

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

**LOKAL REKÜRRENS VE UZAK METASTAZ BULUNAN
TİROİD KANSERLERİNDE TEKNESYUM İLE İŞARETLİ
OKTREETİD SİNTİGRAFİSİNİN YERİ: FDG-PET VE MIBI
İLE LEZYONLARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr.M.Sait Saęer

Danışman : Prof. Dr. Levent Kabasakal

İstanbul-2006

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde değerli katkıları bulunan, geniş bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof.Dr.İlhami Uslu olmak üzere tüm değerli öğretim üyesi hocalarım Sn. Prof.Dr.Çetin Önsel'e, Sn. Prof.Dr.Haluk B. Sayman'a, Sn. Prof. Dr.Kerim Sönmezoğlu'na, Sn. Prof.Dr.Mustafa Demir'e, Sn. Doç.Dr.Bedii Kanmaz'a, Sn.Yar.Doç.Dr.Metin Halaç'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Gerek assistanlık eğitimim süresince gerekse tez çalışmamın her safhasında benden bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü ve değerli vaktini esirgemeyen çok değerli hocam Sn. Prof. Dr.Levent Kabasakal'a ayrıca teşekkürlerimi ve sonsuz minnettarlığımı sunarım.

Asistanlığım boyunca her zaman ilgi ve sevgilerini esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı asistan arkadaşlarıma ve tüm teknisyen arkadaşlarıma, içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
A. GİRİŞ ve AMAÇ	4
B. GENEL BİLGİLER.....	5
B1. TİROİD KANSERİ.....	5
Normal Tiroid Glandı Anatomi ve Embriyolojisi.....	5
Tiroid Kanseri Epidemiyoloji.....	5
Patogenez.....	6
Histopatoloji.....	7
Prognoz.....	12
Prognostik Risk Faktörleri.....	12
Risk Grubu Sınıflaması.....	17
B2. TİROİD KANSERLERİNDE TANI YÖNTEMLERİ.....	19
B3. TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	20
B4. REKÜRRENS, REZİDÜEL HASTALIK VE METASTAZ TANISINDA BİYOKİMSAL TESTLER VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	26
Oktreotid Sintigrafisi.....	30
C. MATERYAL VE METAD.....	33
D. BULGULAR.....	35
E. TARTIŞMA.....	39
F. SONUÇ.....	42
G. ÖZET.....	43
H. OLGULAR.....	44
I. KAYNAKLAR.....	49

SİMGE ve KISALTMALAR

AJCC	:American Joint Committee on Cancer
Tg	:Tiroglobulin
Anti-Tg	:Antitiroglobulin
ark.	:Arkadaşları
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MR	:Manyetik Rezonans
SPECT	:Tek Foton Emisyon Komputere Tomografi
PET	:Pozitron emisyon tomografisi
FDG	:Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
MDP	:Metilendifosfonat
Tl-201	:Talyum-201 klorid
TSH	:Serum tirotropin
USG	:Ultrasonografi
MIBI	:Methoksi isobutyl isonitrit
CEA	:Karsino Embriyogenik Anjijen
TT	:Total Tiroidektomi
TYT	:Totale Yakın Tiroidektomi

A. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid kanserleri nadir görülen kanser çeşitlerinden birisi olup Amerika'da kadınlarda ve erkeklerde görülen kanserlerin sırasıyla %2.5 ve % 0.85'ini oluşturur. Prognozunun iyi olmasından dolayı kanser ölümlerinin erkeklerde % 0.21'ini ve kadınlarda % 0.30'unu oluşturur (1). Amerika'da 1980'den sonra tiroid kanseri görülme oranında hızlı bir artış saptanmıştır. Kadınlarda en hızlı artış gösteren kanser tipi olup genel popülasyonda ise ikinci hızlı artış gösteren kanser tipidir (2). Tiroid kanseri insidansında artış olmakla birlikte mortalite oranında azalma gözlenmiştir. Artan insidans tanı yöntemlerinin gelişmesine, azalan mortalite ise erken tanıya, tedavi yöntemlerinin gelişmesine ve anaplastik tiroid karsinomu vakalarındaki azalmaya bağlıdır (3)

Total tiroidektomi ve radyoaktif iyot ile ablasyonu yapılan diferansiye tiroid kanserlerinde tiroglobulin yüksekliği mevcut olup, iyod-131 tüm vücut sintigrafisi negatif ise rekürrensi saptamak güç olabilir (4) Tg yüksekliği olan ve iyod-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserlerinde rekürrensi saptamak için USG (Ultrason), BT (Bilgisayarlı Tomografi), MR (Magnetik Rezonans) gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile kemik sintigrafisi, Talyum-201, Teknesyum-99m ile işaretli Sestamibi ve Tetrafosmin gibi izonitrit bileşikler, Oktreotid Sintigrafisi, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET/BT kullanılmaktadır (5,6,7)

Medüller tiroid kanserinde takip sırasında kalsitonin yüksekliği olup, rekürrens yada rezidiv tümör düşünüldüğünde boyun USG'nu, BT, MR, kemik sintigrafisi, Oktreotid sintigrafisi, MIBG sintigrafisi, MIBI, PET ve PET/BT istenerek hasta değerlendirilir (8)

Bu tezin amacı takip sırasında Tg yüksekliği ile seyreden ve iyod-131 sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserleri ile kalsitonin yüksekliği saptanan medüller tiroid kanserli hastalarda Tc-99m Oktreotid sintigrafisi ile MIBI tüm vücut sintigrafisi ve PET/BT'yi karşılaştırmak ve Tc-99m Oktreotid sintigrafisinin takip sırasında tiroid kanserlerindeki duyarlılığını ve özgüllüğünü saptamaktır.

B. GENEL BİLGİLER

B1.TİROİD KANSERİ

NORMAL TİROİD GLANDI ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid glandı vücuttaki en büyük endokrin organdır ve tiroid hormonu salgılar. Her iki lobu trakeanın iki yanında yer alıp ortada isthmust ile birleşirler. Erişkin bir insanda tiroid glandının ağırlığı ortalama 15 ile 40 gr arasında değişmektedir. Tiroid glandı kadınlarda erkeklere oranla hafifçe daha ağır olup, menstruasyon ve gebelik sırasında bir miktar büyüme görülebilir. Bazı insanlarda sol lobdan yukarı doğru uzanan piramidal lob bulunabilir (9).

Tiroid bezinin gelişimi çok erken olarak embriyonal dönemde, fertilizasyondan üç hafta sonra başlar. Embriyolojik gelişimde ilk oluşan endokrin organdır. Primitif farenksin tabanındaki endodermal kalınlaşmadan gelişmeye başlar. Gittikçe uzanan dar bir kanal halinde kaudal tarafa doğru büyür ve embriyonal dönemin beşinci haftasında yan taraflara doğru genişleyerek solunum borusunun önünde iki loblu bir organ olarak yerini alır. Kısa bir süre boyunca tiroid glandı tiroglossal kanal ve dil kökü ile irtibat halinde olup, sonrasında tiroglossal kanal normal olarak kaybolur (10).

Tiroid bezi histolojik olarak içleri küboidal epitelle kaplanmış foliküllerden oluşur. Foliküllerin içerisinde kolloid adı verilen bir sıvı toplanır. Bu foliküller vücut metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olan tiroksin (T4) ve triyodotironin (T3) salgılar. Ayrıca tiroid bezi içerisinde foliküller arasında seyreden parafoliküler C hücreleri bulunur. Parafoliküler C hücreleri tiroid glandı interfoliküler intertisyum ya da foliküler bazal laminada yer alıp kalsitonin sentezinde görev alırlar (11).

TİROİD KANSERİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Klinik olarak tiroid kanserleri nadir görülen kanser tipi olup, insanda görülen kanserlerin %1'den azını oluştururlar. Kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha fazla görülmektedir (12). Endokrin kanserler arasında en sık görülen endokrin malign lezyon olup, aynı zamanda diğer tüm endokrin kanserlere göre de en fazla ölüme neden olan kanser türüdür (13,14).

Amerikan Kanser Derneği'nin bilgilerine göre Amerika'da her yıl 17.000 yeni olguya rastlanmakta olup, yaklaşık olarak her yıl 1300 ölüm görülmektedir. Bununla birlikte tedavi edilen vakalarda sağkalım oranı oldukça yüksektir. Amerika'da tamı konup tedavi sonrası hala yaşamakta olan 19.000 tiroid karsinomu olgusu bildirilmiştir (15).

Erişkinlerde tiroid kanseri görülme insidansı yaşla birlikte artmaktadır, fakat çocuklarda papiller ve foliküler karsinom görülme sıklığı düşüktür. Tanı sırasındaki ortalama yaş aralığı 45 ile 50 arasındadır. Tiroid mikrokarsinomları (çap<1 cm) yapılan erişkin otopsilerinin %5-36'sında görülmüş olup, küçük çaplı karsinomların insidansındaki artış patolojik tekniklerdeki gelişmelere bağlıdır (12).

Kadınlarda tiroid kanseri prognozu daha iyidir. Genç hastalarda daha çok iyi diferansiye tümörler görülürken yaşlı hastalarda genellikle az diferansiye tümör görülür (16). En sık görülen tip Papiller karsinomdur.

Primer tiroid kanserlerinin görülme oranları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Malign Tiroid Tümörlerinin Görülme Oranları (16,17)	
Tümör Tipi	Sıklık (%)
Papiller Karsinom	65-80
Foliküler Karsinom	10-20
Medüller Karsinom	5-10
Anaplastik Karsinom	2-10
İndiferansiye Karsinom	0,4-10
Malign Lenfoma	4-5

PATOGENEZ

Tiroid karsinomu oluşumunda eksternal olarak alınan radyasyon en önemli patogenetik faktördür. Tiroid karsinomu ve radyasyon arasındaki ilişki ilk olarak Duff ve Fitzgerald tarafından 1956’da tanımlanmıştır (18). Çocukluk çağında boyuna alınan eksternal radyasyonun papiller tiroid karsinomu riskini artırdığı daha sonra yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (19, 20). Radyasyona maruz kalma ile tanı arasındaki dönem en az 5 yıldır. Risk, radyasyona maruz kalımdan sonra 5 ila 30 yıl arasında yüksektir; 30. yıldan sonra risk düşme eğilimi göstermekle birlikte normale oranla yüksek kalır (21).

Tiroid karsinomu gelişimi ile tanısız yada tedavi amaçlı kullanılan I-131 arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. ABD’de yapılan çalışmada 1946-1964 yılları arasında tedavi edilerek 1990’lara kadar takip edilen 35593 hipertiroidili hastanın büyük çoğunluğunda total kanser mortalitesinin I-131 kullanımıyla ilişkisiz olduğu bildirilmiştir (22).

Tiroid karsinomu oluşumunda genetik faktörlerin de rol aldığı, foliküler hücrelerden kaynak alan karsinomlar içeren familial sendromların bulunması ile ortaya çıkmıştır. Tiroid karsinomları; osteomalar, epidermoid kistler ve desmoid tümörlerin görüldüğü Familial Adenomatöz Polipozis Sendromu ve bunun alt tipi olan Gardner Sendromu’nda görülürler. Her iki sendrom dominant kalıtımla geçen APC genindeki mutasyona bağlı olarak oluşur (23). Nadir görülen bir otozomal dominant bozukluk olan Cowden Hastalığında da tiroid karsinomları görülür. Bu hastalıkta ayrıca multipl hamartomatöz polipler ve mukokutanöz pigmentasyon bozukluğu dikkati çeker (24). Papiller tiroid karsinomunun ailesel olarak görüldüğünü gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin bir klinik çalışmada papiller tiroid karsinomu hastalarının %6’sının en az bir akrabasının da papiller tiroid karsinomu olduğu bildirilmiştir (25). Başka bir çalışmada nonmedüller tiroid karsinomu hastalarının yakın akrabalarında tiroid karsinomu riskinin beş kat daha fazla olduğu saptanmıştır (26). Son yıllarda genel popülasyonda tespit edilen tiroid karsinomu prevalansı gözönüne alındığında bir ailenin iki üyesinde rastlantısal olarak aynı anda tiroid karsinomu görülebileceği bildirilmiştir (21).

Tiroid karsinomu öncesinde genellikle endemik ve sporadik guatr, tiroid nodülleri, lenfositik tiroidit ve Graves hastalığı gibi tiroid anomalileri mevcuttur. Bununla birlikte bu tiroid anomalilerini taşıyan hastaların tiroid karsinomu gelişimi açısından artmış risk taşıyıp taşımadıkları kesin değildir. Çoğu vaka-kontrol çalışmalarında hasta grubunda kontrol

grubuna göre tiroid karsinomu öncesinde benign tiroid nodülü ve guatrın daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (21, 26, 27).

Tiroid karsinomunun kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi hormonal faktörlerin patogeneizde rol alabileceğini düşündürmektedir. Pubertede yada erken reproduktif yaşlarda meydana gelen hormonal olayların papiller tiroid karsinomu gelişiminde önem taşıyabileceği düşünülmüş, ancak yapılan çalışmalarda hormonal ve reproduktif faktörler ile tiroid karsinomu arasında çok az derecede anlamlı bir ilişki saptanmıştır (21, 26, 28). Bununla birlikte yapılmış olan bazı epidemiyolojik çalışmalarda doğum yapmış olmanın tiroid karsinomu riskini arttırabileceği bulunmuştur (21, 26-29). Oral kontraseptifler, laktasyon baskılayıcı ilaçlar, postmenapozal östrojen tedavisi ve fertilité ilaçlarının kullanımı diğer risk faktörleri arasında gösterilmektedir (21, 28-30).

Tiroid karsinomu histolojik alt tipleri ile diyetle alınan iyot miktarı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Endemik guatr bölgelerinde foliküler ve anaplastik karsinomun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca iyot kullanımı artırıldığında ise papiller karsinom oranı artmakta, foliküler karsinom oranının ise azaldığı görülmüştür. Hawaii'de iyot alımı oldukça yüksektir ve papiller karsinom oranı fazladır. İsveç'te iyot eksikliği olan bölgelerde, iyot eksikliği olmayan bölgelere göre foliküler karsinom riski yüksek bulunmuştur. Bu bilgiler foliküler karsinomların iyot yetersizliği ve uzun süreli TSH uyarımı ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (21).

Tiroid karsinomuyla ilişkili olarak diet ile ilgili olan faktörler göz önüne alındığında, yapılan çalışmalardaki gıdalara ait sonuçlar tartışmalı olup, etyolojideki etkiler iyot tüketimi kadar açık değildir (21, 31) Bununla birlikte doğal guatrojen olan lahanası, karnıbahar, brüksel lahanası, brokoli ve hardal yaprağı gibi sebzelelerin yüksek miktarda antioksidan maddeler içerdiklerinden dolayı tiroid karsinomu riskini azalttığı ortaya konmuştur (21).

İnsanlarda tiroid karsinomu etyolojisinde kesin olarak herhangi bir farmakolojik ajan ya da toksin bulunmamış olup, bununla birlikte lityum ve fenobarbital gibi bazı ilaçların serum TSH konsantrasyonunu arttırdığı ve guatr'a sebep olduğu bilinmektedir. Bu da bazı ilaçların tiroid karsinomu gelişimine sebep olabileceği yada destekleyebileceğini akla getirmektedir. Bu ilaçlar kendi başlarına mutajen değildirler; tiroid hormonu sentezini ya da periferik metabolizmasını etkileyerek hareket ederler. Her iki durumda da artmış TSH uyarımı tiroid neoplazilerine yol açabilir (21).

HİSTOPATOLOJİ

Tiroid bezinin tümörleri, tiroidin foliküler hücrelerinden (foliküler ve papiller karsinom) ve kalsitonin üreten parafoliküler C hücrelerinden kaynak alırlar (32,33). Tiroid karsinomlarının Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyonundan modifiye edilmiş olan sınıflandırması Tablo II'de özetlenmiştir (16, 34)

Papiller Karsinom

Papiller karsinom foliküler hücre differansiasyonu gösteren, tipik olarak papiller ve foliküler yapılar ile karakteristik nukleus değişiklikleri izlenen malign epitelyal tümör olarak tanımlanır (16, 34). Papiller karsinom foliküler hücre kaynaklı tümörler içerisinde en sık görülenidir.

Tablo II. Primer Tiroid Bezi Tümörlerinin Sınıflandırılması (16, 34)

Tiroidin foliküler ya da metaplastik epitelinden kaynaklanan tümörler:

- 1 Foliküler adenom (Hurthle hücreli adenom dahil)
- 2 Foliküler karsinom (Hurthle hücreli karsinom dahil)
 - Minimal invazif
 - Geniş invazif
 - Oksifilik hücre tipi
 - Berrak hücreli varyant
- 3 Papiller karsinom
 - Papiller mikrokarsinom
 - Enkapsüle varyant
 - Foliküler varyant
 - Diffüz sklerozan varyant
 - Oksifilik hücre tipi
 - Tall cell varyant
- 4 Az diferansiye karsinom (İnsuler karsinom dahil)
- 5 Anaplastik (indiferansiye) ve skuamöz hücreli karsinom (karsinosarkom dahil)
- 6 Kolumnar hücreli karsinom
- 7 Mukoepidermoid karsinom
- 8 Sklerozan mukoepidermoid karsinom
- 9 Müsinöz karsinom

C hücre diferansiyasyonu gösteren tümörler:

- 1 Meduller karsinom

Foliküler ve C hücre hücre diferansiyasyonunun her ikisinin de görüldüğü tümörler:

- 1 Kollizyon tümörü: foliküler/papiller ve meduller karsinom
- 2 Mikst foliküler-parafoliküler karsinom (diferansiye tiroid karsinomu, ara tip)

Timik ya da brankial poş diferansiyasyonu gösteren tümörler:

- 1 Ektopik timoma
- 2 Timus benzeri element içeren iğsi (fusiform) epitelyal tümör (SETTLE)
- 3 Timus benzeri element içeren karsinom (CASTLE) ya da intratiroidal timik karsinom

Lenfoid hücrelerden kaynaklanan tümörler:

- 1 Malign lenfoma
- 2 Plazmasitom

İntratiroidal paratiroid tümörleri:

- 1 Paratiroid adenomu
- 2 Paratiroid karsinomu

Mesenkimal ve diğer tümörler:

- 1 Soliter fibröz tümör, düz kas tümörü, periferik sinir kılıfı tümörü, anjiyosarkom gibi benign ve malign tümörler
- 2 Paraganglioma
- 3 Teratom

Daha önce iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde gelişen tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğunu oluştururlar. Genellikle tiroid içerisinde yada servikal lenf nodlarında kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Papiller karsinomlar oldukça yavaş seyirli olup on yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %85' yakındır (35).

Histopatolojik tanı mikroskopik olarak papillaların tespit edilmesine dayanır. Bu tümörler sıklıkla psammoma cisimcikleri olarak adlandırılan yuvarlak lamina kalsifikasyonları içerirler. Papiller karsinom tanısı konurken ana kriter buzlu cam görünümlü çekirdeklerin tespit edilmesidir. Papiller karsinom hücrelerinin çekirdekleri hücreye optik berraklık veren çok ince dağılmış kromatin içerirler. Bu görüntü buzlu cam yada orphan annie olarak adlandırılır. Papiller karsinom sıklıkla iç ve dış kısmında büyük venöz damarlar bulunan kollajenöz bir kapsülle çevrilidir. Karsinom kapsülü infiltre edebilir yada kapsül oluşturmaksızın etraftaki parankimi yaygın bir şekilde infiltre edebilir. Ek olarak tümör damar yapıları infiltre edebilir, ancak bu tiroid karsinomu tanısı için gerekli bir kriter değildir. Buna zıt olarak foliküler karsinomda vasküler infiltrasyon malignite için ana kriterlerden biridir.

Papiller Karsinom Varyantları

1. Papiller mikrokarsinom: Dünya sağlık örgütü tarafından tümör çapı <1 cm olarak kabul edilmektedir. Düşük morbidite, mortalite ve metastaz oranlarına sahiptir.

2. Enkapsüle varyant: Çevre tiroid parankiminden iyi sınırlı bir kapsülle ayrılmış olup vasküler yada lenf nodu invazyonu nadir görülen tümörlerdir.

3. Folliküler varyant: Sitolojik özellikleri ile papiller karsinomlara benzeyen fakat büyük oranda foliküler yapılardan oluşan tümörlerdir.

4. Diffüz sklerozan varyant: Papiller tiroid karsinomlarının %5'ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha siktir. Genellikle her iki tiroid lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Skleroz ve çok sayıda psammoma cisimlerine raslanır. Lenf nodu metastazları çok siktir. Akciğer metastazlarına %25 sıklıkta rastlanır. Sitolojisini tiroiditten ayırmak zordur. Alışılmış papiller tiroid karsinomu ile kıyaslandığında metastazları daha fazla ve mortalite hızı daha yüksektir. Genellikle bilateral tiroid glandı içerisine yayılım gösteren fibrozisin yaygın olduğu tümörlerdir (36)

5. Oksifilik (Hürthle hücreli) varyant: Papiller tiroid karsinomlarının %2'sinde hücre yapısı Hürthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Ailesel olma eğilimi vardır. İİAB ile ayırt edilemez. Daha geniş alanı kapsayan kesitler incelenerek papiller mimari görülür ve tanı konur. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı yüksektir. Bu özellikleri ile de folliküler hürthle hücreli karsinoma benzer (36).

6. Tall cell varyant: Papiller tiroid karsinomlarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Alışılmış papiller tiroid karsinomu hücrelerine göre iki kat daha uzun hücrelerden oluşan yaygın papiller yapılar oluştururlar. Ortalama tanı yaşı 55'tir. Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha siktir. Hücreleri I-131'i daha az konsantre ederler. Mortalite hızı alışılmış papiller tiroid karsinomuna göre iki-üç kat daha fazladır. Geniş eozinofilik sitoplazmalı yüksek prizmatik hücrelerden oluşur (36).

7. Prizmatik (Silendirik) hücreli varyant: Belirgin hücre çekirdeği farklılaşması gösteren yüksek prizmatik hücrelerden oluşur. Genellikle kötü prognoza sahiptir.

Foliküler Karsinom

Foliküler karsinom, papiller karsinomdan sonra en sık görülen tiroid karsinomudur. Bunlar genellikle papiller karsinomdan daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar. Foliküler karsinomlar sıklıkla soğuk soliter nodül şeklinde ortaya çıkarlar. Bu tümörler kan yoluyla akciğer, kemik ve karaciğere metastaz yapabilirler. Papiller karsinomların aksine lenf yoluyla metastazları sık değildir (35).

Foliküler karsinomlar makroskopik olarak iyi sınırlı yada infiltratif olabilirler. İyi sınırlı lezyonları adenomlardan makroskopik olarak ayırt etmek zordur. Daha büyük olan lezyonlar tiroid kapsülünü aşmış boyundaki çevre yumuşak dokuları infiltre edebilirler. Mikroskopik olarak foliküler karsinomların çoğunluğu normal tiroid yapısını anımsatacak şekilde, küçük foliküler yapılar oluşturan, oldukça uniform hücrelerden oluşurlar. Bazı olgularda ise foliküler ayrışma daha az belirgindir. Patolojik tanısı histopatolojik olarak infiltratif büyümenin gösterilmesine dayanır. Tümör kapsülü dışındaki damarların infiltrasyonu ve kapsülden etraf parankime doğru mantar şeklinde infiltrasyon iki önemli kriterdir. Zor vakalarda elastik lifler, endotelial hücreler gibi vasküler komponentlerin boyanması damar infiltrasyonunun gösterilmesinde yardımcı olabilir. Kapiller lümeni infiltre eden ve büyük perifoliküler damarlara yakın olan foliküler gelişimleri ayırt etmek oldukça zordur. Sitoplazmik varyasyonlar foliküler karsinom tanısındaki spesifik problemlerden biridir.

