTK:	Papiller tiroid kanseri
Tg :	Tiroglobülin
AntiTg:	Antitiroglobülin
RAI :	Radyoaktif İyot
TVT:	I-131 ile tüm vücut taraması
rhTSH:	Rekombinan insan TSH'sı
T4 :	Tiroksin
PMK:	Papiller mikrokarsinom

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GENEL BİLGİLER	5 - 26
MATERYAL ve METOD	27 -28
BULGULAR	29 - 44
TARTIŞMA	45 - 50
SONUÇLAR ve ÖZET	51 - 53
KAYNAKLAR	54 - 66

GENEL BİLGİLER

Tiroid kanserleri tüm malign neoplazmların %1'ini oluşturur ve en sık görülen endokrin tümörlerdir (1). Tiroid kanserleri tiroidin foliküler hücrelerinden, kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden lenfositlerden, stromal ve vasküler elementlerden gelişir. Ayrıca başka organ tümörlerinin metastazları da tiroide yerleşebilir.

Tiroid kanserlerinin insidensi son 30 yılda belirgin derecede artmıştır. Bu artış foliküler tiroid kanserinde görülmezken papiller tiroid kanserindeki artış yaklaşık iki kat olmuştur. Bu artışın nedenleri olarak; iyonizan radyasyona maruz kalmak, iyod profilaksisi, tiroid neoplazilerinde histolojik teşhis kriterlerinin değiştirilmesi gösterilmektedir. Ayrıca asemptomatik olan tiroid nodüllerinin (insidentalomalar) ultrasonografi veya diğer görüntüleme metodları ile tanınıyor olması da kanser sıklığını artırmaktadır.

Farklılaşmış tiroid kanserleri genellikle iyi prognoz göstermekle birlikte klinik olarak değişken seyir gösteren vakalar da vardır. Genellikle yıllar süren yavaş bir klinik seyir göstermelerine karşılık nadir de olsa agresif seyir gösteren vakalarda mortalitenin önemli nedeni uzak metastazlardır. Son yıllarda papiller tiroid kanseri görülme sıklığı artarken ölüm oranı azalmıştır. Tiroid kanserlerinin kendine özgü muayene ve laboratuvar bulguları takip ve tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Tiroid nodüllerinin palpe edilebiliyor olması veya bazı görüntüleme metodları ile erken dönemde fark edilmeleri, ince iğne aspirasyon biopsisinin uygulanabilir olması, tanı ve tedavide radioaktif iyodun sadece tiroid hücreleri tarafından tutuluyor olması, papiller tiroid kanseri ve foliküler tiroid kanseri için tiroglobülin, medüller kanser için kalsitoninin spesifik tümör markırı olarak kullanılabilmesi nüks ve metastazların tesbit edilmesinde yardımcı olmaktadır.

Tiroid kanserlerinin sıklığı yaşla artar. Kadınlarda iki ile dört kat daha sık görülür ve kadınlarda en sık görülen kanserler içinde sekizinci sırada yer alır. Kadınlarda daha sık olmasına rağmen prognoz erkeklerde daha kötü ve mortalite daha fazladır (2).

Mayo Kliniğinin verilerine göre mikro kanserlerde dahil edildiğinde insidansı yılda milyonda 60'a çıkmaktadır. Prevalans ise otopsi serilerinde % 0,1'den % 2,7'ye kadar değişmektedir (17,21).

Patogenez:

Tiroid karsinomlarının etyolojisi bilinmemekle beraber bazı kolaylaştırıcı faktörlerin rolü üzerinde durulmaktadır. Bu faktörler şunlardır:

1-Ailesel ve genetik özellikler

Papiller tiroid kanserlerinin % 3-5 kadarı familyaldır. Familial adenomatöz polipozis koli (FAP) ve Gardner sendromu olan vakalarda papiller tiroid kanseri diğer popülasyona göre 5-10 kat daha fazladır. Bu gruptaki papiller kanserler genellikle 35 yaş altında ve kadınlarda daha siktir. Patolojik özellik olarak daha çok mültisentrik olurlar ve klasik papiller yapılar gösterirler. Ailesel olanların sporadik vakalara göre daha agresif oldukları bildirilmektedir (69) Cowden sendromu, otozomal dominant, meme kanseri ve multipl hamartomalarla birlikte nadir familyal sendromdur. Papiller tiroid kanseri sıklığı belirgin olarak artmıştır.

Birçok benign ve malign tiroid tümörleri monoklonal orjinlidir. Tiroid tümörlerinin gelişmesinden onkogenlerin aktivasyonu veya tümör süpressör genlerin inaktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Nokta mutasyonu veya gen rearrangementleri gibi genetik bozukluklar tesbit edilmiştir (70,71). Tirozin kinaz reseptör geni ile ilgili olarak Ret/PTC, Trk ve Met onkogenlerinin papiller tiroid kanserinin patogenezinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ras ve b-raf onkogenleri (intraselüler ileti yolundaki defektler), Pax8-PPAR γ 1 füzyon geni, TSH stimülasyonun yolundaki defektlerin de tümör oluşumuna neden oldukları üzerinde çalışmalar vardır (72,73).

2-İyonizan Işınlr

İyonizan radyasyona maruz kalmak tiroid kanseri için bilinen tek çevresel faktördür. Mediasten, yüz, baş ve boyun bölgesine uygulanan eksternal radyoterapi kromozomal kırılmalara, tümör süpressör genlerin kaybına neden olarak tiroid kanser patogenezinde etkili olmaktadır. Bir çok epidemiyolojik çalışmada ışın tedavisinden sonra tiroid kanseri gelişmesinde ailesel faktörlerin önemli olduğu düşünülmüştür. Çocukluk çağındaki eksternal radyoterapiden sonra oluşan tiroid tümörlerinin % 80 i benign, % 20 i maligndir. Boyuna yapılan yüksek doz eksternal radyoterapiden sonra sıklıkla hipotiroidi de gelişir. Çocukların tiroid glandı iyonizan radyasyonun karsinojenik etkisine özellikle daha fazla duyarlıdır. Bu nedenle radyasyona maruz kalma yaşının küçük olması

majör risk faktörüdür. 15-20 yaşından sonra risk çok azalır. Tanı ile radyoterapiye maruz kalma arasındaki süre genellikle 5 yıldır, maksimum etki 20. yılda gelişir ve 20 yıl daha devam ederek yavaş yavaş azalır. Genç yaşta radyoterapi görmüş olan hastaların tiroid tümörlerinin uzun zaman fark edilmeden kalabilmeleri nedeni ile hayat boyu takipleri gerekir. Radyasyona bağlı tiroid tümörü fark edildiği zaman spontan gelişen kanserler gibi tetkik ve tedavi edilmelidirler. Tiroid kanseri ile radyoterapi arasında doğrusal bir doz-cevap ilişkisi vardır. 10 cGy'de risk artışı başlar ve 1500 cGy'e kadar artar. 1500 cGy üzerindeki dozlarda ise hücrelerde nekroz ile ölüme neden olduğundan risk arttırıcı etkisi görülmez. Radyasyona maruz kalma sonrasında tiroid bezinde yıllık yeni nodül gelişme hızı %2'dir (2,77).

Tanı veya tedavi amacı ile kullanılan I^{131} 'in erişkinlere uygulanmasının tiroid kanseri riskini arttırmadığı düşünülmektedir (3). Ancak atom bombası sonrasında ve Çernobil nükleer kazası sonrasında artan tiroid kanseri sıklığı, radyoaktif iyodun doğrudan karsinojenik etkisini göstermiştir. Bu çelişki, doz farkından, büyümekte olan tiroidin daha hassas olmasından veya çevresel faktör olarak iyot eksikliğinin eklenmesinden olabilir. Radyasyonun uyardığı tiroid kanseri, papiller tiroid kanseri (PTK) tipindedir ve yüksek rekürrens oranına sahip olmasına rağmen hayatta kalım oranı, sporadik PTK'den farklı değildir (77).

3- TSH, İyot eksikliği ve çevresel faktörler

Tiroid büyümesi başlıca TSH tarafından düzenlenir . Tiroid hücre çoğalmasının düzenlenmesinde TSH dan başka EGF, IGF-I, insülin, FGF, TGF gibi diğer büyüme faktörlerinin de etkisi vardır. TSH diğer büyüme faktörlerinin tiroisitler üzerindeki etkilerini düzenler.

İyot, tiroid fizyolojisinde başlıca elementtir. İyod metabolizmasında rol alan çeşitli proteinleri kodlayan genler belirlenmiştir. Böylece tiroid hastalıklarında meydana gelen moleküler mekanizmaları anlamak ve defektleri tesbit edebilmek konusunda bilgiler artmıştır (74) İyod eksikliğinde, tiroidin büyüme uyarılarına karşı hassasiyeti artmaktadır (75).

İyot metabolizmasının başlıca düzenleyicisi TSH ve bizzat iyodun kendisidir. IGF-I ve epidermal büyüme faktörü de tiroid hücrelerinde iyodun tutulmasını etkiler. TSH iyod metabolizması üzerindeki etkisini tirostitin iyodu tutması, organifiye etmesi, iyodotirozinlerin oluşması ve tiroid hormonunun dolaşıma verilmesi basamaklarının hepsinde gösterir.

Günlük diyetle alınan iyod miktarı büyük değişiklikler gösterse bile yapılan tiroid hormon miktarı sabit tutulur. Bu adaptasyon, doğrudan iyodun kendi otheregölasyonu ile sağlanmaktadır.

Tiroid kanser dokusunda iyod konsantrasyonun düşük, tiroglobülinin daha az iyod ihtiva ettiği ve tiroid hormonun daha az miktarda yapıldığı gösterilmiştir. Hücre içi iyod metabolizmasının değişmesi tümör hücreleri için çoğalmaya müsait bir ortam yaratır (75). İyot eksikliğine bağlı endemik guatr bölgelerinde tiroid kanseri görölme sıklığında artış olmamakla birlikte folliküler kanser ve anaplastik kanser görölme oranı rölatif olarak artmıştır.

Klinik olarak saptanabilir tiroid nodül prevalansı toplumda % 4-5'tir ve kadınlarda dört kat daha fazla görölür. Nodül sıklığı yaşla ve iyot eksikliği bölgelerinde artar. Tiroid nodüllerinin prevalansı tayin metoduna bağlı olarak değişir. Palpasyon ile muayene yapıldığı zaman tiroid nodüllerinin prevalansı % 4-7 iken ultrasonografi ile araştırılırsa tiroid nodüllerinin prevalansı % 50 ye çıkmaktadır.

Tiroid nodüllerinin klinik önemi, etraf dokulara bası yapmaları, tiroid hormon bozukluklarına neden olmaları ve tiroid kanseri ihtimalidir. Toplumda sık görölmelerine karşılık tiroid nodüllerinde boyutlarına bakmaksızın kanser olma ihtimali % 5 tir (76). Bu nedenle tiroid nodüllerinde gereksiz ve zararlı olabilecek cerrahi tedaviden kaçınmak için ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır. Tiroid nodülleri yavaş büyür ve yıllarca sessiz kalabilir. Nadiren nodülün içine kanama olduğu zaman aniden büyür, lokal ağrı ve hassasiyet olur. T4 ün kana karışması ile hafif geçici hipertiroidi gelişebilir. Kanamaya ait bulgular spontan olarak geriler.

Nodülün saptanması ile ortaya çıkan ana problem benign ya da malign ayrımının yapılmasıdır. Benign nodüller embryonel, fetal, foliküler, Hurtle adenomlardır. Bu nodüller genellikle üniform yapı gösterirler. Pek az mitozları vardır, lenfatik veya kan damarı invazyonu göstermezler. Fibröz bir kapsül ile çevrilidirler. Etraf tiroid dokusunu bastıran ince bir tabaka ile çevrelenmiş görünür. Bazı durumlarda nodülün malign olma riski artar. Nodülün anamnezi, yaş, cinsiyet, aile anamnezi, nodülün muayene özellikleri, lokal semptomlar ve laboratuvar bulguları önemlidir.

1-Yaş ve cinsiyet: 20 yaş altında ve 60 yaş üstünde olmak ve erkek cinsiyet, riski arttırmaktadır. Özellikle 60 yaş üzerinde nodülü olan bir erkek hastada, orta yaşta nodülü olan bir kadına göre tiroid kanseri gelişme riski dört kat artmıştır (2).

2-Nodülün özellikleri: Nodül çapının değerlendirilmesi, servikal adenopatilerin tesbiti, çevre dokularla olan yapışıklığının olup olmaması değerlendirilmelidir. Geçmişte soliter nodüllerin multinodüler olanlara göre kanser yönünden daha fazla risk taşıdığına inanılırdı ama son zamanlarda yapılan çalışmalarda soliter ve multinodüler guatrlar arasında malignite riski bakımından fark olmadığı bildirilmektedir (76).

3-Radyasyona maruz kalma hikayesi: Çocukluk yaşında boyun bölgesine eksternal radyoterapi yapılmış olması malignite riski için uyarıcı anamnezdır. 3-4 yaşlarda 100-700 rads radyoterapiye maruz kalındığında 10-30 yıl sonra tiroid kanseri % 1-7 arasında bildirilmektedir (77)

3-Papiller Tiroid kanseri ile birlikteliği olan ailesel sendromların varlığı: Aile anamnezinde Gardner's sendromu, Familyal adenomatöz polipozis, Carney kompleksi, Cowden's sendromu gibi hastalıkların bulunması tiroid nodülünün malignite ihtimalini artırır. İntestinal polipozisli hastalarda tiroid kanseri insidansı 100 kat artmıştır. Hastaların %3'ünde ailesel papiller Ca vakaları bildirilmiştir(69).

4-Nodülün görüntüleme özellikleri: Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans tiroid nodüllerinin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Ultrasonografide hipoekoik nodül görünmesi, nodül kenarlarının düzensiz olması, nodülün mikrokalsifikasyon içermesi (risk üç kat artar), halo olmaması veya kalın düzensiz halo olması, solid olması, ön-arka çapının transvers çaptan fazla olması ve nodül içinde damarlanmanın olması malignite lehinedir. Ayrıca ultrasonografi metastatik lenfadenopatileri göstermesi bakımından da önemlidir. Bütün bunlara rağmen ultrasonografi bulguları malignite için yeterli spesifite ve sensitiviteye sahip değildir. Bu nedenlerle şüpheli tiroid nodüllerinde ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi yapılmalıdır.

Ultrasonografinin kullanılması ile tiroid sintigrafisi sadece fonksiyonel durumu belirlemek için kullanılır hale gelmiştir. Teknesyum sintigrafisi, sadece iyodun tiroisitler tarafından tutulumunu gösterir. İyot izotopları ise hem tutulumu hem de iyodun organifikasyonunu göstermesi bakımından daha değerlidir. Genelde fonksiyon gösteren nodüller benignedir ve İAB yapılması gerekmez. Hipofonksiyon veya izofonksiyon gösteren nodüllere ise İAB yapmak gerekir.

5-Semptom ve bulguların varlığı: Nodülde hızlı büyüme, çok sert nodül, nodülün komşu yapılara yapışıklık göstermesi, ailede tiroid kanseri hikayesinin olması, büyümüş bölgesel lenf nodülü olması, boyun yapılarına invazyon yapması, kord vokal paralizisinin bulunması riskin çok daha yüksek olduğunu gösterir ve bu bulguların olması malignite

olasılığını 6 kat artırır (4,5). Ailede tiroid kanseri hikayesi, PTK'li olguların %5'inde görülür. Familyal vakaların klinik olarak sporadik vakalardan daha agresif seyirli olduğu bildirilmiştir (6).

TANI:

Tiroid nodülü olan bir hastada tanı amacıyla, tiroid fonksiyon testlerine bakılması, hiperaktif benign bir nodülün ayırımında yardımcı olabilir. Bunun dışında ek katkı sağlamaz.

USG inceleme ile nodülün sonografik görünümü değerlendirilebilir. Lezyonların %5-20'si total olarak veya kısmen kistikdir. Saf kistik lezyonlar, solid nodüllere göre daha az malign olma riski taşırlar (%3'e karşılık %10) (7).

Tiroglobulin (Tg) düzeyi tüm guatr vakalarında artabilir bu nedenle yol gösterici olmaz.

Avrupa'da bazı merkezler nodül saptandığında rutin olarak kalsitonin ölçümü yapmaktadır ancak bu yaklaşım uygun maliyetli bulunmadığından Amerikan Tiroid Birliği tarafından önerilmemektedir (8,9).

Sintigrafi ile nodüllerin %70'i hipoaktif (soğuk), %20'si normoaktif (ılık), %10'u hiperaktif (sıcak) nodüllerdir. Malign tümörler genellikle soğuk nodüllerdir, sintigrafi bunların saptanmasında faydalıdır ancak soğuk nodüllerin de çoğunluğu benign olduğundan tanıda yardımcı değildir.

