



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA SODYUM İYOT
SİMPORTER PROTEİNİNİN ABLASYON BAŞARISI ÜZERİNE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gözde MÜTEVELİZEDE**

ANKARA, 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLİ HASTALARDA SODYUM İYOT
SİMPORTER PROTEİNİNİN ABLASYON BAŞARISI ÜZERİNE
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde MÜTEVELİZEDE

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Mehmet REYHAN

ANKARA, 2012

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp ihtisasımı beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Kenan Araz olmak üzere, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, değerli yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşe Aktaş'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın ve asistanlık sürecimin her aşamasında daha iyiye ulaşabilmek için beni yönlendiren, yardımını, bilgisini, desteğini ve sabrını esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mehmet Reyhan'a saygı, sevgi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı birlikte yürüttüğümüz, yardımlarını ve özverili çalışmalarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi (Adana) Sayın Yrd. Doç. Dr. Nazım Emrah Koçer'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yüksek tecrübeleri ile beni her konuda destekleyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Doç. Dr. E. Arzu Gençoglu'na, Sayın Doç. Dr. A. Fuat Yapar'a, Sayın Dr. Gül Nihal Nursal'a ve Sayın Dr. Neşe Torun'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezin hazırlanması aşamasında istatistiksel analiz teknikleri konusunda bana zamanını ayıran, katkılarını esirgemeyen Üroloji Anabilim Dalı'ndan (Adana) Sayın Doç. Dr. Ferhat Kılınç ve Sayın Yrd. Doç. Dr. M. Reşit Gönen'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimin tamamlanmasında önemli katkıları olan asistan arkadaşlarıma ve teknisyenlerimize teşekkür ederim.

Verdiği destek için eşime, bu günlere gelmemi sağlayan ve hayatımın her aşamasında bana destek olan canım aileme varlıklarından ve hayatıma kattıkları anlamdan dolayı teşekkürler ederim.

Dr. Güzde Mütevelizade (Yaman)

ÖZET

Bu çalışmada diferansiye tiroid kanseri tanısı alan hastaların parafin bloklarında immunohistokimyasal olarak sodyum iyot simporter ekspresyonunun I-131 ablasyon başarısı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

100 mCi I-131 ile radyoaktif iyot uygulaması sonrası ablate olan ve olmayan hastaların NIS ekspresyonlarını, NIS'in intraselüler dağılımını, post ablasyon iyot tarama sintigrafisinde izlenen rezidü dokunun iyot tutulumunu ve ablasyon başarısı üzerine olan etkisini değerlendirdik. Ayrıca aynı hastalara ait tümöral doku örneklerinde de NIS'in yüzde boyanması ve lokalizasyonunu inceledik.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya en az 6 ay süreyle takip edilmiş ve kontrolleri I-131 taramaları ile yapılmış, 100 mCi I-131 radyoaktif iyot tedavisi sonucu ablate olan ve olmayan 27 kadın, 8 erkek toplam 35 hasta dahil edildi (ort yaş 44.17 ± 12.9). Bu hastalardan 21'i ablate oldu, 14 hastada ablasyon başarısız kabul edildi. NIS ekspresyonu ile rezidü dokunun iyot tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ablate olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında iki grup arasında hem NIS ekspresyonları ve hem de rezidü tiroid dokusunun iyot tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [sırasıyla ($p=0.308$) ($p=0.985$)]. Ablate olan hastaların %47.6'sında, ablate olmayan hastaların %78.6'sında sitoplazmada; ablate olan hastaların %52.4'ünde, ablate olmayan hastaların %14.3'ünde bazolateral membranda NIS ekspresyonu izlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [sırasıyla ($p=0.139$) ($p=0.054$)]. Çalışmaya dahil ettiğimiz 35 hastanın incelenen preperatlarında toplam 41 tümör odağı; ablate olan grupta 27, ablate olmayan grupta 14 tümör odağı vardı. 5 hastada birden çok tümör odağı vardı. Ablate olan gruptaki 27 tümör odağının 20'sinde, ablate olmayan gruptaki 14 odağın 9'unda tümör dokusunda NIS ekspresyonu izlendi. Ablate olan gruptaki tümörlerin ortalama %60.9'luk, ablate olmayan gruptaki tümörlerin ise %43.8'lik kesimlerini kaplayan alanlarda boyanma izlendi. Her iki gruptaki hastaların tümör odaklarında sayıca sitoplazmik boyanma daha sıkı.

Diferansiye tiroid karsinomlarında rezidü dokunun iyot tutulumu, ablasyon başarısı ve prognoz açısından daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için, operasyon esnasındaki TSH düzeyleri ile tümöral ve nontümöral dokudaki NIS ekspresyonu ve NIS lokalizasyonunu karşılaştıracak daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: NIS, diferansiye tiroid karsinomu, I-131, ablasyon

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate immunohistochemical staining of sodium iodide symporter and its effect on response to I-131 therapy in differentiated thyroid carcinoma patients.

We evaluated NIS expression, intracellular distribution of NIS, iodine-131 uptake in residual tissues on postablation I-131 whole body scan and the ablation status after 100 mCi I-131 therapy. We also investigated NIS expression and localization in tumoral paraffin-embedded tissues.

In this retrospective study, a total of 35 patients (mean age 44.17 ± 12.9 years, 27 female, 8 male) were studied. 21 of these patients responded to radioiodine therapy and 14 did not. The difference was not statistically significant between NIS expression and iodine-131 uptake in residual tissues on postablation I-131 whole body scan. When we compared the patients who responded to radioiodine therapy and poor responder group, NIS expression and iodine-131 uptake in residual tissues didn't demonstrate statistically significant difference [($p=0.308$) ($p=0.985$) respectively]. 47.6% of the patients in good responder group and 78.6% of poor responder group had intracellular NIS immunostaining. 52.4% of the patients in good responder group and 14.3% of poor responder group had NIS immunostaining at the basolateral membrane. The difference was not statistically significant [($p=0.139$) ($p=0.054$) respectively]. There were 41 tumor foci among 35 patients' specimens. 27 tumor foci were examined in good responder group, 14 tumor foci were examined in poor responder group. 5 patients had more than one tumor focus. NIS positive staining were obtained from 20 foci in good responder group and 9 foci in poor responder group. When we evaluate the total NIS staining area on tumor foci, an area of 60.9% had positive staining in good responder group and 43.8% in poor responder group. In both groups intracellular staining was predominant.

In conclusion, to evaluate iodine-131 uptake in residual tissues, ablation status and prognosis in differentiated thyroid carcinoma patients, comparison should be done between the serum TSH levels at the time of surgery, NIS expression in tumoral and nontumoral tissues and intracellular distribution of NIS in a large number of patients with a long term follow-up.

Key Words: NIS, differentiated thyroid carcinoma, I-131, ablation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Bezi ile İlgili Genel Bilgiler	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi	4
2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	6
2.2 Tiroid Tümörleri ile İlgili Genel Bilgiler	10
2.2.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	10
2.2.2. Tiroid Kanseri Sınıflaması	12
2.3 Diferansiye Tiroid Karsinomları	16
2.3.1. DTK Etiyopatogenez	16
2.4. Papiller Tiroid Karsinomu	16
2.4.1 Sitolojik Özellikler	17
2.4.2. Papiller Karsinom Varyantları	18
2.5. Folliküler Karsinom	19
2.5.1. Sitolojik Özellikler	19
2.5.2. Folliküler Karsinom Varyantları	20
2.6 DTK Prognostik Faktörler	21
2.7. DTK Evreleme	21
2.8 DTK Tanı	23
2.8.1. Tiroid Sintigrafisi	24
2.8.2. Ultrasonografi	24
2.8.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi	26
2.8.4. MRG ve BT	26
2.9. DTK Tedavi	27
2.9.1. Cerrahi Tedavi	27
2.9.2. Radyoaktif İyot Tedavisi	28
2.9.2.1 Radyoaktif iyot tedavisine hazırlık	28
2.9.2.2 Radyoaktif iyot tedavisi kontrendikasyonları	29
2.9.2.3 Radyoaktif iyot tedavisi yan etkileri	30
2.9.2.4 Radyoaktif iyot doz seçimi	31
2.9.3 TSH Supresyon Tedavisi	31
2.10 Sodyum İyot Simporter (NIS)	31
2.11 Zayıf Diferansiye Tiroid Kanseri	32

2.12	Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu	33
2.13	Parafoliküler C Hücre Kökenli Tiroid Kanseri (Medüller Karsinom)	33
2.14	Tiroidin Sekonder Tümörleri (Metastazlar)	34
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	35
3.1	Hasta Grubu	35
3.2	Hasta Hazırlığı	36
3.3	Radyoaktif İyot Tedavisi	38
3.4	I-131 ile Tüm Vücut İyot Tarama Sintigrafisi	39
3.5	İmaj Analizi	40
3.6	Histopatolojik İnceleme	41
3.7	İstatistiksel Analiz	41
4.	BULGULAR	43
4.1	Histopatolojik Değerlendirme Örnekleri	47
4.2	Hasta Örnekleri	50
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇ	61
7.	KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR VE SİMGELER