Papiller karsinomda da olduğu gibi en sık görülen tip onkositik (Hurthle hücre tipi, eozinofilik hücre tipi) varyanttır. Eozinofilik hücreler düşük sitoplazmik yapışma gösterirler ve dolayısıyla etraf parankime artifisyel olarak dağılırlar. Bu hadise özellikle intraoperatif frozen incelemelerinde problemler yaratabilir. Foliküler karsinomun histopatolojik tanısında gerekli kriter olan etraf dokuya infiltrasyon gösterilemediğinde tüm tümör kapsülünün araştırılmasını gerektirir, dolayısıyla intraoperatif frozen incelemelerde sadece çekirdek atipisi değil infiltratif büyüme paterni de gösterilmelidir. Ancak cerrahi olarak tüm kapsülün çıkarılmadığı durumlarda frozen incelemede vasküler infiltrasyon gözden kaçabilir. Intraoperatif frozen incelemede foliküler karsinom tanısı koymak bu nedenlerden dolayı oldukça zordur (32).

Foliküler Karsinom Varyantları

1. Minimal invaziv tip: Foliküler adenomlardan ayırt etmek oldukça güçtür. Bu nedenle habaset ölçütü tümörün kapsül venlerine yada kapsülün kendisine yaptığı invazyonun gösterilmesidir. Genellikle hastalar iyi prognoza sahiptirler.

2. Geniş invaziv varyant: Neoplastik hücrelerden etraf dokuya multipl şekilde uzantılar gelişir. Tiroid glandını geniş olarak kaplar ve boyun yumuşak dokularına yayılırlar.

3. Oksifilik (Hurthle hücreli, Onkositik varyant): Diğer papiller ve foliküler karsinomlu vakalara göre prognozu daha kötüdür. Nüks ve metastaz oldukça yüksektir. Metastaz yada nüks olan vakalarda tedavideki güçlüklerden biri radyoaktif iyodu az tutması veya hiç tutmamasıdır (32).

4. Berrak hücreli varyant: Gland içerisinde bir çok foliküler kaynaklı lezyonlardan fokal olarak ayırımı ile tanınabilir. Bu varyantın, tiroid bezine metastaz yapan renal “clear cell” karsinomlardan ayırımı önemlidir (36).

Anaplastik Karsinom

Anaplastik karsinom tanısı sitolojik polimorfizm ve histolojik dediferansiasyonun görülmesi ile konur. Çoğu tümörde geniş nekroz alanları mevcuttur; eğer hemorajik nekroz mevcut ise hemanjiyoendotelyoma göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı anaplastik karsinomlarda çoğunlukla foliküler tipte olan diferansiye alanlar görülür, bu da diferansiye karsinomdan anaplastik karsinoma geçiş olduğunu gösterir. Histopatolojik incelemede anaplastik tümörlerde morfolojik olarak sarkoma benzeyen alanlarda anaplastik hücreler, iğsi (fusiform) hücreler ve dev hücreler izlenir. Karsinom ve sarkomlara benzeyen bu tümörler nadir görülürler (32).

Medüller Karsinom

Medüller tiroid karsinomunun histopatolojik özellikleri çok değişkendir. Karakteristik olarak tümör infiltrasyon gösteren poligonal yada iğsi (fusiform) hücrelerin birikiminden oluşur. Medüller karsinomların yaklaşık yarısında stromada amiloid birikimleri saptanır. Çok sayıda tümör alt tipi mevcuttur; örneğin papiller, dev hücreli, skuamöz diferansiasyon veya klasik karsinoid patern gibi. Bazen mukus yapımı ve melanin pigmentasyonu gözlemlenir. Medüller karsinomun papiller veya foliküler karsinomun tipik özelliklerini göstermeyen solid tümörlerden ayırıcı tanısının yapılabilmesi için immünohistokimya tavsiye edilmektedir. Tiroid paragangliomu, hyalinizan trabeküler adenom ve metastatik nöroendokrin tümörler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (32).

İmmünohistokimyasal Özellikler

Foliküler orjinli papiller ve foliküler tiroid kanserleri ile parafoliküler orijinli medüller tiroid kanserlerinde en önemli ayırıcı immünohistokimyasal göstergeler sırasıyla tiroglobulin ve kalsitonindir. Tiroglobulin papiller ve foliküler karsinomların %95’inde mevcuttur. Az diferansiye tiroid karsinomlarında daha iyi diferansiye olanlara göre daha az tiroglobulin bulunur. Anaplastik karsinomlar genellikle tiroglobulin için immünonegatif sonuç verir. Papiller karsinomların çoğunluğunda sitokeratin tip 19 pozitifdir, ancak diğer tiroid tümörleri de sitokeratin tip 19 içerir. Anaplastik karsinomların %75’inde düşük moleküler ağırlıklı ve geniş spektrumlu keratinler bulunur. Tiroid karsinomlarında sıklıkla vimentin de tespit edilir. Karsinoembriyojenik antijen (CEA) foliküler ve papiller karsinomlarda negatif, medüller karsinomda ve tiroide metastaz yapan tümörlerde pozitifdir. Tiroid transkripsiyon faktörü (TTF-1) papiller kanserlerin % 96’sında, foliküler kanserlerin %100’ünde, oksifilik kanserlerin %20’sinde ve medüller kanserlerin %90’ında pozitifdir. Anaplastik karsinomlar TTF-1 için daima immünonegatifdir. Medüller karsinomların %95’inde kalsitonin pozitifdir; ayrıca somatostatin, gastrin salgılayıcı peptid, ACTH ve diğer propiomelanokortin peptidler, nörotensin, substans P, vazoaaktif intestinal peptid (VIP), katekolaminler ve serotonin de medüller karsinomda bulunabilir. Nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin, kromogranin A ve B, sekretogranin II gibi nöroendokrin göstergeler tipik olarak medüller karsinomda pozitifdir (38).

PROGNOZ

Tiroid kanserlerinde sağkalım, hastalısız sağkalım, rekürrens ve metastaz oranı için en güçlü prognostik faktörün tiroid karsinomunun histopatolojik tipi olduğu belirlenmiştir (39). Bir çok hasta üzerinde yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda hasta yaşı, cinsiyeti, tümör boyutları, histolojik grade ve tipi, lokal invazyon, multisentrisite, metastatik hastalık mevcudiyeti gibi faktörler çalışılmıştır ve prognozun bağımsız prediktör faktörleri bulunmuştur. Prognozun doğruluğunu arttırmak ve spesifik tedavi modalitelerini belirlemek için histopatoloji diğer prognostik faktörlerle kombine edilerek skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Günümüze kadar oluşturulan klinik evreleme ve prognostik skorlama sistemlerinin tümü histopatolojik tipi esas almaktadır. Tiroid karsinomu Tümör Nod Metastaz (TNM) sistemi diğer tümörlerden değişik olarak farklı bir strateji izler; tüm dört ana histolojik tipe (papiller, foliküler, medüller, anaplastik karsinom) göre genel bir klasifikasyon uygular (Tablo III).

American Joint Committee of Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC)'in solid organ malignitelerini sınıflandırmak için oluşturduğu TNM sınıflandırma sistemi malign lezyonları tümör büyüklüğü, nodal yayılım ve uzak metastaz varlığına göre evrelendirir. Tiroid karsinomu TNM klasifikasyon sisteminde hastalığın evrelendirilmesinde hücre tipinin yanı sıra önemli bir prognostik faktör olan yaş da esas alınmıştır. AJCC evreleme sistemine göre papiller ya da foliküler tiroid karsinomu olan 45 yaş altı tüm hastalar uzak metastazları yok ise Evre I, uzak metastazları var ise Evre II kabul edilirler. Yaşı 45 ve üzerinde olan ve lenf nodu metastazı bulunmayan tüm papiller ve foliküler mikrokarsinomlar (T1 N0 M0) da Evre I kabul edilir. Çapı 1.1 cm ve üzeri olan tüm intratiroidal tümörler Evre II'dir, 45 yaş üstü papiller veya foliküler karsinomu olan, nodal tutulum yada ekstratiroidal yayılım gösteren tüm hastalar Evre III olarak sınıflandırılırlar. Medüller tiroid karsinomu için de durum benzerdir; mikrokarsinomlar (tümör \leq 1 cm) Evre I'dir, lenf nodu tutulumu Evre III kabul edilir. Bununla birlikte medüller tiroid karsinomu için yaş ayrımı yoktur ve lokal (ekstratiroidal) invazyon Evre II olarak tanımlanır. Tüm anaplastik karsinom vakaları spesifik T (veya N, M) kategorisinden bağımsız olarak Evre IV olarak kabul edilir (39,40)

PROGNOSTİK RİSK FAKTÖRLERİ

Tiroid karsinomunda tümör rekürrensi ve mortalite için risk faktörlerini belirlemek, hastaya uygulanacak tedavi yöntemini saptamak tedavi ve takip açısından oldukça önemlidir. Diferansiye tiroid kanserlerinde prognozun saptanmasında en önemli iki ana özellik hastanın yaşı ve tanı anında hastalığın klinik evresidir. İlk etapta hastaya bağlı faktörler; tanı sırasındaki yaş, cinsiyet ve aile öyküsüdür. Mortalite oranı 40 yaşın altında düşüktür, sonrasında giderek artar. Bunun yanısıra hayatın ilk iki dekadında ve 60 yaş sonrasında rekürrens oranı oldukça yüksektir (yaklaşık %40). Erkeklerde kadınlara oranla yarı sıklıkta diferansiye tiroid karsinomu görülür; mortalite oranı erkeklerde kadınlardakinin iki katıdır (41). İkinci planda değerlendirilen değişkenler tümöre bağlı uzun süreli prognoz için evreyi belirler (42).

Prognostik risk faktörleri hastaya bağlı faktörler (yaş, tanı sırasındaki evre, cinsiyet ve aile öyküsü) ve tümör değişkenleri (histoloji, primer tümör çapı, lokal tümör invazyonu, lenf nodu ve uzak metastaz) olmak üzere ikiye ayrılır. Yapılan çalışmalarda diferansiye tiroid kanserleri için prognostik önemi olan bazı faktörler tespit edilmiştir (Tablo IV).

Tablo III. American Joint Committee on Cancer Tiroid Karsinomu Evreleme Sistemi
(16,40)

	Papiller ya da Foliküler Karsinom:	
	Yaş < 45 yıl	Yaş ≥ 45 yıl
Evre I	Herhangi T, Herhangi N, M0	Herhangi T1, N0, M0
Evre II	Herhangi T, Herhangi N, M1	T2 veya T3, N0, M0
Evre III	-	T4, N0, M0 veya Herhangi T, N1, M0
Evre IV	-	Herhangi T, Herhangi N, M1
	Medüller Karsinom:	
Evre I	T1, N0, M0	
Evre II	T2-4, N0, M0	
Evre III	Herhangi T, N1, M0	
Evre IV	Herhangi T, Herhangi N, M1	
	Andiferansiye Karsinom:	
Evre IV	Herhangi T, Herhangi N, Herhangi M	
	(Bütün vakalar tanı konduğu anda Evre IV'tür.)	
	Tiroid Karinomu TNM Sınıflandırması:	
Primer Tümör (T)	T0 = Primer tümör yok	
	T1 = Tümörün en geniş çapı ≤ 1 cm, tiroide sınırlı	
	T2 = Tümör çapı > 1 cm ancak en geniş çapı ≤ 4 cm, tiroide sınırlı	
	T3 = Tümör çapı > 4 cm, tiroide sınırlı	
	T4 = Tümör çapı herhangi boyda, tiroid kapsülünün dışına çıkan	
Lenf Nodları (N)	N0 = Bölgesel lenf nodu metastazı yok	
	N1 = Bölgesel lenf nodu metastazı var	
	N1a = İpsilateral servikal lenf nodu yada nodlarında metastaz	
	N1b = Bilateral, orta hat yada kontralateral servikal veya mediastinal lenf nodu yada nodlarında metastaz	
Uzak Metastaz (M)	M0 = Uzak metastaz yok	
	M1 = Uzak metastaz var	

Hastaya Bağlı Faktörler

Yaş, Cinsiyet ve Evre : Yaş faktörünün önemi ilk olarak Massachusetts General Hospital 'dan William V. McDermott tarafından 1913-1951 yılları arasında tedavi edilen 190 hastaya dayanan çalışmada gösterilmiştir (43). Hasta yaşının önemli bir prediktif faktör olduğu ve genç hasta gruplarında daha iyi prognoz görüldüğü daha sonra yapılan çok sayıdaki çalışmada bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (44-48). Bir çok çalışmada riskli yaş sınırı 40 ila 50 arasında bulunmuştur. Cunningham ve arkadaşları (1990) 50 yaş riskli yaş sınırı olarak almış, Lahey Clinic ve Memorial Sloan-Kettering çalışmalarında riskli yaş sınırı erkekler için 40 yaş, kadınlar için ise 50 yaş olarak tespit edilmiştir (49-51). Tiroid kanseri 40 yaşından

sonra daha ölümcül seyretmektedir, 60 yaşından sonra mortalite dramatik bir şekilde her dekada artar (42). Önceleri hasta yaşından çok tümör yaşının önemli olduğu düşünülmüş, ancak bu konuda kesin bir biyolojik kanıtı rastlanmamıştır. Tiroid kansinomunun agresifliğinin zamanla arttığını gösteren bir bulgu yoktur. Histolojik özellikler ve yaş arasında da bir bağlantı bulunamamıştır. Mevcut diferansiye tiroid kansinomu zemininde anaplastik kansinom gelişimini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur (52).

Genel olarak erkekler kadınlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Fakat bu fark çok büyük değildir (41,53). Bir çalışmada cinsiyetin sağkalım için bağımsız prognostik değişken olduğu bulunmuş ve kanserden ölüm riskinin erkeklerde kadınlarınkinin iki katı olduğu saptanmıştır (41). Bu nedenden dolayı özellikle 50 yaşın üzerinde olan erkek tiroid kansinomu hastaları daha dikkatle incelenmelidir (42).

Rekürrens oranları 20 yaşın altında ve 60 yaşın üzerindeki dönemlerde en yüksek seviyededir (%40), diğer zamanlarda rekürrens oranı %20 civarındadır (41,54-57). Çocuklarda ve yaşlılarda tümör rekürrensini çok daha yüksek olmasından dolayı hastalığın tedavi ve takip protokolünün belirlenmesinde bu durumun dikkatle göz önünde bulundurulması gerekir. Çocuklarda hastalık erişkinlere oranla daha ilerlemiş bir seviyede ortaya çıkar, tedavi sonrası tümör rekürrens oranı yüksek olmasına rağmen prognoz oldukça iyidir (58,59). Bir çalışmada çocuklarda görülen tiroid kanserinde uzun süreli sağkalım için prognozun oldukça iyi olduğu bulunmuştur (20 yılda %90) (60). Bazı kaynaklarda hastanın genç olmasının tümörün karakteristik özelliklerinden beklenen prognozu gölgeleyecek şekilde sağkalıma büyük etkisi olduğu, bu yüzden genç hastalardaki tümörlerin çoğunu düşük riskli tümörler olarak kabul edip tedavi yöntemini buna göre belirlemek gerektiği bildirilmiştir (61,62). Bu kaynaklarda aynı zamanda hastalığın tedavisinde ve prognozun belirlenmesinde tümör evresi ve histolojik özelliklerinin en az hasta yaşı kadar önemli olduğuna değinilmiştir (63,64).

Familiyal, nonmedüller tiroid kanserleri papiller kanserlerin %5'ini oluşturur ve bazen klinik olarak sporadik formundan daha agresif seyrederek (50). Genellikle mikroskopik familiyal papiller tiroid kanserinin genellikle multifokal ve bilateral olduğu, sıklıkla vasküler invazyon ve lenf nodu metastazı görüldüğü, yüksek oranda uzak metastaz ve rekürrens saptandığı bildirilmiştir (65). Papiller tiroid kanseri görüldüğü diğer ailesel sendromlar arasında Gardner Sendromu, Familiyal Adenomatöz Polipozis Sendromu (23,66), Carney Kompleksi (multipl neoplazi ve endokrin bezleri etkileyen lentiginöz sendrom) (67) ve Cowden Sendromu (multipl hamartomlar) (24,68) yer alır. Tüm bu sendromlardaki prognoz, spontan papiller tiroid kansinomunun prognozu ile aynıdır (42).

Tümöre Bağlı Olan Faktörler

Histoloji : Sağkalım oranlarının papiller kanserlilerde oldukça iyi olmasının yanı sıra kanser-spesifik mortalite oranları histolojik alt tipler arasında çok büyük değişkenlik gösterir (68). Papiller tiroid kanserlerinin yaklaşık %10'unda bulunan tümörü tamamen çevreleyen tümör kapsülünün varlığı iyi bir prognostik göstergedir. Anaplastik tümör transformasyonu ve tall cell papiller varyantlar (%25 on yıllık mortalite oranı) ile çok hızlı büyüyen bir tümör olan kolumnar varyantlı papiller kanser (%90 mortalite oranı) daha kötü prognoza sahiptirler (69,70). Kötü prognozla ilişkili olabilecek diğer papiller kansinom alt tipleri arasında tüm glandı infiltre eden diffüz sklerozan varyant ve papiller sitoloji içerisinde foliküler yapı ile tanımlanan foliküler varyant yer alır (57,69).

Tablo IV: Diferansiyel Tiroid Kanserlerinde Prognozu Etkileyen Faktörler (102)

<u>Yüksek Risk Gösteren Faktörler</u>	<u>Düşük ya da Orta Risk Gösteren Faktörler</u>
Hasta Değişkenleri Yaş < 15 ya da > 45 Erkek cinsiyet Aile öyküsü pozitif	Yaş 15 - 45 arası Kadın cinsiyet Aile öyküsü yok
Tümör Değişkenleri Tümör çapı > 4 cm Bilateral hastalık Ekstratiroidal yayılım pozitif Vasküler invazyon pozitif Servikal ya da mediastinal lenf nodu metastazı pozitif Bazı tümör alt tipleri: Hurthle hücreli, tall cell, kolumnar hücreli, diffüz sklerozan, insüler varyantlar Belirgin nükleer atipi, tümör nekrozu ve vasküler invazyon (histolojik derece) Radyoiodot az konsantre eden ya da hiç etmeyen tümörler Uzak metastaz pozitif	Tümör çapı < 4 cm Tek taraflı hastalık Ekstratiroidal yayılım yok Vasküler invazyon yok Lenf nodu metastazı yok Kapsüllü papiller tiroid karsinomu, papiller mikrokarsinom, kistik papiller tiroid karsinomu Nükleer atipi, tümör nekrozu ve vasküler invazyon yok Radyoiodot iyi konsantre eden tümörler Uzak metastaz yok

Foliküler kanser tipik olarak soliter kapsüllü bir tümördür ve klinik olarak papiller kanserden daha agresif seyredebilir. Genellikle histolojik olarak mikrofoliküler paterne sahiptir; tümör kapsülünün ve kan damarlarının foliküler hücreler tarafından invazyonu görüldüğü zaman kanser olarak tanımlanır. Kan damarı invazyonunun bulunması tek başına kapsül penetrasyonunun görülmesinden daha kötü prognoza sahiptir (71). Foliküler karsinomların çoğu foliküler adenomlara çok benzeyen ve nadiren uzak metastaz ya da ölüme sebebiyet veren, küçük bir alanda vasküler invazyon olmadan tümör kapsülü penetrasyonu izlenen minimal invazif tümörlerdir (72). İnce iğne aspirasyon biyopsisinde yada frozen incelemede minimal invazif foliküler kanser foliküler adenomdan ayırt edilemez. Tümör dokunun cerrahi ile çıkartılması sonrasında alınan patolojik kesitlerde minimal tümör kapsül invazyonunun görülmesi kanser tanısını koydurur (68). Bununla birlikte geniş invazif foliküler kanserler çok daha az görülürler; bu tümörlerin cerrahisi sırasında çevre dokuya doğru gelişen agresif büyüme ve yaygın kan damarı invazyonu görülebilir. Yaklaşık %80'i metastaz yapar, hastaların %20'sinde tanıdan birkaç yıl sonra ölüme sebebiyet verir (57). Tanı sırasında hastanın yaşlı olması, ileri evre tümör ve tümör çapının büyük olması prognozu daha da kötüleştirir (41). Aynı yaş ve evre grubundaki hastalarda papiller ve foliküler kanserlerin mortalite oranları birbirine benzerdir. Tümör tiroide sınırlı, çap < 1 cm ve minimal invazif ise her ikisinde iyi prognozla ilişkilidir. Geniş invazif tümörlerde ve uzak metastaz gelişen hastalarda her iki tümör tipi de kötü prognoz gösterir (41,72). Bunun sebebinin foliküler tiroid kanseri olarak tanımlanan tümörlerin çoğunun aslında foliküler varyantlı papiller kanser olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (73).

Eğer tümörün çoğunu veya tamamını Hurthle (onkositik) hücreler oluşturuyorsa Hurthle hücreli kanser olarak tanımlanır. Foliküler kansere benzer şekilde Hurthle hücreli tümörlerde benign veya malign ayrımı ince iğne aspirasyon biyopsisi veya frozen inceleme ile yapılamaz. Çapı 4 cm'nin üzerinde olan tümörlerin malign olma ihtimali daha yüksektir (74). Bazı kaynaklarca Hurthle hücreli tümörlerin 30 yıllık süre içerisinde %25 mortalite oranına sahip olan agresif tümörler oldukları belirtilmiştir (75); diğer kaynaklarda aynı evredeki foliküler kanserlerden daha agresif olmadıklarına inanılmaktadır (76). National Cancer Data Base (NCDB) raporunda foliküler ve Hurthle hücreli kanser için 10 yıllık relatif sağkalım oranları sırasıyla %85 ve %76 olarak bildirilmiştir (77). İki büyük seride Hurthle hücreli kanser hastalarında pulmoner metastaz oranı %25 ve %35 olarak bulunmuştur (foliküler kanser metastaz sıklığının yaklaşık iki katı) (78,79).