Sonuçta, nodülü olan ötiroid bir hastada yapılacak ilk tanısal test, tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisidir (TİİAB). TİİAB'nin klinik pratiğe girmesi ile nodülün malign-benign ayrımı problemi büyük oranda çözülmüştür. TİİAB'nin tanıdaki duyarlılık ve özgüllüğü tecrübeli ellerde %95 ve üzerine çıkmaktadır. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar %2-5 arasındadır. İyi bir aspiratın yaklaşık on hücre içeren 7-8 hücre kümesinden oluşması gereklidir. Tüm nodüllerin sitolojik incelemesi sonucunda %70'i benign, %4'ü malign, %10'u şüpheli ve %16'sı yetersiz materyal olarak tespit edilir (1). Yetersiz materyal geldiğinde biyopsi tekrarlanmalıdır. Biyopsinin tekrarlanması ile vakaların %50'sinde tanıya ulaşılır (4). Tekrar yetersiz materyal gelenlerde bir görüş operasyona verilmesini önerirken diğeri laboratuvar ve klinik özellikleri malignite şüphesi uyandıran nodüllerin operasyona verilmesini önermektedir ki bu nodüller de bile operasyon sonrası malignite riski %8-19 arasında saptanmıştır. Bu nedenle böyle nodüllerin takip edilmesi, tekrarlayıcı biyopsi yapılması ve büyürse cerrahiye verilmesi daha mantıklıdır (7).

Sitoloji sonucu şüpheli olarak gelen gruba folliküler neoplazmlar ve Hurthle hücreli neoplazmlar girer. Bu durumda karsinomların, benign adenomlardan ayrımı için kapsül ve damar invazyonunun görülmesi gereklidir ve bu sitolojik olarak saptanamaz ancak histopatolojik inceleme ile kesin ayırım yapılabilir. Bu nedenle sintigrafik olarak hipoaktif olarak saptanan adenomların operasyona verilmesi uygundur. Hiperaktif saptanan adenomlar ise büyük olasılıkla benign adenomdur. Folliküler neoplazm vakalarının, %15-20'sinde malign folliküler karsinom saptanırken %80-85'i benign folliküler adenomdur.

Sitolojik olarak malignite saptanan nodüllerde, vakaların %90-95'ini tiroid epitelyal follikül hücresinden kaynaklanan diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturur. Tiroid kanserlerinin sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir. DTK'leri içerisinde en sık rastlanan tip PTK'idir ve yaklaşık DTK'lerinin %80'ini oluşturur. Mikroskopik olarak genellikle kapsülsüz bir tümördür ve papillalardan oluşur. Gerçek papilla, tek ya da çok sıralı küboidal veya alçak kolumnar epitelyum ile döşeli fibrovasküler yapılardan oluşur. Psödopapilladan ve makropapilladan ayırd edilmelidir. Olguların %40'ında papillaların uç kısmında psammom cisimcikleri bulunur, skuamoz metaplazi alanları, stromada lenfositik infiltrasyon izlenebilir.

Tablo 1 Tiroid Kanserinin Sınıflaması:

I. primer tiroid folikül epitelyal tümörleri

Diferansiye

- Papiller(%80)
- Foliküller(%15)
- Hurtle hücreli
- Undiferansiye

Undiferansiye

- Anaplastik

II.C-cell epitelyal tümörler

(medüller karsinom): %5-10

III.Primer Non-epitelyal tümörler

Lenfoid orjinli(lenfoma, plasmositoma)

Mezenkimal hücre orjinli(sarkoma)

Skuam hücreli karsinom

Diğerleri(teratoma)

IV.Sekonder-Non-Tiroidal tümörler

Metastazlar(meme, akciğer, kolon, böbrek ve rektum

kanserleri ve komşu organ tümörlerin yayılması).

(Wettman AP. Thyroid cancer, in: oxford textbook of medicine, Warrel /cox /firth /benz Vol 2, 2nd ed. Oxford uni. Pres inc. New york, 2003, chap 12.5 p:220)

Papiller kanser tanısında esas olan nukleus özellikleridir. Nukleus, genellikle buzlu cam görünümündedir, büyüktür, membranı belirgindir, kahve çekirdeğine benzer şekilde katlantı içerir. Küçük ve periferik yerleşimli bir nukleolusu vardır. Sitoplazmanın nukleus içine invajinasyon yaptığı alanlar nuklear inklüzyon cisimi görünümünü oluşturur.

Papiller tiroid kanserin tipleri;

Foliküler tip: Kapsüllüdür, diffüz tarzda folliküler büyüme gösterir. Tümörün papiller yapısı, nukleus özellikleri, psammom cisimcikleri ve lenfositik infiltrasyon ile tanınabilir. Akciğer metastazları yaygındır. Geleneksel tedaviye iyi yanıt verir. Prognoz klasik tipe benzer. Genelde gençlerde görülür. Çernobil nükleer kazası sonrasında gelişen çocukluk çağı tiroid kanserlerinin %21'ini bu grup oluşturur.

Diffüz sklerozan tip: Genellikle çocuk ve genç erişkinde görülür. Her iki lobda çok sert ve kalsifiye tümörler mevcuttur. Skuamoz metaplazi vardır ve yoğun lenfositik infiltrasyon bulunur. Vakaların %100'ünde lenf nodu metastazı vardır. Uzak metastaz da sıktır. Tedaviye iyi yanıt vermesine rağmen prognozu klasik tipten kötüdür.

Uzun hücreli tip ve kolumnar hücreli tip: Tümör genellikle büyüktür ve tiroid glandı dışına genişler. Hücreler uzundur, granüller içerir, sitoplazma eozinofiliktir. Vasküler invazyon sık olarak görülür. Yaşlı hastalarda görülür ve prognozu kötüdür.

PTK herhangi bir yaşta görülebilmekle birlikte en sık 3. ve 4. dekatta rastlanır. Multifokal ve bilateral olma eğilimindedir bu değişik serilerde %20-80 oranında bildirilmiştir (10,11). PTK, genellikle erken evrede lenfatik yayılım yapar. Yayılım tiroid çevresi lenfatik zincirden uzaktaki zincire doğrudur. Rekurren sinir boyunca bulunan nodlar en sık tutulur. Tiroid içi lenfatik yayılım muhtemelen tümörün sıklıkla multifokal olmasının nedenidir. Venöz invazyon ve uzak metastazlar (en sık akciğer ve kemiğe olur) nadirdir ve vakaların yaklaşık %5'inde görülür. Mortalite %2-20 arasındadır ve hastalığın evresine göre değişir. Mayo klinikte 1940-1997 yılları arasında tanı ve tedavisi yapılan 2150 PTK'li hastanın 1/3'ünde başlangıçta lenf nodu metastazı, %15'inde tiroid dışına invazyon ve % 2-7'sinde uzak metastaz saptanmış. Bu hastalardaki 25 yıllık survi %95 olarak bulunmuş. Mortalite oranları hastaların evresine göre büyük fark göstermiş. Bu hastaların, tanı anında farklı evreleme sistemlerine göre değişmekle birlikte %80-88'i düşük riskli grupta ve erken evrede yakalanmış. Bu hastaların tedavi sonrası 20. yılda, nodal tutulum %9'unda, lokal rekürrens %5'inde ve uzak metastaz %4'ünde

saptanmış. Başka bir çalışmada da PTK'i için 10 yıllık survival %93 olarak bulunmuş (12).

PTK de ölüm genellikle lokal hastalıktan, boyundaki derin dokulara invazyondan olur, daha nadir olarak neden uzak metastaz veya ileri yaşta yavaş büyüyen bir papiller kanserin indifferansiye kansere dönüşmesidir.

PTK'lerinde nüks, tedavi ve prognostik faktörlere bağlı olmakla birlikte %30 civarındadır ve sıklıkla başlangıç tedaviden sonraki ilk 10 yıl içerisinde meydana gelir. Büyük bir çalışmada boyundaki nüksün %74'ü servikal lenf nodlarında, %20'si cerrahi sonrası kalan tiroid dokusunda, %6'sı trakea ve kaslarda görülmüş. Bu hastaların %21'inde uzak metastaz saptanmış. Uzak metastazların %63'ü akciğerde bulunmuş. Uzak metastazlı hastaların %50'si, lokal rekürrensli hastaların %8'i kaybedilmiş (13).

DTK'lerinin %10'luk kısmını folliküler tiroid kanserleri (FTK) oluşturur. Makroskopik olarak ya birkaç santimetre çaplı kapsüllü nodül şeklindedir ya da büyük, tiroid çevresi yumuşak dokulara yayılan invaziv tümörlerdir. Her iki tipinde de damar ve kapsül invazyonu bulunabilir, ancak bu invaziv form için daha karakteristik bir bulgudur. Kapsül ve damar invazyonunun biyolojik önemi olduğu olguların hemen hepsinde, tümör infiltrasyonu kapsülün tüm kalınlığını tutmuştur ve damar lümenlerini doldurmuştur. Buna ek olarak malignite tanısını destekleyen sitolojik atipide vardır. Küçük kapsüllü formların adenomdan ayrımı için histopatolojik tanı gereklidir.

Yaygınlık derecesine göre minimal invaziv (kapsüllü) veya genişçe invaziv olarak sınıflandırılır. Minimal invaziv olanlar vakaların çoğunluğunu oluşturur. (12)

Foliküler tiroid kanserinde tanı sırasında lenf nodu tutulumu nadirdir ve vakaların %4-6'sında görülür, uzak metastaz ise tanı sırasında hastaların %5-20'sinde izlenir, metastazları en çok akciğer ve kemiğe daha az sıklıkla karaciğer ve beyine olur (14). Yapılan bir çalışmada FK'li hastalarda 10 yıllık survi oranı %85 olarak bulunmuş (12). Mayo kliniğin 110 hastalık serisinde postoperatif 20 yılda; nodal rekürrens hastaların %2'sinde bulunurken, lokal rekürrens %20'sinde, uzak metastaz %23'ünde saptanmış. Bu hastaların %53'ü tanı konduğunda erken evrede bulunmuş. (13)

Papiller Tiroid Kanserinde Prognozu Etkileyen Faktörler:

1-Yaş ve cins: Yaş, DTK'lerinde en önemli prognostik faktördür. DTK'leri 40 yaş üzerinde daha kötü seyir gösterir. Rekürrens ile yaş arasındaki ilişki farklılık gösterir. 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde rekürrens oranı çok daha yüksektir diğer yaşlarda hastaların sadece %20'sinde rekürrens izlenir (13,17). Çocuklar ve adolosanlarda tümör rekürrensi çok daha sık olmasına rağmen mortalite oldukça düşüktür ve uzun dönem prognozları çok iyidir. Cinsiyetin prognostik faktör olarak önemi yaşa göre çok daha azdır, bazı çalışmalarda prognozun erkeklerde kadınlardan daha kötü olduğu bildirilmiştir.

2-Beraberinde otoimmün hastalığın olması: Bir çalışma dışında, Grave's hastalığı ile birlikte olan yada olmayan DTK'lerinin tedaviye cevap ya da mortalite açısından farkları saptanmamıştır (18,3). İtalya'dan Pacini ve ark.larının (19) çalışmasında DTK'li hastaların %23'ünde dolaşan tiroid otoantikörleri saptanmış, antikörleri pozitif ve negatif gruplar arasında sonuçlar açısından herhangi bir fark bulunmamış.

3-Histopatolojik özellikler: PTK'lerinin %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve folliküler tip iyi prognostik faktörken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. FTK'leri için genişçe invaziv FTK'leri (çevre dokulara ve damarlara yoğun invazyonları ile tanınırlar), ve HH'li, insular ve trabeküler histopatolojik tipte olanlar kötü prognozla birlikte. FTK'leri kapsül ve damar invazyonu ile belirlenir. Damar invazyonu tek başına kapsül invazyonundan daha kötü prognoza sahiptir. Çoğu FTK'i vasküler invazyon olmadan sadece hafif kapsül invazyonu gösteren minimal invaziv tümörlerdir ve uzak metastaz ve ölüme daha az neden olurlar (10).

4-Tümör grade ve DNA ploidi: PK için tümör grade'i hem univariate hem de multivariate analiz ile önemli bir prognostik faktör olarak saptanmıştır. Mayo kliniğinin verisine göre anormal DNA içeriği yüksek riskli hastalarda yüksek mortalite ile birlikte bulunmuştur (17).

5-Tümör çapı ve multisentrik gelişme: Hem FTK hem de PTK için kanser spesifik mortalite ve rekürrens ile tümör çapı arasında lineer bir ilişki vardır ve tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (20). Tümör çapı 1.5 cm den küçük olanlar için 30 yıldan sonra rekürrens oranları, daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yine 30 yıllık kanser nedeni ile mortalite 1.5 cm altındaki tümörlerde % 0.4 iken, 1.5 cm üzerindeki tümörlerde % 7 olarak bulunmuştur (13). Pellegriti ve ark.ları (21) ise 1.5 cm den küçük TPK'li 299 vakayı incelemişler % 30'unun multifokal,

olduğunu ve lenf nodu metastazı yaptığını, %20'sinin tiroid dışına invazyon yaptığını ve % 3'ünün uzak metastaz yaptığını ve tümör çapı arttıkça tümörün daha agresif davrandığını saptamışlar. Bir cm'nin altındaki kanserler mikropapiller karsinom (PMK) olarak adlandırılırlar. Genellikle benign bir sebepten ötürü opere edilen kişilerde insidental olarak saptanırlar. Sıklığı otopsi serilerinde %1 ile 36 arasında değişmektedir. Diğer PTK'lerinden farklı olarak kadın ve erkekte görülme sıklığı eşittir. Mortalite ve rekürrens oranları çok düşüktür. Servikal lenf nodu metastaz oranı % 4-20 arasındadır. Lokal rekürrens oranları % 1-5, uzak metastaz %2.5 oranında görülür. 281 PMK'lu hastanın incelendiği bir çalışmada lokal rekürrens oranı %3.9 olarak bulunmuştur (22). Multifokal olanlar, lenf nod metastazı yapmış, kapsülsüz olanlar, stromada skleroz içeren, folliküler tipte olanlar daha kötü prognozudur. Bazı çalışmalarda yüksek nodal metastaz oranları bildirilmiştir. Sugino ve ark.ları 1992-1995 yılları arasında 112 PMK'lu hastayı incelemişler, multisentrik mikrokarsinomlarda başlangıçta lenf nodu metastazını %63.8 olarak bulmuşlardır (23). Multisentrik tümörler anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı ve uzak metastaz yapıyorlar. Lokal nüksleri daha fazla ve mortalite oranları daha yüksek (10).

6-Tiroid dışı invazyon: PTK'lerinin %10 kadarı tiroid bezi kenarı boyunca invazyon gösterir ve çevreleyen dokuların içine doğru büyür. Rekürrens oranı böyle tümörlerde iki kat artar. Ayrıca uzak metastaz ve mortalite riski de artmıştır. Yumuşak doku infiltrasyonu olmadan tiroid kapsülüne sınırlı invazyon da olumsuz prognozu gösterir.

7-Lenf nodu metastazı: Lenf nodu metastazları, hem lokal tümör rekürrensi hem de kanser mortalitesi için önemli bir prognostik risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada servikal lenf nodu yayılımı olan hastaların %15'inde mortalite izlenirken nod tutulumu olmayanlarda mortalite izlenmemiş (24). Başka bir çalışmada servikal veya mediastinal lenf nod tutulumu olan FTK'li ve PTK'li hastalar nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek mortaliteye sahip bulunmuş (%10'a karşılık %6) (13).

8-Uzak metastazlar: Önemli derecede mortalite artışı ile birlikte. 1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara saptanmıştır. Uzak metastaz için hastanın yaşı, metastazın yeri ve I131 tutulumu prognostik öneme sahiptir (15,25). Yaşı genç olanlar, akciğer metastazı olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vucud taramasında (TVT) görünenler ve I131 tutan metastazlarda survi oranları daha yüksektir.

Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı direk grafide görünenler, I131 tutmayanlar da ise prognoz kötüdür (15,25).

9-Primer cerrahinin derecesi: Tümör rekürrensi ve tümör nedeni ile olan mortalite, total tiroidektomi (TT) ve totale yakın tiroidektomi (TYT) yapılan hastalarda daha az oranda görülür. TT'de her iki lobda tümüyle çıkarılır. TYT'de ise bir lobun tümü çıkarılırken, laringeal siniri korumak amacıyla diğer lob arkasında bir gram ya da daha az doku bırakılarak çıkarılır. 1986'da Mayo kliniğinin serisinde cerrahinin derecesinin lokal rekürrens riskini önemli derecede azalttığı bildirilmiştir(78).

10-Tiroid rezidüsünün I¹³¹ ile ablasyonu: Başlangıç tedavisinin tamamlayıcısı olarak postoperatif I¹³¹ rezidü ablasyonu uygulanırsa hastalığa spesifik mortalite ve rekürrensin azaldığı gösterilmiştir. (79,80, 81,82,83,84).

11-Prognostik skorlama sistemi: Bu sistem prognostik faktörlerin multiple regresyon analizine dayalıdır ve daha yoğun tedavi edilecek yüksek riskli hastalarla daha az yoğun tedavi edilecek düşük riskli hastaları ayırd etmeye çalışır. Birkaç tane skorlama sistemi vardır.

EORTC (European Organization for the research and treatment of cancer): Tanı zamanındaki yaş, cinsiyet, temel histopatolojik tip, tiroid dışı invazyon ve uzak metastaz varlığını içerir.

TNM: Tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ile yaşı göz önünde bulundurur. 45 yaş altındaki hastalar uzak metastaz bile olsa evre I ve II olarak sınıflandırılır ve düşük riskli gruba girerler.