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AntiTg:	Antitiroglobulin
ark.:	Arkadaşları
ATP:	Adenozin Trifosfat
cm:	Santimetre
GBq:	Giga Bequerel
Gy:	Grey
I-131:	İyot-131
keV:	Kiloelektron volt
LT4:	Levotiroksin
MBq:	Mega Bequerel
mCi:	Miliküri (miliCurie)
mm:	Milimetre
mRNA:	Mesajcı Ribonükleik Asit
mU/L :	Miliünite/Litre
ort:	Ortalama
RAİ:	Radyoaktif iyot
rhTSH:	Rekombinant insan Tiroid Stimüle Edici Hormon
SD:	Standart sapma
SPSS :	Statistical Package for the Social Sciences
T.C.:	Türkiye Cumhuriyeti
Tg:	Tiroglobulin
TSH:	Tiroid stimulan hormon
TTF2:	Tiroid transkripsiyon faktör 2
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
99mTc:	Teknesyum 99m

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Tiroid bezinin anatomisi
- Şekil 2.** Tiroid bezinin histolojisi
- Şekil 3.** Tiroid bezinin fizyolojisi
- Şekil 4.** MIT, DIT, T3 ve T4
- Şekil 5.** Tiroid hormonları regülasyonu, hipotalomo-hipofizer aks
- Şekil 6.** Hipoekojen, mikrokalsifikasyonlar içeren hipervasküler nodül; papiller ca
- Şekil 7.** Hipoekoik, mikrokalsifikasyonlar içeren, düzensiz sınırlı nodül; papiller ca
- Şekil 8.** Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
- Şekil 9.** Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi radyoaktif iyot tedavi odaları
- Şekil 10.** E-cam, Siemens, USA marka gama kamera
- Şekil 11.** Nontümöral tiroid dokusunda çok yoğun membranöz boyanma paterni
- Şekil 12.** Nontümöral tiroid dokusunda sitoplazmik boyanma
- Şekil 13.** Nontümöral tiroid dokusunda hafif derecede fokal membranöz boyanma
- Şekil 14.** Tümör dokusunda yer yer yoğun yer yer daha hafif membranöz boyanma paterni
- Şekil 15.** Tümörde sitoplazmik boyanma paterni
- Şekil 16.** Tümör dokusunda hem membranöz hem de sitoplazmik boyanma
- Şekil 17.** Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 18.** Aynı hastanın 5 mci (185 MBq) I-131 ile yapılan tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 19.** Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 20.** Aynı hastanın 5 mci (185 MBq) I-131 ile yapılan tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 21.** Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 22.** Ablate olmayan aynı hastanın tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 23.** Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi
- Şekil 24.** Aynı hastanın tüm vücut iyot tarama sintigrafisi

TABLÖLAR

Tablo 1. WHO Tiroid Tümörü Sınıflandırması

Tablo 2. Tiroid kanseri tipleri, sıklık ve 10 yıllık yaşam beklentisi

Tablo 3. Tiroid kanserlerinin histolojik sınıflandırması

Tablo 4. Radyoaktif iyot konsantre etme özelliklerine göre tiroid kanserlerinin sınıflandırılması

Tablo 5. TNM sınıflaması

Tablo 6. TNM tanımlamalarına göre evreler (Diferansiye tiroid kanserleri için)

Tablo 7. Radyoaktif iyot tedavisinin kontrendikasyonları

Tablo 8. Radyoaktif iyot tedavisi yan etkileri

Tablo 9. İyot kısıtlı diyet

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri

Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları

Tablo 12. Her iki hasta grubunda sitoplazmik NIS ekspresyonu

Tablo 13. Her iki hasta grubunda membranöz NIS ekspresyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanserleri ülkemizde ve dünyada sık görülen kanser türlerinden biridir. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2004-2006 yılları Türkiye Kanser İnsidansı verilerine göre kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen üçüncü kanser türüdür ve son yıllarda insidansı giderek artmaktadır. Tiroid karsinomları endokrin sistemin en yaygın malignitesidir (1).

Tiroid kanserleri kadın kanserlerinin %1.6'sı, erkek kanserlerinin ise %0.6'sını oluşturur, kanser ölümlerinin %0.5'inden sorumludur. Kadınlarda daha sık görülür. Genç popülasyonda kadın/erkek oranı 4:1 iken, yaş arttıkça bu oran 1.5:1 olarak değişir. Özellikle 25-35 yaş arası genç kadınlarda sık görülür (2).

Tiroid kanserleri folliküler ve parafolliküler hücrelerden köken alanlar olarak iki gruba ayrılır. Folliküler hücreden köken alan kanserler de iyi diferansiye, zayıf diferansiye ve andiferansiye olmak üzere üçe ayrılırlar. Tiroid kanserleri içinde en sık görülen papiller tiroid kanseridir (%79) ve bunu sırasıyla folliküler (%13), medüller (%4) ve anaplastik (%2) tiroid kanserleri takip etmektedir (3). İyi diferansiye tiroid kanserleri papiller ve folliküler tiroid kanseridir.

Tiroid kanseri genel olarak iyi prognozlu ve tedavi edilebilirdir fakat yıllar içinde nüksler ve metastazlar da gelişebilmektedir. Tiroid kanserinin öncelikli tedavisi total tiroidektomidir. Cerrahi sonrası rezidüel tiroid dokusunun yok edilmesi amacı ile yapılan radyoaktif iyot tedavisine ablasyon adı verilir.

Radyoaktif iyot, fiziksel yarı ömrü 8.1 gün, biyolojik yarı ömrü normal tiroid kompartmanlarında 80 gün, ekstratiroidal dokularda 12 gün, efektif yarı ömrü tiroid hücrelerinde 7.3 gün, ekstratiroidal dokularda 8 saat olan bir radyonükliddir. I-131 beta partikülü ve gama radyasyonu yayar. Beta partikülünün ortalama enerjisi 192 keV, maksimum enerjisi 610 keV olup, doku içinde ortalama 0.8 mm (max: 2 mm) yol alır. Bu uzaklık follikül hücrelerinin tahrip edilmesi için yeterli iken, komşu dokuların da daha az etkilenmesini sağlar. Beta partikülleri hücrelerde deoksiribonükleik asit (DNA) yapısını bozar, hücrede tahribat ve hücre ölümüne sebep olur. Gama enerjisi 364 keV olup, sintigrafik görüntüleme yapılmasına imkan tanır (4-5).

İyi diferansiye tiroid kanserleri genel olarak I-131'i iyi konsantre ederler. Diferansiye tiroid kanserinin tedavisi total tiroidektomi ve takiben rezidü doku ablasyonu

amacıyla verilen I-131 ile radyoaktif iyot tedavisidir. Diferansiye tiroid kanserlerinde ablasyon başarısı nüks ve/veya metastatik hastalığın varlığı, boyun ultrasonografisi, TSH stimülasyonunda bakılan serum tiroglobulin seviyesi ve düşük doz I-131 ile yapılan tüm vücut iyot taraması ile takip edilir. İyotun aktif transport ile tiroid bezine alınması tiroid hormon sentezi için ilk ve en önemli basamaktır. Sodyum iyot simporter (NIS), tiroid folliküler hücrelerin bazolateral membranında bulunan bir plazma membran proteinidir ve aktif transport ile iyotun hücre içine alınmasını sağlar (6). Rezidü doku ablasyonu amacıyla verilen radyoaktif iyotun hücre içine alınmasında da NIS önemli bir role sahiptir. Tiroid kanserlerinde normal tiroid dokusuna oranla NIS ekspresyonunda azalma saptanmakla beraber tiroid kanserlerinin kendi aralarında da NIS ekspresyonunda farklılıklar bulunmaktadır (7-9).