Tümör Çapı : Tümör çapı 1 cm'nin altında olan papiller kanserler mikrokarsinom olarak adlandırılırlar. Genellikle tesadüf olarak benign tiroid hastalıkları için yapılan operasyon sırasında yakalanırlar. Papiller karsinomların rekürrens ve kansere özgü mortalite oranları sifıra yakındır (80,81). Papiller mikrokarsinomların %20'si multifokaldir ve servikal lenf nodlarına sıklıkla metastaz yapar. Bir çalışmada multifokal mikrokarsinomların nodal metastaz oranı %60 olarak bildirilmiştir (82). Bazen mikrokarsinomlarda nodal metastaz ilk bulgu olabilir (80). Bunun dışında çapı 1,5 cm'in altında olan papiller veya foliküler kanserlerin 30 yıllık rekürrens oranı çapı daha büyük olan tümörlerin üçte biridir. Çapı < 1,5 cm olan tümörler için 30 yıllık kansere özgü mortalite oranı %0.4; çapı \geq 1,5 cm olan tümörler için %7'dir (41). Papiller ve foliküler kanserlerin her ikisinde de tümör çapı büyüdükçe prognoz kötüleşmektedir (83,84). Yapılan tüm çalışmalarda tümör çapının 4 cm'nin üzerinde olması ve ekstratiroidal yayılımın kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir (85). Papiller ve foliküler kanserlerde tümör çapı ile rekürrens ve kansere özgü mortalite arasında lineer bir ilişki mevcuttur (41).

Multisentrisite : Diferansiye tiroid karsinomlarında tiroid glandının seri kesitlerinde %87.5 oranında multifokalite saptanmıştır (86). Multifokal tümör insidansı %17 ila %37 arasında bildirilmiştir (87,88). Multifokal hastalığın yüksek insidansına rağmen rezeke edilmemiş lobda rekürrens insidansı %4.6 ila %8 arasındadır (89,90).

Lokal İnvazyon: Diferansiye tiroid karsinomlarının yaklaşık %10'unda görülen çevre dokuya yayılım, morbidite ve mortaliteyi artırır. Çevre dokuya yayılım mikroskopik ya da gözle görülür şekilde olabilir (41,91). İnvazif tümörlerde rekürrens oranı noninvazif tümörlerdekinin iki katıdır. İnvazif tümörü olan hastaların yaklaşık üçte biri, bir dekat içerisinde kanserden ölmektedir (41,92).

Lenf Nodu Metastazı : Bölgesel lenf nodu metastazının prognostik önemi tartışmalıdır. Diğer malign tümörlerden farklı olarak tiroid karsinomunda lenf nodu metastazlarının varlığı genelde kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmez (49-51). Bir araştırmaya göre 8029 papiller kanserli erişkin hastanın %36'sında, 1540 foliküler kanserli erişkin hastanın %17'sinde nodal metastaz tespit edilmiştir. Bir çok çalışmada papiller kanserli çocukların %80'inde lenf nodu metastazı bulunmuştur (55). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazının rekürrens ve sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı bulunmuş (53,61,62). Diğer bazı çalışmalarda ise lokal tümör rekürrensi ve kansere özgü mortalite için bir risk faktörü olduğu, özellikle bilateral servikal veya mediastinal lenf nodu metastazlarında ya da tümörün lenf nodu kapsülüne invazyon gösterdiği durumlarda uzak metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41,56,93). Papiller ve foliküler kanserli hastalarda servikal veya mediastinal

lenf nodu metastazlarının bulunması 30 yıllık kansere özgü mortaliteyi arttırmaktadır (lenf nodu pozitif hastalarda %10, lenf nodu negatif hastalarda %6) (43,94,95).

Uzak Metastaz : Papiller kanserlerin yaklaşık % 10'unda ve foliküler kanserlerin yaklaşık %25'inde uzak metastaz gelişir. Uzak metastazların yarısı tanı sırasında mevcuttur (57). Hurthle hücreli kanserli hastalarda (%35) ve 40 yaşından sonra uzak metastazlar daha sık görülür (79,96). Yapılan 13 çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, 1231 hastada tespit edilen uzak metastaz bölgeleri akciğer (%49), kemik (%25), akciğer ve kemik (%15), santral sinir sistemi ve diğer yumuşak dokular (%10) olarak bildirilmiştir (57). Hasta yaşı, tümörün metastaz yeri, I-131 konsantrasyon edebilme yeteneği ve akciğer radyografisindeki morfoloji uzak metastazlı hastalarda hastalığın sonucunu etkileyen en önemli faktörlerdir (96-98). Tümör histolojisine bakılmaksızın hastaların yaklaşık yarısı ilk beş yıl içerisinde ölmektedir (57). Pulmoner metastazlı hastalarda diğerlerine oranla sağkalım biraz daha iyidir; örneğin bir çalışmada akciğere sınırlı metastazı olan hastaların yarısından fazlasının on yıl boyunca hastalıksız yaşadığı ancak kemik metastazı olan hastaların hiç birinin bu süreye erişemediği görülmüştür (99). Akciğer filminde izlenmeyen, sadece tTVS'nde tespit edilebilen diffüz akciğer metastazı olan genç hastalarda sağkalım oranı en yüksektir (94,100,101). En kötü prognoz I-131'i konsantrasyon edemeyen büyük pulmoner metastazlarda görülür. Akciğer filminde görülen ve I-131 konsantrasyon eden küçük noduler metastazlarda prognoz bu ikisinin arasındadır (78,96,97).

RİSK GRUBU SINIFLAMASI

Tiroid kanserleri ile ilgili hasta ve tedavi değişkenlerinin sebebe özgü mortalite ve hastalıksız sağkalım süresini nasıl etkilediğini araştırmak amacıyla çok sayıda prospektif randomize çalışma yapılmıştır. Prognozu etkileyen yaş, cinsiyet, tümör evresi, aile öyküsü, tümör histolojisi, tümör çapı, multisentrisite, lokal tümör invazyonu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz gibi faktörlerin çoğu geniş retrospektif kontrolsüz çalışmalardan elde edilmiştir (54,77). Son zamanlarda tiroid karsinomunun her bir ana histolojik alt tipi için etkili prognostik faktörleri araştırmak ve bu faktörlerin sağkalım üzerindeki etkilerini tespit etmek amacıyla 1973-1991 yılları arasında National Cancer Institute tarafından oluşturulan Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programı geliştirilmiş ve 15698 hastadan elde edilen bilgiler değerlendirilmiştir (54). Bu çalışmalardan elde edilen bilgilere göre; yaş, cinsiyet, tümör çapı, histolojik derece ve tip, lokal invazyon, multisentrisite ve metastaz varlığı bağımsız prognostik faktörlerdir. Bu prognostik göstergelerden yola çıkılarak, son 20 yıl içerisinde çok sayıda evreleme ya da skorlama sistemi ortaya konmuş ve foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomları bu evreleme sistemlerinde sebebe özgü mortalite açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayrılmıştır (Tablo V) (103). Çoğu kansere bağlı ölüm vakasında lokal nüks ya da uzak metastaz tespit edilmiştir. Bu nedenle bu evreleme sistemleri primer tümörleri tamamıyla rezeke edilen hastalarda risk faktörlerini değerlendirerek tümör rekürrens oranı yüksek olan hastaları ayırt etmeyi sağlar (53).

Tablo V: Risk-Grup Sınıflaması ve Prognostik Şemalarının Komponentleri (40)							
Prognostik değişken	EORTC [110] 1979	AGES [111] 1987	AMES [49] 1988	MACIS [63] 1993	OSU [43] 1994	MSKCC [64] 1995	NTCTCS [57] 1998
Hasta faktörleri							
Yaş	X	X	X	X	-	X	X
Cinsiyet	X	-	X	-	-	-	-
Tümör faktörleri							
Tümör çapı	-	X	X	X	X	X	X
Multisentrisite	-	-	-	-	X	-	X
Histolojik derece	-	X	-	-	-	X	-
Histolojik tip	X	Y	X	Y	-	X	X
Ekstratiroidal invazyon	X	X	X	X	X	X	X
Nodal metastaz	-	-	-	-	X	X	X
Uzak metastaz	X	X	X	X	X	X	X
Cerrahiye bağlı faktörler							
Cerrahinin etkinliği	-	-	-	X	-	-	-

- X : Risk grubunun tanımlanmasında kullanılan değişken
Y : Sadece papiller karsinom için kullanılan şemalar
: Kullanılmayan değişken
EORTC : European Organization for Research on Treatment of Cancer
AGES : Patient age, histologic grade of tumor, tumor extent (extrathyroidal invasion or distant metastases), and size of the primary tumor
AMES : Patient age, presence of distant metastases, extent and size of primary tumor
MACIS : Metastasis, patient age, completeness of resection, local invasion and tumor size
OSU : Ohio State University
MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NTCTCS : National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study

B2. TİROİD KANSERLERİNDE TANI YÖNTEMLERİ

Fizik Muayene Bulguları:

Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının hemen hemen tamamı tiroid bezinde nodül ile karakterizedirler veya ilk boyunda palpabl kitle olarak ortaya çıkar, bu kitle primer intratiroidal tümöre ya da metastatik bölgesel lenfadenopatiye ait olabilir. Bunun yanı sıra tümör klinik olarak okült olabilir ve ilk olarak görüntüleme yöntemleri ile ya da benign tiroid hastalığı düşünülerek planlanmış cerrahi girişimde tespit edilebilir. Tiroid nodülünün malign olabileceğini düşündüren ipuçları genellikle; yaşın 15'ten küçük 60'tan büyük olması, erkek cinsiyet, boyun bölgesine radyasyon öyküsü, ailesinde tiroid, böbrek, meme ve kolon karsinomu öyküsü, gardner sendromu, familyal polipozis koli, carney kompleksi, cowden hastalığı, bası ve invazyon ile ilgili olabilecek ses kısıklığı, solunum güçlüğü, öksürük, yutma güçlüğü gibi bulgular, fizik muayenede büyük boyutlu, hareketsiz, sert nodül ile nodülün çevresinde ağrı ya da hassasiyet, servikal lenfadenopati, nodülde hızlı büyüme ve tiroid hormonu ile tedavi sırasında nodülün büyümesi gibi durumlardır (104, 105)

Ailesel medüller tiroid karsinomu ya da Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) tip II hikayesi olan hastalarda RET protoonkogen mutasyonunun veya kalsitonin seviyesinin yüksek bulunması profilaktik tiroidektomi endikasyonudur (13). Bazı hastalarda hastalığın ilk belirtisi lenf nodu metastazı ya da nadir vakalarda akciğer veya kemik metastazı olabilir. Ses kalınlaşması, disfaji, öksürük veya dispne genellikle ilerlemiş hastalığı gösterir (12).

Tiroid kanserinin kesin tanısı sadece anamnez ve fizik muayene ile nadiren konabilir. Tanının mutlaka sitolojik veya histolojik olarak onaylanması gerekir. Fizik muayenede karsinom genellikle tek, yutkunma sırasında hareket eden ve palpasyonda sert olan nodül olarak ele gelir ve benign tiroid nodülünden ayırt edilemez. Tiroid nodülü olan hastalar arasında çocuklarda, 60 yaşından büyük hastalarda ve 20 ila 60 yaş arasındaki erkeklerde nodülün karsinom olma ihtimali daha yüksektir. Tiroid nodülünün çapında progresif büyüme izlenirse, nodül sert, düzensiz ve fikse ise, servikal lenf nodlarında büyüme varsa veya bası semptomları mevcut ise karsinomdan şüphelenilmelidir. Çocukluk sırasında boyuna eksternal radyasyon alımı veya geçirilmiş tiroid kanseri öyküsü tiroid karsinomu ihtimalini güçlendirir (106).

Diğer Tanı Yöntemleri:

Tiroid ultrasonografisi (USG) tiroid nodüllerini değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Benign ve malign nodüller USG'de genellikle benzer özellikler gösterirler. Fakat bazı özellikler nodülün karsinom olabileceğini düşündürür. Bu özellikler diffüz mikro kalsifikasyon, hipoekojenite, düzensiz sınır, nodülün sonolüsent halosunun düzensizliği ya da sonolüsent halo bulunmamasıdır. Boyun bölgesinde lenfadenopatinin varlığı da USG ile araştırılmalıdır. Lenfadenopati bulunursa nodülün karsinom olma ihtimali yükselir. USG'de tiroid nodülünün benign olabileceğini düşündüren özellikler de tanımlanmıştır. Bu özellikler belirgin sonolüsent halo, sınırlarının düzgünlüğü, içerisinde kaba kalsifikasyonlar, çevresinde halka şeklinde kalsifikasyondur. Fakat USG'de tiroid nodülüne ait hiçbir özellik karsinomu dışlayamaz (104).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde en önemli tanı yöntemlerinden biri de tiroid sintigrafisidir. Tiroid sintigrafisi ile aynı anda fizyolojik ve anatomik bilgi elde edilir.

Tiroid sintigrafisi için başlıca üç radyonüklid, Tc-99m perteknetat, I-123 ve I-131 kullanılmaktadır. I-131 beta partikül ışması, yüksek enerjisi ve uzun yarı ömrü nedeniyle günümüzde rutin görüntüleme için kullanılmamaktadır. Ektopik tiroid dokusunun gösterilmesinde I-123 tercih edilir. I-131 ise yüksek enerjili ve uzun yarı ömürlü olması sayesinde 24 yada 48 saatte hedef/zemin aktiviteli görüntüler elde edilebilmesi sayesinde özellikle I-123'ün bulunmadığı durumlarda ektopik tiroid dokusu araştırmasında tercih edilir. Tc-99m perteknetat ile yapılan çalışmalarda 100.000 sayım gereklidir. I-123 ile ise 30.000 yada 50.000 sayım yeterli olmaktadır. Sintigrafik görünümüne göre nodüller hipoaktif, hiperaktif, normoaktif ve diskordan nodül olarak sınıflandırılırlar. Soğuk nodül nedenleri genellikle kolloid nodül, foliküler adenom, tiroid kisti, tiroid kanseridir. Yapılan çalışmalarda tiroid sintigrafisinde normoaktif ya da hipoaktif görülen nodüllerin yaklaşık %5 ila %8'inin malign olduğu bulunmuştur (106). Tiroid sintigrafisinde izlenen sıcak nodüllerde kanser olasılığı düşük olup bu oran %1'in altındadır.

Benign ve malign tiroid nodüllerinin preoperatif ayırıcı tanısında en iyi yöntem ince iğne aspirasyon biyopsisidir (103,105,106). İİAB'nin esas amacı tiroid nodüllerinin malign olma olasılığına karşı uygulanan gereksiz cerrahinin önüne geçmektir. Biyopsi sonrası üç sitolojik sonuç elde edilebilir : Benign, malign veya indeterminant (şüpheli). Yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar nadiren elde edilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin sensitivitesi %68 ila %98 (ortalama %83), spesifitesi %72 ila %100 (ortalama %92) arasında değişmektedir (105,106).

B3. TİROİD KANSERLERİNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Tiroid karsinomlarının tedavisinde en önemli nokta, doğru tanının konması ve hastanın risk faktörlerinin belirlenerek uygun tedavi ve takip planının tespit edilmesidir (107). Tanı ve uygun tedavi ile mortalite oranları belirgin şekilde azalmaktadır (41). Yapılan çok sayıdaki çalışmalar incelendiğinde; tiroid kanserinden ölüm ya da rekürrens riski taşıyan hastalara total ya da totale yakın tiroidektomi ve sonrasında I-131 ve L-tiroksin tedavisi uygulanmaktadır (55,108-112). Eksternal radyoterapi başlangıç tedavisinde daha az önem taşımaktadır ve genellikle TNM Evre 4 tümörü olan 40 yaş üstü hastalarda, özellikle papiller tiroid kanserinde (56,113,114) ve rezeke edilemeyen rezidüel hastalıkta (41,114) I-131 tedavisini takiben uygulanabilir.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi tiroid karsinomlarının tedavisinde ilk basamaktır. Diferansiye tiroid kanserlerinde kullanılan cerrahi yöntemin seçimini, cerrahın deneyimi yanında hastanın yaşı, cinsiyeti ve tümörün özellikleri (tümör büyüklüğü, kapsül dışına taşma, metastaz varlığı vb) belirler. Kullanılan yöntemlerden biri olan total tiroidektomi (TT)'de istmus ve piramidal lob dahil olmak üzere her iki lob ekstrakapsüler olarak çıkartılır. Lobektomi veya hemitiroidektomi'de tümörün lokalize olduğu lob veya istmus çıkarılır. Totale yakın tiroidektomi ise tümörün lokalize olduğu tarafa total ve karşı tarafa bu lobun posteriolateral parçasının %5'inden daha az bir kısmı kalacak şekilde tiroidektomi uygulanmasıdır. (115). Bir çok cerrah totale yakın tiroidektomi prosedürünü uygulamaktadır; ancak totale yakın tiroidektomide bırakılacak dokunun miktarı cerrahın cerraha değiştiği için spesifik olarak bu tanının kullanılmaması önerilmektedir (42). Pratikte, çoğu hastada total tiroidektomi sonrasında TSH, uptake, tTVS ve serum tiroglobulin (Tg) seviyesi bakiye tiroid dokusunun varlığını göstermektedir (116). Yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası tiroid yatağında 2 gr'dan

daha az doku bırakılmasının postoperatif I-131 ablasyon tedavisini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (117).

Kanser şüpheli bir tiroid nodülünde, minimal girişimin lobektomi olduğu konusunda tam bir fikir birliği mevcuttur (115). Tiroid glandının bir lobunda sınırlı, düşük risk grubunda yer alan diferansiye tiroid kanserli olgularda istmusektomi+total lobektomi gibi sınırlı girişimin yeterli olduğu, bu olgularda uygulanabilecek total tiroidektomi'nin sürviyi etkilemediği, buna karşın morbiditeyi artırdığı ileri sürülmektedir (123). Cady ve arkadaşları bu tür olgularda lezyon tarafında total lobektomiyi yeterli bulurken, 19 yıllık 57 olguluk serilerinde nüks görmedikleri gibi, hiç bir olgunun kaybedilmediğini belirtmektedirler (123). Total tiroidektomi (TT) veya totale yakın tiroidektomi (TYT) uygulayanlar ise bu görüşün tam karşısını savunmaktadırlar. Bu yazarlar tiroid kanserlerinin hemen hepsinde total tiroidektomi (TT) önermektedirler (115). Sadece lobektomi uygulanan hastalarda %5-10 karşı tiroid lobunda rekürrens oranı, yüksek tümör rekürrens riski ve yüksek pulmoner metastaz insidansı (%11) tespit edilmiştir (124). Servikal lenf nodu metastazı ve multisentrik tümörü olan hastalarda yüksek rekürrens oranı görüldüğü için bilateral total tiroidektomi ve I-131 ablasyon tedavisi en uygun tedavi yöntemidir (41). Lobektomi uygulanan hastalarda karşı lobdaki mikroskopik metastazlar gözden kaçabilir. Bir çok çalışmada lobektomiden daha geniş cerrahinin kanser rekürrensında bağımsız değişken olduğu tespit edilmiştir (41, 63).

Benign tiroid hastalıkları için yapılan cerrahide tespit edilen papiller mikrokarsinomda (çap < 1cm), eğer hastanın daha önce radyasyona maruz kalma öyküsü yoksa, tümör tek odaklı ve tiroide sınırlı ise, vasküler invazyon ya da kötü prognoz ile ilgili herhangi bir bulgu yok ise bu vakalarda lobektomi uygulanabilir (41,80,81). İnce iğne aspirasyonu veya frozen inceleme ile tanı koyulamayan, vasküler invazyonu olmayan küçük (çap < 4cm) minimal invaziv foliküler kanserlerde de seçilmiş vakalarda lobektominin yeterli olabileceği bildirilmiştir (118). Diğer hastalarda ise büyük rezidüel doku hastanın Tg ve tTn ile takibinde problemler yaratabileceği için tamamlayıcı tiroidektomi açısından değerlendirilmelidir (42). Tiroidektomi rekürrens potansiyeli olan tüm hastalara uygulanmalıdır (117). Büyük rezidüel dokusu olan hastalarda I-131 ablasyon tedavisi, ağrı ve boyunda şişlik ile ortaya çıkan radyasyon tiroiditine ve bazen tirotoksikozu sebep olabilir. Ayrıca büyük rezidüel doku TSH'nın tümör I-131 uptake'i için gerekli olan yüksek (TSH > 30 IU/ml) seviyesine ulaşmasını engelleyebileceği için ablasyon sağlanamayabilir (117,119,120). Tamamlayıcı tiroidektomi tecrübeli bir cerrah tarafından uygulandığında oldukça az komplikasyon görülen bir işlemdir, ayrıca tespit edilememiş metastazları ortaya çıkarabilir ve dolayısı ile sağkalımı uzatır (121).

Tiroid kanserlerinde tamamlayıcı tiroidektomi yapılacak olgularda gama prob tekniği oldukça başarılı olup cerrahlara büyük fayda sağlamaktadır. Bu yöntemde tamamlayıcı tiroidektomi yapılacak olgularda I-131 ile işaretlenen bakiye dokular gama prob yardımı ile çıkarılmaktadır. Bakiye tiroid dokusunun volumü ne kadar küçük olur ise RAİ tedavisi ile ablasyon şansı o ölçüde artmaktadır. Tamamlayıcı tiroidektomide ilk ameliyata bağlı olarak gelişen fibrozis nedeniyle anatomik yapıların bozulması reoperasyonu zorlaştırdığından intraoperatif gama prob tekniği cerrahi girişimin daha efektif yapılmasında yardımcı olmaktadır. Yöntem fonksiyone eden tiroid dokusunun I-131 tutmasına ve buradan yayılan fotonların gama dedektör ile operasyon sırasında tesbit edilmesi ilkesine dayanmaktadır. Hastalara operasyondan bir gün önce aç karnına 150-250 mikroküri I-131 oral olarak içirilir. Hastalara cerrahi girişimden önce boyun sintigrafisi görüntüleri alınır. Alınan görüntüyle bakiye tiroid dokusunun yeri cerrah tarafından lokalize edilir. Elde edilen sayım değerlerine göre cerrah bakiye dokuyu yeterli miktarda küçültür. Böylece hastanın RAİ

tedavisinden en yüksek düzeyde yaralanması sağlanır (122). İntraoperatif gama prob tekniği Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalınca geliştirilmiş olup Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrin Cerrahi birimi tarafından 1999 yılından beri başarıyla uygulanmaktadır (122).

Yüksek risk grubundaki diferansiye tiroid kanseri hastaları için primer tedavi yöntemi olarak total tiroidektomi ve eğer lenf nodu tutulumu var ise bilateral santral kompartman diseksiyonu ya da lateral modifiye radikal boyun diseksiyonu önerilmektedir (42). Papiller kanserlerin en sık metastaz şekli olan servikal lenf nodu metastazları, vakaların %50 ila %80'inde azalan sıklık sırasına göre santral kompartman (paratrakeal), midjuguler, supraklaviküler ve subdiastrik nodlarda görülür (125). T1-T3 tümörlerde kompartman ilişkili lenf nodu metastazı diseksiyonunun rekürrens ve sağkalım oranlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (126). Tanı konduktan sonra çoğu merkez total veya totale yakın tiroidektomi tercih etmektedir (42,108-112). Çocuklarda ve genç erişkinlerde %60-80'inde bölgesel lenf nodu tutulumu ve %10-20'sinde uzak metastaz bulunduğu için total tiroidektomi tercih edilmelidir (12,127-129). Bir çalışmada 15 yaş ve üzeri 50 çocuktan oluşan hasta grubunun %28'inde sıklıkla akciğere olan uzak metastaz tespit edilmiştir (41). Çocuklarda uzun süreli sağkalım oranı %90'dan fazla olmasına rağmen, hastalısız sağkalım oranı tümörün tamamının etkin rezeksiyonu ile artmaktadır (126,128).