AMES: Yaş, uzak metastazı, yayılımı ve tümör boyutunu içerir

AGES: Yaş, tümör derecesi, yayılımı, tümör boyutunu içerir. 4 pozitif yüksek riski gösterirken 4 altında düşük riski gösterir.

MACIS: Metastaz, yaş, operasyonun bütünlüğü, invazyon ve boyutu içerir. 3.1 (39 yaş ve altında) veya $0,08$ (40 yaş ve üzerinde) \times yaş + $0,3$ \times tümör çapı (cm olarak) + 1 (tümör tam çıkarılmadıysa) + 1 (lokal invazyon varsa)+ 3 (uzak metastaz varsa). Skor, 6'nın üzerindeyse yüksek riskli, 6'nın altındaysa düşük risklidir.

Klinik Sınıf: Dört evreyi içerir.

1- Tek veya çok sayıda intratiroidal odak

2- Lenf nodu metastazı varlığı

3- Tümör tiroid dışına yayılmış

4- Uzak metastaz varlığı.

De Groot Sınıflaması

Class I: Bir veya birden fazla tiroid içi odak

Class II: Lenf nodu metastazı varlığı

Class III: Tiroid dışına yayılım gösteren tümör veya rezeke edilemeyen lenf nodu varlığı

Class IV: Uzak metastaz varlığı

TNM (2002)

T : Primer Tümör

To: Primer tümöre ait kanıt yok.

T1: ≤ 2 cm (Tiroide sınırlı)

T2: > 2 cm ve ≤ 4 cm (Tiroide sınırlı)

T3: > 4 cm veya herhangi bir çapta minimal tiroid dışı yayılım gösteren tümör

T4a: Tiroid kapsül dışına yayılarak subkutan yumuşak doku, larenks, trakea, özofagus, rekürren laringeal sinir invazyonu gösteren herhangi bir çaptaki tümör

T4b: Prevertebral fasyayı ve mediastinal damarları invaze eden veya karotis arteri saran tümör

N: Bölgesel lenf nodları

No: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1a: Pretrakeyal, paratrakeyal, ve prelaringeal/delfiyan lenf nodu tutulumu var

N1b: Servikal veya superior mediastinal lenf nodu tutulumu var

M: Uzak metastaz

Mo: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

<45 yaş Evre 1: Her T, her N, Mo

Evre 2: HerT, her N, M1

≥45 yaş Evre1: T1,No,Mo

Evre 2: T2,No,Mo

Evre 3: T3,No,Mo / T1, N1a,Mo / T2, N1a,Mo /
T3,N1a,Mo

Evre 4A: T4a,No,Mo /T4a,N1a,Mo /T1,N1b,Mo
/T2,N1b,Mo /T3,N1b,Mo/ T4a,N1b,Mo

Evre 4B: T4b, her N, Mo

Evre 4C: Her T, Her N, M1

Papiller tiroid kanserin tedavisi;

1. Cerrahi tedavi
2. Radyoaktif iyod tedavisi
3. TSH süpresyonu

1. Cerrahi Tedavi

1987'de Mayo klinikte tedavi edilen düşük riskli (MACIS skor<3,99) hastaların incelenmesinde tek taraflı lobektomi ve bilateral lobektomi geçiren hastalar arasında survi açısından fark saptanmamış ve daha geniş cerrahinin sadece yüksek riskli hastalar için gerekli olduğu bildirilmiştir (26,28,29).

Bununla birlikte, 1998'de yine Mayo klinikte AMES kriterlerine göre düşük riskli hastalar unilateral lobektomi ve bilateral lobektomi açısından karşılaştırılmış, uzak metastaz ve mortalite açısından fark saptanmazken, 20 yıllık rekürrens ve nodal metastaz oranları unilateral lobektomi sonrası %14 ve %19, bilateral lobektomi sonrası %2 ve %9 olarak bulunmuş. Sonuçta düşük riskli hastalar içinde bilateral lobektominin daha uygun bir tedavi olduğu bildirilmiştir. (26). Şikago Üniversitesinden bildirilen seride 1cm'nin üzerindeki TPK'lerinde TYT yapmak lobektomi ve subtotal tiroidektomi (STT) ile karşılaştırıldığında, mortaliteyi ve rekürrens riskini azaltmıştır (27).

Diğer bir seride 1.5 cm den büyük, multifokal, servikal metastaz veya lokal invazyonu olan hastalarda, TT sonrasında (%11,3) STT'ye göre (%22) rekürrens oranları daha düşük bulunmuştur (28).

Bazı düşük riskli tümörler yüksek riskli gibi davranabilirler. Ayrıca tümörlerin %20-80 oranında multifokal olma özelliği vardır ve karşı lobda tümör saptama oranı %31 ile %44 arasında bulunduğundan 1cm den büyük tümörlerde en azından TYT'yi tercih etmek uygundur. TYT'de paratiroid ve laringeal siniri korumak amacıyla karşı lobun arka kapsülü bırakılır. Tümör multifokal ise mutlaka TT yapılmalıdır. Günümüzde 1 cm nin üzerindeki bütün tümörlerde esas yaklaşım TT'dir. Bu yaklaşım ile lokal ve bölgesel rekürrens oranları daha düşük bulunmuştur (13,16, 29). Bu yaklaşım, hastaların takibinde Tg düzeylerinin kullanılması ve TVT yapılması açısından da önemlidir. Bazı uzmanlar TT komplikasyonlarının gelişmesinden korktukları için ve düşük riskli hastalarda mortalite oranlarının az olmasına dayanarak bu hastalarda lobektomiyi önermektedir. TT sonrası en korkulan komplikasyon laringeal sinir paralizisi ve hipoparatiroididir. Yedi tane yayınlanmış cerrahi serinin değerlendirilmesinde TT sonrasında laringeal sinir paralizisi ve hipoparatiroidi % 3 ve % 2.6, STT sonrasında ise % 1.9 ve % 0.2 olarak saptanmıştır(27,28). Deneyimli cerrah tarafından yapılan operasyonlarda komplikasyon oranı belirgin olarak azalmaktadır.

Radikal ve enblok lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir. Ancak boyun santral kompartmanında bulunan (pre ve paratrakeal bölgeleri

içerir) tüm lenf nodaları çıkarılmalıdır. Karotis kılıfı, internal juguler ven boyunca uzanan level 2,3 ve 4'deki servikal lenf nodülleri palpe edilmelidir. Şüpheli noddan biyopsi yapılmalıdır. Frozen sonucu lenf nodu tutulumu saptanırsa ya da başlangıçta lenf nodu tutulumu biliniyorsa modifiye boyun diseksiyonu uygulanır. Sadece tiroid dokusuna sınırlı, vasküler invazyonu olmayan, tek odaklı, risk faktörleri olmayan, 1cm'den küçük tümörü olan hastalarda lobektomi ve istmektomi tercih edilebilir. Tamamlayıcı tiroidektomi bir cm'den büyük tümörlerde rutin olarak önerilmektedir. Çünkü bu hacimdeki tümörü olan hastaların %50'si karşı lobda da ilave tümör içermektedirler (30). Yapılan bir çalışmada primer tedavilerinden sonra 6 ay içinde tamamlayıcı tiroidektomi geçiren hastalarda lenf nodu ve hematogen metastaz anlamlı derecede daha az görülmüştür (31).

2. Tiroid rezidüsünün I^{131} ile ablasyonu

PTK'li 1004 hastanın değerlendirilmesinde, postoperatif I^{131} rezidü ablasyonu uygulanan hastalara göre, uygulanmayan hastalarda rekürrens oranı 3 kat fazla bulunmuş ve bu tedaviyi alan hastalarda uzak metastaza daha az rastlanmıştır. Ancak bu etki tümör çapı 1.5 cm'nin üzerinde olan hastalarda izlenmiştir (32). Günümüzde 1 cm'nin üzerinde olan tüm diferansiye tiroid kanserlerinde, lokal rekürrensi azaltıp survii arttırdığı için operasyon sonrası rutin tiroid rezidüsünün I^{131} ile ablasyonu önerilmektedir (13,27,33,34). Bir cm den küçük tümörlerde, tek odak, tiroid içinde sınırlı ve lenf nodu tutulumu yoksa rezidü ablasyonunun endikasyonu yoktur.

Tiroid rezidüsünün I^{131} ile ablasyonunun faydaları şöyle sıralanabilir;

- 1- Cerrahi sonrasında kalan tiroid rezidü dokusundaki mikroskobik malignitenin ablasyonu,
- 2- Rezidü doku dışında bulunan mikroskobik malignitenin ablasyonu,
- 3- Tg ve AntiTg antikör kaynağı olarak normal rezidüel tiroid dokusunun ortadan kaldırılması ve böylece hasta takibinin daha kolay ve güvenilir olmasının sağlanması.
- 4-Normal rezidüel tiroid dokusunun iyot uptake'ini ortadan kaldırarak rekürren veya metastatik hastalığın tespit edilmesinde I^{131} taramasının spesifitesinin artırılması

Rezidü ablasyonu, postoperatif 4-6. haftada yapılır. Genellikle 30-100 mCi dozlar hastaların %60-80'inde total ablasyonu sağlar. Eğer ablasyon dozu I^{131} uygulanırsa 7-10 gün sonra TVT yapılmalıdır.

Tedaviye, cerrahiden hemen sonra günde iki defa 25 µg T3 ile başlanabilir ve I¹³¹ ile rezidü ablasyonu veya TVT'sı yapılmadan iki hafta önce TSH'nın yükselmesine izin vermek amacıyla kesilir ya da operasyondan sonra 3-4 hafta içinde rezidü ablasyonu yapılabilecek ise tiroid hormon tedavisine başlanmaz ve tedavi, ablasyon sonrasına bırakılır. Tedaviye T4 ile başlanmışsa 4 hafta önce kesilmesi gereklidir.

Tiroid hormon tedavisi ile TSH'nın baskılanması DTK'lerinde tiroid hormonu ile baskılama tedavisinin, kanser nedeni ile mortalite ve rekürrens oranlarında azalmaya neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Tedavi esnasında ulaşılması gereken en uygun TSH seviyesi belli değildir. Fransa'da yapılan bir çalışmada TSH sürekli 1 ve üzerinde olan grupta 0.05µ/ml altında olan grup karşılaştırıldığında, baskılı olan grupta daha uzun relapssız survi saptanmıştır(35). Uzun süreli baskılama tedavisinde levotiroksin (T4), triiyodotironin (T3) tercih edilir. DTK'li düşük riskli hastalar için en uygun doz, TSH'yı normal sınırın hemen altında tutan dozdur. Daha riskli hastalarda ise daha fazla supresyon yapacak dozlar (0.01'in altında tutacak dozlar ya da ölçülemez düzeye indirecek dozlar) önerilir. Serbest T3 normal sınırlarda olmalıdır. Çoğu hasta ortalama 200 µg doza ihtiyaç gösterir.

TAKİP:

Papiller tiroid kanserli, hastaların takibinde rekombinant human-TSH (rh-TSH), tiroglobulin ve I¹³¹ ile tüm vucud taraması:

Hastalığın rekürrensini saptamak için en çok kullanılan periyodik tanısal test serum Tg ölçümü ve I¹³¹ ile TVT'dir. Tg düzeyi hücrelerin Tg üretme yeteneğini yansıtırken TVT, hücrelerin iyodu konsantre etme yeteneğine bağlıdır. İster normal rezidüel tiroid hücrelerinden isterse neoplastik tiroid hücrelerinden kaynaklansın, her iki süreçte (Tg üretimi ve TVT) TSH tarafından kontrol edildiğinden, TSH ile maksimum uyarılma önemlidir. TSH düzeyinin artırılması, klasik olarak verilen tiroid hormonunun kesilmesi ile endojen olarak sağlanabilir. Ancak tiroid hormon tedavisinin kesilmesi üç potansiyel probleme neden olabilir:

1- Uzamış hipotiroidi semptomlarının olumsuz etkisi (halsizlik, kilo alma, verimlilikte azalma gibi)

2- Teorik olarak uzun süreli TSH uyarısı ile DTK'lerinin proliferasyonunun uyarılması (özellikle beyin ve vertebra metastazı olan hastalar için sorundur)

3- Fazla miktarda T4 hormonu üreten metastazlardan ötürü ilacın kesilmesine rağmen TSH'nın gereken düzeye yükselememesi.

Bu sorunlar tiroid hormonunun kesilmesine bir alternatif bulmaya yönelmiştir. TSH'nın endojen uyarımı yerine ekzojen olarak uyarımı fikri oldukça eskilere dayanmaktadır. Başlangıçta bu amaçla domuz TSH'sı denenmiş ancak hem yeterli uyarı sağlanamamış hem de yan etkileri fazla olduğu için kullanılamamıştır. Sonrasında rekombinant teknikte human TSH üretilmiştir.

TSH'sı baskılı olan hastalarda iki gün süreyle 0.9mg/gün intramusküler olarak uygulanan rh-TSH dozu, tiroidin I¹³¹ tutmasını ve Tg salınımını 2-4 haftalık T4 hormonunun kesilmesine denk düşecek şekilde uyarır. 3. gün küçük dozda I¹³¹ verilir. 5. gün TVT yapılır ve Tg düzeyine bakılır. rh-TSH'nın yan etkileri çok azdır, sıklık sırasına göre bulantı, baş ağrısı, asteni, kusma, baş dönmesi ve paresteziye neden olabilir. Anti TSH antikoru oluşumu saptanmamıştır. Ancak hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Santral sinir sistemi metastazı olanlar rh-TSH sonrası akut nörolojik defisit gösterebilirler. Robbins Rj ve ark.larının çalışması rh-TSH'nın etkinliğini doğrulamıştır. Bu çalışmada T4 tedavisi kesilmiş 161 hasta ile rh-TSH uygulanan 128 hasta karşılaştırılmıştır. Uyarılmış Tg düzeyleri ve TVT sonuçları iki grupta da benzer pozitif ve negatif prediktif değere sahip bulunmuştur (35).

rh-TSH'nın, Tg ölçümü ve TVT gibi tanısal testler için kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak I¹³¹ tedavisi için kullanımı ile ilgili veriler sadece vaka bildirimlerine dayalıdır ve FDA tarafından bu amaçla kullanımı onaylanmamıştır. I¹³¹ tedavisi için rh-TSH uyarısı, T4 hormonu kesilmesi kadar etkili olmayabilir. Bu nedenle rezidü ablasyonu gibi I¹³¹ tedavisi planlanan durumlarda, TSH'nın uyarılması T4 kesilmesi ile yapılabilir. Ayrıca Tg antikoru ile etkileşen Tg ölçüm metodlarının kullanıldığı hastalarda rh-TSH yerine T4 kesilerek tanısal TVT'si yapılması tercih edilebilir. Ancak bazı durumlarda hem tanı hem de tedavi için TSH'yı uyarmanın tek güvenli seçeneği rh-TSH uygulamasıdır. Bu durumlar:

- 1- Hipopituiter hastalar,
- 2- TSH'yı baskılayacak düzeyde fonksiyonel metastazları olan hastalar
- 3- Ağır iskemik kalp hastalığı olanlar
- 4- Hipotiroidi ile şiddetlenen psikiatrik hastalığı ve ilerlemiş hastalığı olanlar

Serum Tg

Tg, tiroid glandının temel iyodoproteinidir. Normal ve neoplastik folliküler hücrelerden salınır ve vücuttaki diğer hücreler tarafından üretilmez. Bu nedenle serum Tg düzeyleri DTK'leri için özgül ve duyarlı bir tümör belirteci olarak kullanılır. Total tiroidektomi ve rezidü ablasyonu yapılarak tüm normal tiroid hücreleri yok edildiğinde, Tg üretiminin tek kaynağı malign tiroid hücreleridir. Bu nedenle serum Tg ölçümü, rezidüel doku, rekürrens ve metastatik hastalığın varlığı hakkında önemli bilgi verir. Tg ölçümü tiroidektomi, TİAB veya I¹³¹ tedavisinden en az 4-6 hafta sonra yapılmalıdır ve rutin takipte 3 aydan daha kısa aralıklarla ölçülmesine gerek yoktur. Serum Tg düzeyini yorumlarken iki önemli faktör dikkate alınmalıdır:

1-Serum TSH seviyesi: Neoplastik hücreler tarafından Tg üretimi kısmen TSH kontrolü altındadır. Serum Tg ölçümünün duyarlılığı TSH'nın uyarılması ile %15-20 arttırılır. T4 tedavisi kesildikten sonra uyarılmış Tg düzeyi ölçümü ile tiroid kanserini tespit etme duyarlılığı %85-95 iken, T4 tedavisi altında bu oran %50 kadar düşüktür (36). Bu nedenle bazal Tg düzeyleri yanında TSH'nın yükseldiği durumda da Tg düzeyine bakılmalıdır. Tg için eşik değer 2 µg/L alındığında metastatik tiroid kanserini tespit etmede Tg'nin, rhTSH veya T4 tedavisinin kesilmesi ile uyarılması arasında fark saptanmamıştır (37). Total tiroid ablasyonu yapıldığında ve rezidü ya da rekürren tümör yokluğunda, T4 tedavisi altındaki serum Tg düzeyleri ölçülemez düzeylerde olmalıdır. Eğer T4 tedavisi altında Tg seviyeleri saptanabilir düzeyde bulunursa rezidü ve rekürren hastalık varlığı açısından ileri araştırma gereklidir. T4 tedavisi kesilerek ya da rh-TSH uygulamasıyla ölçülen serum Tg düzeyleri ise 2µg/L'nin altında olmalıdır (36,40,45).