Tiroid kanserinde cerrahi sonrası rezidü dokuda tam ablasyon sağlamak, prognoz açısından önemli olduğu kadar, hastaların takibinde de oldukça kolaylık sağlar. Diferansiye tiroid kanserinde NIS proteini varlığı ve düzeyi ile ablasyon başarısını öngörmenin, tedavi planlamasında ve hastanın takibinde belirleyici olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı diferansiye tiroid kanserlerinde NIS proteini varlığı ve düzeyi ile rezidü doku ablasyon etkinliği arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Bu çalışmada Kasım 2003-Aralık 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nükleer Tıp Bölümü'nde tiroid kanseri nedeniyle I-131 ile radyoaktif iyot tedavisi almış olan 1163 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmamıza diferansiye tiroid kanseri tanısı alan ve hastanemizde cerrahi materyallerin parafin blokları bulunan hastalar seçilmiştir. 100 mCi I-131 ile radyoaktif iyot uygulaması sonrası ablate olan ve olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara ait uygun bloklardan hazırlanan kesitlerde immunohistokimyasal olarak sodyum iyot simporter ekspresyonu araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ile İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. Tiroid Bezinin Embriyolojisi

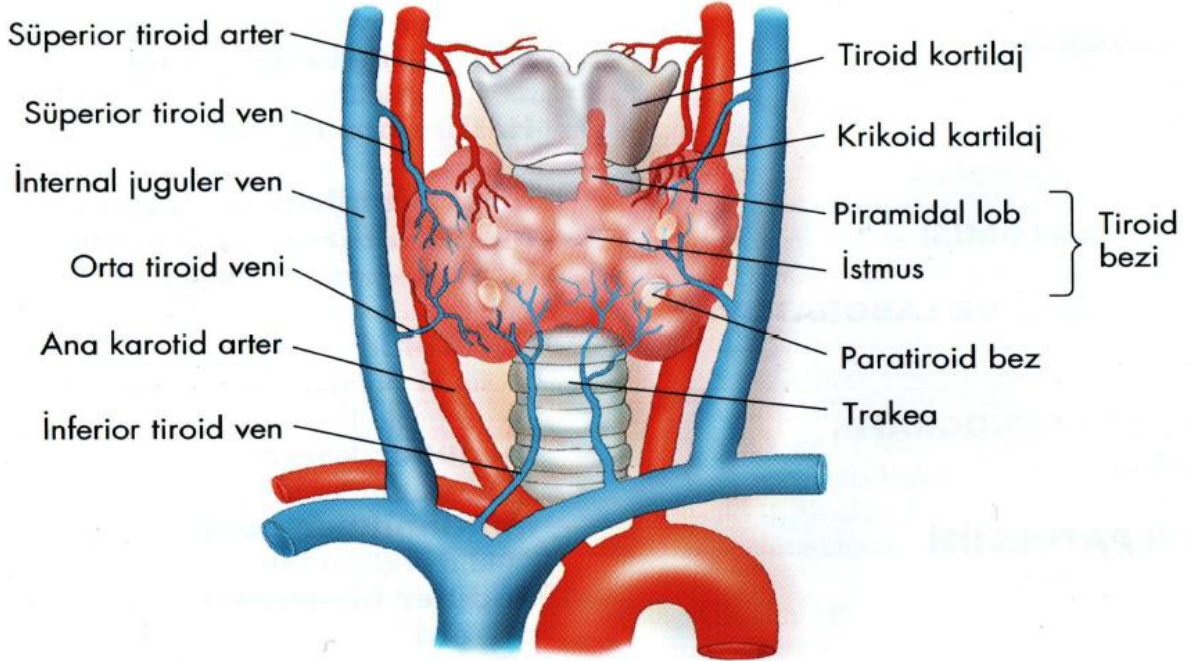
Tiroid bezi gestasyonun yaklaşık 3. haftasında primitif barsak (foregut) sisteminin bir uzantısı olarak ortaya çıkar. Embriyoda ilk gelişen endokrin bezdir. Foramen cecum komşuluğunda dil kökünden köken alır. Primitif farinksin tabanındaki endodermal kalınlaşmadan gelişmeye başlar. Gittikçe uzanan dar bir kanal halinde kaudal tarafa doğru büyür ve embriyonal dönemin beşinci haftasında yan taraflara doğru genişleyerek trakeanın önünde birbirine istmusla bağlanmış iki lateral kanat şeklini alır. Bir süre tiroid glandı tiroglossal kanal ve dil kökü ile irtibat halinde olup, sonrasında tiroglossal kanal kaybolur. Bu kanalın kapanma bozukluğunda tiroglossal kanal kistleri görülür (10).

2.1.2. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroid bezi toraks girişi seviyesinde C5-T1 vertebralar arasında, boynun ön kesiminde yer alan kelebek şeklinde bir endokrin bezdir. Çoğunlukla iki lob ve bunları ön taraftan birleştiren istmustan oluşur. Populasyonun %50'sinde tiroglossal kanal artığı olan piramidal lob bulunur. Piramidal lob üst ucu tiroid bezi ile hyoid kemik arasında bir lokalizasyonda bulunabilir. Tiroid bezinin fibröz bir kapsülü vardır. Erişkinlerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gram arasındadır. Her bir lobun boyu yaklaşık 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm'dir. Kadınlarda biraz daha büyük olabilir. Gebelik ve menstrüasyon esnasında hormonal nedenlerle bir miktar büyüme gösterebilir (11).

Tiroid bezi çok iyi kanlanan bir organdır. Kanlanması eksternal karotid arterin dalı olan süperior tiroid arter ve subklavyen arterden köken alan tiroservikal kökün dalı olan inferior tiroid arter tarafından sağlanır. Ayrıca aortadan veya tiroservikal kökten direk ayrılan innominat arter (a. tiroidea ima) de %10 oranında bulunabilir. Süperior tiroid arter ile süperior laringeal sinir, inferior tiroid arter ile de rekürren laringeal sinir (inferior laringeal sinir) yakın komşuluk içerisinde. Süperior ve inferior laringeal sinirler n. Vagus'un dalıdır. Tiroid bezinin venöz drenajı üç ven tarafından sağlanır: süperior, orta ve inferior tiroid venler. Süperior ve orta tiroid venler internal juguler vene, inferior tiroid

ven brakiosefalik vene drene olur. Tiroid bezinin lenfatikleri interlobuler bağ dokusunda, sıklıkla arterlerin etrafında uzanırlar. Bez kapsülündeki lenfatik ağ, bu lenfatikler ile bağlantı içerisinde. İsthmus'un hemen üzerinde, trakea'nın önünde malign hastalıklar ve tiroiditlerde büyüyen Delphian lenf nodu bulunur (12) (Şekil 1).

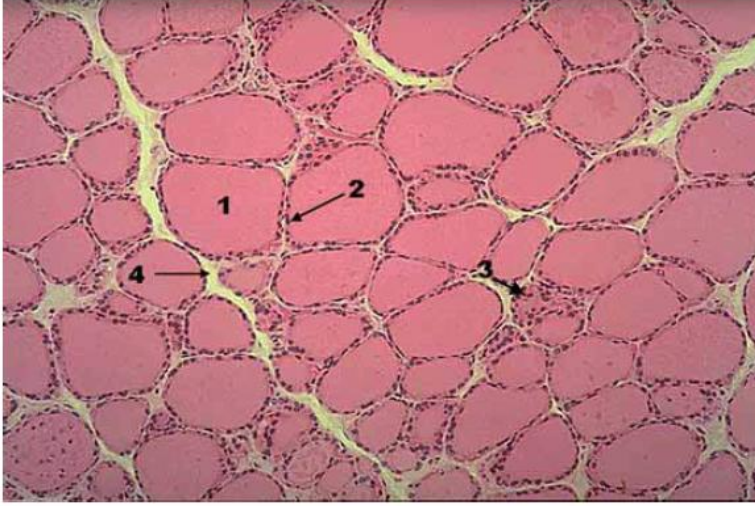


Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

2.1.3. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid dokusunun çevresinde, bez içine septal uzantılar göndererek lobülasyonlara neden olan fibröz bir kapsül vardır. Tiroid bezi histolojik olarak içleri küboidal epitelle kaplanmış folliküllerden oluşur. Bu folliküller tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarını salgılar. Gestasyonun ikinci haftasında belirmeye başlayan folliküllerin sayısı 4. aya kadar artar. Tiroid bezi follikülleri; folliküler hücreler tarafından oluşturulur ve folliküllerin lümeninde glikoprotein yapıda kolloid bulunur. Kolloid oluşumu ve radyoaktif iyotun tutulması 11. haftadan sonra başlar. Ayrıca tiroid bezi içerisinde oksifilik hücreler (Hurthle hücresi, Askanazy hücresi) ve folliküller arasında seyreden parafolliküler C hücreleri yer alır. Parafolliküler C hücreleri, tiroid glandı interfolliküler interstisyum ya da

folliküler bazal laminada bulunup kalsiyum metabolizmasında etkili olan kalsitonin sentezlerler. Kalsitonin iskelet sistemi tarafından kalsiyumun emilimini kolaylaştırır ve kemiğin osteoklastlar tarafından geri emilimini önler (13) (Şekil 2).