Tiroid kanserlerinin tedavisinde ilk basamak olan cerrahi tedavi sırasında, total tiroidektomi ve servikal lenf nodu diseksiyonu sonrasında en sık görülen komplikasyonlar arasında hipoparatiroidi ve rekürren laringeal sinir zararı yer alır (109). Erişkinlerde total tiroidektomiden sonra hipoparatiroidi görülme oranı yaklaşık olarak %10 iken bu oran çocuklarda neredeyse iki katıdır (109,129,130). Kalıcı ses kalınlaşması ve kalıcı hipoparatiroidi oranı çok daha düşüktür. Erişkinlerde yapılmış olan cerrahi serilerden yedisi tekrar değerlendirilmiş ve kalıcı rekürren laringeal sinir yaralanması ve kalıcı hipoparatiroidi oranları sırasıyla total tiroidektomi sonrasında %3 ve %2.6 ; subtotal tiroidektomi sonrasında %1.9 ve %0.2 olarak bulunmuştur (131). Diğer bir çalışmada total tiroidektomiden hemen sonra hastaların %5.4'ünde görülen hipokalseminin hastaların %0.5'inde bir yıldan daha uzun süre devam ettiği saptanmıştır (132). Çocuklarda kalıcı hipoparatiroidi oranı oldukça yüksektir (> %10) (133).

Sporodik medüller tiroid kanserinin kesin tedavisi cerrahidir. Bu hastalarda standart prosedür total tiroidektomi ile beraber lenf nodu diseksiyonudur. Santral lenf nodu diseksiyonu hyoid kemik ve manibrium sterni arası ve yanlarda damar sinir paketi arasında kalan lenf nodlarının diseksiyonudur (134). Lenf nodu pozitifliği ile tanı konulan zamandaki tümör çapı arasında doğru ilişki vardır. Tümör çapının 1 cm'den küçük olduğu hastaların %11'de lenf nodu tesbit edilirken, bu oran 2 cm'den büyük tümörlerde %60'lara çıkmaktadır. Bu sonuç bazı araştırmacılar tarafından tümör çapının 2 cm'den büyük olduğu vakalarda tümörün olduğu tarafa modifiye radikal boyun diseksiyonu, karşı tarafa santral lenf nodu diseksiyonu yapılması gerektiği şeklinde bildirilmiştir. Cerrahi işlem sonrası serum kalsiyum düzeyi takip edilmeli ve gerekirse kalsiyum replasmanı yapılmalıdır. Ayrıca günlük L-Tiroksin tedavisine başlanmalıdır. Herediter formlarda genetik testlere başvurulması hastalığın erken tanı ve tedavi edilmesi açısından bir avantajdır. Erken tiroidektomi küratif olabileceği gibi ameliyatın yaşam kalitesi üzerine de önemli olumsuz bir etkisi belirtilmemiştir. Ret mutasyonu taşıyan çocuklarda iki ayrı yol izlenebilir. Bunlardan ilki şüpheli bireylerde doğumda genetik test yapılması ve Ret pozitif çocuklarda MEN 2A'da 5 yaşından önce, MEN 2B'de ise yaşamın ilk yılında total tiroidektomi yapılmasıdır (135). İkinci yol ise Ret mutasyonu tesbit edilen çocukların düzenli pentagastrin testiyle takip

edilmesi ve anormal biokimyasal sonuç çıktığında total tiroidektomi yapılmasıdır. Bu yol önleyici tiroidektomi'nin aile fertleri tarafından kabul edilmediği durumlarda da izlenebilir. Tiroidektomi ile beraber santral boyun diseksiyonu profilaktik olarak yapılmalıdır. Bir seride önleyici tiroidektomi esnasında lenf nodu tutulumu %9 olarak bildirilmiştir (136).

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ

Radyoaktif iyot tedavisi tiroid kanserlerinde cerrahi tedavi sonrasında geriye kalan tiroid dokusunu ablate etmek veya tiroid yatağı içinde ve uzak bölgelerdeki kanser metastazlarını radyoiyot tutulumu sağlanarak tedavi etmek amacıyla uygulanır. Tiroidektomiden sonra geri kalan normal tiroid dokusunun radyoiyot ile ortadan kaldırılmasına radyoiyot ablasyonu, tiroid yatağı içindeki kalan nüks tiroid kanserlerinin veya uzak metastazların ortadan kaldırılmasına ise radyoiyot tedavisi denir (102,137). Radyoiyot ayrıca, cerrahi sonrası geriye kalan normal doku ve metastazların gösterilmesinde rutin olarak tTVS'nde kullanılır. Rezidüel hastalığı olmayan iyi prognoza sahip hastalar da dahil olmak üzere radyoiyot ablasyon tedavisi postoperatif kalmış olabilecek bakiye tiroid dokusunu yok etmek için 40 yılı aşkın süredir yaygın olarak kullanılmaktadır (138-141).

Retrospektif uzun dönem çalışmalarla radyoiyot sonrası nüks oranlarında azalma ve sağkalım oranlarında düzelme ortaya konmuştur. İyi diferansiye tiroid kanserli 1500 hastada yapılan bir retrospektif araştırmada sadece cerrahi tedavi görmüş hastalar ile cerrahi ve radyoiyot tedavisi görmüş hastalar karşılaştırılmış, radyoiyot tedavisi görenlerde nüks oranı ile mortalite oranının daha az olduğu gösterilmiştir (41). Başka bir çalışmada Samaan ve arkadaşları tarafından 43 yıl takip edilen 1599 iyi diferansiye tiroid kanserli hastada yaşam süresinin artırılmasında radyoiyot tedavisinin en kuvvetli prognostik belirleyici olduğunu saptanmıştır (78).

Tiroidektomi sonrasında kalan normal tiroid dokusunun yok edilmesi için uygulanan I-131 tedavisinin rolü oldukça tartışmalı olmasına rağmen yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyoiyot kalan dokuda mevcut olabilecek olan mikroskopik odakları yok eder; çünkü karsinom hücreleri komşu normal tiroid hücreleri tarafından alınan I-131'in yaymış olduğu radyasyonla ışınlanır. Bakiye tiroid dokusunda radyoiyot tutulumu kanser hücrelerine nazaran oldukça fazladır. Bu nedenle, fazla miktarda bakiye tiroid dokusu lokal veya uzak metastazların görüntülenmesini önler. Bu dokunun ortadan kaldırılması, bölgesel veya uzak metastazların radyoiyot tutulumunu artırarak tTVS'nde görülmesini sağlar (142). Ayrıca takip sonrasında tümör rekürrensi için önemli bir gösterge olan serum Tg ölçümlerinin sensitivite ve spesifitesini artırır. Serumda ölçülen Tg normal tiroid dokusu veya tümör dokusu tarafından üretilebilir, radyoiyot ablasyonu yapılan hastalarda normal tiroid dokusunun yok edildiği bilindiği için bu hastalarda Tg yüksekliği nüks ya da metastaz anlamına gelir (143). Operasyon sonrasında kalan dokunun fazla olması I-131 tTVS de servikal veya akciğer metastazlarının görünmesini engelleyebilir (144). Tümör tarafından I-131 tutulumunun yüksek olması için serum TSH seviyelerinin yüksek olması gereklidir; kalan tiroid dokusu büyük olduğunda yüksek TSH seviyelerine ulaşamayabilir. Ayrıca bazı hastalarda mevcut olan akciğer metastazları ablasyon sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisinde (tsTVS) tespit edilebilir (145,146). Radyoiyot ablasyonu, ileride malignite gelişme riski yüksek olan bakiye tiroid dokusunu yok ettiği için nüks riski azalmış olur (147).

Radyoiyot ablasyonu; tiroidektomi sonrasında makroskopik olarak normal olan rezidüel tiroid dokusunun destrüksiyonu olarak tanımlanır (137). Ablasyon için verilen aktivite miktarının 300-500 Gy absorpsiyon dozu vermesi gerekir. Bu dozun verilmesinde

kantifikasyon ve sabit aktivite yöntemi olmak üzere iki yöntem uygulanır. Kantifikasyon yönteminde kalan dokunun gram cinsinden ağırlığı ve efektif yarı ömrünün hesaplanması gibi ölçülmesi zor değişkenlerin bilinmesi gerekir. Bu nedenle, bu yöntem çok nadir olarak kullanılmaktadır. Sabit aktivite yöntemi ise uygulanması çok kolay bir yöntem olduğundan en fazla tercih edilen yöntemdir. Sabit doz aktivite uygulamasında, düşük (< 30 mCi) ve yüksek (> 100 mCi) aktivite olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır. Bu iki yöntem birçok araştırmacı tarafından karşılaştırılmış ve iki yöntemin avantaj ve sakıncaları bildirilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda düşük dozlardaki ablasyon oranının (%7-83) yüksek dozlara nazaran daha düşük (%60-100) olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak düşük doz yöntemi, hastaların daha fazla tedavi görmesini ve daha fazla hipotiroidi periyodlarında kalmasını gerektirir (148).

Radyoiyot ile ablasyon, total veya totale yakın tiroidektomiden 4-6 hafta sonra yapılır. Bu zaman içerisinde hastaya tiroid hormonu verilmez. Ayrıca radyoiyot uptake'inin artırılması için hastanın ablasyon tedavisinden 15 gün önceden itibaren iyot içeren yiyecek ve içecekleri kullanmaktan sakınması gerekir. Radyoiyot ablasyonu için TSH seviyesinin 30 IU/ml'nin üzerinde olması gerekir. Bayan hastaların hamile olup olmadığı araştırılmalıdır. Son zamanlarda dünyada sıklıkla kullanılmaya başlanan ve ülkemizde de yaygınlaşan rhTSH, operasyon sonrası kullanılan tiroid hormonları kesilmeden ve hasta hipotiroidi durumuna girmeden radyoiyot ablasyonunun uygulanmasını mümkün kılabilir. Bu amaçla hastaya rhTSH preparatları (0.9 mg) iki gün adale içine zerk edecek şekilde uygulanır (149,150). Radyoiyot uygulandıktan bir gün sonra L-tiroksin ile supresyon tedavisine başlanır. Radyoiyot tedavisinden 5-7 gün sonra ise tTVS yapılarak verilen iyotun tutulup tutulmadığı ve bilinmeyen metastaz olup olmadığı araştırılır. Ablasyon tedavisinden önce tTVS'nin uygulanıp uygulanmayacağı tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda tTVS için verilen 2-5 mCi radyoiyodun tiroid hücrelerinde stunning'e neden olduğu ve dolayısıyla ablasyon için verilen radyoiyot tutulumunu engellediği gösterilmiştir (151,152). Bundan dolayı bazı araştırmacılar radyoiyot ablasyon tedavisinden önce I-131 ile tTVS önermemektedir. Total veya totale yakın tiroidektomi olmamış, reoperasyona gönderilecek ve uptake'i %5'in üzerinde olan hastalarda I-131 tTVS yapılması önerilmektedir (108).

Radyoiyot tedavisi ise, tiroidektomi sonrasında kalan dokuda nüks olan vakalarda uygulanır. Tedavi için gerekli radyoiyot miktarının verilmesinde iki yöntem mevcuttur. Birincisi büyük sabit doz yöntemi ve ikincisi kantitatif yöntem. Sabit doz yöntemi en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde remnanta veya metastatik bölgedeki radyoiyot miktarı tutulumuna bakılmaksızın belirli miktarda sabit doz verilir. Uzak metastazlar 100-300 mCi radyoiyot ile tedavi edilir. Kantitatif doz yönteminde kanser dokusuna 85 Gy'den daha fazla doz veren aktivite miktarının ise tedavide etkili olduğu gösterilmiştir. Eğer kanser dokusuna verilen doz miktarı 35 Gy'den daha az bulunur ise bu hastalar cerrahi tedaviye, radyoterapiye veya tıbbi tedaviye tabi tutulur (153). Diğer bir kantitatif yöntem de uygulanacak aktivite miktarı, kemik iliğine verilecek en yüksek doz 2 Gy'i geçmeyecek şekilde hesaplanır. Yaygın akciğer tutulumunda akciğerlerde 48 saat sonraki aktivite miktarı 80 mCi'den daha az olacak şekilde hesaplanarak verilir. Sabit doz olarak en yüksek aktivite miktarı 300 mCi olarak verilir (121).

I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde metastaz odağı saptanamayan tiroglobulini yüksek hastalarda radyoaktif iyot tedavisi

Total tiroidektomi olmuş ve radyoaktif ablasyonu uygulanmış hastalarda Tg değerinin 2 ng/ml altında olması gerekir. Tg'nin yükselmeye başlaması rekürrens ilk bulgusudur (154). Rekürrenleri göstermede Tg yüksekliği tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisine kıyasla daha sensitiftir (155). Tg yüksekliği saptanan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi sonrası Tg değerinde düşme görülmüştür. Yalnızca Tg yüksekliği ile kendini belli eden, henüz büyümeye fırsat bulamamış metastatik odakların erken dönemde radyoaktif iyot tedavisi ile ortadan kaldırılması mümkündür. Tg yüksekliği izlenen, tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi ile tutulum gözlenmeyen hastalarda radyoaktif iyot tedavisi dozunun başlangıçta 100 mCi olması önerilmiştir (154). Tekrarlayan tedavilerde I-131 dozu 100-300 mCi arasında değişebilmektedir (154). Tg yüksek, tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi negatif hastaların tedavilerinin değerlendirildiği klinik çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirildiğinde hastaların %62'sinde patolojik iyot tutulumu görülmüş, %63'ünde de Tg düşüşü izlenmiştir (154). Bununla birlikte radyoaktif iyot tedavisinin başarılı olması için metastatik kitlelerde yeterli I-131 tutulumunun olması gerekir. İleri yaştaki, hürthle hücreli tiroid karsinomu olan hastalarda metastatik kitlelerin I-131 tutma yeteneği genellikle kaybolmuştur. Uzak metastazı olan hastalarda radyoaktif iyot tedavisi sonrasında Tg değerinde istenen düşüş genellikle görülmemiştir. Makro metastazı olan hastalarda metastatik kitlelerde istenen I-131 tutulumu genellikle sağlanamaz (154).

I-131 tutulumu olmayan ve diğer yöntemlerle teşhis edilen izole boyun, mediasten, abdomen, beyin ve kemik metastazlarında cerrahi tedavinin daha uygun bir yaklaşım olduğu belirtilmiştir (157). Beyin ve kemik metastazlarında, lokal ilerlemiş tiroid karsinomunda eksternal beam radyoterapi göz önünde bulundurulmalıdır. Kemoterapi diferansiye tiroid karsinomunda tercih edilen bir yöntem değildir (154).

Retinoik asit tedavisi

Metastaz yapmış rekürren tiroid karsinomlarının %30'unda zaman içerisinde dediferansiyasyon görülür. Dediferansiyasyon tiroid karsinomu hücrelerinde iyot tutulumundan sorumlu NIS proteininin ekspresyonunda azalmaya neden olur. Bu azalmanın klinik etkisi hücrelerin iyot tutma yeteneklerini kaybetmesi ve radyoaktif iyot tedavisinden fayda sağlanamamasıdır. Diğer etki ise TSH reseptörlerinde azalmadır. Bu azalmanın klinik etkisi ise LT4 ile süpresyon tedavisinin başarısız olmasıdır. Retinoik asitten beklenen hücrelerde rediferansiyasyon yapmasıdır. Rediferansiyasyon başarılı olursa hem radyoaktif iyot tedavisi hem de LT4 ile süpresyon tedavisi başarılı olacaktır. Retinoik asit A vitaminin biyolojik aktif metabolitidir. En yaygın kullanımı ciddi akne vulgaristir. Retinoik asit genetik, proliferatif ve diferansiyasyon sürecini geniş spektrumda etkiler. Bu etkilerini moleküler düzeyde retinoik asit reseptörleri ve retinoid X reseptörlerine bağlanarak yapar. Her iki reseptör nükleer reseptör süper familyasına ait transkripsiyon faktörüdür. Her iki reseptörün heterodimerleri hedefteki genlerin transkripsiyon niteliğini değiştirir. Bunu retinoik asit yanıt elemanları hedefteki genlerin promoterleri üzerinden yapar. Retinoik asitin reseptörleri tiroid karsinomu hücrelerinde çeşitli derecelerde eksprese olur. Retinoik asitin dediferansiye tiroid karsinomu hücreleri üzerindeki etkileri tip 1 5'-deiyodinazın indüksiyonu, NIS mRNA'sının ekspresyonunda artış, tiroglobulin mRNA'sının ekspresyonunda artış, diferansiyasyon belirteci olan alkali fosfatazın indüksiyonu, intrasellüler adezyon molekülü 1'in indüksiyonu, dediferansiyasyon belirteci olan CD97'de azalmadır. Bu etkilerin görülmesi farklı derecelerde olur. Ümit edilen en önemli değişiklik hücrelerin yeniden I-131'i tutma yeteneğini

kazanmasıdır. Retinoik asit tedavisinin endikasyonu iyot tutma yeteneği zaman içerisinde dediferansiasyon nedeniyle azalmış ya da kaybolmuş hücrelerin rediferansiasyonudur. Bu tedavi için uygun hastalar radyoaktif iyot tedavisi için iyodu yeterince konsantrasyon edemeyen metastatik tümör kitlesine sahip olanlardır. Retinoik asit 1–1,5 mg/kg/gün dozda, radyoaktif iyot tedavisi öncesi 60–90 gün boyunca verilmelidir (156). Retinoik asit tedavisinin sonuçları çok merkezli bir araştırmada değerlendirilmiştir. Retinoik asit sonrası radyoaktif iyot tedavisi verilen 50 hastada radyoaktif iyot tutulumunda artış % 42, olumlu klinik yanıt %20 oranında saptanmıştır. Bu araştırmadan elde edilen sonuçlarda hastaların Tg seviyesinde yükselmenin sebebi rediferansiasyondan çok progresyonla ilişkili bulunmuştur. Retinoik asit tedavisinde hastaların %38’inde ciltte kuruluk, %36’sında dudaklarda kuruluk, %8’inde mukozalarda kuruluk, %2’sinde bulantı, %2’sinde burun kanaması, %4’ünde saç dökülmesi, %4’ünde kan sayımında değişiklikler, %4’ünde görme bozuklukları, %4’ünde öksürük yan etkileri görülmüştür. Hastaların %42’sinde ise herhangi bir yan etki görülmemiştir (156). Retinoid tedavisi sırasında lipid metabolizması bozuklukları görülebilir. Karşılaşılabilecek durumlar; serum trigliserid yüksekliği, serum kolesterol yüksekliği, düşük dansiteli lipoproteinlerin yüksek dansiteli lipoproteinlere oranında artıştır.

RADYOTERAPİ

Bölgesel adjuvan eksternal-beam radyoterapi diferansiye tiroid karsinomlarında hala tartışmalı tedavi yaklaşımlarından birisidir. Adjuvan eksternal - beam radyoterapi cerrahi tedavi sonrasında lokal – bölgesel tümör rekürrensini engellemek için verilebilir (163). Uygun hastalar; çok sayıda lenf metastazı gelişmiş, primer tümör kitlesi çevre yumuşak dokuları ya da damarsal yapıları envaze ederek lokal ilerlemiş, cerrahi sınırlarda tümöre rastlanmış tümörlerdir. Özellikle Hurthle hücreli tiroid karsinomu hassastır (163). Bölgesel adjuvan eksternal - beam radyoterapi verilen ve verilmeyen hastalar klinik araştırmalarla kıyaslanmıştır. 5 yıllık lokal – bölgesel rekürrens kontrolü verilen grupta %95,2 oranında sağlanırken verilmeyen grupta bu oran %67,5’tir (164). Diferansiye tiroid karsinomunun beyin metastazlarında cerrahi tedavi sonrasında adjuvan eksternal - beam radyoterapi kullanılabilir.

Palyatif eksternal - beam radyoterapi, lokal bölgesel rekürrenslerde geleneksel tedavi yaklaşımlarından cerrahi tedavinin ve radyoaktif iyot tedavisinin başarılı olamayacağı ve/veya olamadığı durumlarda lokal – bölgesel hastalığı kontrol altına almak için kullanılabilir. Hurthle hücreli tiroid karsinomu olup geleneksel yöntemlerle kontrol altına alınamamış lokal – bölgesel rekürrensi olan 7 hastadan 3’ünde palyatif kurtarıcı eksternal - beam radyoterapi ile hastalık kontrol altına alınmıştır (163). Palyatif eksternal - beam radyoterapinin lokal – bölgesel hastalıkta kullanımının diğer endikasyonları hızla büyüyen lenf metastazları, solunum sorunları, yutma güçlüğü, büyük damar invazyonları ve ağrılı kitlelerdir (165).

B4. REKÜRRENS, REZİDÜEL HASTALIK VE METASTAZ TANISINDA BİYOKİMSAL TESTLER VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Tiroglobulin ve antitiroglobulin

Tg değerleri diferansiye tiroid karsinomunun takibinde rezidüel hastalığın ve rekürrenslerin gösterilmesinde en sensitif biyokimyasal yöntemdir. Tiroglobulin 660 kilodalton boyutunda glikolize proteindir. Üretimi TSH tarafından tetiklenir. Tiroglobulinin tek üretim yeri tiroositlerdir. Tg sentezlendikten sonra kolloid boşlukta bulunur. Hormon üretimi için tiroositlere yeniden alınması ve proteolizi gerekir. Tg ölçümü günümüzde 3 farklı

yöntemle yapılmaktadır. Bunlar immunoradiometric assay (IMA), tek ve çift otoantikoru radioimmunoassay (RIA) ve enzyme- linked immunosorbent assay (ELISA)'dır. En popüler ölçüm yöntemi olarak IMA gösterilmektedir (158). Diferansiye tiroid karsinomu hastalarında Tg'nin ölçülebilmesi için bakiye doku, rezidüel hastalık ve rekürrenslerde endojen ya da eksojen TSH uyarısına cevap verebilen Tg üretimi olması gerekir. Tg'nin yükselmeye başlaması rekürrensin ilk bulgusudur. Total tiroidektomi olmuş ve radyoiyot ablasyonu uygulanmış hastalarda Tg değerinin 2 ng/ml altında olması gerekir.

Tiroglobulin otoantikoru toplumun %4-27'sinde mevcuttur. Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının %15-30'unda bulunur. Anti-Tg'nin serumdaki varlığı serum Tg düzeyi ile ilişkili değildir. Anti-Tg varlığı Tg ölçümünde sıklıkla hata oluşmasına neden olur. Anti-Tg'nin varlığında serum Tg hem bağlı hem de serbest halde dolaşabilir. Bu durum Tg ölçümünde sorunlara neden olur. Tg'nin antijenik gücü sahip olduğu iyot konsantrasyonunun derecesi ile ilişkilidir (159). Anti-Tg sensitif, kantitatif immünoassay yöntemi ve sensitif olmayan aglütinasyon ile ölçülebilir. Uzun dönemde Anti-Tg yüksekliği diferansiye tiroid karsinomu hastalarında %10'a varan oranlara ulaşabilir. Bu durum mikroskopik hastalığa yada lenfositlerin hafızalarından dolayı anti-Tg üretimine bağlı olabilir (158).