2-Dolaşımda antiTg antikor varlığı: Hastaların %15'inde AntiTgAb'ları mevcuttur, bu antikorlar Tg ile çapraz reaksiyona girerek immünometrik yöntemle ölçülüyorsa Tg düzeyinin yanlış olarak düşük saptanmasına, radyoimmünoassay yöntemi ile ölçülüyorsa Tg düzeyinin yanlış olarak yüksek saptanmasına neden olabilirler. Bu nedenle antiTg antikor varlığında Tg ölçümü güvenilir olmayacağından hastaların takibi tanısal I¹³¹ TVT ve boyun sonografisi ile yapılmalıdır(37).

Klinik önemi açık olmamakla birlikte TT ve I¹³¹ rezidü ablasyonundan sonra bir yıldan daha uzun süre antiTg antikorlarının saptanmaya devam etmesinin, kişide rezidüel tiroid dokusu varlığını ve artmış rekürrens riskini işaret ettiği bildirilmiştir (37).

Tanısal I131 Tüm vucud taraması;

Çoğu metastatik PTK'leri iyodu tutma yeteneğine sahiptir ve daha öncede bahsedildiği gibi radyoyodun tutulması TSH uyarısına bağlıdır. Tarama için T4 alımının kesilmesi ile yada rhTSH uygulanarak arttırılan TSH düzeyi, en düşük 30 μ u/ml olmalıdır. İlaç kesildikten sonra ortalama 4-6 hafta içinde bu düzeylere ulaşılabilir. Etkin bir tutulum için hastanın son zamanlarda iyoda maruz kalmaması gereklidir. TVT'dan iki hafta önce iyot alımı da kısıtlanmalıdır. 2mCi I¹³¹ verildikten 48-72 saat içinde tarama yapılır. T4 tedavisi kesildiyse, TVT'dan üç gün sonra tekrar başlanır.

Tanısal I¹³¹ TVT, genellikle cerrahi sonrası rezidüel hastalığın varlığını değerlendirmek için tarama amacıyla kullanılır. Stunning etkisi, kullanılan radyoizotop follikül harabiyetini uyarırsa görülebilir. Hasarlanmaya bağlı olarak rezidü veya metastazların I¹³¹ uptake'i azalır, böylece I¹³¹ 'in terapötik etkisi bozulur (38). Bundan kaçınmak amacıyla I¹²³ kullanımı, 2-3 mCi gibi küçük doz I131 kullanımı ya da tanısal doz ile terapötik doz arasında 72 saatten kısa aralık bırakılması gibi önlemler alınabilir. Ancak I¹³¹ yerine kullanılacak I¹²³ pahalıdır ayrıca taramada kullanılan iyot dozu azaltıldığında taramanın duyarlılığı da azalmaktadır (38).

Yüksek riskli hastalar ve antiTg antikoru pozitif hastaların takibinde yıllık, tanısal I-¹³¹ TVT ile yapılmalıdır. Eğer rezidü hastalık şüphesi varsa TVT 6 ay sonra tekrarlanmalıdır. İki tane negatif yıllık TVT gelecekte rekürrens olmayacağını iyi bir göstergesidir (39).

Serum Tg ölçümleri ve I¹³¹ ile TVT'sı sonuçlarının karşılaştırılması sonucunda iki teknik arasında iyi bir uyum olduğu saptanmıştır (40). Ölçülebilir serum Tg düzeyleri genellikle pozitif I¹³¹ taraması ile birlikte ve rezidü varlığını ya da metastatik hastalığı işaret eder. Ölçülemez serum Tg düzeyleri genellikle negatif I¹³¹ taraması ile birlikte ve hastanın remisyonda olduğunu gösterir. İki büyük retrospektif çalışmada, serum Tg düzeyleri ölçülemez olduğunda, TVT'nın daima negatif olduğu tespit edilmiş, bu hastaların 10 yıllık takiplerinde lokal rekürrens hastaların sadece %0.6'sında görüldüğü bildirilmiştir Bununla birlikte, serum Tg'i artmış ancak tanısal I¹³¹ TVT'sı negatif olan hastaların anlamlı bir kısmında (%13) metastaz varlığını tahmin etmede Tg, TVT'dan üstün bulunmuştur (41). Pacini ve arkadaşları (42) rh-TSH ile uyarılmış serum Tg düzeyleri ile metastatik hastaların %100'ünün saptanabildiğini bildirirken, Mazzaferri ve arkadaşları da (43) 107 hastalık serilerinde rh-TSH ile uyarılmış Tg düzeylerinin, TVT'dan daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Pisa Üniversitesinde, rh-TSH uygulanan 300 hasta

retrospektif olarak incelenmiş ve bu hastalarda serum Tg ölçümlerinin, TVT'sına göre daha değerli olduğu doğrulanmıştır. Bu çalışmada boyun sonografisi ile birlikte rh-TSH ile uyarılmış Tg seviyelerinin, rezidüel hastalığı saptamada yaklaşık %100 tanısal değere sahip olduğu bulunmuştur (44).

Tüm bu bilgiler altında günümüzde, düşük riskli PTK'li hastaların takibinin tanısal I-¹³¹ TVT yapılmadan sadece rh-TSH ile uyarılmış Tg ölçümü ile yapılması önerilmektedir. Eğer bu durumda Tg seviyesi 2 µg/L'nin üzerinde saptanırsa tanısal I-¹³¹ TVT ve diğer yöntemlerle rezidü veya rekürren hastalık araştırılmalıdır (45). Ancak Tg düzeyi 2 µg/L'nin altında saptanırsa takipler sadece Tg ölçümleri ile yapılmaya devam edilmelidir. Ancak düşük riskli hastaların takibinde tanısal I-¹³¹ TVT'sını rutin olarak uygulamaya devam eden görüşlerde mevcuttur. Tg ölçülemez düzeyde, TVT negatif olan hastalar remisyonda kabul edilerek yıllık olarak boyun muayenesi ve bunun bir parçası olarak boyun sonografisi, TSH, bazal ve uyarılmış Tg, AntiTgAb ölçümü ile takip edilebilir. Serum Tg yükselirse hemen TVT yapılmalıdır.

Tg pozitif-tanısal I-¹³¹ TVT negatif hastalarda şunlar düşünülmelidir:

1-Yetersiz TSH uyarısı (görüntüleme sırasında TSH seviyesi 30iu/ml'nin altındadır) vardır.

2-Tümör çapı küçük olduğu için gama kameranın rezolüsyon sınırlarının altında kalmaktadır.

3-İyot kontaminasyonu (iyotlu kontrast madde kullanımı, amiodaron kullanımı) vardır.

4. Tümörün dediferansiasyonu. Bu durumda tümör hücreleri prolifer olurlar ancak iyodu yakalama, organifiye etme, depolama ve metabolize etme yeteneğini kaybeder. Muhtemel mekanizması sodyum-iyot taşıyıcı geni akkiz mutasyonudur. Hücreler iyodu alamazlar ve radyoaktif iyot tedavisine cevap vermezler ancak hücrelerin Tg sentezleme yeteneği devam eder.

Tanısal I-¹³¹ TVT'sında gösterilmese bile artmış ya da sürekli artmakta olan Tg seviyesi, rekürren veya metastatik PTK'ini düşündürür. Bu durumda tümörü lokalize etmek için araştırma yapılmalıdır. İlk yapılması gereken boyun ve tiroid yatağının sonografik olarak incelenmesidir. Servikal ve mediastinal bölge magnetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Bunlar normal ise mikronodüler akciğer metastazları açısından akciğer tomografisi çekilir. Bunların tümü normal ise 18 fluoro deoksi glukoz kullanarak pozitron emisyon

tomografisi (FDG-PET) ile tüm vucud taranır. PET'inTVT negatif olan lezyonları tam olarak görüntülediğine dair yayınlar mevcuttur (46). Hızlı büyüyen rekürren veya metastatik DTK hücreleri normal tiroid hücrelerine göre daha fazla glukoz tükettiği için işaretli glukozu normal hücrelerden daha fazla konsantre eder. Tümör ne kadar hızlı büyürse o kadar hızlı dediferansiye olur ve daha hızlı glukoz tüketir. Sonuçta FDG-PET iyodu tutmayan DTK'lerinin saptanması için duyarlı bir yöntem olarak görünmektedir. Aksine yavaş büyüyen iyodu tutan DTK'leri TVT'sında saptanırken FDG-PET ile saptanmayabilir. FDG-PET ile yayınlanmış en büyük seri 2001 de Schlutter ve arkadaşlarına aittir. Bu seride 64 hasta incelenmiş, pozitif prediktif değeri %83, negatif prediktif değeri %25 olarak saptanmıştır ve Tg seviyesi arttıkça FDG-PET sensitiviteside artmıştır (47). FDG-PET değerli bir inceleme olmakla birlikte pahalıdır ve her yerde cihazın temini mümkün olmamaktadır. Lokalizasyon için yapılan tüm bu incelemeler negatifken Tg artmaya devam ediyorsa ampirik olarak terapötik dozda I¹³¹ uygulanıp ardından 7-10 gün sonra TVT yapılabilir. Bu durumda tarama negatif, Tg pozitif hastaların %80'ninden fazlasında küçük I¹³¹ odaklarının saptanması mümkün olur (41,48).

Lokal ve bölgesel rekürrenslerin tedavisi

Boyunda tiroid yatağında, çevreleyen yumuşak dokularda ve bölgesel lenf nodüllerinde rekürrens görülebilir. Bunlar olumsuz prognoz taşırlar ve mortaliteye neden olurlar. Rekürren kanserin klinik olarak saptanması yerine TVT ile saptanması ve iyodu tutuyor olması prognozu olumlu yönde etkiler. Tüm tespit edilen rekürrensler mümkünse cerrahi olarak çıkarılmalı ardından terapötik dozda I¹³¹ ile tedavi edilmelidir. Cerrahi olarak çıkarılamayan tümörlere 6-9 ay arayla tekrarlanan dozlarda terapötik I¹³¹ uygulanmalıdır. Maksimum kümülatif I¹³¹ dozu tam bilinmemekle birlikte Schlumberger ve arkadaşları 600 mCi olarak bildirmişlerdir (48). Tam olarak çıkarılamayan lokal rekürrensler ve iyot tutmayan tümörler eksternal radyoterapiden faydalanabilirler.

I¹³¹ tedavi dozunun ayarlanması;

Bunun için üç ayrı metod vardır.

1- Ampirik sabit doz: En yaygın kullanılan ve en basit metoddur. Rezidü veya metastatik lezyonun I¹³¹ tutma yüzdesine bakmadan doz ayarlanır. Lenf nodu metastazları için 100-175 mCi, yetersiz çıkarılmış tümör varlığında 150-200mCi, uzak metastaz varlığında 200mCi I¹³¹ dozu uygulanır.

2- Kantitatif tümör I^{131} dozunun hesaplanması metodu: Her ünite I^{131} uygulaması ile lezyona taşınan radyasyon miktarını tahmin etmek için kullanılan bir metoddur.

3- Kan ve tüm vücut doz hesaplaması ile belirlenen üst limitte doz uygulaması: Kanda maksimum 200 cGy doz taşımak için hesaplanan dozun uygulanmasıdır.

Uzak metastazların tedavisi:

Cerrahi tedavi: Akciğerde tek makronodüler lezyonu olanlar, aynı lobda birden fazla lezyonu olanlar (özellikle I^{131} tutmuyorsa) opere edilir. Kemik metastazlarının RAI tutması sınırlıdır bu nedenle palyatif (patolojik kırıkların önlenmesi ve vertebral kord basısının önlenmesi amacıyla) veya küratif amaçlı cerrahi uygulanır. Beyin metastazları nadir görülür, genellikle I^{131} tutarlar ama mümkünse nörolojik semptomların varlığından ötürü cerrahi olarak çıkarılmaları gereklidir.

RAI tedavisi: Uzak metastazlı hastalarda terapötik dozda I^{131} tedavisine hastaların %35-45'inde iyi cevap alınır. Uzak metastazlarda, özellikle diffüz mikronodüler akciğer tutulumunda terapötik dozda I^{131} tedavisi uygulanır. Erişkin hastalarda tedavi dozu 100-200 mCi olup 6-9 ayda tekrarlanabilir. RAI tedavisine PTK'leri FTK'lerine göre daha iyi yanıt verirler. RAI tedavisinin yan etkileri, doz ve dozlar arası süreye bağlıdır. Boyunda şişme ve rahatsızlık hissi, bulantı, kusma, sialoadenit, ağız kuruluğu ve dental problemler gelişebilir. Radyasyon sistiti veya gastriti gelişebilir. Total doz 600mCi üzerine çıkınca lösemi riski vardır. Kemik iliği inhibisyonuna bağlı anemi ve trombositopeni izlenebilir. Diğer ciddi bir yan etkisi pulmoner fibrozistir. Çocuklar bu yan etkiye karşı daha duyarlıdır. Erişkinlerde geçici ve kalıcı testiküler hasar, kalıcı ovarian yetmezlik bildirilmiştir. Gebelikten önceki yıl RAI alan kadınlarda abortus sıklığının arttığı bildirilmiştir.

Radyoterapi: I^{131} tutmayan ve cerrahi olarak çıkarılamayan tümörlerde, 45 yaş üzerinde cerrahi olarak gross ekstrasitroidal invazyon görülen hastalar da, palyasyon amaçlı ağırlı kemik metastazlarında, mediasten ve beyin metastazlarında, andiferansiye tümörlerde, lenfomalarda uygulanabilir.

Kemoterapi: Diğer tüm tedavilerin başarısız olduğu durumlarda bleomisin ve özellikle doksorubicin ile %20 ile 30 arasında kısa süreli remisyon oranları bildirilmiştir. Sadece semptomatik ve ilerleyici hastalık durumlarında kullanılmalıdır. Yeni tedavi seçenekleri rediferansiasyon tedavisi (NIS geni reindüksiyonu ile, retinoik asit ile), gen tedavisi (p53

supresör genin hücreye sokulması)ve immünmodülasyon (immün sistemi uyaran maddelerin kullanımı) dur.

PTK'lerinde hastaların takibi şu nedenlerle hayat boyu olmalıdır.

1. Geç rekürrensler görülebilir ve bunlar tespit edilirse başarılı şekilde tedavi edilebilir. Rekürrensten sonra bile tam iyileşme ve uzun bir hayat mümkündür.
2. Tiroid hormonu ile baskılama tedavisi ömür boyu sürmesi gerektiğinden ilaç dozunun ayarlanması ve doza bağlı atrial fibrilasyon, osteoporoz gibi etkilerin kontrol altında tutulması gerekir.
3. Hipoparatiroidi gelişmişse kalsiyum düzeyi ve tedavisinin takibi gerekir.
4. I¹³¹ tedavisinin geç dönemdeki yan etkilerini takip etmek gerekir.



MATERYAL VE METOD

1980-2007 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Tiroid kanseri polikliniğinde kaydı bulunan 212 papiller tiroid kanserli hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma parametreleri açısından eksikliği olanlar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine göre kalan 146 (117 kadın, 29 erkek) hasta, çalışma grubuna dâhil edildi. RAİ tedavisine verdikleri cevaba göre Grup A ve Grup B'ye ayrılarak incelenmeye alındı. Klinik ve laboratuvar bulguları remisyon ve nükse olan etkileri yönünden Grup A ve Grup B arasında karşılaştırıldı.

Remisyona giren grup (A grubu): 50-1100 mCi (ortalama 142,4 mCi) radyoaktif iyot tedavisinden sonra tüm vücut sintigrafisinde tutulum saptanmayan ve eş zamanlı bakılan serum hTg düzeyinin 2 ng/ml'nin altında bulunan ayrıca takiplerinde klinik olarak sağlıklı ve laboratuvar olarak ötiroid kalan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 90 kadın (% 81,1) ve 21 erkek (% 18,9), toplam 111 hasta bulunmaktadır.

Remisyona girmeyen grup (B grubu): 50-1100 mCi (ortalama 142,4 mCi) radyoaktif iyot tedavisini almasına rağmen tüm vücut sintigrafisinde tutulum (uzak metastaz, lenf nodu veya tiroid yatağında tutulum) saptanan veya eş zamanlı bakılan serum hTg değerleri 2 ng/ml'nin üstünde saptanan hastalardan oluşturuldu. Bu grupta 27 kadın (% 77,1) ve 8 erkek (% 22,9), toplam 35 hasta vardı.

1992 yılında beşincisi belirlenmiş olan TNM sınıflama sistemine göre tümörün evresi hesaplandı. Papiller tiroid kanseri tanısı konulmuş hastalara ilk tedavi seçeneği olarak cerrahi, takiben RAİ tedavisi uygulanmıştı. Hastalarda yaş, cinsiyet, başlangıçta ve takip sırasında lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, yapılan cerrahi girişimler(total, totale yakın, bilateral subtotal tiroidektomi) kaydedildi. Ayrıca tümörün histopatolojik özellikleri değerlendirilerek foliküler, yüksek silendirik, diffüz sklerozan ve klasik formdaki alt grupları belirlendi. Patolojik alt grupları yanında otoimmün tiroidit varlığı, tümörün bilateral ve multifokal olup olmadığı, damar invazyonu, tiroid kapsül invazyonu, tiroid içi yayılım, tiroid dışı yayılım özellikleri tesbit edildi. Tanı sırasında evre, RAİ toplam dozu, 5 mCi RAİ ile tüm vücut taraması ile eş zamanlı ve takipteki serum TSH, hTg ve anti Tg değerleri, takipte nüks varlığı ve takip süreleri kaydedildi. 5 mCi RAİ ile yapılan taramada tutulum saptanmaması ve eş

zamanlı bakılan serum hTg düzeyinin 2 ng/ml'nin altında olması remisyona olarak kabul edildi.