Şekil 2. Tiroid bezinin histolojisi (1:Kolloid, 2:Folliküler hücreler, 3:Parafolliküler C hücreleri, 4:Bağ dokusu)

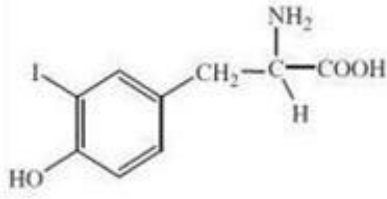
Tiroidin yapısal birimi olan follikül yuvarlak/oval şekilli bir yapıdır. Her bir follikül apikal yüzeyleri kolloid ile temas eden tek sıralı follikül hücreleri ile döşelidir. Eozinofilik sitoplazma ve yuvarlak-oval nükleusa sahip follikül hücrelerinin nükleusları bazalde yerleşimli olup ince granüler kromatinli ve belirgin olmayan nükleollüdür. Granüler endoplazmik retikulum ve mitokondri, sitoplazmada kolaylıkla izlenen elemanlardır. Tiroid lobülleri 20-40 follikülden meydana gelir. Lobüller ince bir fibröz bağ doku ile sarılır ve her biri küçük arterial dal ile kanlanır. Lobülleri ayıran fibröz doku, tiroid kapsülü ile devamlılık gösterir. Folliküllerin ortasında yer alan kolloidin içinde tiroglobulin bulunur. Tiroglobulin iyodinize bir glikoprotein olup triiodotironin (T3) ve tiroksinin (T4) öncülüdür. Kolloid eozinofilik görünümündedir ve PAS ve tiroglobulin boyaları ile boyanıp gösterilebilir. Kolloid içinde değişken boyutlarda yuvarlak-oval şeffaf boşluklar sık olarak gözlenir ve bazen içlerinde kalsiyum okzalat kristalleri de yer alır. Folliküler hücreler tiroglobulin ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratinler ile sitoplazmik boyanma gösterir (14-15).

2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

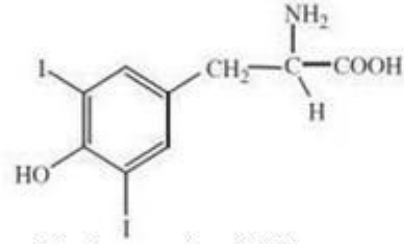
Tiroid bezi endoderm kökenli follikül hücrelerinden oluşur ve tiroid hormon sentezinden sorumludur. Tiroid bezi tiroid hormonlarının biyolojik olarak iki aktif formu olan tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretir. Tiroid fonksiyonunun ana düzenleyicisi olan tirotropin (tiroid stimülan hormon, TSH), hipofiz bezinde sentezlenip salınır ve hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormon (TRH)'un kontrolü altındadır. Serum tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) konsantrasyonu, T4 ve T3'ün salınımı ile TSH ve TRH sekresyonunda oluşan negatif feed back ve tiroid hormonlarını yıkan enzim olan triiyodotironin deiodinaz enzimi aktivitesi ile kontrol altında tutulur (16).

Tiroid hormonları bazal metabolizmayı düzenler, protein ve karbonhidrat metabolizmasını ve bazı enzimlerin aktivitesini regüle eder. T4 depo ve transport, T3 ise metabolik aktif formudur. Plazmadaki ve tiroid bezi içindeki tiroid hormonlarının yaklaşık %80'i T4'dür. T4 iskelet kasları, karaciğer, beyin ve diğer dokularda hızlıca T3'e (T4'ün T3'e deiyodinasyonu) ve çok az bir oranda da bir ön hormon olan çok küçük yapıdaki öncül T4'e dönüşür. T3'ün dokulardaki konsantrasyonu, tiroid hormonlarının biyolojik etkisini belirler. Tiroid hormon replasman tedavisinde etken madde T4'dür çünkü T3, T4'den gelişir. T3'ün yarı ömrü 12 saat, T4'ün yarı ömrü ise 7 gündür (17). İyot normal tiroid fonksiyonu için çok gereklidir. Tiroid hormonlarının sentezlenmesi eksojen iyot alımına bağlıdır. İyot eksikliğinin gelişmemesi için günlük en az 50 µg iyot alınması gerekmekle birlikte, önerilen miktar günlük 150 µg'dır. Alınan iyot hızlıca absorbe edilir ve ekstraselüler iyot havuzuna aktarılır, buradan da tiroid bezine transport edilir veya böbrekler yoluyla atılır. Bazı ilaçların (amiodaron veya kontrast ajanlar) etkisi ile ekstraselüler iyot havuzu genişleyebilir ve alınan iyotun büyük bir kısmı bu havuza gider ve tiroid bezi tarafından tutulan iyot miktarı azalır (17).

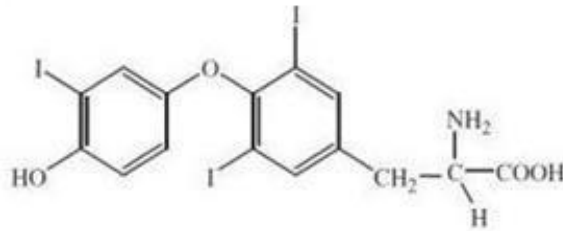
İyot tiroid follikül hücrelerine elektrokimyasal bir gradiente karşı aktif transport yoluyla alınır. İyotun hücre içine alımı, TSH stimülasyonuna cevap olarak, follikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan bir transmembran proteini olan sodyum iyot simporter (NIS) aracılığı ile olur (yakalama) (17) (Şekil 3).



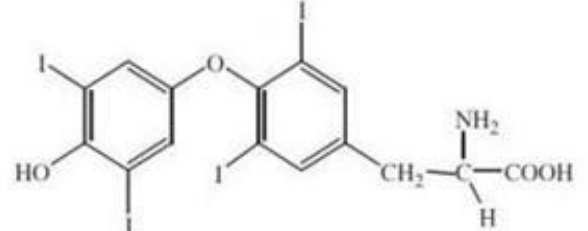
Monoiodotyrosine (MIT)



Diiodotyrosine (DIT)



3,5,3'-Triiodothyronine (T3)



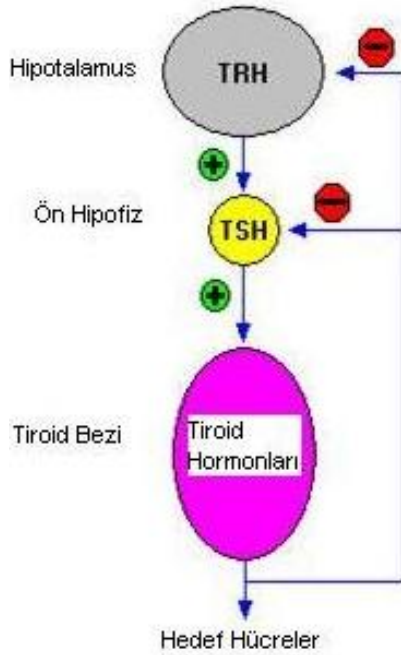
3,5,3',5'-Tetraiodothyronine (L-thyroxine) (T4)

Şekil 4. MIT, DIT, T3 ve T4

Oluşan MIT ve DIT, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)'leri oluşturmak için peroksidaz aracılığıyla birleşir. İki DIT birleştiğinde T4, bir MIT ile bir DIT birleştiğinde T3 meydana gelir (Şekil 4). İyodid ile birleşmiş trioglobulin hızlıca intraluminal kolloid depolarına gider ve buranın ana komponenti olur. İhtiyaç halinde tiroid hormonları (T3 ve T4) plazmaya Tg'nin hidrolizi sonucu salınır ve tamamına yakını taşıyıcı proteinlere bağlanır. Hipofizden salgılanan TSH, iyotun yakalanması, organifikasyonu ve tiroid hormonlarının salınımını kontrol eder. TSH salınımına cevap olarak küçük bir miktar kolloidin çevresinin epitel hücreleri tarafından sarılması ve oluşan proteoliz sonucu Tg'nin hidrolizlenip tiroid hormonlarının kana karışması esnasında çok küçük oranda Tg de kana geçebilir. Diferansiye tiroid kanserlerinde tümör göstergesi olarak kullanılan Tg'nin total tiroidektomi ve I-131 ablasyonu sonrasında yüksek oranda saptanması rekürrens göstergesidir.

Normal şartlarda tiroid bezi T3 ve T4'ü normal fizyolojik seviyede 2 hafta tutacak kadar tiroid hormonu depolayabilir. Tiroid hormonu sentez ve sekresyonu feed back mekanizma ile sağlanır. TRH, TSH sekresyonunu artırır, TSH sekresyonunun artması da

tiroid bezinde T3 ve T4 sentezini ve sekresyonunu stimüle eder. Hem T3 hem de T4, TRH salınımını ve TSH sekresyonunu inhibe eder (17) (Şekil 5).



Şekil 5. Tiroid hormonları regülasyonu, hipotalomo-hipofizer aks

Kana salınımlarının ardından T3'ün %99.5'i, T4'ün %99.95'i, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtretin (TTR, tiroksin bağlayıcı prealbumin), albumin ve lipoproteinler gibi bazı serum proteinlerine bağlanır. Tiroid hormonlarına bağlanma eğilimi en yüksek olan, hormonların 2/3'ünü bağlayan protein TBG'dir. Bu proteinlere bağlı bulunan tiroid hormonları, dolaşımdaki serbest (biyolojik olarak aktif) olan tiroid hormonları ile bir denge halindedir. T4 ve T3'ün yarı ömürleri proteinlere bağlanma afinitelerine göre belirlenir. T3 proteinlere zayıf bağlanır. T3'ün 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10'u albumine bağlanır. %0.02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif bölümü oluştururlar. T3'ün yarı ömrü 12 saattir. T4 proteinlere kuvvetli bağlanır, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün %80'i T4 monodeiyodinaz enzimi ile karaciğer ve diğer dokularda T3'e dönüşür. Geri kalan kısmı da sülfat ve glukuronid ile karaciğerde konjuge edilip, safra yolları ile barsaklara atılır (17,20). Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transport ile alınır. T3'ün hedef hücre içine girmesinden sonra T3, hücredeki tiroid reseptörü (nükleer reseptördür) ile hücre çekirdeğine gider. Tiroid hormon ve tiroid reseptörü etkileşimi ile reseptörde meydana gelen değişiklik sonucu

transkripsiyon ve protein sentezi başlar (21).