Kalsitonin ve Karsino Embriyojenik Anjijen

Kalsitonin medüller tiroid kanserlerinde tiroidektomi öncesinde ve sonrasında en spesifik ve sensitif markırdır (160). 32 aminoasitli polipeptid bir hormon olup hemen hemen tamamı C hücrelerinde üretilir. Kalsitonin için normal kan değerleri 10 pg/ml nin altındadır. Kalsitoninin üretilmesi ve salgılanması ekstrasellüler Ca konsantrasyonu ile düzenlenir. Pentogastrin, beta adrenerjik agonistler, büyüme hormonu ve gastrointestinal peptidler de kalsitoninin C hücrelerinden salgılanmasını stimüle edebilirler (161). Yüksek bazal serum kalsitonin değerleri medüller tiroid kanseri için tanı koydurucudur. Bununla birlikte bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda da kalsitonin yükselebilir. Kalsium glukonat veya pentogastrin injeksiyonundan sonra yapılan ölçümlerde 100 pg/ml nin üzerindeki değerler medüller tiroid kanseri için tanısaldır. C hücre hiperplazisi, hashimato tiroiditi ve diğer bazı nöroendokrin tümörlerde bu artış iki kattan fazla değildir (162). Serum karsino embriyojenik antijen (CEA) genellikle hastalık diffüz olduğunda veya uzak metastaz bulunduğu yükselir. Pentogastrin ile stimüle olmaz. Hastalığın takibinde progresyon varsa yükselir.

Medüller tiroid kanserlerinde postoperatif takipte karşılaşılabilecek en önemli sorun ısrarlı kalsitonin yükselmesidir. Bazen bütün mikroskopik hastalığın rezeksiyonuna rağmen devam edebilir. Kalsitonin yüksekliğinin devam ettiği durumlarda ilk cevaplanması gereken soru rezidü tümör olup olmadığıdır. Boyun lenf nodlarında yada uzak organlarda metastaz varlığı araştırılmalıdır.

I-131 ile tüm vücut sintigrafisi

I-131 tüm vücut sintigrafisi diferansiye tiroid karsinomlarında radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ve hastalığın takibinde kullanılabilir. Bununla birlikte ablasyon tedavisi öncesinde I-131 ile tüm vücut sintigrafisi kullanımı, benign ve malign tiroisitler üzerinde yaptığı stunning etkisi nedeniyle oldukça kısıtlanmıştır. I-131 yerine iyot-123 (I-123) ile tanı amaçlı tüm vücut sintigrafisi kullanılmıştır. Ancak fiyatının yüksek oluşu bu uygulamayı sınırlandırmaktadır. I-131 ya da I-123 ile tüm vücut sintigrafisi öncesinde uygun hasta hazırlığı yapılmalıdır. T4 4-6 hafta öncesinden, T3 ise 2 hasta öncesinden kesilmelidir. 1-2 hafta önceden düşük iyotlu diyetle geçilmelidir. İyot kullanılan tıbbi uygulamalardan uzak

durulmalıdır ve TSH 30 mU/ml değerinin üzerinde olması gerekir. Radyoaktif iyot tedavisi sonrası çekilen tüm vücut sintigrafisi, hastalığın yönetiminde çok önemli rol oynar. Rekürrenslerin ve rezidüel hastalığın gösterilmesinde duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %80-100'dür (166).

Rekürrens ya da rezidüel hastalığın gösterilmesinde I-131 ile tüm vücut sintigrafisi, süpresyon tedavisi ya da TSH uyarısı altında Tg değerinde yükseklik saptanan hastalarda yüksekliğe neden olabilecek tümör dokusunu göstermek için kullanılabilir. Tetkik öncesinde endojen yolla veya rhTSH enjeksiyonu ile TSH yükseltilmelidir. Verilen I-131 dozu 1-10 mCi arasında değişebilir. Düşük doz I-131 ile tüm vücut sintigrafisinin duyarlılığı %40-80 özgüllüğü %90-100 arasındadır (166). Gallowitsch ve ark., 5 mCi I-131 ile tüm vücut taramasının duyarlılığının hastalığın lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Duyarlılıklar sırasıyla lokal rekürrenste %57; lenf nodu metastazlarında %22; mediasten metastazlarında %50; akciğer metastazlarında %43; kemik metastazlarında %54 olarak bulunmuştur (167).

Tg değeri yükselen hastalarda tanı amaçlı I-131 ile tüm vücut sintigrafisi hastaların %15-50'inde negatif sonuç vermiştir (166). Tg değeri yüksek iken I-131 ile tüm vücut sintigrafinin negatif olmasının olası nedenlerini genel olarak aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür;

1. İyot yakalama defektleri: Malign tiroositlerde NIS proteini, tiroid peroksidaz enzimi ve pendrin gibi iyodu yakalama ve organifiye etmeden sorumlu çok sayıda metabolik olay defektlidir (158).
2. Diferansiyasyon kayıpları: Diferansiye tiroid karsinomu hastalarının yaklaşık üçte birinde diferansiyasyonda azalma ve %1,8'inde anaplastik dönüşüm saptanmıştır. Her iki olayda da tiroositlere spesifik metabolik özellikler kaybolmaktadır. Bu durumda iyot tutulumu azalmaktadır (158).
3. Küçük boyutlu metastazlar: Malign tiroositler iyodu konsantre etseler bile sintigrafik olarak detekte edilemeyecek kadar küçük boyutta olabilirler (158).
4. Hasta hazırlığındaki problemler: Hastaların I-131 ile tüm vücut sintigrafisi öncesinde, hücrelerde radyoaktif iyot tutulumunu arttıracak hazırlık aşamasından geçmesi gerekir. Bu hazırlıkların uygun yapılmaması yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (158).

I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde tutulum gösteren alanlar normal tiroid dokusu ve maligniteleri için çok spesifiktir. Ancak koroid pleksus, tükürük bezleri, mide ve böbreklerde normal olarak tutulabilir. Üst ve alt gastrointestinal sistemde, üriner sistemde normal olarak dağılabilir. Tiroglobulin aracılığı ile karaciğere ve safra sistemine ulaşabilir. Terleme idrar bulaşkları ve baş boyun bölgesindeki sekresyonların cilde yayılması ile anormal bulgular oluşturabilir. Ayrıca birçok tümör, kist, enfeksiyon ve enflamasyon alanında birikim gösterebilir (158).

F-18 FDG PET

İyi diferansiye tiroid kanserlerinin postoperatif takibinde, özellikle Tg seviyesi yüksek olup I-131 sintigrafisi negatif olan hastalarda, hastalığın lokalize edilmesinde FDG-PET önemli rol oynamaktadır. Daha önceden tiroidektomi ve ablasyon tedavisi görmüş olan hastalarda Tg değeri 10 ng/ml yüksek olduğunda ve I-131 ile tüm vücut sintigrafisinde

yüksekliği açıklayabilecek bulgu saptanmadığında yapılır (168). Enjeksiyon sırasında hastanın aç olması, diyabetikse kan şekerinin regüle olması istenir. TSH'si yüksek hastalarda çekilen F-18 FDG PET T4 tedavisi alan hastalara göre daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (169).

Tümörün grade'i yükseldikçe F-18 FDG PET'in duyarlılığı artar. Tümörün diferansiasyonu kötüleştikçe F-18 FDG PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü artar. Bu durumun klasik özelliği tümör kitlesinde iyot tutulumunun olmamasıdır. Tümör tipi ile F-18 FDG PET'in duyarlılığı değişkenlik gösterir. Duyarlılık; papiller tiroid karsinomlarında %73, folliküler tiroid karsinomlarında %78, hürthle hücreli tiroid karsinomlarında %85 olarak belirtilmiştir (170). Birçok araştırma incelendiğinde F-18 FDG PET'in bütün hastalarda duyarlılığı %70-100, özgüllüğü %75-95'tir. I-131 ile tarama sonuçları negatif hastalarda duyarlılığı %70-85, özgüllüğü %75-90'dır (166). Diferansiye tiroid karsinomu metastazlarının F-18 FDG PET'te görüntülenmesi, SUD değerlerinin yüksekliği, tutulum gösteren lezyonların hacminin fazlalığı tiroid karsinomuna bağlı mortalite riskini artırır (171).

Kalsitonin yüksekliği olan medüller tiroid kanserli hastalarda FDG-PET önemli yer teşkil etmektedir. Kalsitonin yüksekliği bulunan medüller tiroid kanserli 85 kişilik hasta grubunda farklı görüntüleme metotlarını karşılaştırılarak yapılan çok merkezli bir çalışmada FDG-PET 'in duyarlılığı %78, özgüllüğü %79 olarak hesaplanmıştır (172). Bu çalışmada yine FDG-PET'in özellikle servikal ve mediastinal lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde diğer yöntemlerden üstün olduğu gösterilmiştir.

Tc-99m-metoksi izobutil izonitrit (MIBI)

Tg değeri yükselen hastalarda I-131 ile yapılan tüm vücut sintigrafisi negatif ise rekürrensi saptamada Tc-99m-metoksi izobutil izonitrit (Tc-99m-MIBI) ile tüm vücut tarama düşünülebilir. Tc-99m-MIBI'nin uptake'i kan akımı ve mitokondrial konsantrasyon ile orantılıdır. Önemli bir avantajı supresyon tedavisi altındaki hastalarda TSH değerinin yükseltilmesine gerek olmadan tarama yapılabilmesidir. Duyarlılığı %60-90, özgüllüğü %90-100'dür. Özellikle lenf nodu metastazlarını teşhis etmede belirgin katkı sağlar. Bakiye dokuyu göstermede ve akciğer metastazlarını teşhis etmede değeri daha sınırlıdır (166).

Tc-99m-metilen difosfonat (MDP)

Tiroid kanserlerinde iskelet sistemindeki metastazları tesbit etmede kemik sintigrafisi uzun zamandır kullanılan yöntemdir. Schirmermeister ve ark. diferansiye tiroid karsinomlarında kemik metastazı olduğu bilinen hastaları I-131 ile tüm vücut sintigrafisi, direk grafi, F-18 PET, MR ve kemik sintigrafisi ile değerlendirmişlerdir. Kemik sintigrafisinin duyarlılığını %64 oranında saptamışlardır. Bununla birlikte kemik sintigrafisi ile I-131 ile tüm vücut sintigrafisi birleştirildiğinde kemik metastazlarını göstermede %100 duyarlılığa, %95 özgüllüğe, %97 doğruluğa ulaşmışlardır (174).

Talyum-201 klorid

Tg değeri yükselen hastalarda rekürrensin yerini saptamada I-131 ile yapılan tüm vücut sintigrafisi yeterli bilgi vermediği durumlarda uygulaması düşünülebilir. Tl-201 kloridin (Tl-201) rekürren hastalığı teşhis etmede duyarlılığı %45-60 özgüllüğü %80-95'tir. Rezidüel bakiye dokuyu teşhis etmede duyarlılığı düşüktür. Bununla birlikte papiller tiroid

karsinomunda lenf nodu metastazlarında ve mikro nodüler akciğer metastazlarında daha yüksek duyarlılığa sahiptir (166)

Tc-99m(V)-Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA)

Başlangıçta genel tümör görüntüleme ajanı olarak bulunmuş, fakat daha sonrasında medüller tiroid kanserli hastalarda rekürrensi ve uzak metastazları göstermek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Primer ve rekürrent medüller tiroid kanserli hastalarda duyarlılığı %50 ile %80 arasında değişmektedir (173). İmajlar enjeksiyondan 2-3 saat sonra alınmalıdır. Uptake hem yumuşak dokuda hem de kemik metastazlarında görülebilir.

Diğer görüntüleme yöntemleri

Ultrason (USG) rekürrent tiroid malignensilerde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Diferansiye tiroid karsinomunun takibinde serum tiroglobulin ölçümü ile birlikte boyun USG'nu tümör nüksü ve lenf nodu metastazını saptamada duyarlılığı önemli ölçüde artırmaktadır.

Akciğer metastazlarını göstermede Toraks BT sık kullanılan yöntemdir. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi milier – mikro nodüler yayılım gösteren akciğer metastazlarını teşhis etmede başarısız olabilir. Bal ve ark. Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi ile çocukluk çağındaki hastaların %62'sinde akciğer metastazlarını teşhis edememişlerdir.

Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme ile, rekürrent boyun ve mediastinal lenf nodlarını göstermek için kullanılabilir. Diferansiye tiroid karsinomunun vertebra metastazlarını teşhis etmede duyarlılığı %100'e yakındır (174). Beyin metastazlarının tanı ve takibinde MR görüntüleme başarı ile kullanılabilir.

OKTRETİD SİNTİGRAFİSİ

Somatostatin reseptör sintigrafisi, spesifik bir bağlayıcı kullanılarak lezyondaki reseptör durumunu in vivo olarak gösteren, böylece tümör biyolojisi hakkında bilgi veren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Somatostatin reseptör sintigrafisinde amaç somatostatin reseptörü içeren tümörlerin veya dokuların görüntülenmesidir. Somatostatin reseptör sintigrafisi nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan tümörlerde ve meme, beyin, kolon, akciğer gibi organ kanserlerinde, primer odağın belirlenmesi, tümörün evrelendirilmesi, tedavi protokolünün oluşturulması, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır (175). Somatostatin sintigrafisi en yaygın olarak karsinoid tümör, gastroenteropankreatik tümörler (gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, vipoma), feokromasitoma, paraganglioma, nöroblastoma, küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde, differansiye tiroid kanserleri ve medüller tiroid karsinomu, hipofiz adenomu, santral sinir sistemi tümörleri (meningioma, glioma), lenfoma (Hodgkin, Nonhodgkin), meme kanseri, over kanseri ve merkel hücreli tümör gibi somatostatin reseptörü pozitif olan tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Somatostatin reseptör sintigrafisi ile bu tümörlerde değişik oranlarda aktivite tutulumu görülür.

Somatostatin reseptör sintigrafisi ile somatostatin reseptörü ihtiva eden tümör ve dokular görüntülenir. Doğal somatostatinin yarı ömrü çok kısadır (1-2 dakika). Yarı ömrü uzun olan bir çok sentetik somatostatin analogu geliştirilmiştir (Oktreotid, lanreotid, vapreotid,

depreotid gibi). Bunlar arasında en çok kullanılan oktreotid olmuştur. Beş farklı somatostatin reseptör alt tipi mevcut olup, bunların hepsi doğal olan somatostatine bağlanır. Sentetik somatostatin analogu olan oktreotid ise alt tip 2 reseptörüne kuvvetli, alt tip 5 reseptörüne ise zayıf olarak bağlanır (176). Kullanılan radyofarmasötik, biyolojik olarak aktif bir sentetik peptid analogunun (Oktreotid, lanreotid...) bir radyonüklid (In-111, Teknesyum-99m) ile işaretlenmesinden meydana gelir. Bu amaçla şimdiye kadar en çok kullanılan radyonüklid In-111 olmuştur.

Indium-111 ile işaretli Oktreotid sintigrafisi [(In-111 Dietilendiaminopentoasetikasit-D-Phe¹-Oktreotide) (Octreoscan; Mallinckrodt Medical, Petten, The Netherlands)] en çok kullanılan somatostatin analogudur. Indium-111'in fiziksel yarı ömrü 2,83 gündür. Elektron yakalama ile bozunarak Kadmiyum-111'e bozunur. 171,3 ve 245,4 keV olmak üzere başlıca iki gama ışını vardır. Indium -111 ile yapılan Oktreotid sintigrafisinde erişkinlerde önerilen aktivite miktarı intravenöz olarak 3-5 mCi'dir. Verilen dozun yaklaşık %85'i enjeksiyonu izleyen ilk 24 saat içerisinde böbreklerden atılır. %2-10'u karaciğer-safra ekskresyonu yoluyla barsaklardan atılır. Enjeksiyondan 20 saat sonra verilen dozun yaklaşık %1'i kan havuzunda kalır (175). Normal dağılımda hipofiz, karaciğer, tiroid, safra kesesi, dalak, böbrekler, mesane ve az miktarda barsaklarda aktivite görülebilir. Görüntüleme enjeksiyondan sonra 4. ve 24. saatte alınır. 4. saat görüntüleri genellikle barsak aktivitesinin olmamasında dolayı kullanılabilir, ancak düşük hedef/background oranı nedeniyle az sayıda reseptör içeren lezyonları saptamakta sorun olabilir. Bu yüzden SPECT görüntülerinden faydalanılır. SPECT çözünürlüğü artırarak toraks ve abdomendeki şüpheli lezyonların saptanmasında, karaciğer, böbrek gibi normal tutulum olan organların lezyonlarında yararlı olabilmektedir. Ayrıca rezidüel barsak aktivitesi abdomen görüntülerinde altta yatan lezyonları gizleyebildiğinden, SPECT görüntüleri barsak aktivitesini abdominal ya da pelvik tümörden ayırmada yardımcı olabilir.

Indium-111 Oktreotid sintigrafisi nöroendokrin tümörlerde ve diğer somatostatin pozitif tümörlerin görüntülenmesinde kabul edilmiş yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (177). Bununla birlikte bu radyofarmasötiğin Indium-111'den kaynaklanan bir takım dezavantajları mevcuttur. Bunlar sınırlı erişim imkanı, yüksek maliyeti, medium enerjisinden dolayı suboptimal görüntüleme özellikleri ve imaj rezolüsyonu, ayrıca hastaya verilen yüksek radyasyon miktarıdır. Bu nedenlerden dolayı yeni geliştirilen somatostatin analogları Teknesyum ile işaretlenmeye başlanmıştır. Hidrozinonikotinik asit (HYNIC) Teknesyum-99m kompleks ligand oluşturup Tirozin-3-Oktreotide (TOC) etilendiamin (EDDA) ile hidrofilik ve daha stabil hale getirilerek bağlanmıştır. Yine diğer bir Teknesyum-99m ile işaretli analog olan Tirozin-3-Oktreotate (TATE) tetraamine kullanılarak geliştirilmiştir (178). Bu tezde yeni geliştirilen somatostatin analogu olan Teknesyum ile işaretli Tirozin-Oktreotide (TOC) ve Tirozin-Oktreotate (TATE) ile Tg yüksekliği bulunan diferansiye tiroid kanserleri ile kalsitonin yüksekliği bulunan medüller tiroid kanserlerinde görüntüleme özelliklerinin değerlendirilmesi, FDG-PET/BT ve MIBI ile görüntülerin ve lezyonların karşılaştırılması yapılmıştır.

Somatostatin reseptör sintigrafisi ile görüntüleme ilk olarak 1989 yılında bulunduktan sonra In-111 Oktreotid sintigrafisi somatostatin reseptörü bulunan tümörlerde güvenilir noninvaziv bir görüntüleme metodu olmuştur (179). Bununla birlikte somatostatin analogları yakın zamanda Teknesyum ile işaretlenerek Indium-111 Oktreotid sintigrafisine göre imaj kalitesi ve artırılmıştır ve görüntüleme özellikleri geliştirilmiştir. Teknesyum ile işaretli Oktreotid sintigrafisinin Indium-111 Oktreotid sintigrafisine'ne göre belirgin avantajları mevcuttur. Teknesyum kolay üretilebildiğinden elde edilebilme imkanı daha fazladır. Indium-

111 siklotron ürünü olup elde edilebilmesi Teknesyuma göre daha zordur ve maliyeti fazladır. Teknesyum ile işaretli ajanlar ile yapılan görüntülemelerde hastadan 1. ve 4. saatte görüntüler alındığından hastanın 2. gün gelmesine gerek kalmamaktadır. Görüntü özellikleri ve imaj kalitesi Indium' a göre daha iyidir. Ayrıca hastaya verilen radyasyon dozu belirgin olarak azalmaktadır. Gabriel M. ve ark. yaptığı 41 hastada yapılan bir çalışmada Tc-99m Hynic-TOC, Indium-111 Oktreotid sintigrafisine göre daha üstün bulunmuştur. 41 hastanın 27'sinde Tc-99m Hynic-TOC (%65.9) ve 21'inde Indium-111 Oktreotid pozitif bulunmuştur. Yine Tc-99m Hynic-TOC ile 105 lezyon ve Indium-111 Oktreotid ile 91 lezyon saptanmıştır.

Yapılan bir çok çalışmada diferansiye tiroid kanserlerinin somatostatin reseptörü ihtiva ettiği bildirilmiştir. In vitro yapılan çalışmalarda differansiye tiroid kanserlerinde somatostatin reseptör sintigrafisi ile görüntülemeyi sağlayan somatostatin reseptör tip 2'nin bulunduğu belirtilmiştir (180). Tiroid kanserlerinin somatostatin reseptörü ihtiva ettiği bulunduktan sonra, somatostatin reseptör sintigrafisi, rekürren diferansiye tiroid kanserlerinin tanısında düşünölmeye başlanmıştır (181). Bununla birlikte somatostatin reseptör sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar ortaya çıkmış, duyarlılığın hasta seçimi ve pozitiflik kriterlerine bağılı olarak %25-75 arasında değiştiğı belirtilmiştir (181, 182). Baudin ve ark. ile Postema ve ark. yaptığı çalışmalarda In-111 Oktreotid sintigrafisi ile somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığı %70'in üstünde bulunmuştur (181,183). Bununla birlikte Garin ve ark. ile Vali ve ark. özellikle mediastinal tutulum oranlarında daha düşük olmak üzere bu oranların %30 düzeyinde olduğunu belirtmişlerdir (182,184).

Medüller tiroid kanseri nöroendokrin tümör olup daha çok reseptör alt tip 2 ve daha az oranda reseptör alt tip 5 olmak üzere %30-50 oranında somatostatin reseptörü ihtiva ettiği bildirilmiştir (185). Medüller tiroid kanserlerinin somatostatin reseptörü ihtiva etmesi nedeniyle, Indium-111 ile Oktreotid sintigrafisi kalsitonin ve karsinoembriyojenik antijen seviyesi yüksek olan nüks medüller tiroid kanserlerinde rekürrensi saptamak için kullanılmıştır. Krenning ve ark. yaptığı çalışmalarda medüller tiroid kanserlerinde somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığının %65 olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bu hastalarda karaciğerdeki lezyonlarda radyofarmasötüğün normal fizyolojik tutulumu nedeniyle oranların daha düşük olduğu belirtilmiştir (186).

C) MATERYAL VE METOD

C1. Hastalar

Mayıs 2004 ile Nisan 2006 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda takip edilen veya yeni başvuran, Tg yüksekliği ile seyreden I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserli hastalar ile operasyon sonrası takipte kalsitonin yüksekliği bulunan medüller tiroid kanserli, yaşları 13-78 arasında değişen (ortalama $53,4 \pm 14,6$) toplam 36 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların 9'u erkek (%25) ve 27'si kadın (%75) idi.

Hastaların tümüne 1 ile 14 yıl öncesinde değişen aralarda total tiroidektomi yapılmış idi. Bu hastaların 18'i papiller tiroid ca (%50), 2'si folliküler tiroid ca (%5) ve 16'sı medüller tiroid ca (%45) idi.