Tanısı konulmuş hastalara uygulanmış cerrahi tedavi şekilleri; 1- Total tiroidektomi (%45,8), 2-Totale yakın tiroidektomi (%31,5) 3-Bilateral subtotal tiroidektomi (%13,7) idi. Tiroidektomi operasyonundan sonraki 6-8. hafta sonra rezidü tiroid doku ablasyonu amacı ile ilk doz olarak 100-175 mCi RAİ tedavisi uygulanmıştı. RAİ tedavisi uygulanmadan önce hastanın kullanmakta olduğu hormon replasman tedavisi kesilerek RAİ tedavisi verilmiş ve RAİ ile ablasyon tedavisinin dördüncü gününde levotiroksin tedavisi başlanmış, TSH düzeyi ile supresyon takip edilmişti. Hastalar düzenli aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırılmıştı. Başlangıçta altı ay, beş yıldan sonra yılda bir yapılan kontrollarda fizik muayene, akciğer grafisi, serum tiroglobülin ve TSH düzeylerine bakılmıştı. Nüksü tarama açısından şüpheli vakalarda hastaların kemik grafileri, kemik sintigrafisi, USG, BT, MR, PET, ve I-131 ile tüm vücut sintigrafisi gibi görüntüleme yöntemleri ile nüksler aranmıştı. Nüks olarak; servikal veya supraklaviküler bölgede lenf bezlerin tutulumu, kanserin tiroid lojunda tekrarlaması, boyun dışında bir bölgede oluşan uzak metastazın varlığı kabul edildi. Çalışmamızda tanı sırasında 146 hastanın 35'inde metastaz saptandı. Hastaların dördünde tanı sırasında uzak (2 akciğer, 1 kemik, 1 karaciğer) metastaz, 31'inde lenf nodu tutulumu vardı.

Akciğer metastazı tesbit edilen vakalarımızdan biri kaybedilmişti. Nüks eden vakalar (lenf nodu metastazı, uzak metastaz, hTg değerlerinin 2 ng/ml'in üstünde olması) ile nüks etmeyen vakalar prognoza etki eden faktörler açısından incelendi.

VERİLERİN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ:

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi (ortalama, standart sapma) yapıldı ve ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız "t" testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında "ki kare" testi kullanıldı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

HASTALAR;

Bu çalışma içine alınan hastaların yaşları 20-86 arasında olup ortalama yaş $46,10 \pm 13,64$ yıl ve hastaların takip süreleri 13-252 ay arasında olup ortalama $94,94 \pm 50$ ay olarak saptandı (Tablo 28). 146 hastanın 117'si (% 80,1) kadın, 29'u (% 19,9) erkekti (Tablo 7).

Hastaların 80'inde (% 54,8) total tiroidektomi, 46'sında (% 31,5), totale yakın tiroidektomi, 20'sinde (% 13,7) bilateral subtotal tiroidektomi yapılmıştı (Tablo 21). Doksan dokuz (% 54,8), hastaya bir kez 38 (% 26,0), hastaya iki kez, 9 hastaya da (% 6,2) üç kez cerrahi tedavi uygulanmıştı (Tablo 22).

TNM sınıflamasına göre 107 hasta (% 73,3) evre 1, 12 hasta (% 8,2), evre 2, 24 hasta (% 16,4) evre 3, 4 hasta (% 2,1) evre 4 olarak saptandı (Tablo 11). Başlangıç lenf nodu metastazı hastaların 115'inde (% 78,8) yok iken, 31'inde (% 21,2) vardı (Tablo 8).

Hastaların 142'inde (% 97,3) başlangıçta uzak metastaz yoktu, ancak 4 hastada (% 2,7) uzak metastaz saptandı. Uzak metastazların 2'i (% 50,0) akciğer, 1'i (% 25,0) kemik, 1'i (% 25,0) karaciğer olarak saptandı (Tablo 9).

Hastalarda tümör çapı 0,2-8,0 cm arasında olup ortalama çap $1,49 \pm 1,12$ cm saptandı (Tablo 28). Hastaların 108'inde (% 74,0) otoimmün tiroidit saptanırken, 38'inde (% 26,0) otoimmün tiroidit yoktu (Tablo 12).

Hastaların patolojik alt grupları olarak 69'unda (% 47,6) foliküler tip, 16'ında (% 10,3) yüksek silindirik tip, 10'unda (% 6,9) diffüz sklerozan tip, 51'inde (% 35,2) klasik tip olarak tesbit edildi (Tablo 13).

Hastaların 28'inde (% 19,2) tümör bilateral, 40'ında (% 27,4) multifokal olarak bulundu (Tablo 14,15).

Hastaların 36'sında (% 24,7) damar invazyonu, 77'sinde (% 52,7) tiroid kapsül invazyonu, 59'unda (% 40,5) tümör kapsül invazyonu saptandı (Tablo 16,17,18). Hastaların 41'inde (% 28,1),

tiroid içi yayılım 45'inde (% 30,8) tiroid dışı yayılım tesbit edildi (Tablo 19,20).

Hastalara verilen toplam RAİ dozu 50-1100 mCi arasında olup ortalama RAİ dozu $142,40 \pm 104,43$ mCi olarak bulundu (Tablo 28). Radyoaktif iyod tedavisi sırasında hastaların 62'sinde (% 42,4) tiroidit, 20'sinde (% 13,6) bulantı-kusma saptanmış olup, 64'ünde (% 43,8) RAİ yan etkisi olmamıştı (Tablo 23). RAİ sırasındaki TSH değerleri 0,01-276,2 mU/L arasında değişmekte olup ortalama $50,0 \pm 51,89$ mU/L olarak bulundu (Tablo 28). RAİ sırasındaki hTg değerleri 0,10-559,0 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama $24,58 \pm 71,23$ ng/ml olarak saptandı (Tablo 28) .

TVS ile eş zamanlı TSH değerleri 0,001-181,2 mU/L arasında değişmekte olup ortalama $11,41 \pm 25,87$ mU/L olarak tesbit edildi (Tablo 28).

TVS ile eş zamanlı hTg değerleri 0,009-232,0 ng/ml arasında değişmekte olup ortalama $6,68 \pm 27,48$ ng/ml olarak bulundu (Tablo 28) . RAİ tedavisinden sonra takip sırasındaki TSH değerleri 0,001-0,098 mU/L arasındaydı ve ortalama $0,049 \pm 0,025$ mU/L olarak hesaplandı (Tablo 28).

RAİ tedavisinden sonra takip sırasındaki hTg değerleri 0,01-103,5 ng/ml olup ortalama $2,93 \pm 13,2$ ng/ml olarak tesbit edildi (Tablo 28). TVS 'de hastaların 28'inde (% 19,2) tutulum saptandı (Tablo 28).

NÜKSE ETKİLİ KRİTERLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

BAŞLANGIÇ LENF NODU METASTAZI-BAŞLANGIÇ UZAK METASTAZ ARASINDAKİ İLİŞKİ: 146 hastanın başlangıç (tanı sırasında) 4'ünde (%2,7) uzak, 31'inde (%21,2) lenf nodu metastazı saptandı. Lenf nodu metastazı olan 31 hastanın aynı zamanda 3'ünde (%9,7) uzak metastaz saptandı. Başlangıç (tanı sırasında) lenf nodu metastazı olmayıp uzak metastazı olan bir (%0,9) hasta saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

OTOİMMÜNİTE İLE UZAK METASTAZ ARASINDAKİ İLİŞKİ: 146 hastanın 38'inde otoimmünite saptanmıştır. Otoimmünitesi olan bu 38 hastanın hic birinde uzak metastaz saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

SERUM hTg DEĞERLERİ İLE UZAK METASTAZ ARASINDAKİ İLİŞKİ: 146 hastanın takiplerinde 15 hastada serum hTg değerleri 2 ng/ml'in

üstünde saptandı. Yukarıda bahis edildiği gibi çalışmamızda tanı sırasında toplam 4 hastada (%2,7) uzak metastaz saptandı. hTg değeri 2 ng/ml üstünde olan 15 hastanın 2'sinde uzak metastaz saptandı. Ayrıca serum hTg değeri 2 ng/ml altında olan 2 hastada uzak metastaz saptandı ($p>0,05$) (Tablo 3).

SERUM hTg DEĞERLERİ İLE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ: 146 hastanın 15'inde serum hTg değerleri 2 ng/ml'in üstünde saptandı. Tanı sırasında 31 (%21,2) hastada lenf nodu metastazı saptandı. hTg degerleri 2 ng/ml olan 15 hastadan 3'ünde (%20,0) lenf nodu metastazı saptandı. ($p>0,05$) (Tablo 4).

TÜMÖR BOYUTU İLE UZAK METASTAZ ARASINDAKİ İLİŞKİ: 146 hastadan 52 hastanın tümör boyutu 1 cm'a kadar, 25 hastanın 1-2 cm arasında, 65 hastanın da 2 cm üstü saptandı. Tümör boyutu 1 cm'a kadar olan hastalarda uzak metastaz hiç saptanmadı (%0). Tümör boyutu 1-2 cm arasında olan hastalardan 1'inde uzak metastaz saptandı (%3,8). Tümör boyutu 2 cm üstü olan hastalardan 3'ünde uzak metastaz saptandı (%21,2) ($p<0,001$) (Tablo 5).

TÜMÖR BOYUTU İLE LENF NODU METASTAZI ARASINDAKİ İLİŞKİ: Yukarıda bahis edildiği gibi 146 hastanın 31'inde başlangıç (tanı sırasında) lenf nodu metastazı saptandı. Tümör boyutu 1 cm'a kadar olan 52 hastadan 8'inde (%15,4), 1-2 cm arasında olan 26 hastadan 6'sında (%23,1), 2 cm üstü olan 68 hastadan da 17'sinde (%25,0) lenf nodu metastazı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 6).

HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

GRUP A (REMİSYONA GİREN) VE GRUP B'NİN (REMİSYONA GİRMEYEN) KARŞILAŞTIRILMASI:

CİNSİYET: A grubuna giren 111 hastanın 90'u (% 81,1) kadın, 21'i (% 18,9) erkekti. B grubuna giren 35 hastanın 27'si (% 77,1) kadın, 8'i (% 22,9) erkekti. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 28).

YAŞ: A grubuna giren 111 hastanın yaş ortalaması $47,10\pm 13,97$ yıl olarak tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın yaş ortalaması $42,94\pm 12,21$ yıl olarak tespit edildi. İki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p> 0,05$) (Tablo 27).

BOYUT: A grubuna giren 111 hastanın ortalama tümör çapı $2,80\pm 0,81$ cm olarak tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın ortalama tümör çapı $5,49\pm 0,66$ cm olarak tespit edildi. İki grup arasında boyut açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 27).

RAİ DOZU: A grubuna giren 111 hastanın toplam RAİ dozu ortalama $123,77\pm 44,66$ mCi olarak tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın toplam RAİ dozu ortalama $201,49\pm 187,97$ mCi olarak tespit edildi. İki grup arasında toplam doz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 27).

EVRE: A grubuna giren 111 hastanın TNM sınıflamasına göre 81'i (% 73,0) evre 1, 9'u (% 8,1) evre 2, 21'i (% 18,9) evre 3 olarak tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın 3'ü (% 8,5) evre 1, 3'ü (% 8,5) evre 2, 20'si (% 57,3) evre 3, 9'u (% 25,7) evre 4 olarak saptandı. İki grup arasında evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 28).

BAŞLANGIÇ LENF NODU METASTAZI: A grubuna giren 111 hastanın 21'inde (% 18,9) başlangıç LNM tespit edilirken, 90'ında (% 81,1) tespit edilmedi. B grubuna giren 35 hastanın 10'unda (% 28,6) başlangıç LNM tespit edildi, 25'inde (% 71,4) LNM yoktu. İki grup arasında başlangıç LNM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.015$) (Tablo 28).

BAŞLANGIÇ UZAK METASTAZ: A grubuna giren 111 hastanın hiç birinde (% 0) başlangıçta uzak metastaz yoktu. B grubuna giren 35 hastanın 4'ünde (% 11,5) başlangıçta uzak metastaz saptandı, 31'inde (% 88,5) saptanmadı. İki grup arasında başlangıç uzak metastaz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,01$) (Tablo 28).

OTOİMMUN TİROİDİT: A grubuna giren 111 hastanın 79'unda (% 71,2) otoimmün tiroidit saptanmadı, 32'sinde (% 28,8) saptandı. B grubuna giren 35 hastanın 6'sında (% 17,1) otoimmün tiroidit vardı, 29'unda (% 82,9) ise yoktu. İki grup arasında otoimmün tiroidit varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 28).

ALT GRUP: A grubuna giren 111 hastanın 51'i (% 46,4) foliküler tip, 14'ü (% 11,8) yüksek silindirik tip, 8'i (% 7,3) diffüz sklerozan tip, 38'i (% 34,5) klasik tip olarak tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın 18'i (% 51,4) foliküler tip, 2'si (% 5,8) yüksek silindirik tip, 2'i (% 5,7) diffüz sklerozan tip, 13'ü (% 37,1) klasik tip olarak tespit edildi. İki grup arasında

alt grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

LOKALİZASYON: A grubuna giren 111 hastanın 23'ü bilateral (% 20,7), 28'i multifokal (% 25,7) olarak tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın 5'i (% 14,3) bilateral, 10'ü (% 28,6) multifokal olarak tespit edildi. İki grup arasında tümörün bilateral olması ve multifokalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

İNVAZYON: A grubuna giren 111 hastanın 27'inde (% 24,8), damar invazyonu 54'ünde (% 48,6) tiroid kapsül invazyonu, 43'ünde (% 39,1) tümör kapsül invazyonu tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın 26'sında (% 76,5) damar invazyonu, 20'sinde (% 57,1), tiroid kapsül invazyonu 20'sinde (% 58,8) tümör kapsül invazyonu saptandı. İki grup arasında damar invazyonu, tiroid kapsül invazyonu ve tümör kapsül invazyonu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

YAYILIM: A grubuna giren 111 hastanın 26'ında tiroid içi yayılım (% 23,9), 24'ünde tiroid dışı yayılım (% 27,1) tespit edildi. B grubuna giren 35 hastanın 22'sinde tiroid içi yayılım (% 64,7), 21'inde tiroid dışı (% 61,8) yayılım tespit edildi. İki grup arasında tiroid içi ve tiroid dışı yayılım varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

CERRAHİ TİPİ: A grubuna giren 111 hastanın 56'sında (% 50,5) total tiroidektomi, 37'inde (% 33,5) totale yakın tiroidektomi, 18'inde (% 16,2) bilateral subtotal tiroidektomi uygulanmış. B grubuna giren 35 hastanın 24'ünde (% 68,6) total tiroidektomi, 9'unda (% 25,7) totale yakın tiroidektomi, 2'inde (% 5,7) bilateral subtotal tiroidektomi uygulanmış. İki grup arasında yapılan cerrahi girişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

CERRAHİ SAYISI: A grubuna giren 111 hastanın 81'inde (% 73,0) 1 kez, 27'inde (% 24,3) 2 kez, 3'ünde (% 2,7) 3 kez cerrahi girişim uygulanmış. B grubuna giren 35 hastanın 18'inde (% 51,4) 1 kez, 11'inde (% 31,4) 2 kez, 6'ında (% 17,1) 3 kez cerrahi girişim uygulanmış. İki grup arasında cerrahi sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

TÜM VÜCUT SİNTİGRAFİSİ: A grubuna giren 111 hastanın hiç birinde TVS'de tutulum saptanmamış. B grubuna giren 35 hastanın 28'inde (% 80) TVS'de tutulum tespit edilmiş, 7'inde (% 20) tespit edilmemiş. İki

grup arasında TVS'de tutulum varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p < 0,001$). (Tablo 28).

RAİ KOMPLİKASYONLARI: A grubuna giren 111 hastanın 53'ünde (% 42,2) komplikasyon saptanmamış, 45'inde (% 44,1) tiroidit, 14'ünde (% 13,7) bulantı kusma olmuş. B grubuna giren 35 hastanın 11'inde (% 32,4) komplikasyon olmamış, 17'sinde (% 50) tiroidit, 6'sında (%17,6) bulantı kusma olmuş. İki grup arasında RAİ komplikasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 28).

TEDAVİ SIRASINDAKİ TSH DÜZEYİ: A grubuna giren hastaların RAİ sırasındaki ortalama TSH düzeyi $54,67 \pm 55,07$ mIU/L olarak tespit edildi. B grubuna giren hastaların ortalama TSH düzeyi $35,19 \pm 37,07$ mIU/L olarak bulundu. İki grup arasında TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 27).