2.2. Tiroid Tümörleri ile İlgili Genel Bilgiler

Patolojik anatominin gelişmediği çağlarda tüm tiroid kanserleri ‘sarkomatöz dejenerasyon’ olarak isimlendirilmiştir. İlk olarak 1862 yılında Paris’te Gosselin tiroid kanser hücrelerini ortaya koymuştur. 1932 yılında soliter nodül ile tiroid kanseri arasındaki ilişki anlaşılmıştır (22).

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin sistem kanserleridir. Endokrin sistem kanserlerinin yaklaşık %90’ını oluşturur. Kadınlarda daha sık görülmektedir (1,23). Tiroid karsinomu insidansında son 25 yılda %50 artış olmuştur (24). Amerikan Kanser Derneği’nin bilgilerine göre Amerika’da her yıl 17.000 yeni olguya rastlanmakta olup, yaklaşık olarak her yıl 1300 ölüm görülmekte ve tedavi edilen vakalarda sağkalım oranı oldukça yüksektir (25). Otopsi serilerinde başka nedenlerle ölen insanların %7.7 ‘sinde tiroid karsinomu, %5.6’sında okült tiroid papiller karsinomu saptanmıştır (26).

2.2.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar tiroid kanseri etiyojisinde rol oynayan temel risk faktörlerini şu şekilde göstermiştir (27-28) :

- Radyasyon
- Genetik faktörler, aile öyküsü, ırk, cinsiyet
- Daha önce var olan tiroid hastalıkları (nodüler guatr, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, fokal veya difüz tiroiditler)
- Hormonal ve reproduktif faktörler
- Vücut ağırlığı (obezite)
- Diyetdeki iyot eksikliği
- Guatrojen ilaçlar
- Gardner sendromu, Cowden hastalığı
- Coğrafi bölge
- Diğer çevresel faktörler

Tiroid kanserlerinin büyük kısmında herhangi bir etyolojik faktör saptanmayabilir. Etyolojide açıkça gösterilmiş tek neden çocukluk çağında boyuna radyasyon maruziyetidir. Çocuklarda tiroid bezi radyasyona çok duyarlıdır. Tiroid karsinomu ve radyasyon arasındaki ilişki ilk olarak Duff ve Fitzgerald tarafından 1956'da tanımlanmıştır (24). Radyasyon, tiroid kanseri patogeneğinde ilk sırada yer almaktadır. En sık maruz kalma şekli terapötik ışınlanma ve çevre felaketleridir. Radyasyonun DNA zincirinde kırılmalara neden olması sonucu malignite gelişme potansiyeli artar. En bilinen örnek Çernobil olayından sonra radyasyona maruz kalan çocuklarda görülen tiroid kanser oranlarındaki artıştır (29). Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon özellikle papiller daha az sıklıkla da folliküler tipte diferansiye tiroid kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Bu durum özellikle çocuklarda daha belirgindir. Radyasyona maruziyetten 5 yıl sonra başlamak üzere, her yıl tiroid bezinde yeni nodül gelişme riski %2 artar ve 30 yıl sonra en yüksek insidansa ulaşır. Çocukluk çağında baş ve boyun bölgesine radyasyon anamnezi olması, tiroid nodülünde malignite kuşkusunu artırır. Ancak radyasyona maruz kalan kişilerin sadece %30'unda palpabl tiroid nodülü gelişir ve bunların da yalnızca 1/3'ü maligndir. Bu kişilerde nodülün kanser olma olasılığı %35-40'tır. Genel popülasyonda ise bu oran % 5'tir (30).

Radyasyona maruz kalmış tiroid bezi karsinogenezi için uygun modeldir. Deneysel çalışmalarda ışınlanan farede TSH stimülasyonunun tümör riskini arttırdığı, hipofizektomi ile riskin azaldığı gösterilmiştir (31). Tiroid bezi fonksiyonlarının yetersiz kaldığı durumlarda, sürekli ve şiddetli TSH uyarısı sonucunda tiroid bezinde düzensiz büyüme ortaya çıkar.

İyot ile tiroid kanser histolojisi arasında da ilişki bulunmuştur. İyot eksikliği, tiroid bezinin hormon üretme yeteneğinde yetersizlik, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini arttırmaktadır. İyot alımı yeterli olan bölgelerde papiller tiroid karsinomu (PTK) daha sık görülmektedir. İyot eksikliği olan bölgelerde (endemik guatr bölgelerinde) ise dominant olarak folliküler tiroid kanseri ve anaplastik tiroid kanseri görülmektedir. Bu bölgelerde iyot profilaksisi uygulanınca oran yine tersine dönmektedir (32-33).

İyot insan vücudu için eser bir elementtir. Önerilen günlük iyot miktarı 1 yaşın altındaki bebeklerde 40 µg/gün, 1-10 yaş arası çocuklarda 60-100 µg/gün, adolesan ve erişkinler için 50-150 µg/gün, gebeler ve laktasyon dönemindekiler için 150 µg/gün civarındadır (34).

Tiroid kanserinin çeşitli benign tiroid hastalıklarına eşlik ettiği bildirilmiştir. Fokal veya diffüz tiroiditler, özellikle de Hashimoto tiroiditi ile tiroid kanserinin ilişkisi konusunda yapılmış ancak farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur (35-36). Onkogenler de tiroid kanseri oluşumunda rol oynar. Papiller karsinomlarda PTC onkogeni ve bazı medüller karsinomlarda RET protoonkogeni gibi bazı protoonkogenlerin aktivasyonu tiroid karsinomu gelişiminde rol oynayabilir (37). Diğer nokta mutasyonlarına örnek olarak RET, RAS, BRAF, p53 supresor gen verilebilir, kromozomal mutasyon veya yeniden gen düzenlenmesi (Ret/PTC, TRK, PAX8/PPAR δ) görülebilir (29).

Tanı, çoğunlukla asemptomatik hastalarda tiroid nodulünün ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitopatolojik incelenmesi sonucu konulur. Ancak tiroid nodüllerinin çoğu benignidir. Tiroid kanser insidansı tüm tiroid nodüllerinin sadece %3-5'inde bulunmaktadır (38).

2.2.2. Tiroid Kanseri Sınıflaması

Tiroid bezinin tümörleri, tirodin folliküler hücrelerinden (folliküler ve papiller karsinom) ve kalsitonin üreten parafolliküler C hücrelerinden kaynaklanırlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) düzenlediği tiroid tümör sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir (39).

Tablo 1. WHO Tiroid Tümörü Sınıflandırması (2004)

Tiroid kanseri	Tiroid Adenomu ve İlgili Tümörler	Diğer Tiroid Tümörleri
Papiller karsinom	Foliküler adenom	Teratom
Foliküler karsinom	Hyalinizan trabeküler tümör	Primer lenfoma ve plazmositom
Az diferansiye karsinom		Ektopik timoma
İndiferansiye (anaplastik) karsinom		Anjiosarkom
Skumöz hücreli karsinom		Düz kas tümörü
Mukoepidermoid karsinom		Periferik sinir kılıfı tümörü
Sklerozan epidermoid karsinom ile eozinofili		Paraganglioma
Müsinöz karsinom		Soliter fibröz tümör
Medüller karsinom		Foliküler dendritik hücreli tümör
Medüller-foliküler mikst karsinom		Langerhans hücreli histiyositoz
İğsi hücreli tümör ile timus benzeri diferansiyasyon		Sekonder tümörler (metastaz)
Timus benzeri diferansiyasyon gösteren karsinom		

Tiroid kanseri tipleri, sıklıkları ve 10 yıllık yaşam beklentileri Tablo 2’de gösterilmiştir (3,40). Tiroid kanserlerinin histolojik sınıflandırması Tablo 3’de, radyoiyot konsantrasyon özelliklerine göre sınıflandırılması Tablo 4’de gösterilmiştir (41).