Hastaların tümünde serum TSH, Tg, AntiTg ve Kalsitonin değerleri radioimmünassay (RIA) veya ELİSA yöntemleri ile ölçülmüş, doğruluğundan şüphelenilen vakalarda ikinci bir merkezde tekrarlatılmış idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde MIBI sintigrafisi, 32'sinde ise FDG-PET çalışması Oktreotid sintigrafisi ile 2-14 gün arasında değişen zamanda yapılmış, bu sürede hastalar herhangi bir tedavi görmemiş idiler.

C2. Oktreotid Sintigrafisi Çekimi

Novartis aracılığıyla elde edilen Tirozin Oktreotide (Hynic-TOC) veya Tirozin Oktreotate (Hynic-TATE) steril ortamda Teknesyum ile işaretlenip, kaynamakta olan su banyosunda 10 dakika bekletilip, 15 dakika oda ısısında soğuması gerçekleştirildikten sonra her hastaya ortalama 350-444 MBq (9-12 mCi) arasında değişen oranlardaki dozlar IV olarak hastalara enjekte edildi. Toplam 25 hastada TOC ve 11 hastada TATE kullanıldı.

Görüntüleme enjeksiyondan 1 saat ve 4 saat sonra olmak üzere iki kez tüm vücut çekimi olarak ve 4. saatte SPECT çekimi yapılarak alındı. Görüntüler düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) ile donatılmış çift dedektörlü gamma kamerada (Mediso, Nucline Spirit DH-V, Hungary) ile yapıldı. Görüntüler 140 keV enerji pikinde $\pm \%10$ enerji penceresinde yapıldı. Tüm vücut görüntüleri ortalama 12-15 dakika sürdü. 4. saatte tüm hastalardan servikal bölge, mediasten, akciğerler ile tüm vücut görüntülerinde şüphelenilen diğer alanlar girecek şekilde SPECT görüntüleri alındı. SPECT görüntüleri 64x64 matrikste elde edilerek iteratif rekonstrüksiyon ile işlemlendi. SPECT görüntüleme süresi yaklaşık 25-30 dakika sürdü.

C3. FDG-PET ile görüntüleme

FDG-PET ile görüntüleme 6 kesit multidetektör BT entegre edilmiş yüksek rezolüsyonlu PET tarayıcıda (Siemens Biograph LSO HI-REZ PET/BT, Illinois, USA) yapıldı. En az 4 saatlik açlıkta ve iyi hidrate olarak randevularına çağrılan hastalarda radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre (Medisense Optium, USA) ile parmaktan kan şekeri ölçüldü. Stresli olan hastalarda ve özellikle genç bayanlarda enjeksiyon öncesinde kahverengi yağ dokusu aktivitesini engellemek için 5mg Diazem tablet verilerek normal oda sıcaklığı şartlarında dinlendirildi. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 370-703 MBq (10-19 mCi) FDG IV yoldan enjekte edildi. FDG enjeksiyonunu takiben biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için sakin ve rahat bir ortamda hasta hareketsiz bir şekilde 45-60 dakika oturtuldu. Bekleme süresinin sonunda

hastanın mesanesi boşalttırıldı ve sırtüstü pozisyonda PET/BT tarayıcının yatağına yatırıldıktan sonra önce topogram görüntüleri, ardından verteksten uyluk 1/3 üst kısmına kadar olan vücut bölümlerinin kontrastsız düşük doz BT ve takiben PET görüntüleri ardışık olarak alındı. 7-8 yatak pozisyonunda tamamlanan incelemeler yaklaşık 25 dk'da tamamlandı.

C4. MIBI Sintigrafisi Çekimi

MIBI sintigrafisi çekimi liyofilize hazır kitin Tc-99m Perteknetat ile bağlanması işleminden sonra, kaynamakta olan su banyosunda 10 dakika süre ile bırakılması ve oda ısısında soğutulması ile hastalara 370-740 MBq (10-20 mCi) değişen dozlarda IV enjeksiyondan 10-15 dakika sonra alınan erken görüntüler ve 2-3 saat sonra alınan geç tüm vücut görüntüleri alınarak yapıldı. Her bir erken ve geç görüntüleme 12-15 dakika arasında tamamlandı. Görüntüler 140 keV enerji pikinde \pm %10 enerji penceresinde düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) ile donatılmış çift dedektörlü gamma kamerada (Mediso, Nucline Spirit DH-V, Hungary) ile yapıldı.

C5. Değerlendirmeler ve istatistiksel analiz

Oktreotid sintigrafisi, FDG-PET ve MIBI görüntüleri 2 nükleer tıp uzmanı tarafından farklı zamanlarda ayrı ayrı değerlendirildi. Daha sonra ortak olarak bir rapor oluşturuldu. FDG-PET görüntüleri değerlendirilmesinde kuşkulu lezyonlarda BT görüntüleri radyolog ile konsulte edildi.

Görüntülerin değerlendirilmesinden sonra sonuçlara göre lezyonlar belirlendi. Bu lezyonlar servikal (tiroid loju dahil), mediastinal, akciğer, kemik, abdomen ve diğer lezyonlar olarak 5 gruba ayrıldı. Her bir görüntülemeledeki lezyonlar birbirleriyle karşılaştırıldı. Hastaların takibinde yapılan tedaviye göre ve ek olarak istenen diğer radyolojik görüntüleme metodlarıyla bu lezyonların verifikasyonu yapıldı. Her bir görüntüleme metoduyla değerlendirilen lezyonların duyarlılık ve özgüllükleri ve lezyon sayısı ayrı ayrı olarak hesaplandı. İstatistiksel değerlendirme için χ^2 testi kullanıldı.

D. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 36 tiroid kanserli hastanın 24'ünde (%66,6) Teknesyum ile işaretli Oktreotid Sintigrafisi doğru pozitif, 1 hastada ise yanlış pozitif (%2,7) olarak değerlendirildi. 11 hastada ise (%30,5) Oktreotid sintigrafisi yanlış negatif olarak değerlendirildi. 36 hastada Oktreotid sintigrafisi ile hesaplanan toplam lezyon sayısı 69 olarak bulundu (Tablo VI).

32 hastada yapılan FDG-PET/BT çalışması ise 24 hastada (%78,1) doğru pozitif olarak değerlendirilirken, 8 hastada ise (%21,9) herhangi bir lezyon saptanmadı. FDG-PET ile 32 hastada toplam 99 lezyon tesbit edildi (Tablo VI).

36 hastanın MIBI sintigrafisi toplam 18 hastada (%50,0) doğru pozitif olarak değerlendirilirken toplam 18 hastada (%50,0) ise yanlış negatif olarak değerlendirildi. MIBI sintigrafisi ile hesaplanan toplam lezyon sayısı ise 37 olarak tesbit edilildi (Tablo VI).

	Doğru Pozitif Hasta	Yanlış Negatif Hasta	Duyarlılık
Oktreotid	24	11	%66,6
FDG-PET/BT	25	7	%78,1
MIBI	18	18	%50,0

Tiroid kanserli 36 hastanın 20'si diferansiye tiroid kanseri, 16'sı ise sporodik medüller tiroid kanseri idi. Bu iki grubun kendi içlerinde sınıflandırılıp Tc-99m Oktreotid, FDG-PET ve MIBI sintigrafisi ile incelenmesiyle oluşan sonuçlar Tablo VII ve Tablo VIII'de görülmektedir.

Diferansiye tiroid kanserli 20 hastanın 18'i papiller tiroid ca, 2'si ise folliküler tiroid ca idi. Papiller tiroid ca'lı hastaların 9'u folliküler varyant, 3'ü klasik tip papiller tiroid ca, 4'ü tall cell varyant ve 2'si ise hurthle hücreli varyant idi. Toplam 20 hastanın 15'inde (%75) Oktreotid sintigrafisi doğru pozitif olarak değerlendirilirken, 5 hastada ise (%25) yanlış negatif olarak değerlendirildi. Bu gruptaki 19 hastada FDG-PET yapıldı ve 19 hastanın 15'i (%78,9) doğru pozitif olarak değerlendirildi. Diğer 4 hastada (%21,1) ise FDG-PET yanlış negatif olarak değerlendirildi. MIBI sintigrafisi ise 11 hastada (%55) pozitif, 9 hastada (%45) ise negatif olarak değerlendirildi (Tablo VII). Oktreotid sintigrafisinde 20 hastada izlenen toplam lezyon sayısı 48 olarak hesaplandı. FDG-PET'te ise bu gruptaki 19 hastada toplam 74 lezyon izlendi. MIBI sintigrafisinde izlenen lezyon sayısı ise 25 olarak hesaplandı.

Medüller tiroid ca'lı 16 hastada yapılan Oktreotid sintigrafisinde, 9 hasta (%56,2) doğru pozitif, 1 hasta yanlış pozitif (%6,2), 6 hasta (%37,5) ise yanlış negatif olarak değerlendirildi. Aynı hasta grubundan 13 hastada yapılan FDG-PET çalışması 10 hastada (%76,9) pozitif, 3 hastada ise (%23,1) negatif olarak değerlendirildi. MIBI sintigrafisi ise 16 hastanın 7'sinde (%43,7) pozitif, diğer 9 hastada ise (%56,3) negatif olarak değerlendirildi (Tablo VIII). Oktreotid sintigrafisinde 16 hastada izlenen toplam lezyon sayısı 21 olarak hesaplandı. FDG-PET'te ise bu gruptaki 13 hastada toplam 23 lezyon izlendi. MIBI sintigrafisinde izlenen lezyon sayısı ise 12 olarak değerlendirildi.

TabloVII: Çalışmaya dahil edilen diferansiye tiroid kanserli hastalar ve özellikleri											
Ha sta No	Cins iyet	Yaş	Tümör tipi	Varyant	TSH	Tg	Anti Tg	Oktreotid	PET/BT	MIBI	Verifikas yon
1	E	72	Papiller	Foliküler	>75	95	<20	Ser(DP)	Ser(DP)	Ser(DP)	Opr
2	B	39	Foliküler	Hurthle Hücreli	>75	140	<20	Ser(DP)	Ser(DP)	Ser(DP)	Opr
3	B	78	Papiller	Foliküler	65	>300	<20	Ser(DP) Med(DP)	Ser(DP) Med(DP)	Ser(DP) Med(YN)	Bi/Takip
4	B	39	Papiller	Klasik	>75	246	<20	N(YN)	Ser(DP) Akc(DP)	N(YN)	Rad
5	E	46	Papiller	Foliküler	68	>300	<20	Med(DP) Akc(DP)	Med(DP) Akc(DP)	Med(DP) Akc(YN)	Bi/Rad
6	B	45	Foliküler		>75	140	<20	Ser(DP) Km(DP)	Yok	Ser(DP) Km(DP)	Opr
7	B	66	Papiller	Foliküler	>75	>300	<20	Med(DP) Akc(DP) Km(DP)	Med(DP) Akc(DP) Km(DP)	Med(YN) Akc(DP) Km(DP)	TVS/Rad Takip
8	B	69	Papiller	Foliküler	>75	>300	<20	Med(DP) Akc(DP) Km(DP) Abd(DP)	Med(DP) Akc(DP) Km(DP) Abd(DP)	Med(DP) Akc(DP) Km(DP) Abd(YN)	TVS/ Takip
9	B	27	Papiller	Klasik	0,5	16,8	<20	N(YN)	Ser(DP)	N(YN)	Rad/Opr
10	E	50	Papiller	Tall cell	>75	37,5	<20	Ser(DP)	N(YN)	N(YN)	Rad/Opr
11	E	60	Papiller	Foliküler	>75	42,7	<20	Ser(DP) Med(YN) Akc(DP) Km(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP) Km(DP)	Ser(DP) Med(YN) Akc(YN) Km(DP)	TVS/ Takip
12	B	56	Papiller	Hurthle Hücreli	56	22	<20	Ser(YN) Med(YN) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	N(YN)	Rad/Takip
13	B	68	Papiller	Tall cell	>75	105	<20	Ser(DP) Abd(YP)	Ser(DP)	N(YN)	Opr
14	E	61	Papiller	Hurthle Hücreli	>75	113	<20	Ser(DP)	Ser(DP)	Ser(DP)	Rad/Opr
15	B	72	Papiller	Tall cell	0,5	0,1	3000	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Rad/Takip
16	E	66	Papiller	Tall cell	>75	>300	<20	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Rad/Takip
17	B	66	Papiller	Foliküler	0,5	0,1	4000	Akc(DP)	Akc(DP)	N(YN)	Rad/Takip
18	B	29	Papiller	Klasik	0,5	17,4	<20	N(YN)	N(YN)	N(YN)	Takip
19	B	46	Papiller	Foliküler	0,5	16	<20	N(YN)	N(YN)	N(YN)	Takip
20	E	37	Papiller	Foliküler	0,5	13,4	<20	N(YN)	N(YN)	N(YN)	Takip

Ser: Servikal bölge ve tiroid loju **Med:** Mediastinal bölge **Akc:** Akciğer
Km: Kemik **Abd:** Abdominal bölge ve karaciğer **Rad:** Radyoloji
Opr: Operasyon **Bi:** Biopsi **DP:** Doğru pozitif **YN:** Yanlış negatif **YP:** Yanlış Pozitif
N: Normal **TVS:** Tüm vücut kemik sintigrafisi

TabloVIII: Çalışmaya dahil edilen medüller tiroid ca'lı hastalar ve özellikleri							
Hasta No	Cinsi yet	Ya ş	Kalsitonin	Oktreotid	PET/BT	MIBI	Verifikasyon
1	E	71	312	Med(DP)	Yok	Med(DP)	Opr
2	B	13	22	N(YN)	Yok	N(YN)	Rad/Takip
3	B	54	135	Ser(DP) Med(DP)	Ser(DP) Med(DP)	Ser(DP) Med(YN)	Opr
4	B	57	142	Ser(DP)	Ser(DP)	Ser(DP)	Opr
5	E	50	1016	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(YN)	Rad/Opr
6	B	55	75	Ser(DP)	Ser(DP)	Ser(DP)	Opr
7	B	46	500	N(YN)	Yok	N(YN)	Rad
8	B	51	120	Med(DP)	Med(DP)	N(YN)	Opr
9	B	49	188	Med(DP) Akc(DP)	Med(DP) Akc(DP)	N(YN)	Rad/Opr
10	B	50	116	Med(YP)	N(YN)	N(YN)	Rad/Opr
11	B	58	105	N(YN)	N(YN)	N(YN)	Rad/Takip
12	B	39	130	Ser(DP)	Ser(DP)	Ser(Dp)	Opr
13	B	71	214	N(YN)	N(YN)	N(YN)	Rad/Takip
14	B	45	240	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(DP)	Ser(DP) Med(DP) Akc(YN)	Rad/Opr
15	B	72	360	N(YN)	Ser(DP)	N(YN)	Rad/Opr
16	B	51	96	N(YN)	Ser(DP)	N(YN)	Rad/Opr

Ser: Servikal bölge ve tiroid loju **Med:** Mediastinal **Akc:** Akciğer
N: Normal **DP:** Doğru pozitif **YN:** Yanlış negatif **YP:** Yanlış pozitif
Rad: Radyoloji **Opr:** Operasyon

Lezyonların duyarlılığı açısından her üç görüntüleme yöntemi karşılaştırıldığında, üç yöntemin de yapıldığı 32 hastada toplam 100 lezyon tesbit edildi. FDG-PET ile 1 lezyon haricinde diğer görüntüleme yöntemlerinde de izlenen tüm lezyonları tesbit edildi. Oktreotid sintigrafisi lezyon duyarlılığı açısından FDG-PET ile karşılaştırıldığında, 62 lezyon (%62) tesbit edildi. MIBI sintigrafisi ile ise bu lezyonlardan 34 'ü (%34) izlendi (Tablo IX). Tall cell varyantlı papiller tiroid ca'lı bir hastada Oktreotid sintigrafisinde servikal bölgede tarif edilen bir lezyon FDG-PET ile tesbit edilemezken bu lezyon radyolojik olarak izlendi ve histopatolojik olarak pozitif olarak bulundu. MIBI sintigrafisinde FDG-PET ile tesbit edilen lezyonlar haricinde farklı bir lezyon görülmedi. Oktreotid sintigrafisinde mediastende ve abdominal bölgede izlenen iki lezyon FDG-PET ile görülmezken bu iki lezyon diğer görüntüleme yöntemleri ile de tesbit edilmedi (Tablo IX, X).

Tablo IX: FDG-PET yapılan 32 hastada lezyonların alanlara göre dağılımı ve görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması			
Alan	FDG-PET	Oktreotid	MIBI
Servikal	30 DP/ 1 YN	18 DP/ 13 YN	14 DP/ 17 YN
Mediastinal	22 DP	16 DP/ 5 YN/ 1 YP	6 DP/ 16 YN
Akciğer	29 DP	18 DP/ 11 YN	8 DP/ 21 YN
Kemik	16 DP	8 DP/ 8 YN	6 DP/ 10 YN
Abdomen	2 DP	2 DP/ 1 YP	2 YN
Total	99 DP/ 1 YN	62 DP/ 38 YN/ 2 YP	34 DP/ 66 YN

DP: Doğru pozitif **YN:** Yanlış negatif **YP:** Yanlış pozitif

Tablo X: Oktreotid sintigrafisinde tesbit edilen lezyonların, FDG-PET ve MIBI ile tesbit edilen lezyonlar ile karşılaştırılması

	OCR(+)	OCR(-)	Toplam
PET(+)	61	38	99
PET (-)	1	-	1
Toplam	62	38	100

	OCR(+)	OCR(-)	Toplam
MIBI(+)	34	-	34
MIBI(-)	28	38	66
Toplam	62	38	100

E. TARTIŞMA

Somatostatin reseptör sintigrafisi nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan tümörlerde ve meme, beyin, kolon, akciğer gibi organ kanserlerinde, primer odağın belirlenmesi, tümörün evrelendirilmesi, tedavi protokolünün oluşturulması ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (175). Somatostatin reseptör sintigrafisinde amaç somatostatin reseptörü içeren tümörlerin veya dokuların görüntülenmesidir. Indium-111 ile işaretli Oktreotid sintigrafisi en çok kullanılan somatostatin reseptör görüntüleme yöntemidir. Indium-111 Oktreotid [(In-111 Dietilendiaminopentoasetikasit-D-Phe¹-Oktreotide) ilk olarak 1989 yılında Hollanda'da Krenning ve ark. tarafından bulunmuş ve bundan sonra In-111 Oktreotid sintigrafisi somatostatin reseptörü bulunan tümörlerde güvenilir noninvaziv bir görüntüleme metodu olmuştur (179). Bununla birlikte Indium-111'in bir takım dezavantajları mevcut olup bunlar erişim imkanının zor olması, yüksek maliyeti, medium enerjisinden dolayı suboptimal görüntüleme özellikleri ve imaj rezolüsyonu, ayrıca hastaya verilen kısmen yüksek radyasyon miktarıdır. Bu nedenlerden dolayı yeni geliştirilen somatostatin analogları Teknesyum ile işaretlenmeye başlanmıştır. Tirozin-3-Oktreotide (Hynic-TOC) diğer bir analog olan Tirozin-3-Oktreotate (Hynic-TATE) Teknesyum-99m ile işaretlenerek somatostatin reseptörü bulunan tümörlerin görüntülenmesinde kullanılmaya başlanmıştır (178). Bizim tezimizde de bu yeni geliştirilen somatostatin analogları kullanıldı.

Total tiroidektomi ve radyoyot ile ablasyon tedavisi sonrası, serum Tg düzeylerinde yükseklik bulunan ve I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserlerinde ve total tiroidektomi sonrası kalsitonin yüksekliği ile seyreden medüller tiroid kanserlerinde rekürrens alanını bulmak zor olabilmektedir. Rekürrens ve uzak metastazın saptanması klinik değerlendirme için oldukça önemli olmakta ve cerrahi tedaviden fayda görecektir hastaların doğru seçilmesini sağlamaktadır. Rekürrens ve uzak metastaz alanını saptamak için boyun ve batin ultrasonu, spiral bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans gibi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Fakat bu anatomik görüntüleme modalitelerinin cerrahi girişim sonrası değişen anatomik yapıdan dolayı ve mediasten gibi alanlarda sınırlı görüntüleme özellikleri nedeniyle duyarlılıkları düşük olabilmektedir (187). Rekürrens ve uzak metastaz düşünülen tiroid kanserlerinde Tc-99m MDP ile kemik sintigrafisi, Talyum 201 Klorid, Tc-99m MIBI, Tc-99m Tetrofosmin, In-111 Oktreotid ve FDG-PET gibi nükleer tıp görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmakta ve tüm vücudun görüntülenmesine imkan vermektedir (188,189).

Diferansiye tiroid kanserlerinde I-131 ile tedavi tümörün radyoyot konsantre etme kapasitesiyle ilgilidir. Tiroid kanserlerinin yaklaşık %30' u tedavi etkinliği için yeterli derecede I-131 tutulumu göstermemektedirler (190). Bu nedenle radyoyot tutmayan diferansiye tiroid kanserlerinde rekürrens ve metastazları tespit etmek için diğer görüntüleme ajanlarına ihtiyaç duyulmuştur. FDG-PET Tg yüksekliği bulunan I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif diferansiye tiroid kanserlerinde rekürrens ve metastazları tespit etmede majör görüntüleme yöntemi olarak uygulanmaktadır (191,192).

Bir çok tümörde, normal doku ve hücrelere göre kıyaslandığında önemli derecede yüksek oranda somatostatin reseptörü bulunduğu ve bunun tümör görüntülemesinde somatostatin reseptör sintigrafisinin yaygın olarak ve başarıyla kullanılmasını sağladığı bilinmektedir (193). Normal tiroid dokusunda da daha yüksek oranda somatostatin reseptör tip 3 ve 5, daha düşük oranda ise somatostatin reseptör tip 1 ve 2' nin bulunduğu bildirilmiştir (194).

Tiroid kanserlerinin somatostatin reseptörü ihtiva ettiği bulunduktan sonra, somatostatin reseptör sintigrafisi, rekürren tiroid kanserlerinin tanısında düşünölmeye başlanmıştır (181). Bununla birlikte somatostatin reseptör sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda değışik sonuçlar ortaya çıkmış, duyarlılığın hasta seçimi ve pozitiflik kriterlerine bağı olarak %25-75 arasında değıştiğı belirtilmiştir (181, 182). Baudin ve ark. ile Postema ve ark. yaptığı çalışmalarda In-111 Oktreotid sintigrafisi ile somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığı %70'in üstünde bulunmuştur (181,183). Garin ve ark. ile Vali ve ark. özellikle mediastinal tutulum oranlarında daha düşük olmak üzere bu oranların %30 düzeyinde olduğunu belirtmişlerdir (182,184).