TEDAVİ SIRASINDAKİ hTg DÜZEYİ: A grubuna giren hastaların RAİ sırasındaki ortalama hTg düzeyi $17,17 \pm 55,88$ ng/ml olarak tespit edildi. B grubuna giren hastaların ortalama hTg düzeyi $47,44 \pm 103,20$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında hTg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 27).

TVS İLE EŞ ZAMANLI TSH DÜZEYİ: A grubuna giren hastaların TVS ile eş zamanlı ortalama TSH değerleri $43,45 \pm 64,55$ mU/L, B grubuna giren hastaların ortalama TSH düzeyi $88,00 \pm 53,95$ mU/L olarak tespit edildi. İki grup arasında TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 27).

TVS İLE EŞ ZAMANLI hTg DÜZEYİ: A grubuna giren hastaların TVS ile eş zamanlı ortalama hTg değerleri $0,95 \pm 17,96$ ng/ml, B grubuna giren hastaların ortalama hTg düzeyi $18,14 \pm 51,65$ ng/ml olarak tespit edildi. İki grup arasında hTg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0,001$) (Tablo 27).

TAKİP SIRASINDAKİ TSH DÜZEYİ: A grubuna giren hastaların RAİ tedavisinden sonra takip sırasındaki ortalama TSH değerleri $0,048 \pm 0,026$ mU/L olarak saptandı. B grubuna giren hastaların ortalama TSH düzeyi $0,052 \pm 0,024$ mU/L bulundu. İki grup arasında TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 27).

TAKİP SIRASINDAKİ hTg DÜZEYİ: A grubuna giren hastaların RAİ tedavisinden sonra ortalama hTg düzeyi $0,36 \pm 0,52$ ng/ml olarak tespit edildi. B grubuna giren hastaların ortalama hTg düzeyi $11,03 \pm 25,61$

ng/ml olarak tespit edildi. İki grup arasında hTg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 27).

SERUM ANTI Tg DÜZEYİ: Tedavi sırasındaki, TVS ile eş zamanlı ve takip sırasındaki serum anti Tg düzeyleri hem A grubundaki hem B grubundaki hastaların tamamında negatif saptanmıştır. İki grup arasında serum anti Tg düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 27).

TAKİP SÜRESİ: A grubuna giren hastaların ortalama takip süresi $54,88 \pm 47,55$ ay olarak tespit edildi. B grubuna giren hastaların ortalama takip süresi $59,86 \pm 51,19$ ay olarak tespit edildi. İki grup arasında takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 27).



TABLOLAR

Tablo 1: Başlangıç lenf nodu metastazı-başlangıç uzak metastaz arasındaki ilişki.

		BAŞLANGIÇ UZAK MET.		TOTAL
		yok	var	
BAŞLANGIÇ LENF NODU MET.	Yok	114 (99,1%)	1 (0,9%)	115 (78,8%)
	Var	28 (90,3%)	3 (9,7%)	31 (21,2%)
TOTAL		142 (97,3%)	4 (2,7%)	146 (100,0%)

(P:0,03)

Tablo 2: Otoimmünite-Uzak metastaz arasındaki ilişki.

		BAŞLANGIÇ UZAK MET.		TOTAL
		Var	Yok	
Otoimmünite	Yok	4 (3,7%)	104 (96,3%)	108 (100%)
	Var	0 (0%)	38 (100%)	38 (100%)
	TOTAL	4 (2,7%)	142 (97,3%)	146

(P: 0,69)

Tablo 3: Serum htg değeri ile uzak metastaz arasındaki ilişki.

		BAŞLANGIÇ UZAK MET.		TOTAL
		Var	Yok	
Serum htg	2ng/ml'nin altında	2 (1,5 %)	129 (98,5%)	131 (100%)
	2ng/ml'nin üstünde	2 (13,3%)	13 (86,7%)	15 (100%)
	TOTAL	4 (2,7%)	142 (97,3%)	146 (100%)

(P:0,53)

Tablo 4: Serum htg degeri ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki.

		BAŞLANGIÇ LENF NODU MET.		TOTAL
Serum htg		Var	Yok	
	2ng/ml'nin altında	28 (21,4 %)	103 (78,6%)	131 (100%)
	2ng/ml'nin üstünde	3(20,0%)	12 (80,0%)	15 (100%)
TOTAL		31 (21,2%)	115 (78,8%)	146 (100%)

(P: 1,0)

Tablo 5: Tm boyutu ile uzak metastaz arasındaki ilişki.

		BAŞLANGIÇ UZAK MET.		TOTAL
Tm boyutu.		Var	Yok	
	1 cm'a kadar	0 (0,0 %)	52 (100,0%)	52 (100%)
	1-2 cm arası	1 (3,8%)	25 (96,2%)	26 (100%)
	2 cm üstü	3 (4,4%)	65 (95,6%)	68 (100%)
TOTAL		4 (2,7%)	142 (97,3%)	146 (100%)

(P:0,001)

Tablo 6: Tm boyutu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki.

		LENF NODU MET.		TOTAL
Tm boyutu		Var	Yok	
	1 cm'a kadar	8 (15,4 %)	44 (84,6%)	52 (100%)
	1-2 cm arası	6 (23,1%)	20 (76,9%)	26 (100%)
	2 cm üstü	17 (25,0%)	51 (75,0%)	68 (100%)
TOTAL		31 (21,2%)	115 (78,8%)	146 (100%)

(P:0,42)

Tablo 7: Cinsiyet

	N	%
Kadın	117	80,1
Erkek	29	19,9
Toplam	146	100,0

Tablo 8: Başlangıç Lenf Nodu Metastazı

	N	%
Yok	115	78,8
Var	31	21,2
Toplam	146	100,0

Tablo 9: Başlangıç Uzak metastaz (tanı sırasında)

	N	%
Yok	142	97,3
Var	4	2,7
Toplam	146	100,0

Tablo 10: Metastaz yeri (tanı sırasında)

	N	%
Akciğer	2	50,0
Kemik	1	25,0
Karaciger	1	25,0
Toplam	4	100,0

Tablo 11: TNM sınıflaması

	N	%
Evre 1	107	73,3
Evre 2	12	8,2
Evre 3	24	16,4
Evre 4	4	2,1
Toplam	146	100,0

Tablo 12: Otoimmünite

	N	%
Yok	108	74,0
Var	38	26,0
Toplam	146	100,0

Tablo 13: Alt grup

	N	%
Foliküler	69	47,6
Yüksek silindirik	16	10,3
Diffüz sklerozan	10	6,9
Klasik	51	35,2
Toplam	146	100,0

Tablo 14: Bilateral

	N	%
Hayır	118	80,8
Evet	28	19,2
Toplam	146	100,0

Tablo 15: Multifokal

	N	%
Hayır	106	72,6
Evet	40	27,4
Toplam	146	100,0

Tablo 16: Damar invazyonu

	N	%
Yok	110	75,3
Var	36	24,7
Toplam	146	100,0

Tablo 17: Tiroid kapsül invazyonu

	N	%
Yok	69	47,3
Var	77	52,7
Toplam	146	100,0

Tablo 18: Tümör kapsül invazyonu

	N	%
Yok	87	59,5
Var	59	40,5
Toplam	146	100,0

Tablo 19: Tiroid içi yayılım

	N	%
Yok	105	71,9
Var	41	28,1
Toplam	146	100,0

Tablo 20: Tiroid dışı yayılım

	N	%
Yok	101	69,2
Var	45	30,8
Toplam	146	100,0

Tablo 21: Cerrahi tipi

	N	%
Total tiroidektomi	80	54,8
Totale yakın tiroidektomi	46	31,5
Bilateral subtotal tiroidektomi	20	13,7
Toplam	146	100,0

Tablo 22: Cerrahi sayısı

	N	%
1	99	67,8
2	38	26,0
3	9	6,2
Toplam	146	100,0

Tablo 23: RAI Komplasyonu

	N	%
Yok	64	43,8
Tiroidit	62	42,4
Bulantı-kusma	20	13,6
Toplam	146	100,0

Tablo 24: TVS de tutulum

	N	%
Yok	118	80,8
Var	28	19,2
Toplam	146	100,0

Tablo 25: Remisyon

	N	%
Yok	35	23,9
Var	111	76,1
Toplam	146	100,0

Tablo 26: Nicel verilerin genel istatistiksel değerlendirilmesi

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
Yaş	146	20,00	86,00	46,10±13,64
Boyut	146	0,20	8,0	1,49±1,12
RAİ doz	146	50,0	1100	142,40±104,43
TSH	146	0,01	276,2	50,0±51,89
hTg	146	0,10	559,0	24,58±71,23
TSH eş	146	0,001	181,2	11,41±25,87
hTg eş	146	0,009	232,0	6,68±27,48
TSH takip	146	0,001	0,098	0,049±0,025
hTg takip	146	0,01	103,5	2,93±13,2
Takip süresi(ay)	146	13,0	252,0	94,94±50,0

Tablo 27: Grup A ve Grup B'nin nicel değerlerinin karşılaştırılması

	Remisyon Yok Grup B (n:35)	Remisyon Var Grup A (n:111)	t	P
Yaş	42,94±12,21	47,10±13,97	1,57	0,117
Boyut	5,49±0,66	2,80±0,81	10,13	0,001
RAİ doz	201,49±187,97	123,77±44,66	-4,03	0,001
TSH	35,19±37,07	54,67±55,07	1,95	0,05
hTg	47,44±103,20	17,17±55,88	-2,21	0,02
Anti Tg	94,02±401,16	46,06±138,21	-1,03	0,303
TSH eş	88,±53,95	43,45±64,55	-0,92	0,920
hTg eş	18,14±51,65	0,95±17,96	2,98	0,001
Anti Tg eş	89,8±395,63	26,59±54,53	-1,57	0,119
TSH takip	0,052±0,024	0,048±0,026	0,45	0,647
hTg takip	11,03±25,61	0,36±0,52	-4,38	0,001
Anti Tg takip	59,54±218,18	23,17±67,85	-1,50	0,134
Takip süresi (ay)	59,86±51,19	54,88±47,55	-0,53	0,59

Tablo 28: Grup A ve Grup B'nin nitel değerlerinin karşılaştırılması

		Remisyon Yok Grup B (n:35)		Remisyon var Grup A(n:111)		
Cinsiyet	Kadın	27	77,1%	90	81,1%	$\chi^2:2,46$
	Erkek	8	22,9%	21	18,9%	p=0,706
BaşlangıçLenf Nodu Metastazı	Yok	25	71,4%	90	81,1%	$\chi^2:3,31$
	Var	10	28,6%	21	18,9%	p=0,015
Başlangıç	Yok	31	88,5%	111	100,0%	$\chi^2:0,25$

Uzak Metastaz	Var	4	11,5%	0	0,0%	p=0,01
TNM	Evre 1	3	8,5%	81	73,0%	
	Evre 2	3	8,5%	9	8,1%	
	Evre 3	20	57,3%	21	18,9%	$\chi^2:19,57$
	Evre 4	9	25,7%	0	0,0%	p=0,001
Otoimmün Tiroidit	Yok	29	82,9%	79	71,2%	$\chi^2:13,53$
	Var	6	17,1%	32	32,8%	p=0,001
Alt Grup	Foliküler Tip	18	51,4%	51	46,4%	
	Yüksek Silindirik tip	2	5,8%	14	11,8%	
	Sklerozan tip	2	5,7%	8	7,3%	$\chi^2:0,85$
	Klasik tip	13	37,1%	38	34,5%	p=0,301
Bilateral	Hayır	30	85,7%	88	79,3%	$\chi^2:0,046$
	Evet	5	14,3%	23	20,7%	p=0,552
Multifokal	Hayır	25	71,4%	81	74,3%	$\chi^2:0,58$
	Evet	10	28,6%	28	25,7%	p=0,519
Damar İnvazyonu	Yok	8	23,5%	82	75,2%	$\chi^2:1,60$
	Var	26	76,5%	27	24,8%	p=0,323
Tiroid Kapsül İnvazyonu	Yok	15	42,9%	57	51,4%	$\chi^2:4,32$
	Var	20	57,1%	54	48,6%	p=0,09
Tümör Kapsül İnvazyonu	Yok	14	41,2%	67	60,9%	$\chi^2:0,14$
	Var	20	58,8%	43	39,1%	p=0,753
Tiroid İçi Yayılım	Yok	12	35,3%	83	76,1%	$\chi^2:0,78$
	Var	22	64,7%	26	23,9%	p=0,51
Tiroid Dışı Yayılım	Yok	13	38,2%	78	72,9%	$\chi^2:4,16$
	Var	21	61,8%	24	27,1%	p=0,06
Cerrahi Tipi	total tiroidektomi	24	68,6%	56	50,5%	
	neartotal tiroidektomi	9	25,7%	37	33,3%	$\chi^2:0,68$
	bilateral subtotal tiroidektomi	2	5,7%	18	16,2%	p=0,709
Cerrahi Sayısı	1	18	51,4%	81	73,0%	
	2	11	31,4%	27	24,3%	$\chi^2:2,14$
	3	6	17,1%	3	2,7%	p=0,07
RAİ Komplikasyonu	Yok	11	32,4%	53	42,2%	$\chi^2:1,17$
	Tiroidit	17	50,0%	45	44,1%	p=0,557
	Bulantı-kusma	6	17,6%	14	13,7%	
WBS	Tutulum Yok	7	20,0%	111	100,0%	$\chi^2:14,63$
	Tutulum Var	28	80,0%	0	0,0%	p=0,001

TARTIŞMA

Tiroidin papiller kanseri en sık karşılaşılan tiroid malignitesidir ve tiroid karsinomlarının yaklaşık % 80'nini oluşturur. Her yaşta olabilirse de genelde genç yetişkinlerde görülür. Ortalama başlangıç yaşı 35-40'dır. Çalışmamızda hastaların tanı sırasındaki yaş ortalaması 46,10±13,64 yıl olarak bulunmuştur. Sin-Ming Chow ve ark. tarafından 203 serili bir PTK'lı hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama başlangıç yaşı 46,8 yıl olarak saptanmıştır. Passler ve ark. 603 hasta üzerine yapılan geriye dönük bir çalışmada yaş ortalamasını 48 yıl olarak bildirmişler (52,61).

Bizim çalışmamızda remisyon grubu (Grup A) ve nüks grubu (grup B) hastaları bir biriyle kıyaslandığında tümör çapı büyük olanların sayısının nüks grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. PTK için kanser spesifik mortalite ve nüks ile tümör çapı arasında lineer bir ilişki vardır ve tümör çapı arttıkça prognoz kötüleşmektedir (20). Tümör çapı 1.5 cm den küçük olanlar için 30 yıldan sonra nüks oranları daha büyük tümörlerin üçte biri kadardır. Yine 30 yıllık kanser spesifik mortalite 1.5 cm altındaki tümörlerde % 0.4 iken, 1.5 cm üzerindeki tümörlerde %7 olarak bulunmuştur (13). Pellegriti ve ark.ları (21) ise 1.5 cm den küçük PTK'li 299 vakayı incelemişler %30'unun multifokal, olduğunu ve lenf nodu metastazı yaptığını, %20'sinin tiroid dışına invazyon yaptığını ve %3'ünün uzak metastaz yaptığını ve tümör çapı arttıkça tümör agresifliğinde arttığını saptamışlar. TNM ve bir çoğu skorlama sistemleri sınıflamasına göre tümör çapının nüks gelişimi yönünden önemli bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Tümör çapının büyüklüğü ve multifokal olması, anlamlı derecede daha fazla lenf nodu metastazı, lokal persistan hastalık, uzak metastaz ve mortalite ile birlikte bulunmuştur (10). Çalışmamızda remisyona girme yönünden tümör çapı iki grup (grup A ve B) arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada hastaların % 80,1'i kadın, % 19,9'u erkek olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda erkeklere nazaren papiller tiroid kanseri daha sık saptanmasına rağmen nüks (uzak metastaz, lenf nodu metastazı) ve remisyon üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır. İki grupta (grup A ve grup B) cinsiyetin remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine etkisine rastlanmamıştır. Çalışmamızda cinsiyetin yaşa göre önemli ölçülerde risk faktörü olarak etkilerine rastlanmamıştır. Sin-Ming Chow ve ark tarafından 203 PTK'lı hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların % 86,7'i kadın, %13,3'ü erkek olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada cinsiyetin remisyona girme ve nüks üzerine etkisine rastlanmamıştır (52).