Tablo 2. Tiroid kanseri tipleri, sıklık ve 10 yıllık yaşam beklentisi

	Tüm tiroid tümörleri arasındaki sıklık (%)	10 yıllık yaşam beklentisi (%)
Papiller karsinom	79	93
Foliküler karsinom	13	85
Hurthle hücreli karsinom	2	76
Medüller Karsinom	4	75
Anaplastik Karsinom	2	14

Tablo 3. Tiroid kanserlerinin histolojik sınıflandırması

I.	Foliküler epitel hücre kökenli tiroid kanserleri
A.	Diferansiye tiroid kanserleri
1.	Papiller karsinom
a.	Papiller mikrokarsinom
b.	Klasik tip
c.	Enkapsüle varyant
d.	Foliküler varyant
e.	Difüz sklerozan varyant
f.	Tall cell varyant
g.	Kolumnar hücreli varyant
h.	Oksifilik (hurthle hücreli) varyant
2.	Foliküler karsinom
a.	Minimal invaziv tip
b.	Yaygın invaziv tip
c.	Hurthle hücreli varyant
B.	Zayıf diferansiye tiroid kanserleri (insular karsinom)
C.	Andiferansiye (anaplastik) tiroid karsinomu
II.	Parafoliküler C hücre kökenli tiroid kanseri (medüller karsinom)
III.	Tiroidin sekonder tümörleri (metastazlar)

Tablo 4. Radyoiyot konsantre etme özelliklerine göre tiroid kanserlerinin sınıflandırılması

I. Radyoiyotu konsantre edenler

Diferansiye tiroid karsinomları (Hurthle hücreli, tall cell ve kolumnar hücreli varyant hariç)

1. Papiller karsinom klasik tip
2. Papiller mikrokarsinom
3. Papiller karsinom enkapsüle varyant
4. Papiller karsinom folliküler varyant
5. Papiller karsinom difüz sklerozan varyant
6. Folliküler karsinom (Hurthle hücreli varyant hariç)

II. Radyoiyotu sıklıkla konsantre etmeyenler

- a. Papiller karsinom tall cell varyant
- b. Papiller karsinom kolumnar hücreli varyant
- c. Hurthle hücreli varyant
- d. Zayıf diferansiye tiroid kanserleri (insular karsinom)

III. Radyoiyotu hiç konsantre etmeyenler

- A. Anaplastik karsinom
 - B. Medüller karsinom
-

2.3. Diferansiye Tiroid Karsinomları (DTK)

Tiroid karsinomunun patolojik özellikleri hastanın kliniği ve prognozunda önemli bir rol oynar. Tiroid bezinde bulunan folliküler hücrelerden DTK'lar gelişirken, parafolliküler hücrelerden medüller karsinom gelişir. DTK terimi folliküler hücrelerden kaynaklanan tüm karsinomları tanımlamaktadır. Papiller ve folliküler tiroid karsinomları diferansiye tiroid karsinomlarıdır. DTK'ları son yıllarda giderek artan bir sıklıkta görülmektedir. Bu artışın kesin nedeni bilinmemekle birlikte çevresel radyasyon maruziyeti ve tanı metodlarındaki gelişmeler sebep olarak gösterilebilir.

2.3.1. DTK Etyopatogenezi

Ailesinde diferansiye tiroid karsinomu olanlar bu hastalık için topluma oranla 10 kat daha fazla riske sahiptirler. Tiroid karsinomunun bazı genetik geçişli ailesel hastalıklarla birlikte görüldüğü bilinmektedir. Bunlar hamartom, multinodüler guatr, tiroid, meme, kolon ve akciğer kanserlerinin bir arada görülmesi ile karakterize Cowden Hastalığı, Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner Sendromu, Papiller Renal Neoplazi ve Familial Nonmedüller Tiroid karsinomudur (23).

2.4. Papiller Tiroid Karsinomu (PTK)

PTK insidansı son yıllarda dünya genelinde artış göstermektedir. En sık görülen tiroid kanser tipi (%70-80) olan PTK genelde 30-40 yaşlarında görülür ve kadın-erkek görülme oranı 3'e 1'dir. İyot açısından zengin bölgelerde daha sıktır. PTK radyasyon ile ilişkisi en iyi bilinen tiroid kanseridir. Daha önce iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde gelişen tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğunu oluştururlar (30). Çocuklarda radyasyona maruziyet sonrası görülen başlıca kanser tipidir. Çocukluk çağında sık gözlenmemekle birlikte bu yaş grubunda en sık saptanan tiroid kanseridir (2).

PTK %20-%47 oranında multifokal olarak karşımıza çıkabilir ve multifokal olanların yaklaşık %40'ında lenf nodu metastazı bulunur (42).

Servikal lenf noduna yayılma eğiliminde olmasına rağmen, PTK, tiroid kanserleri içerisinde en iyi prognoza sahip olandır. Mortalitesi % 10'dan düşüktür (38). Papiller karsinomlar oldukça yavaş seyirli olup, uygun tedavi ile 10 yıllık sağ kalım %93'dür.

Uzak organ metastazları sık değildir (%5-10). Görüldüğünde ise en sık akciğerlerde, daha ender olarak ise kemikler, karaciğer ve beyinde saptanır (29).

2.4.1. Sitolojik Özellikler

Makroskopik olarak infiltratif, düzensiz sınırlı ve sert kıvamlıdır. Beyaz-kahverengi renkli olup kesit yüzeyi psammom cisimcikleri ve kalsifikasyon nedeniyle kumlu görünümde olabilir. PTK'da tümör kistik veya solid; enkapsule veya tiroid içine, tiroid kapsülüne veya çevre dokulara yayılmış olabilir. Makroskopik kalsifikasyon, fibrozis ve nekroz görülebilir. Papiller tiroid kanseri genellikle kapsülsüz, sınırları belirsiz ve invaziv bir tümördür. Yaklaşık % 10'u kapsüllü olabilir (43). PTK' da tipik olan yapısal ve sitolojik özellikler vardır. Tümör hücreleri papillalar, keskin sınırlı solid adalar ve tabakalar meydana getirir. Neoplazik papillalar, hiperplazilerdekinden farklı olarak fibrovasküler kor içerirler (37). PTK'da tanı esas olarak nükleus özellikler ile konulur. Vasküler/kapsüler invazyonun gösterilmesi şart değildir. Hücrelerin nükleusları hücreye optik olarak berrak görüntü veren çok ince dağılmış kromatin içerirler. Bu görüntü "buzlu cam" veya "Orfan Annie" görünümüdür (37). Hücrenin nükleusu geniş, oval ve buzlu cam görünümünde, membranı belirgindir. Nükleolusu küçük, belirgin ve periferik yerleşimlidir. Nükleus membranında irregülerite, nükleer yarıklanma, intranükleer inklüzyonlar ve soluk kromatin paterni PTK'nın tipik nükleer özellikleridir. İtranükleer inklüzyonlar PTK için karakteristiktir. Psammom cisimcikleri, olguların %50'sinde görülürler ve konsantrik olarak kalsifiye olmuş yapılardır (44). Nükleusta gözlenen diğer özellikler ovalleşme, irileşme, elongasyon, üst üste binme ve nükleer yığılma varlığıdır. Sitoplazmada dens skuamoid görünüm olabilir. Sitoplazmik mikrovakuoller bazen izlenebilir. Tümör hücreleri küboidal veya alçak kolumnar şekilli ve soluk eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazmanın nükleus içine doğru ilerleyerek paket şeklinde görüntü vermesi nükleer psödoinklüzyonlara neden olur (45). Skuamöz metaplaziye sıklıkla rastlanır. Tanı için yardımcı diğer özellikler uzamış, dens kolloid, multinükleer dev hücreler ve psammomatöz kalsifikasyonlardır (39,46-47).

Papiller karsinomların çoğunluğunu klasik tip, geri kalanlarını da varyantları oluşturmaktadır.

2.4.2. Papiller Karsinom Varyantları

Papiller mikrokarsinom: PTK tümör boyutu 1 cm ve altında olduğu zaman papiller mikrokarsinom (PMK) olarak adlandırılmaktadır (38). Çoğu mikrokanserler okült olup, başka bir benign tiroid hastalığı nedeniyle yapılan operasyon sırasında rastlantısal olarak saptanmaktadır. PMK genellikle iyi prognoza sahiptir. Otopsi serilerinde PMK insidansı %1-36 olarak bildirilmiştir (48). PMK’larda prognoz çok iyi olsa da nadiren rekürrens, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz görülebilir. Bu nedenle bu grupta da tiroidektomiye takiben I-131 ile ablasyon önerilebilmektedir (49).

Enkapsüle varyant: Tüm papiller karsinomların yaklaşık %10’unu oluşturur. Çevre tiroid parankiminden iyi sınırlı fibröz bir kapsülle ayrılmış olup vasküler ya da lenf nodu invazyonu nadir görülen tümörlerdir. Klasik papiller karsinomun tipik nükleus ve yapısal değişikliklerini içerir. Hastalar daha genç yaşta ve prognoz daha iyidir (41).