Giammarile ve ark. 43 diferansiye tiroid kanserli hastada yaptığı çalışmada In-111 ile Oktreotid sintigrafisinin duyarlılığı %51 olarak bulunmuştur. Toplam 39 lezyon tesbit edilmiş, bu lezyonların 34'ü diğör görüntöleme yöntemleri ile de izlenmiş ve doğru pozitif olarak değerdendirilmiştir. 19 lezyon yanlış negatif, 2 lezyon ise yanlış pozitif olarak tesbit edilmiştir. Lezyonlar diğör görüntöleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında duyarlılık %64 olarak hesaplanmıştır (195). Bu çalışmada mediastinal lezyonları tesbit etmede Oktreotid sintigrafisinin duyarlılığının radyolojik yöntemlere göre daha yüksek olduğu (duyarlılık %93) belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da mediastinal lezyonlarda Oktreotid sintigrafisinin duyarlılığı %72 olarak hesaplandı (Tablo IX). Giammarile ve ark. somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığının Hurthle hücreli varyantlı (Onkositik) tümörlerde yüksek olduğunu, 8 hastadan 7'sinde net olarak patolojik lezyonların görüntülendiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Hurthle hücreli varyantlı ve Tall cell varyantlı papiller tiroid kanserli 7 hastanın tamamında Oktreotid sintigrafisi pozitif olarak hesaplandı. Bununla birlikte Tall cell varyantlı bir hastada Oktreotid sintigrafisi pozitif olarak değerdendirilirken FDG-PET ve MIBI negatif olarak değerdendirildi. Bu lezyon radyolojik ve histopatolojik olarak pozitif bulundu (Tablo VII).

Gabriel ve ark. Tirozin Oktreotid (Hynic-TOC) ile 54 diferansiye tiroid kanserli hastada yaptıkları çalışmada Oktreotid sintigrafisinin duyarlılığı %66 olarak hesaplanmıştır. Toplam 105 malign odaktan 63'ü Oktreotid sintigrafisi ile tesbit edilmiştir (196). Gabriel ve ark. Tg değeri yüksek olan hastalarda Oktreotid sintigrafisinin pozitiflik oranının artmış olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da Tg değeri 30 ng/ml 'nin üzerinde olan diferansiye tiroid kanserli tüm hastalarda Oktreotid sintigrafisi pozitif olarak değerdendirildi. Bununla birlikte Tg değeri düşük olup AntiTg değeri yüksek olan iki hastada da Oktreotid sintigrafisi pozitif idi (Tablo VII). Gabriel ve arkadaşları bu çalışmalarında Oktreotid sintigrafisinin akciğerdaki lezyonları saptamada FDG-PET 'e göre duyarlılığının düşük olduğunu ve 96 akciğör lezyonundan 71'nin tesbit edilebildiğini belirtmişlerdir. Bu oranın düşük olmasının nedeninin ise rezolüsyon sınırı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir (196). Bizim çalışmamızda FDG-PET ile Oktreotid sintigrafisi akciğerdaki lezyonlar için karşılaştırıldığında Oktreotid sintigrafisi FDG-PET ile görölen 29 lezyondan 18'ini tesbit edebildi (Tablo IX).

Wu HS ve ark. Tg yüksekliğı bulunan I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif 15 diferansiye tiroid kanserli hastada yaptıkları çalışmada FDG-PET ile MIBI'yi karşılaştırmışlar ve FDG-PET'in duyarlılığını %100 olarak bulurlarken MIBI'nın duyarlılığını %60 olarak hesaplamışlardır (197). Bizim çalışmamızda da 20 diferansiye tiroid kanserli hastanın 11'inde (%55) MIBI sintigrafisi pozitif olarak değerdendirilmiştir. Oktreotid sintigrafisi ile MIBI'yi karşılaştırdığımızda Oktreotid sintigrafisi aynı hastaların 15'inde (%75) pozitif olarak değerdendirildi. Lezyon sayısı açısından karşılaştırdığımızda ise Oktreotid sintigrafisi ile

toplam 48 lezyon tesbit edilirken MIBI ile aynı hastalarda tesbit edilebilen lezyon sayısı 25 olarak hesaplandı.

Medüller tiroid kanseri nöroendokrin tümör olup daha çok reseptör alt tip 2 ve daha az oranda reseptör alt tip 5 olmak üzere %30-50 oranında somatostatin reseptörü ihtiva ettiği bildirilmiştir (185). Medüller tiroid kanserlerinin somatostatin reseptörü ihtiva etmesi nedeniyle, Indium-111 ile Oktreotid sintigrafisi, kalsitonin ve karsinoembriyojenik antijen seviyesi yüksek olan nüks medüller tiroid kanserlerinde rekürrensi saptamak için kullanılmıştır. Krenning ve ark. yaptığı çalışmada medüller tiroid kanserlerinde somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığının %65 olduğunu bildirmişlerdir.

De Groot ve ark. total tiroidektomi sonrası takipte kalsitonin yüksekliği ile seyreden 26 medüller tiroid kanserli hastada yaptıkları çalışmada In-111 Oktreotid sintigrafisi ile FDG-PET'i karşılaştırmışlardır. FDG-PET 26 hastanın 13'ünde (%50) malign odak tesbit edebilmiş, In-111 Oktreotid sintigrafisi ise bu gruptaki 21 hastanın 4'ünde (%19) pozitif olarak değerlendirilmiştir. Lezyolar bazında bu iki görüntüleme yöntemi karşılaştırıldığında FDG-PET ile toplam 53 lezyon pozitif olarak hesaplanmış, In-111 Oktreotid sintigrafisi ile ise toplam 12 malign lezyon izlenmiştir. Lezyonların duyarlılığı ise FDG-PET ile %96, In-111 Oktreotid sintigrafisi ile ise %41 olarak değerlendirilmiştir (198).

Parisella ve ark. total tiroidektomi sonrası takipte kalsitonin değeri yüksek olan 5 hastada Tc-99m Tirozin Oktreotid (Hynic-TOC) ile, hastalığın rekürrensi veya uzak metastazını saptamak için yaptıkları çalışmada Tirozin Oktreotide 5 hastanın tamamında pozitif olarak değerlendirilirken, bu 5 hastada toplam toplam 15 patolojik lezyon tesbit edilmiştir. Aynı hastalara In-111 Oktreotid ile yapılan görüntülemelerde 5 hastanın 3'ü pozitif olarak değerlendirilmiş ve bu 3 hastada toplam 8 patolojik lezyon tesbit edilebilmiştir. Yine aynı hasta grubunda yapılan FDG-PET ile görüntülemelerde 5 hastanın tamamında FDG-PET pozitif olarak değerlendirilmiş, bu hastalarda toplam 11 patolojik lezyon izlenmiştir (199). Bizim çalışmamızda ise Oktreotid sintigrafisi toplam 16 hastanın 9'unda doğru pozitif olarak bulunurken bu hastalarda izlenen lezyon sayısı 21 olarak hesaplanmıştır. FDG-PET ile toplam 13 hastanın 10'u doğru pozitif olarak bulunmuş ve bu hastalarda izlenen lezyon sayısı 23 olarak değerlendirilmiştir. MIBI sintigrafisi ise 16 hastanın 7'sinde doğru pozitif bulunmuş, izlenen lezyon sayısı ise 12 olarak hesaplanmıştır. Parisella ve ark. Tirozin Oktreotid ile lezyon sayısı FDG-PET'e göre daha fazla bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise FDG-PET Oktreotid sintigrafisine ve MIBI'ye göre daha üstün bulunmuştur.

F. SONUÇ

Sonuç olarak, tedavi sonrası Tg yüksekliği ile seyreden I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserlerinde ve kalsitonin yüksekliği bulunan medüller tiroid kanserlerinde teknesyum ile işaretli oktreotid analoglarıyla yapılan somatostatin reseptör sintigrafisi hastalığın rekürrensi veya metastazı saptamak için uygulanması kolay ve umut verici görüntüleme yöntemidir.

Indium-111 Oktreotid sintigrafisine göre elde edilmesi ve uygulanması daha kolay olup, imaj rezolüsyonu daha iyi ve hastaya verilen radyasyon dozu miktarı daha düşüktür.

FDG-PET ile karşılaştırdığımızda duyarlılığı ve tesbit edilen lezyon sayısı daha düşük olmakla birlikte, FDG-PET'in olmadığı veya yapılamadığı durumlarda uygulanabilir. Ayrıca FDG-PET'in negatif olduğu durumlarda yapılması gerekir ve hastaya önemli bir kazanç sağlayabilmektedir.

MIBI sintigrafisi ile karşılaştırdığımızda Oktreotid sintigrafisinin duyarlılığı ve tesbit edilen lezyon sayısı daha yüksektir.

G. ÖZET

Tiroid kanserlerinde rekürrens veya metastaz tanısında kullanılan bir çok görüntüleme yöntemi mevcuttur. Radyolojik yöntemlerle birlikte kullanılan nükleer tıp yöntemleri son yıllarda önemli bir gelişme göstermiş ve doğru tanı ve uygun tedavi için belirleyici seçenek olmuşlardır. Bu çalışmada da tedavi sonrası Tg yüksekliği ile seyreden I-131 tüm vücut sintigrafisi negatif olan diferansiye tiroid kanserlerinde ve kalsitonin yüksekliği bulunan medüller tiroid kanserlerinde rekürrens veya metastaz tanısı için yeni geliştirilen teknesyum ile işaretli somatostatin analogları olan Tirozin Oktreotid (Hynic-TOC) ve Tirozin Oktreotate (Hynic-TOC) ile aynı hastalarda FDG-PET ve MIBI sintigrafisini karşılaştırdık.

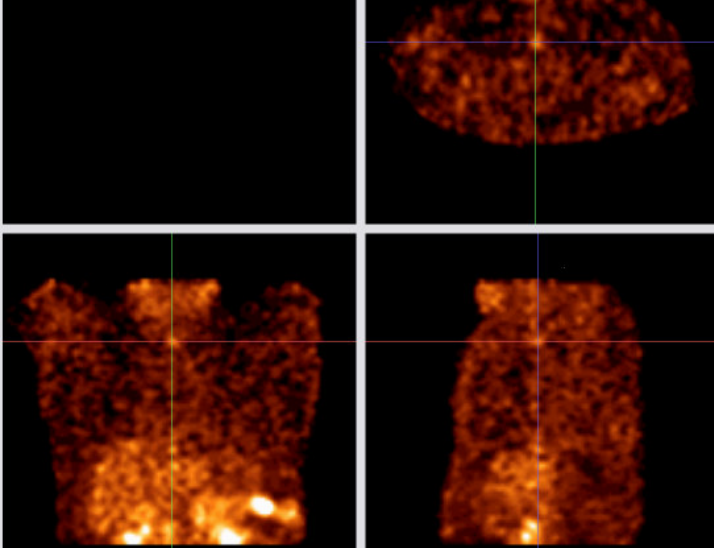
Çalışmaya yaşları 13-78 arasında değişen (ortalama 53,4±14,6) toplam 36 hasta dahil edildi. Hastaların 9'u erkek (%25) ve 27'si kadın (%75) idi. Hastaların tanısı histolojik olarak belirlenmiş, 18'i papiller tiroid ca (%50), 2'si folliküler tiroid ca (%5) ve 16'sı medüller tiroid ca (%45) idi. Tüm hastalara enjeksiyondan sonra 1. ve 4. saatte tüm vücut imajları ve 4. saatte tüm vücut görüntülerinde şüphelenilen bölgelerden SPECT imajları alındı. Bu hastaların tümüne MIBI ve 32'sine FDG-PET yapılarak lezyonlar karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 36 tiroid kanserli hastanın 24'inde (%66,6) Teknesyum ile işaretli Oktreotid Sintigrafisi doğru pozitif olarak değerlendirildi. 11 hastada ise (%30,5) Oktreotid sintigrafisi yanlış negatif olarak değerlendirildi. 36 hastada Oktreotid sintigrafisi ile hesaplanan toplam lezyon sayısı 69 olarak bulundu. 32 hastada yapılan FDG-PET çalışması ise 24 hastada (%78,1) doğru pozitif olarak değerlendirilirken, 8 hastada ise (%21,9) herhangi bir lezyon saptanmadı. FDG-PET ile 32 hastada toplam 99 lezyon tesbit edildi. 36 hastanın MIBI sintigrafisi toplam 18 hastada (%50,0) pozitif olarak değerlendirilirken toplam 18 hastada (%50,0) ise negatif olarak değerlendirildi. MIBI sintigrafisi ile hesaplanan toplam lezyon sayısı ise 37 olarak tesbit edilidi.

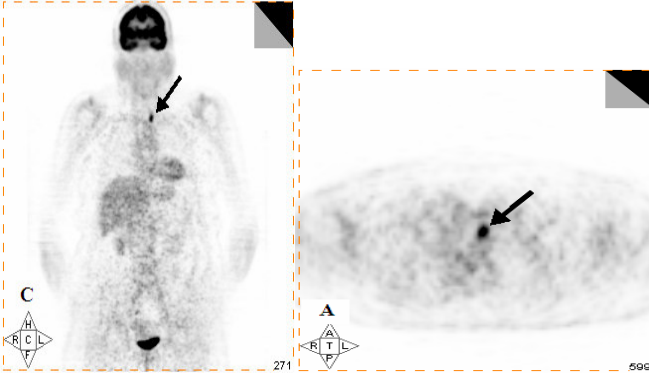
Teknesyum ile işaretli somatostatin reseptör sintigrafisi tiroid kanserlerinde rekürrens veya metastazı saptamak için uygulanması kolay, daha ucuz ve umut verici alternatif görüntüleme yöntemi olup rutin olarak rahatlıkla kullanılabilir.

H. OLGULAR

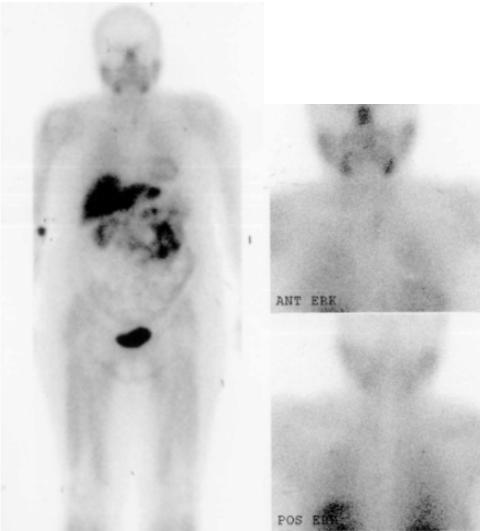
Tirozin Oktreotide (Hynic-TOC)



FDG-PET

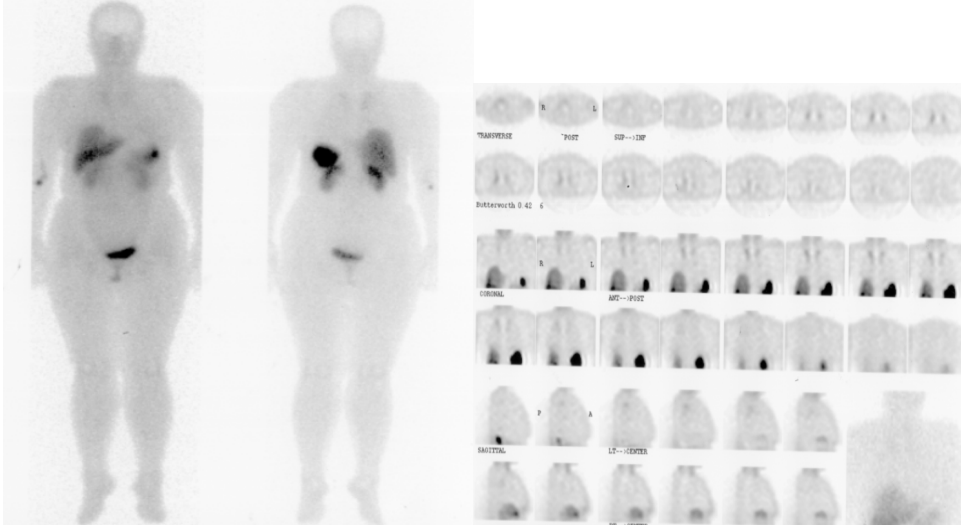


MIBI



Şekil 1: 68 yaşında tall cell varyanılı papiller tiroid ca'lı bayan hastanın görüntüleri

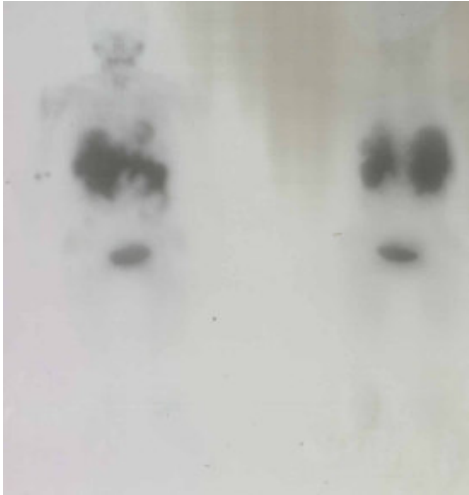
Tirozin Oktreotid (Hynic-TOC)



PET/BT/Füzyon

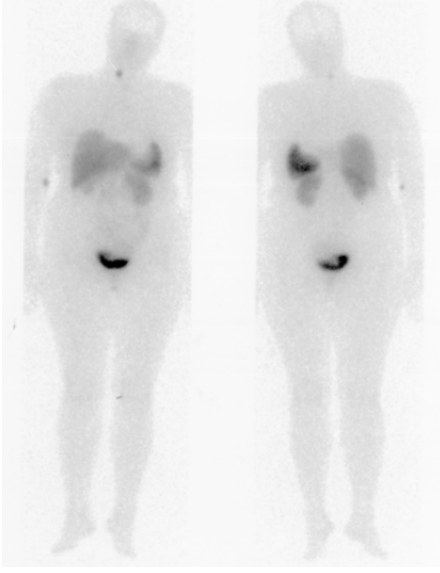


MIBI

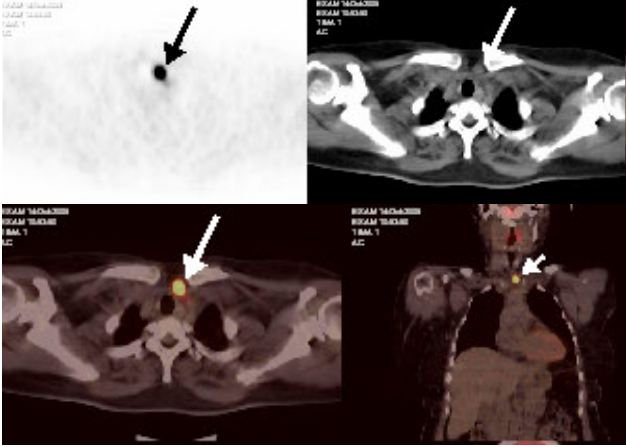


Şekil 2: 50 yaşında medüller tiroid ca'lı bayan hastanın görüntüleri

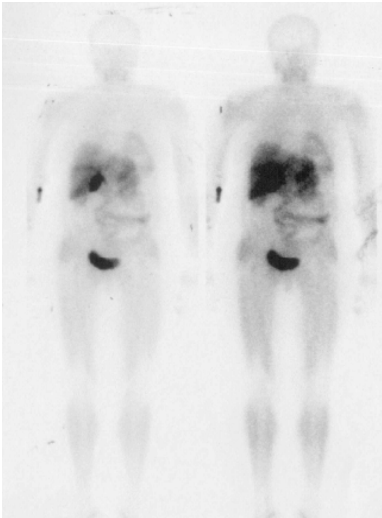
Tirozin Oktreotate (Hynic-TATE)



PET/BT/Füzyon

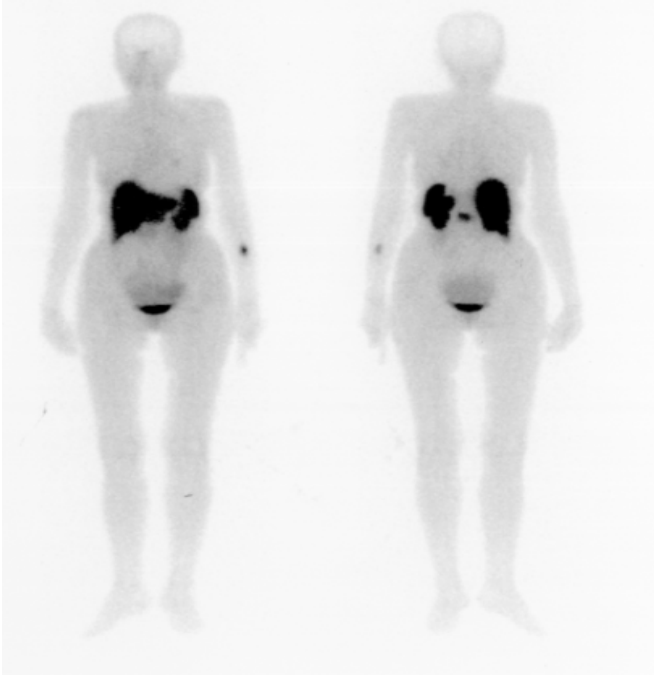


MIBI

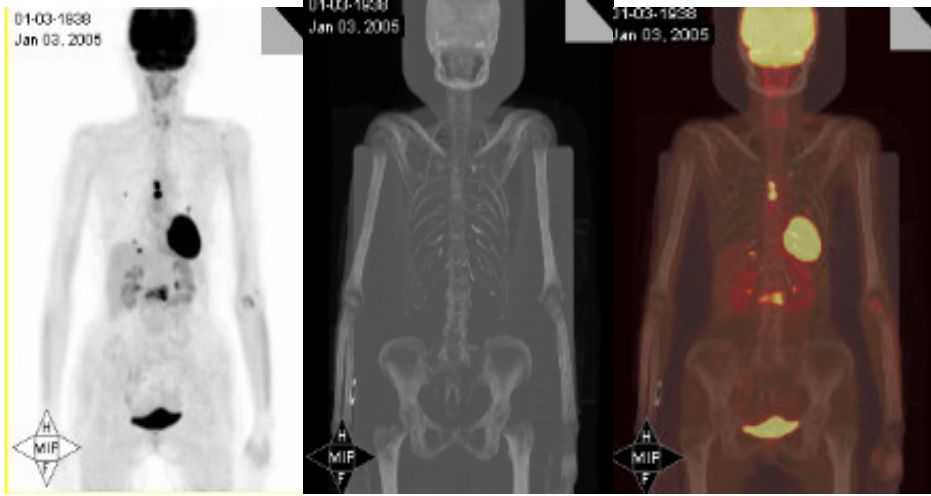


Şekil 3: 39 yaşında foliküler tiroid ca'lı bayan hastanın görüntüleri

Tirozin Oktretid (Hynic-TOC)

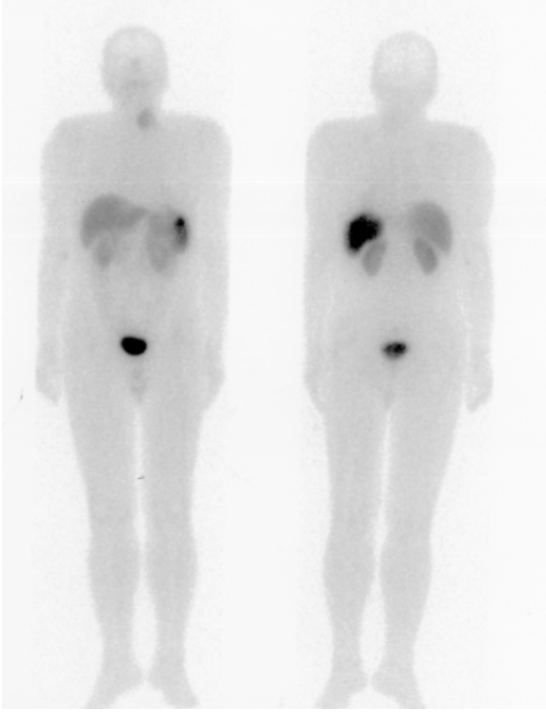


PET/BT/Füzyon



Şekil 4: 66 yaşında Papiller tiroid ca'lı bayan hastanın görüntüleri

Tirozin Oktreotid (Hynic-TOC)



Şekil 5: 72 yaşında Papiller tiroid ca'lı hastanın Tc-99m Oktreotid Sintigrafisi

Tirozin Oktreotate (Hynic-TATE)



Şekil 6: 50 yaşında medüller tiroid ca'lı hastanın Tc-99m Oktreotid Sintigrafisi

I. KAYNAKLAR:

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistic. CA Cancer J Clin 1999;49:8-16.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistic. CA Cancer J Clin 2003;53:5-26.
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics tute, 2003. seer.cancer.gov/csr/1975_2000.
4. Petterson B, Coleman MP, Ron E, et al. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. Int J Cancer 1996;65:13-19.
5. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC & Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1488-1492.
6. Grunvald F, Briele B & Biersack HJ. Non 131-scintigraphy in the treatment and follow up of thyroid cancer. Q J Nucl Med 1999; 43: 195-206
7. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. Eur J Nucl Med 1999;26:1547-1552.
8. Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B & Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2541-2544.
9. Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, et al. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996;37:912-916.
10. Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. 3rd Edition. Williams & Wilkins. 1992:817-820.
11. Missero C, Cobellis G, De Felice M, et al. Molecular events involved in differentiation of thyroid follicular cells. Mol Cell Endocrinol 1998;140:37-43
12. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. Appleton & Lange. 1992:413-420
13. Schlumberger MJ, Medical Progress. Papillary and follicular thyroid carcinoma. Review Article. New Eng J Med 1998;338:5,297-306.
14. AACE clinical practice guidelines for the management of the thyroid carcinoma. Endocrinol Pract 2001;7.
15. Mc Carty T, Vassilopoulou-Sellin R, Lustig R. Thyroid and Parathyroid Cancers, Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 2003;5:87-105
16. Langis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistic. CA Cancer J Clin 1999;49:8.
17. Fletcher CDM, Churchill Livingstone. Diagnostic Histopathology of Thyroid Tumours. Diagn Histopathol 2000;18:959-1056.
18. Classification of Primary Thyroid Tumours, Online Seminars and tutorials, Department of Pathology, SGPGIMS, Lucknow, India.
19. Duffy BJ, Fitzgerald P. Thyroid cancer in childhood and adolescence: a report on twenty-eight cases. Cancer 1950;1010-1018.
20. Shore R. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. Radiat Res 1992;131(1):98-111.
21. Schneider AB, Ron E, Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical text. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996;902-909
22. Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's The thyroid: A Fundamental and Clinical Text. Lippincott Williams & Wilkins Publishers. 77:875-886.
23. Ron E, Doddy MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA 1998;280-347.