Yaptığımız çalışmada 146 hastanın % 47,6'sı foliküler tip, % 10,3'ü yüksek silindirik tip, % 6,9'u diffüz sklerozan tip, % 35,2'si klasik tip olarak tespit edilmiştir. PTK'lerinin %10'unda bulunan kapsülün varlığı ve folliküler tip iyi prognostik faktörken uzun hücreli ve kolumnar hücreli tip ile diffüz sklerozan tip olumsuz prognostik öneme sahiptir. Alt tipinin Grup A ve Grup B olarak değerlendirildiğinde remisyona olan etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda, otoimmünitenin varlığı Grup A ve Grup B arasında remisyona girmede istatistiksel olarak olumlu etki göstermektedir. Souza S.L ve arkadaşları papiller tiroid kanserli hastalarda otoimmün tiroiditi olanların prognozunun daha iyi olduğunu göstermişlerdir (64). Grup A ve Grup B karşılaştırıldığında remisyona girme yönünden tümörün tiroid içi ve tiroid dışı yayılımının varlığı, yumuşak doku, kapsül ve damar invazyonunun varlığı, bilateral olması, multifokal olması istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Pellegriti ve ark. PTK'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada tümörün bilateral olması nüks için risk faktörü olduğunu ortaya konmuştur (62,58). Baudin ve ark.(4) PTK'larda tümör odakların birden fazla olması lokal nüks için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda multifokal olması ile nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada Grup A ve Grup B karşılaştırıldığında tümör evresi ileri (Evre 3 ve 4) olanların oranı nüks eden grupta istatistiksel olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda başlangıç uzak metastazlı 4 olgu saptanıp, bunlardan 3 olgu evre 3 olarak saptanmıştı. Chow ve ark. yaptıkları bir çalışmada tümör evresinin remisyona girmeyi etkilediği gösterilmiştir (53). Bu bulguyu destekleyen başka çalışmalar da vardır (51,65).

Yaptığımız çalışmada başlangıç lenf nodu metastazı varlığı %21,2 olarak saptanmıştır. Grup A ve Grup B hastaları karşılaştırıldığında Grup B'de başlangıç lenf nodu tutulumu olanların anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Mazzaferri ve ark. (57) yaptıkları çalışmada başlangıçta % 42 oranında lenf nodu metastazının olduğu ve bu hastalarda nüks ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Lenf nodu metastazları hem lokal tümör rekürrensi hem de kansere spesifik mortalite için önemli bir risk faktörü olarak görülür. Yapılan bir çalışmada servikal lenf nodu yayılımı olan hastaların %15'inde mortalite izlenirken nod tutulumu olmayanlarda mortalite izlenmemiş (24). Mazzaferri ve ark. bir çalışmasında servikal veya mediastinal lenf nod tutulumu olan PTK'li hastalar nodal metastazı olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek 30 yıllık kanser spesifik mortaliteye sahip bulunmuştur (13). Daha

önce yapılan bir çok çalışmada başlangıçta lenf nodu tutulumunun prognozu olumsuz etkilemediği vurgulanmıştır (55,56). Diana ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada lenf ganglionu tutulumunun nüksü artırdığı ama mortalite üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (54,59).

Yaptığımız çalışmada hastaların % 2,7'inde başlangıç uzak metastazı saptanmıştır (akciğer 2, kemik 1, karaciğer 1). Uzak metastaz önemli derecede mortalite artışı ile birlikte dir. Çalışmamızda Grup A ve Grup B arasında remisyona girme açısından uzak metastaz varlığının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. 1231 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde -metastazların %49'u akciğere, %25'i kemiğe, %15'i akciğer ve kemiğe birlikte ve %10 kadarı da santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokulara olduğu saptanmıştır(15,25). Bir başka çalışmada başlangıç uzak metastaz oranı % 4,3 olarak bildirilmiştir (60). Çalışmamızdaki bulgular literatür bilgileri ile uyumludur (51,15,60,25). Uzak metastazların genç yaşta belirlenmesinin prognozu olumlu yönde etkilediğini ve survi oranını artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (85). Tsang ve ark. yaptıkları çalışmada başlangıçta uzak metastaz varlığının remisyona girmeyi olumsuz etkilediğini göstermiştir (65). Yaşı genç olanlar, metastazı direk grafide görünmeyip tüm vucud taramasında diffüz akciğer tutulumu görünenler ve I-131 tutan metastazlarda survi oranları daha yüksektir. Kemik metastazı olanlar, büyük nodüler akciğer metastazı olup direkt grafide görünenler ve I-131 tutmayanlarda ise survi oranlarının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (15,25).

Yaptığımız çalışmada Grup A ve Grup B arasında remisyona girme açısından yapılan cerrahi tedavisinin hem tipi hem de sayısı anlamlı bulunmamıştır. 1987'de Mayo klinikte tedavi edilen düşük riskli (MACIS skor<3,99) hastaların incelenmesinde tek taraflı lobektomi ve bilateral lobektomi geçiren hastalar arasında survi açısından fark saptanmamış ve daha geniş cerrahinin sadece yüksek riskli hastalar için gerekli olduğu bildirilmiştir (26,28). 1998'de yine Mayo klinikte AMES kriterlerine göre düşük riskli hastalar unilateral lobektomi ve bilateral lobektomi açısından karşılaştırılmış, uzak metastaz ve mortalite açısından fark saptanmazken, 20 yıllık rekürrens ve nodal metastaz oranları unilateral lobektomi sonrası %14 ve %19, bilateral lobektomi sonrası %2 ve %9 olarak bulunmuş (26). Sonuçta düşük riskli hastalar içinde bilateral lobektominin daha uygun bir tedavi olduğu bildirilmiştir (26). Chicago üniversitesinden bildirilen seride 1cm'nin üzerindeki PTK'lerinde totala yakın tiroidektomi yapmak lobektomi ve subtotal tiroidektomi ile karşılaştırıldığında, mortaliteyi ve rekürrens riskini azaltmıştır (27). Diğer bir seride 1.5 cm den büyük, multifokal, servikal metastaz veya lokal invazyonu olan hastalarda, total tiroidektomi sonrasında (%11,3) subtotal tiroidektomiye göre (%22) rekürrens oranları daha düşük bulunmuştur

(28). Bazı merkezlerde lobektomi ile uzun dönem rekürrens oranları %30 olarak bildirilmiştir. Pellegriti ve ark. yaptıkları çalışmada yapılan cerrahi girişimin nüks gelişimini anlamlı derecede etkilemediğini saptamışlardır (62). Chow ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise total tiroidektomi yapılan hastalarda nüks oranının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (53). Bir çok çalışmada tümör multifokal ise mutlaka total ya da totale yakın tiroidektomi önerilmektedir. Bu yaklaşım ile lokal ve bölgesel rekürrens oranları daha düşük bulunmuştur (13,16, 29). Bu yaklaşım, hastaların takibinde Tg düzeylerinin kullanılması ve TVT yapılması açısından da önemlidir.

Yaptığımız çalışmada cerrahi tedavisinin sonrası RAİ tedavisi ortalama 142,4 mCi olarak tespit edilmiştir. Grup A ve Grup B arasında remisyona girme yönünden RAİ dozunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada PTK'li 1004 hastanın değerlendirilmesinde, postoperatif I131 ile rezidü doku ablasyonu uygulanan hastalara göre, uygulanmayan hastalarda nüks oranı 3 kat fazla bulunmuş ve bu tedaviyi gören hastalarda uzak metastaza daha az rastlanmıştır. Ancak bu etki tümör çapı 1.5cm'nin üzerinde olan hastalarda izlenmiştir (32). Mazzaferri ve ark. yaptıkları çalışmada bakiye doku ablasyonu amacı ile uygulanan RAİ tedavisinin nüks ve mortaliteyi azalttığı bildirmiştir (86). Tsang ve ark. yaptıkları bir çalışmada total tiroidektomi sonrası RAİ tedavisi uygulananlarda lenf nodu tutulumu ve lokal nükslerin daha az olduğunu bildirmişlerdir (65). Leung ve ark. yaptıkları bir çalışmada total veya subtotal tiroidektomi uygulanan hastalarda RAİ tedavisi ile başarılı ablasyon oranını % 95, diğer cerrahi tiplerinde % 56 saptamıştır (80). Chow ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif RAİ tedavisi uygulanan hastalarda nüks gelişimi ve mortalitenin azaldığını belirlemişlerdir (9). Lin DJ ve ark. yaptıkları çalışmada ablasyonun, uzak metastazı olmayan olgularda düşük doz RAİ ile başarılı olduğunu, uzak metastazı (akciğer) olan hastalara yüksek doz RAİ ile başarı oranının yükseldiğini saptamışlardır (81). Aynı çalışmada kemik metastazı olan hastalarda yüksek doz RAİ ile aynı başarı saptanamamıştır. Bal CS ve ark.yaptıkları bir çalışmada yüksek doz RAİ ile tedavinin bakiye tiroid dokusunu ve varsa eğer küçük metastatik odakları tedavi ettiğini ve bunun düşük doza kıyasla daha iyi sonuç verdiğini belirlemiştir (49). Aynı çalışmada bu uygulama ile nüks ve uzak metastaz oranının azaldığı belirtilmektedir.

Grup A ve Grup B arasında RAİ tedavisinin komplikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yaptığımız çalışmada en sık komplikasyon olarak tiroidit saptanmıştır. Bu bulguyu yapılan çalışmalar desteklemektedir. Baudin ve ark. yaptıkları bir

çalışmada RAİ tedavisinden sonra en sık komplikasyon olarak tirodit saptamışlardır ve komplikasyonun doza bağlı olduğunu belirtmişlerdir (50). Ayrıca bizim bulgularımızı destekleyen literatür bilgileri mevcuttur (87,68). Chow Sin-Ming ve ark. yaptıkları bir çalışmada RAİ tedavisinden sonra miyeloproliferatif hastalıkların riskinin az miktarda arttığını belirtmiştir (53).

Yaptığımız çalışmada Grup A ve Grup B arasında takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Lin DJ ve ark. nin yaptıkları çalışma bizim bulgularımızla uyumludur (81).

Çalışmamızda Grup A ve Grup B karşılaştırıldığında 5 mCi RAİ ile yapılan TVS'de tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Remisyona giren grupta 5 mCi RAİ ile yapılan taramada hiç birinde tutulum rastlanmamıştır. Başlangıç uzak metastazlı 4 olgudan 2'sinde serum hTg düzeyi negatifken 5 mCi RAİ ile 4'ünde tutulum saptanmıştır. İki büyük retrospektif çalışmada, serum Tg düzeyleri ölçülemez olduğunda, TVT'nin daima negatif olduğu tespit edilmiş, bu hastaların 10 yıllık takiplerinde lokal nüksün hastaların sadece %0.6'sında görüldüğü bildirilmiştir (39,40). Bununla birlikte, serum Tg'i artmış ancak 5 mCi ile TVS'si negatif olan hastaların anlamlı bir kısmında (%13) metastaz varlığını tahmin etmede Tg, TVS'den üstün bulunmuştur (41). Pacini ve arkadaşları rh-TSH ile uyarılmış serum Tg düzeyleri ile metastatik hastaların %100'ünün saptanabildiğini bildirirken, Mazzaferri ve arkadaşları da 107 hastalık serilerinde rh-TSH ile uyarılmış Tg düzeylerinin, TVS'den daha üstün olduğunu bildirmişlerdir ((42, 43). Keizer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum hTg düzeyi pozitif, TVS'de tutulum saptanmayan olgularda lokal nüks ve metastaz saptamıştır (88). Bir çok retrospektif çalışmada yüksek serum Tg seviyesi ve uzak metastazı saptanan olguların bazılarında 5 mCi RAİ ile yapılan TVS'nin negatif olduğu bildirilmiştir (85,50,90). Çalışmamızda remisyona girmeyen 35 hastanın 28'inde (%80,0) 5 mCi RAİ ile tutulum saptanıp, 7'sinde (%20,0) tutulum saptanmamıştır.

Çalışmamızda Grup A ve Grup B karşılaştırıldığında remisyona girme yönünden serum TSH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Pacini F ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, TSH supresyonunun nüks insidansını azalttığını ve sağ kalım üzerinde olumlu etkilerini saptamıştır (89). Böhm J ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada TSH süpresyonunun nüks insidansını azaltıp sağ kalımı benzer şekilde olumlu etkilediğini bildirmişlerdir(51). Tiroid hormon tedavisi ile TSH'nın baskılanması PTK'lerinde tiroid hormonu ile baskılama tedavisinin, kanser spesifik mortalite ve rekürrens oranlarında

azalmaya neden olduğu çalışmalarda bildirilmiştir. Tedavi esnasında ulaşılması gereken en uygun TSH seviyesi belli değildir. Fransa'da yapılan bir çalışmada TSH sürekli 1 ve üzerinde olan grupla 0.05 mU/ml altında olan grup karşılaştırıldığında, baskılı olan grupta daha uzun nüks olmayan survi saptanmıştır (35).

Yaptığımız çalışmada Grup A ve Grup B karşılaştırıldığında 5 mCi RAİ ile yapılan TVS ile eş zamanlı, RAİ tedavisi esnasında ve takip sırasında bakılan serum hTg düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Schlumberger ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada serum hTg seviyeleri yüksek, 5 mCi I-131 ile tüm vücut taraması negatif bulunan hastaların tümünde nüks saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda 15 hastada serum hTg düzeyi >2ng/ml bulunmuştur. Hastalarımızdan 4 olguda başlangıçta uzak, 31 olguda lenf nodu metastazı saptanmıştır. 4 metastazlı olgudan 2'sinde takip serum hTg düzeyi pozitif, 2'sinde negatif ayrıca 31 lenf nodu tutulumu olan olgudan 3'ünde takip serum hTg düzeyi pozitifken 28'inde negatif olarak saptanmıştır. Baudin E ve arkadaşarı (50) yaptıkları bir çalışmada remisyona giren grupta serum hTg düzeyleri remisyona girmeyen gruba göre daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Bu bulguyu destekleyen çalışmalar mevcuttur (68,67). Hjiyiannakis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada nüks saptanan hastaların çoğunda serum hTg düzeyi negatif olan olgularda anti Tg'i yüksek düzeylerde saptamışlardır (92). Rosario ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, nüks eden grupta RAİ tedavisi, tüm vücut taraması ve takip sırasında bakılan serum hTg seviyelerini nüks etmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (63). Tumino S ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada lenf nodu metastazı gelişen hastaların bir kısmında serum hTg seviyesini negatif saptamıştır (66).

Yaptığımız çalışmayı özetleyecek olursak; başlangıç uzak metastaz ve tümör çapının büyük olması, Evre 3 veya 4'te olması, başlangıçta lenf nodu tutulumunun varlığı, ilk cerrahi tedavisinden sonra almış olduğu I-131 dozunun düşük olması, otoimmünitenin olmaması, başlangıçta serum hTg düzeyinin yüksek olması I-131 ile tedavi oranını olumsuz etkilemekte, istatistiksel olarak nüksü artırmaktadır. Bu bilgilerin doğrultusunda ve çalışmamızda da saptandığı gibi PTK iyi seyir gösteren bir malignitedir. Nüksle sonuçlanan bazı prognostik faktörleri beraberinde taşıyan PTK'inde mortalite gelişebilmektedir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacı ile prognostik faktörlerin iyi anlaşılması ve bu faktörleri taşıyan hastaların tanı sırasında belirlenmesi ve uygulanacak olan tedavinin her hastanın kendi kriterlerine göre kararlaştırılması önem taşımaktadır.

SONUÇLAR VE ÖZET

1980-2008 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tiroid kanseri polikliniğinde 146 (117 kadın, 29 erkek) hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmanın özeti olarak:

1- Çalışmada hastaların yaş ortalaması $46,10 \pm 13,64$ yıl olarak bulunmuştur. Yaşın remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

2- Çalışmada ortalama tümör çapı $1,49 \pm 1,12$ cm olarak saptanmıştır. Tümör çapı ile remisyona girme ve nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

3- Çalışmada hastaların % 80,1'i kadın (117), % 19,9'u erkek(29) olarak tespit edilmiştir. Cinsiyetin nüks gelişimi ve remisyona girme üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır.

4-Çalışmada 146 papiller tiroid kanserli hastadan 69'u (% 47,6) foliküler tip, 16'ı (% 10,3) yüksek silindirik tip, 10'u (% 6,9) diffüz sklerozan tip, 51'i (% 35,2) klasik tip olarak saptanmıştır. Alt grubun (Histolojik tip) remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığına rastlanmamıştır.

5- Çalışmada 146 hastadan 38'inde (% 26,0) otoimmün tiroidit saptanmıştır. Otoimmün tiroiditin remisyona girme ve nüks gelişimi üzerinde anlamlı etkilerin olduğu saptanmıştır.

6- Çalışmada 146 hastadan 4 hastada (% 2,7) başlangıç uzak metastaz (2 akciğer, 1 karaciğer, 1 kemik) saptanmıştır. Akciğer metastazı tesbit edilen vakalarımızdan biri kaybedilmiştir. Uzak metastaz ile remisyona girme ve nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

7-Çalışmada 146 hastadan 31'inde (% 21,2) başlangıç lenf nodu metastazı saptanmıştır. Başlangıç lenf nodu metastazın nüks gelişim üzerine anlamlı etkisinin olduğu saptanmıştır.

8- Çalışmada tanı sırasında 146 hastadan 107'si (%73,3) evre 1, 12'si (% 8,2) evre 2, 24'ü (% 16,4) evre 3, 4'ü (% 2,1) evre 4 olarak

saptanmıştır. Evrenin remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır.

9- Çalışmada 146 hastadan 28 hastada (% 19,2) tümörün bilateralde pozitif saptanmıştır. Tümörün bilateral olması remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır.

10-Çalışmada 146 hastadan 45'inde (% 30,8) tiroid dışı yayılım saptanmıştır. Tiroid dışı yayılım ile remisyona girme ve nüks gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

11-Çalışmada 146 hastadan 40 hastada (% 27,4) tümör mültifokal olarak saptanmıştır. Multifokalitenin remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

12-Çalışmada 146 hastadan 59 hastada (% 40,5) tümör kapsül invazyonu saptanmıştır. Tümör kapsül invazyonu remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

13-Çalışmada 146 hastadan 36'sında (% 27,7) damar invazyonu saptanmıştır. Damar invazyonunun remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı tespit edilmiştir.