Foliküler varyant: Histopatolojik olarak foliküler karsinoma benzer fakat papiller karsinomun nükleus özelliklerine sahiptirler. Mikrofolliküller içeren tabakalar izlenir. Olguların çoğu infiltratiftir. Bu varyanta klasik papiller karsinomadan farklı olarak nükleer değişiklikler daha az belirgindir. Nükleer irileşme ve kromatinde solukluk tipik olarak izlenir. Ancak nükleer yarıklanmalar ve intranükleer psödoinklüzyonlar daha seyrek gözlenir. Prognoz klasik tip ile aynıdır (47).

Diffüz sklerozan varyant: Papiller tiroid karsinomlarının %5’ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır. Genellikle her iki tiroid lobu etkilenmiştir. Yaygın skuamöz metaplazi vardır. Sklerozis ve lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Genellikle bilateral tiroid glandı içerisine yayılım gösteren fibrozisin yaygın olduğu tümörlerdir (37). Serumda antikorlar pozitif saptanabilir ve tiroidit ile karışabilir (50). Klasik tip ile karşılaştırıldığında lenf nodu ve uzak metastaz daha sık görüldüğünden daha agresif olarak kabul edilir (51).

Tall cell varyant: Tümör hücrelerinin en az %70’inin, boyunun eninden 2 kat fazla olduğu varyanttır. PTK, "tall cell" varyantta tümör hücreleri papillalar oluşturur. Geniş granüler sitoplazmaya sahip olan bu hücrelerde PTK için tipik olan nükleer özellikler izlenir. Intranükleer psödoinklüzyonlar klasik form PTK’ ya oranla daha sık olarak gözlenir. Nükleusta sıklıkla birden fazla izlenen intranükleer psödoinklüzyonlar, sabun köpüğü görünümüne neden olabilir (47). Ortalama tanı yaşı 55’tir. Tiroid dışına invazyon ve uzak metastazlar daha sıktır. Klasik tip papiller karsinoma göre mitoz daha sıktır.

Hücreleri I-131'i daha az konsantre ederler. Mortalite hızı alışılmış papiller tiroid karsinomuna göre iki-üç kat daha fazladır (37).

Kolumnar hücreli varyant: Papiller yapı ile beraber belirgin hücre çekirdeği farklılaşması gösteren hücrelerden oluşur. Klasik nükleus değişiklikleri görülmeyebilir. Genellikle kötü prognoza sahiptir (41).

Oksifilik (Hurthle hücreli) varyant: Papiller tiroid karsinomlarının %2'sinde hücre yapısı Hurthle hücreli folliküler tiroid karsinomuna benzer şekilde oksifiliktir. Tümör hücrelerinde mitokondri sayısı fazladır. Ailesel olma eğilimi vardır. Tanı sırasında lenf nodu metastazları az olmasına karşın rekürrens hızı ve kansere spesifik mortalite hızı diğer varyantlara göre daha yüksektir (37).

2.5. Folliküler Karsinom

Folliküler karsinom (FK), PTK' dan sonra en sık görülen tiroid kanseridir (%13). Kadın-erkek görülme oranı 3'e 1 ve ortalama görülme yaşı 50'dir (2). On yıllık sağkalım oranı PTK'dan daha düşüktür (%85) (3). PTK'nin aksine vasküler yolla yayılım görülür. En sık metastaz yaptığı lokalizasyonlar kemik, karaciğer ve akciğerlerdir. Bölgesel lenf nodu metastazları PTK'ya oranla daha nadirdir. Endemik guatr olan bölgelerde daha sık saptanır. Etyolojide iyot eksikliği ve radyasyon maruziyeti sorumlu tutulmaktadır (52-53). Dishormonogenezis, Cowden hastalığı diğer predispozan faktörler arasında sayılabilir (54).

2.5.1. Sitolojik Özellikler

Folliküler karsinomlar makroskopik olarak iyi sınırlı ya da infiltratif olabilirler. İyi sınırlı lezyonları adenomlardan makroskopik olarak ayırt etmek zor olabilir. Makroskopik olarak bir veya birkaç cm çapında çevreden belirgin kapsülle ayrılan nodüler kitle veya tüm tiroid lobunu diffüz olarak infiltre eden tümör görüntüsünde olabilir. Genel olarak kapsülle çevrili, solid, etli yapıda ve beyaz-açık kahve renklidir. Büyük lezyonlar tiroid kapsülünü aşır boyundaki çevre yumuşak dokuları infiltre edebilir (39,53).

Mikroskopik olarak birbirine yakın follikül yapılarından meydana gelir, nadiren trabeküler veya solid şeritler/alanlar şeklinde gözlenebilir. Kanama ve kistik dejenerasyon izlenebilir Hücreler küboidal veya alçak kolumnar tiptedir ve koyu veya soluk boyanan, nukleolusu belirsiz nükleus yapısı vardır. Genelde mitoz görülmez. Sitoplazma eozinofilik veya berrak görünümde olabilir. Bazı tümörlerde bol, granüler, eozinofilik sitoplazmalı

hücreler (Hurthle hücreleri) görülebilir (53). Yapısal veya sitolojik atipinin varlığı malignite tanısı için yeterli değildir, kapsül ve/veya vasküler invazyonun görülmesi gereklidir. Folliküler adenom-Folliküler karsinom ayırıcı tanısı kapsül ve/veya damar invazyonu varlığına göre yapılır (39).

Folliküler karsinom 2 kategoride incelenir

Minimal invazyon gösteren tip: Tümör kapsülle çevrilidir. Sıklıkla bu kapsül adenomları saran kapsülden daha kalındır. Kapsüler veya vasküler invazyon sadece histolojik incelemede görülebilir makroskopik olarak invazyon bulgusu yoktur. En sık 47-50 yaşlarında rastlanır. Bölgesel lenf nodlarına yayılım(%3-4), lokal nüks ve uzak metastaz (%2-14) nadirdir. Geç dönemde akciğer ve kemik metastazı yapabilir. Uzun dönemde mortalite oranı %3-5 civarında olup prognozu iyidir (54).

Yaygın invazyon gösteren tip: Yaygın vasküler ve/veya çevre tiroid dokusu infiltrasyonu görülür. Makroskopik olarak da tiroid dokusuna invaze görünümündedir. Sıklıkla kapsülle çevrili olmayan düzensiz yapıdadır. En sık görülme yaşı 53-59'dur. Lokal nüks ve uzak metastaz kapsüllü tipe göre çok daha siktir. Uzak metastaz sıklığı yaklaşık %29-60 arasında olup, en sık akciğer, kemik, beyin ve karaciğere metastaz görülebilir. Kliniği daha agresiftir ve uzun dönem takipte mortalite oranı %30-50 arasındadır (54).

2.5.2. Folliküler Karsinom Varyantları

Hurthle Hücreli Varyant: Bazı folliküler karsinomlarda bir alanda hurthle hücreleri bulunabilir veya hücreler hurthle hücre özelliklerini gösterebilir. Hurthle hücreleri herhangi bir patolojik proses için spesifik değildir, non-neoplastik durumlarda da görülebilir. Hurthle Hücreli Karsinom denebilmesi için hücrelerin %75'inden fazlasının hurthle hücre özelliklerinde olması gerekir. Hurthle hücreleri mitokondriden zengin granüler eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Çoğunluğu soliterdir. Nadiren multifokal veya multisentrik olabilir. Hücreler mitokondriden zengindir. İçerdiği kolloid kalsifiye olabilir ve psommoma cisimciklerini taklit edebilir (54). Klasik folliküler karsinoma göre lokal nüks, lenf nodu metastazı ve tiroid dışına yayılım daha siktir ve agresif seyirlidir. Radyoaktif iyot tutulumu daha azdır (55). Hurthle hücreli lezyonlar geleneksel olarak foliküler karsinomların bir alt grubu olarak kabul edilse de artık kabul gören hem papiller hem de folliküler karsinomun bir varyantı olduğudur (41).

2.6. DTK Prognostik Faktörler

Tiroid kanserlerinde tümörün histolojik tipi prognoz üzerinde önemli bir belirleyicidir. DTK'lar genel olarak daha iyi prognoza sahip iken anaplastik ve medüller karsinomlarda prognoz daha kötüdür. Papiller karsinomun varyantları arasında tall cell varyant, klasik tipe göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkar, uzak metastaz ve rejyonel yayılım riski daha fazladır ve hastalığın tanı anındaki evresi genellikle daha yüksektir. Erkeklerde prognozun kadınlardan daha kötü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Erkekler genellikle kadınlara oranla daha ileri yaşta DTK tanısı almaktadırlar. Uzak metastaz ve rejyonel yayılım riski erkeklerde kadınlara oranla daha fazladır (56). Tümör boyutu da prognoza etki eden bir diğer faktördür. Büyük tümörler rejyonel ve uzak metastaz yapmaya daha eğilimlidirler. 1 cm'in altındaki tümörlerde mortalite ve morbidite belirgin derecede düşüktür. Tanı anında lenf nodu metastazı varlığı yapılan çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte çocuklarda daha sıktır. Lenf nodu metastazının prognoza etkisi de tartışmalıdır. 45 yaşın altındaki hastalarda lenf nodu metastazının mortalite ve morbiditeye etkisinin olmadığı ama 45 yaşın üstündeki hastalarda mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Tümörün mikroskobik veya makroskobik olarak tiroid dışına invazyonu da kötü prognoz sebeplerinden biridir. DTK'da major ölüm nedeni uzak metastazlardır. Uzak metastaz varlığı mortaliteyi ve morbiditeyi belirgin derecede artıran bir faktördür. Tedavi sırasındaki yaş da bir diğer önemli faktördür. 40 yaşın üstündeki hastalarda rekürrens hızı artmakta ama mortalite azalmaktadır. 60 yaşından sonra bu risk daha da artmaktadır. 20 yaşın altındaki vakalarda hastalık daha yüksek evrede başlamakla beraber rejyonel ve uzak metastaz sıklığı fazladır. Mortalite hızı, rekürrens riski, ekstratiroidal invazyon riski ve rejyonel lenf nodu ve uzak metastaz sıklığı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. Tedavideki gecikme de prognoz üzerinde önemli bir etkidir. Uzak metastazı olmayan DTK'lı hastaların tedavisinde 1 yıldan uzun süren gecikmelerde mortalite iki katına çıkmaktadır (40,57).