24. Bell B, Mazzaferri EL. Familial Adenomatous polyposis (Gardner's Syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 1993;38:185-190.
25. Chen YM, Ott DJ, Wu WC, Gelfand DW. Cowden's disease: A case report and literature review. *Gastrointest Radiol* 1987;12:325-329.
26. Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, et al. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *AM J Med Genet* 1986;25:775-782.
27. Ron E, Kleinerman R, Boice JD Jr, et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:1-12.
28. Akslen LA, Sothorn RB. Seasonal variations in the presentation and growth of thyroid cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1174-1179.
29. Preston-Martin S, Berstein L, Pike MC, et al. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987;55:191-195.
30. Preston-Martin S, Jin F, Duda MJ, et al. A case-control study of thyroid cancer in women under age 55 in Shanghai (People Republic of China). *Cancer Causes Control* 1993;4:431-440.
31. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, et al. Risk factors for thyroid cancer in Northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989;18:578-584.
32. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, et al. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by histopathologic type. *Int J cancer* 1991;48:28.
33. Biersack HJ, Grünwald F (Eds), *Thyroid Cancer, Part I Chapter II : 27-53* Springer-Verlag 2001.
34. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, *Pathologic Basis of Disease, 5th Edition, 1994; 25:1133-1142*
35. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH, WHO International Histological Classification of Tumors. *Cancer*. 1989 Mar 1;63(5):908-11.
36. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Basic pathology 6 ed. No:650-653; 2000&Copyright: W. B. Saunders Company.*
37. Mazzaferri EL: Thyroid cancer. In: Becker KL eds.: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 40:382-396.
38. Werner & Ingbars. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Eight Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000;27:500.*
39. Tatic S, Histopathological and immunohistochemical features of thyroid carcinoma, *Archive of Oncology* 2003;11(3):173-174.
40. Biersack HJ, Grünwald F (Eds), *Thyroid Cancer, Part I Chapter II : 27-53* Springer-Verlag 2001.
41. Dean DS, Hay ID, Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control: JMCC* 2000;7(3):229-239.
42. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*.1994;97:418-428.
43. Mazzaferri EL. 1999 NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology, NCCN proceedings*. 1999;13(s11A):391-442.
44. Stephan A. Falk. *Thyroid disease. Endocrinology, surgery, Nuclear medicine and Radiotherapy. Second edition. Chapter 28. 1997 by Lippincott-Roven publish.*
45. Kuriakose MA, Wesley L, Hicks Jr, Loree TR, Yee H, Risk group-based management of differentiated thyroid carcinoma, *J.R.Coll.Surg.Edinb*. 2001;46:216-223.
46. Cady B, Rossi R, Silverman M, Wool M. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985;98:1171-1178
47. Craver LF. Cancer of the thyroid and its present-day treatment. *Ann Surg*.1925;82:833-853.

48. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953.
49. Crile GJ, Hazard JB. Relationship of the age of the patient to the natural history and prognosis of carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1953;138:33-38.
50. Cunningham MP, Duda RB, Recant W, Chmiel JS, Sylvester JA, et al. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1990;160:344-347.
51. Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, et al: Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341-343.
52. Cady B, Sedgwick CE, Meissner WA, Wool MS, Salzman FA, et al. Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1979;43:810-820.
53. Baker RR, Hyland J. Papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surg Gynaecol Obstet.* 1985;161:546-550.
54. Cady B. Staging in thyroid carcinoma. *Cancer.* 1998;83:844-847.
55. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-1991. *Cancer.* 1997;79:564-573.
56. Sherman SI, Bierley JD, Sperling M, et al. Prospective multi-center study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer.* 1998;83:1012-1021
57. Tsang TW, Bierley JD, Simpson WJ, et al. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-388.
58. Mazzaferri EL: Thyroid carcinoma: Papillary and follicular, in Mazzaferri EL, Samaan N (eds): *Endocrine Tumors*, Cambridge, Blackwell Scientific Publications, 1993;278-333.
59. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al: Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: A 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38:669-675.
60. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH: Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-1536.
61. Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, et al: Differentiated thyroid carcinoma in childhood: Long-term follow-up of 72 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:1088-1094.
62. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050-1058
63. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *American Association of Endocrine Surgeons. Surgery.* 1995;118(6):1131-1136.
64. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, et al: Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994;18:123-130.
65. Miccoli P, Antonelli A, Spinelli C, et al: Completion total thyroidectomy in children with thyroid cancer secondary to the Chernobyl accident. *Arch Surg* 1998;133:89-93.
66. Agostini L, Mazzi P, Cavaliere A. Multiple primary malignant tumours: Gemistocytic astrocytoma with leptomeningeal spreading and papillary thyroid carcinoma. A case report. *Acta Neurol (Napoli)* 1990;12:305-310.
67. Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al: Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer—A clinical, pathological, and molecular genetics study. *Am J Pathol* 1999;154:127-135.

68. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, et al: Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2037-2043.
69. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328:553-559.
70. LiVolsi VA: Unusual variants of papillary thyroid carcinoma, in Mazzaferri EL, Kreisberg RA, Bar RS, (eds): *Adv Endocrinol Metab*. 1995;39-54. St. Louis, Mosby-Year Book.
71. Terry JH, St John SA, Karkowski FJ, et al. Tall cell papillary thyroid cancer: incidence and prognosis. *Am J Surg* 1994;168:459-461.
72. Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al: Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-1138.
73. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, et al: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991;66:11-22.
74. LiVolsi V, Asa SL: The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. *Thyroid* 1994;4:233-236.
75. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, et al: Hurthle cell neoplasms of the thyroid—Are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg* 1998;227:542-546.
76. Thompson NW, Dunn EL, Batsakis JG, et al: Hurthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 1973;139:555-560.
77. Khafif A, Khafif RA, Attie JN: Hürthle cell carcinoma: A malignancy of low-grade potential. *Head Neck* 1999;21:506-511.
78. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer*. 1998;83:2638-2648.
79. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al: Well-differentiated thyroid carcinoma and the results of various modalities of treatment. A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-720.
80. 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;67:501-558.
81. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, et al: Microcarcinoma of the thyroid gland-The Gustave-Roussy Institute Experience. *Cancer* 1998;83:553-559.
82. Moosa M, Mazzaferri EL: Occult thyroid carcinoma. *Cancer* 1997;10:180-188.
83. Sugino K, Ito K, Jr, Ozaki O, et al: Papillary microcarcinoma of the thyroid. *J Endocrinol Invest* 1998;21:445-448.
84. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clinic Proceedings*. 1986;61:978-996.
85. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1990;19:545-576.
86. Hay ID, Taylor WF, McConahey WM. A prognostic score for predicting outcome in papillary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 1986;119 (Suppl):1-15.
87. Katoh R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y, Kawaoi A. Multiple thyroid involvement (intra-glandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 1992;70:1585-1590.
88. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of thyroid. *Surgery* 1994;116:1036-1040; discussion 1040-1041.

89. Coburn MC, Wanebo HJ. Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer. *Am J Surg* 1992;164:671-676.
90. Tollefsen HR, Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid. Recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972;124:468-472.
91. Buckwalter JA, Thomas CG, Jr. Selection of surgical treatment for well differentiated thyroid carcinomas. *Ann Surg* 1972;176:565-578.
92. Emerick GT, Duh Q-Y, Siperstein AE, et al: Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1993;72:3287-3295.
93. Salvesen H, Njolstad PR, Akslen LA, et al: Papillary thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors including an evaluation of the p-TNM staging system. *Eur J Surg* 1992;158:583-589.
94. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al: Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80:2268-2272.
95. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, et al: Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992;164:578-581.
96. Lindegaard MW, Paus E, Hie J, et al: Thyroglobulin radioimmunoassay and I-131 scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Acta Chir Scand* 1988;154:141-145.
97. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, et al: Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: Treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:376-380.
98. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al: Treatment of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1995;18:170-172.
99. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, et al: 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996;78:2184-2192.
100. Brown AP, Greening WP, McCready VR, et al: Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: The Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984;57:323-327.
101. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-967.
102. Casara D, Rubello D, Saladini G, et al: Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: Natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993;34:1626-163.
103. Mazzaferri EL, Kloos RT, Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endoc Med* 2001;86:4:1447-1463.
104. Fuchshuber P, Loree TR, Delacure MD, Hicks WL. Differentiated thyroid carcinoma: Risk group assignment and management controversies. *Oncology* 1998;12(1):99-106.
105. Oz F, Urgancioglu I, Uslu I et al. Cytologic changes induced by 131-I in the thyroid glands of patients with hyperthyroidism; results of fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 1995 Jun;6(3):209-10.
106. Thyroid Nodule Task Force. AACE clinical practice guidelines for the diagnostic and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 1996;2:78-84.
107. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:227-247.
108. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:175-178.

109. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000;89:202–217
110. Van De Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, et al. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988;24:287–292.
111. Baldet L, Manderscheid JC, Glinoeer D, Jaffiol C, Coste Seignovert B, Percheron C. The management of differentiated thyroid cancer in Europe in 1988. Results of an international survey. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989;120:547–558.
112. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Current trends in the management of well differentiated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:333–339.
113. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer—Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer*. 1996;77:172–180.
114. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:1063–1075.
115. G. Ünal: Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Cerrahi Tedavi: in: Tiroid Hastalıkları Edit: G. Ünal. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 2000:pp:359.
116. Cholewinski SP, Yoo KS, Klieger PS, O'Mara RE. Absence of thyroid stunning after diagnostic whole-body scanning with 185 MBq I-131. *J Nucl Med*. 2000;41:1198-1202.
117. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med*. 1992;33:1132–1136.
118. Lin HS, Komisar A, Opher E, Blaugrund SM. Surgical management of thyroid masses: assesing the need for frozen section evaluation. *Laryngoscope*. 1999;109:868-873.
119. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on I-131 uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:734-739.
120. Burmeister LA, duCret RP, Mariash CN. Local reactions to radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Am J Med* 1991;90:217-222
121. Mazzaferri EL. Carcinoma of follicular epithelium: Radioiodine and other treatment outcomes. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: A fundamental and clinical text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2000:904-945.
122. Civi G, Onsel C, Kabasakal L, et al. Completion thyroidektomy using intraoperative gamma probe technique in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:100.
123. Rossi RL.;Caddy B:Differentiated carcinoma of thyroid gland. İn:Surgery of the thyroid and parathyroid Glands.Edit: Cady B, Rossi RL. Wb Saunders Company 1991; 139.
124. Massin JP, Savoie JC, Garnier H, Guiraudon G, Leger FA, Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*. 1984;53:982–992.
125. Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Le Bodic MF, et al. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 1999;23:970-973.
126. Scheumann GFW, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg*. 1994;18:559–568

127. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998;124:958–966.
128. Newman KD, Black T, Heller G, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis—a report from the Surgical Discipline Committee of the Children’s Cancer Group. *Ann Surg*. 1998;227:533–541.
129. La Quaglia MP, Black T, Holcomb III GW, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children’s Cancer Group [In Process Citation]. *J Pediatr Surg*. 2000;35:955–959.
130. Dralle H, Gimm O, Simon D, et al. Prophylactic thyroidectomy in 75 children and adolescents with hereditary medullary thyroid carcinoma: German and Austrian experience. *World J Surg* 1998;22:744-751.
131. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 20:88-93. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 1996;33:1134-1138.
132. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-724.
133. Robie DK, Dinauer CW, Tuttle RM, et al. The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *J Pediatr Surg* 1998;33:1134-1138.
134. Tezelman S, Clark OH. Current Management of Thyroid Cancer *Adv Surg* 1995;28;191-196.
135. Wells SA et al: Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomi in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2, *Ann Surg* 1994;220-237.
136. Cote CI et al:RET protooncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma, *Baillieres Clin Endocrinol. Metab* 1995;9;609.
137. Maxon HR, Smith HS, Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
138. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414.
139. Roelants V, De Naver P, Bouckaert A, et al. The predictive value of serum thyroglobulin in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:722.
140. Lin JD, Kao PF, Chao TC, The effects of radioactive iodine in thyroid remnant ablation and treatment of well differentiated thyroid carcinoma. *Br J Radiol* 1998;71:307.
141. Melliere d, Berrahal D, Hindie E, et al. Differentiated thyroid carcinoma: long term results of a management protocol based on simple prognostic criteria. *Presse Med* 1997;26:1276.
142. Moser E, Frisch S, Braun S. Thyroglobulin and I-131 uptake of remaining tissue in patients with differentiated carcinoma after thyroidectomy. *Nucl Med Commun* 1988;9:262-266.
143. Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement – techniques, clinical benefits and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:841.
144. Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Smith TH, et al. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer*. 1993;71:1348–1352.
145. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*. 1997;7:273–276.

146. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID. Therapeutic controversy. The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4195–4203.
147. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4116–4122.
148. Comtois R, Theriault C, Del Vecchio P. Assessment of the efficacy of iodine-131 for thyroid ablation *J Nucl Med* 1993;34:1927-1930.
149. Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH (rhTSH) in thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2000;143:557-563.
150. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:865-869.
151. Muratet JP, Giraud P, Dever A, Minier JF, Gamelin E, et al. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1362-1368.
152. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. The nonimpact of thyroid stunning: Remnant ablation rates in I-131-scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3507-3511.
153. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Eng J Med* 1983;309:937-941.
154. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric I-131 therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative I-131 whole-body scanning results? *J Nucl Med.* 2005 Jul;46(7):1164-70.
155. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, 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;88:1433–1441.
156. Simon D, Korber C, Krausch M et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur Jour of Nuc Med* 2002;29 775–782.
157. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger MJ. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:175–178.
158. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and I-131 whole-body scanning. *J Nucl Med.* 2005 Sep;46(9):1473-80.
159. Burch HB: Papillary thyroid cancer: follow-up In: Wartofsky L, eds.: *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*, Totowa New Jersey: Humana Press, 2000;22:229-237.
160. Tashjian AH Jr, Melvin EW. Medullary carcinoma of the thyroid gland. Studies of thyrocalcitonin in plasma and tumor extracts. *N Engl J Med* 1968;279-283.
161. Emmersten KK, Nielsen HE, Mosekilde L, Hansen HH. Pentagastrin, calcium and whisky stimulated serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Acta Radiol Oncol* 1980;19:85-89.
162. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: Calcitonin (Ct) and RET proto-oncogene measurements. *Thyroid* 2003;13:68-74.
163. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 15;56(4):1067-72.

164. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 15;55(4):1006-12.
165. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer*. 1994;30A(6):733-9.
166. Haugen BR, Lin EC. Isotope imaging for metastatic thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001 Jun;30(2):469-92.
167. Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Gomez I, et al. Thyroglobulin and low dose iodine-131 and technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1998 May;39(5):870-5.
168. Medicare National Coverage Determinations Manual Chapter 1, Part 4 (Sections 200 – 310.1) Available From: http://www.cms.hhs.gov/manuals/104_claims/clm104c13.pdf.
169. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, et al. Influence of TSH on uptake of [18F]fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Apr;31(4):507-12. Epub 2004;Jan 14.
170. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med*. 1999 Dec;26(12):1547-52.
171. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, et al. [18F]-2 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jul;84(7):2291-302.
172. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K. Fluorine-18 FDG-PET in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2000;27:490-496.
173. Verga V, Muratori F, Sacco G, Ban F, Libroia A. Role of I-131 Iodine MIBG and Tc-99m(V) DMSA in the diagnostic value of MTC. *Henry Ford Hospital Med J* 1989; 37:175-177.
174. Schirrmeyer H, Buck A, Guhlmann A, Reske SN. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid*. 2001 Jul;11(7):677-83.
175. Procedure Guideline For Somatostatin Receptor Scintigraphy *Turk J. Nucl Med*, 2001 Vol. 10, (Supp).
176. Jensen RT. Role of somatostatin receptors in gastroenteropancreatic tumors. In: Lamberts SWJ, Dogliotti L. Eds, *The Expanding Role of Octreotide I, Advances in Oncology*. Bioscientifica. 2002:45-71.
177. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111-In-DTPA-D-Phe] and [123-I-tyr]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*. 1993;20:716–731.
178. Decristoforo C, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, Mather SJ. ^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr³]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with ¹¹¹In-octreotide. *J Nucl Med*. 2000;41:1114–1119.
179. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet*. 1989;333:242–244.
180. Gorges R, Kahaly G, Muller-Brand J, Macke H, Roser HW & Bockisch A. Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2001;11 647–659.

181. Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B & Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81:2541–2544.
182. Valli N, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guyot M, et al. Evaluation of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. *Thyroid* 1999;9:583–589.
183. Postema PT, De Herder WW, Reubi JC, Oei HY, Kwakkeboom DJ, et al. Somatostatin receptor scintigraphy in nonmedullary thyroid cancer. *Digestion* 1996;57:36–37.
184. Garin E, Devillers A, Le Cloirec J, Bernard AM, Lescouarch J, et al. Use of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients without detectable iodine uptake. *Eur J Nucl Med* 1998;25:687–694.
185. Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, et al. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 1996;37:912–916
186. Krenning EP, Lamberts SJW, Reubi JC, et al. Somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1991; 1(Supp 1):564.
187. Grunwald F, Briele B & Biersack HJ. Non-I-131-scintigraphy in the treatment and follow-up of thyroid cancer. *Q J Nucl Med*. 1999;43:195–206.
188. Burman KD, Anderson JH, Wartofsky L, Mong DP & Jelinek JJ. Management of patients with thyroid carcinoma: application of thallium-201 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *J Nucl Med* 1990;31:1958–1964.
189. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna-Badrinath L, Khan AS & Slizofski WJ. Clinical utility of technetium-99m methoxisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. *Eur J Nucl Med*. 1995;22:1330–1338.
190. Saman NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;60:376-80.
191. Lind P, Kresnik E, Kunning G, Gallowitch HJ, Igerc I, et al. F¹⁸-FDG- PET in the follow up of thyroid cancer. *Acta Med Austriaca* 2003;30:17-21.
192. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicenter study. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1547-52.
193. Virgolini I, Yang Q, Li S, Angelberger P, Neuhold N, et al. Cross-competition between vasoactive intestinal peptide and somatostatin for binding to tumor cell membrane receptors. *Cancer Res* 1994;54:690-700.
194. Ain KB, Taylor KD, Tofiq S, Venkataraman G. Somatostatin receptor subtype expression in human thyroid and thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2541-4.
195. Giammarile F, Houzard C, Bournaud C, Hafdi Z, Sassolas G et al. Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma: clinical value of octreotide scintigraphy in patients with negative high-dose radioiodine scans. *Eur J Endocrinol* 2004;150:277-83.
196. Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC and 18F-FDG in thyroid cancer patients with negative I-131 whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31: No. 3

- 197.** Wu HS, Huang WS, Liu YC, Yen RF, Shen YY, et al. Comparison of FDG-PET and technetium-99m MIBI SPECT to detect metastatic cervical lymph nodes in well-differentiated thyroid carcinoma with elevated serum HTG but negative I-131 whole body scan. *Anticancer Res.* 2003;23(5b):4235-8.
- 198.** J. W. B. de Groot, Th. P. Links, P. L. Jager, T. Kahraman, J. Th. M. Plukker et al. Impact of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in Patients with Biochemical Evidence of Recurrent or Residual Medullary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol.* 11(8):786–794.
- 199.** Parisella M, D'Alessandria C, van de Bossche B, Chianelli M, Ronga G et al. 99m Tc-EDDA/HYNIC-TOC in the management of medullary thyroid carcinoma: *Cancer Biother Radiopharm.* 2004;19(2):211-7.

TEZ ONAY SAYFASI

Tezin Teslim Edildiği Kurum: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Tez Başlığı: Lokal Rekürrens ve Uzak Metastaz Bulunan Tiroid kanserlerinde Teknesyum ile İşaretli Oktreotid sintigrafisinin Yeri: FDG-PET ve MIBI ile Lezyonların Karşılaştırılması

Tezi Teslim Eden: Dr.M.Sait Sađer

Tez Savunma Tarihi: 31.08.2006

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Levent Kabasakal

Jüri Üyeleri:

Prof.Dr.İlhami Uslu

Prof.Dr.Haluk Burçak Sayman

Prof.Dr.Levent Kabasakal

Prof.Dr.İşık Adalet

Prof.Dr.Yusuf Bükey

Yedekler:

Yar.Doç.Dr.Metin Halaç

Prof.Dr.Ayře Mudun

Prof.Dr.Ertuđrul Gaziođlu