14-Çalışmada 146 hastadan 41'inde (% 28,1) tiroid içi yayılım saptanmıştır. Tiroid içi yayılım remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür.

15-Çalışmada 146 hastadan 77'sinde (% 52,7) tiroid kapsül invazyonu bulunmuştur. Tiroid kapsül invazyonunun remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

16-Çalışmada 146 hastadan 80'inde (% 54,8) total tiroidektomi, 46'sında (% 31,5) totale yakın tiroidektomi, 20'sinde (% 13,7) bilateral subtotal tiroidektomi uygulanmıştır. Uygulanan cerrahi tipinin remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olduğu saptanmamıştır.

17-Çalışmada 146 hastadan 99'unda (% 67,8) bir kez, 38 vakada (% 26,0) iki kez, 9 vakada (% 6,2) üç kez cerrahi uygulanmıştır. Cerrahi sayısı remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etki göstermemiştir.

18- Çalışmada hastalara uygulanan toplam RAI tedavisinin ortalama dozu $142,40 \pm 104,43$ mCi olarak hesaplanmıştır. RAI dozu nüks

gelişen grupta ortalama (201,49±187,97 mCi) ve nüks gelişmeyen grupta ortalama (123,77±44,66 mCi) olarak bulunmuştur. İki grup arasında kıyaslanma yapıldığında nüks eden grupta uygulanan ilk RAI dozlarının anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Dolayısı ile RAI tedavisi remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etki göstermektedir.

19- Çalışmada 146 hastadan 64'ünde (% 43,8) RAI tedavisi komplikasyonu saptanmamıştır. 62 hastada (% 42,4) tiroidit, 20 hastada (% 13,6) bulantı-kusma saptanmıştır. RAI tedavisinin komplikasyonu remisyona girme ve nüks gelişimi üzerinde anlamlı etki göstermemiştir.

20- Çalışmada nüks eden ile nüks etmeyen grup arasında serum TSH düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Serum TSH düzeyinin remisyona girme ve nüks gelişimi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır.

21-Çalışmada 146 hastadan 35'inde (% 23,9) nüks saptanmıştır. Bunların 4'ü uzak metastaz, 31'i lenf nodu tutulumu şeklindedir. 15 hastada takip sırasında serum hTg düzeyi yüksek saptanmıştır. Metastazı olan 4 hastadan 2'sinin hTg düzeyi yüksek, 2'sinin düşük, ayrıca lenf nodu tutulumu olan 31 hastadan 3'ünde serum hTg düzeyi yüksek, 28'inde düşük saptanmıştır. Nüksü olan 35 hastadan 5 mCi RAI ile yapılan TVS'de 7'sinde tutulum yokken 28'inde tutulum saptanmıştır. Remisyonda olan 111 hastadan hiç birinde 5 mCi RAI ile yapılan TVS'de tutulum saptanmamıştır.

22- Serum hTg düzeyi, otoimmün tiroiditin olması, tümörün çapı, TVS'de tutulum olması, başlangıç lenf nodu tutulması, uzak metastaz varlığı, verilen RAI dozu, tanı sırasında ileri evrede olması gibi faktörler göz önünde bulundurulduğu zaman iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Öte yandan yaş, cinsiyet, damar invazyonu, tümörün bilateral ve multifokal olması, tümörün kapsül invazyonu, tiroid kapsül invazyonu, histolojik tip, tiroid içi ve dışı yayılım varlığı, yapılan cerrahi girişim nüks gelişimi yönünden iki grup arasında anlamlı fark yaratmamıştır.

Yaptığımız çalışmayı özetleyecek olursak; başlangıç uzak metastaz ve tümör çapının büyük olması, Evre 3 veya 4'ta olması, başlangıçta lenf nodu tutulumunun olması, ilk cerrahi tedaviden sonra almış olduğu I-131 dozunun düşük olması, otoimmünitenin olmaması, başlangıçta serum hTg düzeyinin yüksek olması I-131 ile tedavi oranını olumsuz etkilemekte ve istatistiksel olarak nüksü artırmaktadır. Bu bilgilerin doğrultusunda ve

Çalışmamızda da saptandığı gibi PTK iyi seyir gösteren bir malignensidir. Nüksle sonuçlanan bazı prognostik faktörleri beraberinde taşıyan PTK'inde mortalite gelişebilmektedir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacı ile prognostik faktörlerin iyi anlaşılması ve bu faktörleri taşıyan hastaların tanı sırasında belirlenmesi ve uygulanacak olan tedavinin hasta bazında kararlaştırılması önem taşımaktadır.



KAYNAKLAR

1. Schlumberger MJ, Filetti S, Hay ID. Nontoxic goiter and thyroid neoplasia. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Plonsky KS (Ed). Williams Textbook of Endocrinology. Tenth edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 2003: 457-90.
2. Belfiore A, La Rosa GL, La Porta GA et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. Am j Med 1992; 93: 363-69.
3. Ron E, Doddy MM, Becker DV et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998; 280: 347-55.
4. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroid nodules: Finding a needle in haystack (editorial). Am J Med 1992; 93: 359-62.
5. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, Claasen HR, Hermans J, van de Velde CJ. The value of fine needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided in to groups of suspicion of malignant neoplasm on clinical grounds. Arch Intern Med 1990; 150: 113-16.
6. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. Am J Surg 1990; 160: 341-43.
7. Pacini F, DeGroot LJ. Thyroid Neoplasia. DeGroot LJ, Lameson JL (Ed) Endocrinology, vol 2. Fifth Edition. Philedelphia, Saunders, 2005: 2147-80.
8. Henry JF, Denizot A, Puccini M, et al. Early diagnosis of sporadic medullary cancer of the thyroid: contribution of routine calcitonin assay. Presse Med 1996; 25: 1583-88.
9. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. Arch Intern Med 1996; 156: 2165-72.
10. Kato R, Sasaki J, Kurihara H, et al. Multiple thyroid involvement in papillary thyroid carcinoma: A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. Cancer 1992; 70: 1585.
11. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, et al. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low and high risk patients. Thyroid 2001; 11 (9): 877-81.
12. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A national cancer data base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the United States, 1985-1995. Cancer 1998; 83: 2638-48.

13. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
14. Grebe SKG, Hay ID. Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 24: 761-801.
15. Ruegamer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 501-08.
16. Samaan NA, Schultz Pn, Hickey RC, Ordonez NA. Well differentiated thyroid carcinoma and the result of various modalities of treatment: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-20.
17. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma: A population based study of 15698 cases from the surveillance, epidemiology, and results program, 1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73.
18. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Met* 1990; 70: 830-36.
19. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988; 119: 373-80.
20. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol North Am* 1990; 19: 545-76.
21. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5cm in diameter: study of 299 case. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713-20.
22. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-rousseau institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553-59.
23. Sugino K, Ito K Jr, Ozaki O et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 445-48.
24. Sellar M, Benken S, Blankenship A, et al. Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992; 164: 578-81.
25. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F et al. Treatment distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 170-72.
26. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Herden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998; 124: 958-66.

27. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-24.
28. Mazzaferri EL: Papillary thyroid carcinoma: Factors affecting prognosis and current therapy. *Semin Oncol* 1987; 14: 315-19.
29. Soh EY, Clark OH: Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 115-39.
30. DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for completion of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1991; 110: 936-40.
31. Scheumann GFW, Seeliger H, Musholt TJ, et al. Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 677-84.
32. Mazzaferri EL. Thyroid remnant. I131ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265-71.
33. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9 (5): 421-27.
34. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998; 338: 297-306.
35. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, et al. Preparation rh-TSH or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 619-25.
36. Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow up of patients treated with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98-105.
37. Spencer Ca, Takeuchi M, Kazarosyan M et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121-27.
38. Leger Fa, Izembart M, Dagousset F, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of I131 after 185mBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 242-46.
39. Fataurechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine 131 diagnostic scan negative metastases: Including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 107-114.
40. Ashcraft MW, Van Herle AJ: The comparative value of serum thyroglobulin measurements and I131 total body scans in the follow up study of patients with treated differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 1981; 71: 806-11.

41. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1488-92.
42. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, et al. Prediction of disease status by rh-TSH stimulated serum Tg in the postsurgical follow up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5686-90.
43. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic I131 scanning with rh-TSH useful in the follow up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490-98.
44. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. rh-TSH stimulated serum Tg combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3668-73.
45. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433-41.
46. Wang w, Macapinlac H, Larson SM et al. 2 fluoro 2 deoxy D glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic I131 whole body scans and elevated serum Tg levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2291-2302.
47. Wang W, Larson SM, Tuttle RM et al. Resistance of fluorodeoxyglucose avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001; 11: 1169-75.
48. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E et al. I131 therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997; 7: 273-76.
49. Bal CS, Kumar A, Pant GS: Radioiodine Dose for Remnant Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Randomized Clinical Trial in 509 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89(4): 1666-1673, 2004
50. Baudin E, Cao C. Do, Cailleux A. F, Leboulleux S, Travagli J.P, Schlumberger M:
Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured during the First Year of Follow-Up after Thyroid Hormone Withdrawal, in Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88(3):1107-1111, 2003

51. Böhm J, Kosma V.M, Eskelinen M, Hollmen S, Niskanen M, Tulla H, Alhava E. and Niskanen L : Non-suppressed thyrotropin and elevated thyroglobulin are independent predictors of recurrence in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 141: 460-467, 1999
52. Chow S.M, Law S.C.K, Au S.K, Mang O, Yau S, Yuen K.T, Lau W.H: Changes in Clinical Presentation, Management and Outcome in 1348 Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma: Experience in a Single Institute in Hong Kong, 1960-2000. *Clin Oncol* 15: 329-336, 2003
53. Chow Sin-Ming, Law Stephen C.K, Mendenhall William M, Au Siu-Kie, Paddy T.M, Chan K.C, To-Wai Leung, Chi-Chung Tong, Irene S.M.Wong, Wai-Hon Lau: Papillary Thyroid Carcinoma: Prognostic Factors and the Role of Radioiodine and External Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 52(3): 784-795, 2002
54. Dean Diana S, Hay Ian D: Prognostic Indicators in Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Control* 7(3): 229-239, 2000
55. Grant C.S, Hay I.D, Gough I.R, Bergstralh E.J, Goellner J.R, McConahey W.M: Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: Is extent of surgical resection important? *Surgery* 104: 954-962, 1988
56. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched pair analysis. *Head Neck* 18: 127-132, 1996
57. Mazzaferri EL (editorial): Thyroid cancer and Graves'disease. *J. Clin Endocrinol Metab* 70(4): 826-829, 1990

58. Mazzaferri E.L, Sissy M. Jhiang: Long Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Am J Med* 97: 418-428, 1994
59. Mazzaferri E.L, Young R.L: Papillary Thyroid carcinoma : A 10 Year Follow-Up Report of the Impact of Therapy in 576 Patients. *Am J Med* 70: 511-518, 1981
60. Napolitano L, Francomano F, Francione T, Napolitano AM: Clinical study of metastasis of thyroid differentiated carcinoma. *G Chir* 24(5): 183-185, 2003
61. Passler C, Scheuba C, Prager G, Kaczirek K, Kaserer K, Zetting G, Niederle B:
Prognostic factors of papillary and follicular thyroid cancer: differences in an iodine-replete endemic goiter region. *Endocr Relat Cancer* 11: 131-139, 2004
62. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A: Clinical Behavior and Outcome of Papillary Thyroid Cancers Smaller than 1,5 cm in Diameter: Study of 299 Cases. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (8): 3713-3720, 2004
63. Rosario PW, Guimaraes VC, Maia FF, Fagundes TA, Purisch S, Padrao EL, Rezende LL, Barroso AL: Thyroglobulin before ablation and correlation with posttreatment scanning. *Laryngoscope* 115(2): 264-267, 2005
54. Souza S.L, Montalli da Assumpcao L.V, Ward L.S: Impact of Previous Thyroid Autoimmune Diseases on Prognosis of Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 13(5): 491-495, 2003

65. Tsang R.W, Brierley J.D, Simpson W.J, Panzarella T, Gospodarowicz M. K, Sutcliffe S.B:
The Effects of Surgery, Radioiodine and External Therapy Radiation Therapy on the Clinical Outcome of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer* 82:375-88, 1998
66. Tumino S, Belfiore A: Appearance of antithyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph nodes in patient operated on for papillary thyroid cancer: a case report. *Thyroid* 10(15): 431-33, 2000
67. Westbury C, Vini L, Fisher C, Harmer C: Recurrent Differentiated Thyroid Cancer without Elevation of Serum Thyroglobulin. *Thyroid* 10(2):171-176, 2000
68. Woodrum D.T, Gauger P.G: Role of I-131 in the Treatment of Well Differentiated Thyroid Cancer. *J Surg Oncol* 89: 114-121, 2005
69. Malchoff C.D., Malchoff D.M. The genetics of hereditary nonmedullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2455-2459.
70. Suarez H.G. Genetic alterations in human epithelial tumors. *Clin Endocrinol* 1988, 48: 531-546
71. Fagin J. A. Molecular Genetics of Tumors of tThyroid Follicular Cells. In the Thyroid Eighth Edition. Braverman L. E., Utiger R.D., Eds. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2000, pp.886-898.
72. Bongarzone I., Fugazzola L., Vigneri P, Mariani L, Mondellini P., Pacini F., Basolo F., Pinchera A., Pilotti S., pierotti M. A., Age-related activation of the tyrosine kinase receptor proto-oncogenes *ret* and *nrk 1* in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:2006-2009
73. Marques A.R., Espadinha C., Catarino A.L., Moniz S., Pereira T., Sobrinho L.G., Leite V. Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangement in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol metab* 2002, 87:3947-3952
74. Filetti S., Bidart J.M., Arturi F., Caillou B., Russo D., Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999, 141:443-457
75. Filetti S., rapoport B. Autoregulation by iodine of thyroid protein synthesis: influence of iodine on aminoacide transport in cultured thyroid cells. *Endocrinology* 1984, 114: 1379-1385

76. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A., Crescenzi A., Taccogna S., Nardi F., Panunzi C., Rinaldi R., Toscano V., Pacella CM. Risk of Malignancy in Nonpalpable Thyroid Nodules: Predictive Value of Ultrasound and Color-doppler Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (5):1941-1946
77. Refetoff S., Harrison J., Karanfilski B., Kaplan e., DeGroot L, Bekerman J. 1975 continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood *NEJM* 292:171
78. Schlumberger M, Pacini F: papillary and Follicular Thyroid Carcinoma . "Thyroid Tumors" Editörler: Schlumberger M, Pacini F., 2. baskı, 2003 kitabından 111-140.
- Elisei R., Romei C., Vorontsova T., Cosci B., Veremeychik V., Kuchinskaya E., Bosolo F., Demidchik E.P., Miccoli P., Pinchera A., Pacini F. Ret/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and nonirradiated malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 86:3211-3216.
79. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK: Effects of therapeutic doses of I-131 in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative I-131 whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol* 58: 421-427, 2003
80. Leung S.F, Law M.W, Stephen K.W. Ho: Efficacy of low-dose iodine-131 ablation of post-operative thyroid remnants: a study of 69 cases. *Br J radiol* 65: 905-909, 1992
81. Lin JD, Kao PF, Chao TC: The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. *The British J of Radiology* 71:307-313, 1998
82. Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY: Use of Radioactive iodine for Thyroid remnant ablation in Well-Differentiated Thyroid Carcinoma to Replace Thyroid Reoperation. *Am J Clin Oncol* 21(1): 77-81, 1998
83. Logue J.P, Tsang R.W, Brierley J.D: Radioiodine ablation of residual tissue in thyroid cancer: relationship between administered activity, neck uptake and outcome. *The British J of Radiology* 67:1127-1131, 1994

84. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A: Ablation of Thyroid Residues with 30 mCi I-131: A Comparison in Thyroid Cancer Patients Prepared with Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Withdrawal. *Clin Endocrinol Metab* 87(9): 4063-4068, 2002
85. Klain M, Ricard M, Leboulleux S, Baudin E, Schlumberger M: Radioiodine therapy for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 29(2): 479-485, 2002
86. Mazzaferri E.L, Massoll N: Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 9: 227-247, 2001
87. DiRusso G, Kern KA: Comparative analysis of complications from I-131 radioablation for well-differentiated thyroid cancer. *Surgery* 116(6):1024-1030, 1994
88. Keizer B, Koppeschaar Hans P.F, Zelissen Pierre M.J, Lips Cees J.M, Peter P. Van Rijk, Aalt van Dijk, John M.H. de Klerk: 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
89. Pacini F: Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nuc Med* 29 (2): 492-496, 2002
90. Lomat L, Galburt G, Quastel MR, Polyakov S, Okeanov A, Rozin S: Incidence of childhood disease in Belarus associated with the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect* 105(6): 1529-32, 1997
91. Schlumberger M.J: Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *N Eng J Med* 338 (5): 297-

302, 1998

92. Hjiyiannakis P, Mundy J, Harmer C: Thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer. Clin Oncol 11(4): 240-44, 1999