2.7. DTK Evreleme

Differansiye tiroid karsinomunun evrelemesinde kullanılan birbirinden farklı kriterleri bulunan birçok evrelendirme sistemi vardır. Bunların içinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002 yılında yayınlanan TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evreleme sistemi en çok kabul görmüş olanıdır (58) (Tablo 5). Diferansiye tiroid kanserleri için TNM tanımlamalarına göre evreler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Tiroid bezinde sınırlı ve en geniş yerinde çapı 2 cm veya daha küçük tümör
T1a	Tiroid bezinde sınırlı ve 2 cm veya daha küçük tümör
T1b	Tiroid bezinde sınırlı ve en geniş yerinde 1 cm'den büyük ancak 2 cm'den küçük tümör
T2	Tiroid bezinde sınırlı ve en geniş yerinde 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör
T3	Tiroid bezinde sınırlı ve en geniş yerinde 4 cm'den büyük veya herhangi bir boyutta minimal ekstratiroid (ör. sternotiroid kasa veya peritiroid yumuşak dokuya uzanım) uzanımı olan tümör
T4a	Orta derecede ilerlemiş hastalık. Tiroid kapsülünün dışına uzanarak subkütanöz yumuşak doku, larinks, trakea, özefagus ya da rekürren larengeal sinire invazyon gösteren herhangi bir büyüklükteki tümör
T4b	Çok ileri düzeyde ilerlemiş. Tümör prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları tutmuş Evre 2

Tüm anaplastik karsinomlar T4 olarak değerlendirilir.

Bölgesel lenf nodları (N) (Santral kompartman, lateral servikal ve üst mediastinal)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodlarına metastaz yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
N1a	Seviye 6'ya metastaz (paratrakeal, pretrakeal ve prelaringeal/Delphian lenf nodları)
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal (seviye 1,2,3,4 veya 5) veya retrofaringeal ya da üst mediastinal lenf nodlarına (seviye 7) metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6. TNM tanımlamalarına göre evreler (Diferansiye tiroid kanserleri için)

45 yaşın altı için	
Evre I	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M0
Evre II	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1
45 yaş ve üstü için	
Evre I	T1 N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre III	T3 N0 M0
	T1 N1a M0
	T2 N1a M0
	T3 N1a M0
Evre IVA	T4a N0 M0
	T4a N1a M0
	T1 N1b M0
	T2 N1b M0
	T3 N1b M0
	T4a N1b M0
Evre IVB	T4b, Herhangi bir N, M0
Evre IVC	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

2.8. DTK Tanı

Tiroid tümörleri sıklıkla insidental olarak fark edilir. Genellikle asemptomatiktir. Ancak çok büyürse ses kısıklığı veya disfajiye de yol açabilir. Nadiren de ilk bulgu metastaz şeklinde olur (59).

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde sıklıkla ultrasonografi (USG), tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ve tiroid sintigrafisi kullanılır. Tiroid nodüllerinin preoperatif tanısında TİİAB en etkin tanı yöntemidir. TİİAB, palpasyon ile veya USG eşliğinde yapılabilir. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, boyundaki lenf bezlerinin tutulumu ve çevre dokulara invazyon veya uzak metastaz değerlendirilmesi amacı ile kullanılabilir (59).

2.8.1. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid sintigrafisinde radyofarmasötik olarak ^{99m}Tc perteknetat, I-131 ve I-123 kullanılabilir. I-131 ve I-123'ün biyokimyasal yapıları stabil iyota eşdeğerdir. Stabil iyot gibi davranarak organifiye olurlar ve bu nedenle bu ajanlarla yapılan sintigrafi tiroid bezinin gerçek fonksiyonunu yansıtır. Bu ajanlar uzun yarı ömürleri, yüksek enerjileri ve pahalı oluşları nedeniyle çok fazla tercih edilmezler. En sık kullanılan radyofarmasötik 6 saat yarı ömrü, 140 KeV gama enerjisi olan ^{99m}Tc perteknetat'dır (60).

Tiroid sintigrafisi genel endikasyonları (61):

- Tiroid dokusunun varlığını ve lokalizasyonunu değerlendirmek
- Ektopik tiroid dokusu araştırması
- Cerrahi sonrası bakiye doku değerlendirilmesi
- Boyun ve üst mediasten kitlelerinin incelenmesi (I-131, I-123)
- Tiroid bezi boyutlarının ve şeklinin değerlendirilmesi
- Nodüler veya diffüz guatr ayırıcı tanısı
- Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Tirotoksikoz, subakut tiroidit ayırıcı tanısı

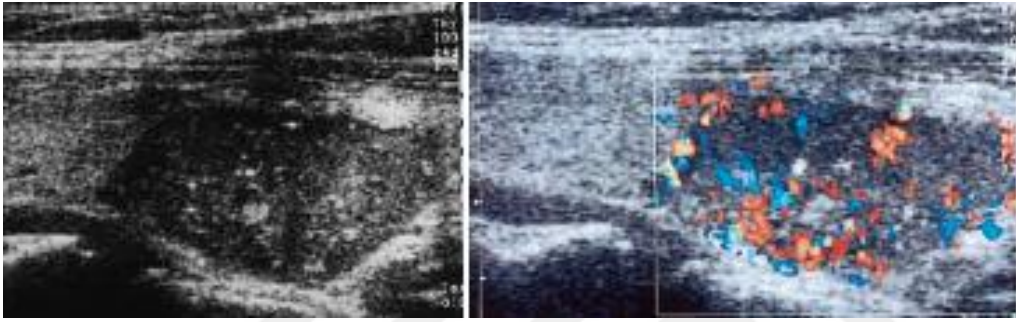
Sintigrafik olarak tiroid kanseri tanısı konamaz ancak tiroid nodüllerinin sintigrafik özelliklerine göre malignite riski değerlendirilebilir. Yapılan çalışmalarda hipoaktif tiroid nodüllerinde, hiperaktif tiroid nodüllerine göre malignite potansiyeli belirgin derecede yüksek bulunmuştur (62-63).

2.8.2. Ultrasonografi

Tiroid USG'si nonpalpable nodüllerin saptanmasında, nodüllerin benign malign ayırımında yardımcıdır. USG noninvaziv, uygulaması kolay, ucuz bir görüntüleme yöntemidir. USG, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılması ile oluşturulan noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir ve bu yöntemde sesin farklı yoğunluktaki dokularda farklı hızda yayılma özelliğinden faydalanılır. USG; tiroidin boyutları, parankim özellikleri hakkında bilgi verirken, tiroiddeki nonpalpable nodülleri de saptayabilir; nodüllerin

sayıları, boyutları, eko özellikleri, kanlanması ve boyun lenf nodları hakkında bilgi verir (64). Tiroid bezi süperfisiyal lokalizasyonu, vaskülaritesi, boyutu ve ekojenitesi nedeniyle USG ile değerlendirmeye çok uygun bir organdır. Tiroid USG'si ile ilgili ilk veriler 1960'ların sonlarında elde edilmiştir (65).

USG'de bir tiroid nodülünde, halo olmayışı, mikrokalsifikasyon varlığı, nodülün hipoekoik ve heterojen ekojenitede oluşu, düzensiz sınırlı oluşu ve artmış intranodüler veya hiyerarşik kapsüler kan akımı varlığı, dikey boyutunun yatay boyutundan büyük olması nodülün malign olma ihtimalini artıran özelliklerdir (66) (Şekil 6-7).



Şekil 6. Hipoekojen, mikrokalsifikasyonlar içeren hipervasküler nodül; papiller ca



Şekil 7. Hipoekoik, mikrokalsifikasyonlar içeren, düzensiz sınırlı nodül; papiller ca

2.8.3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (TİİAB)

Tiroidin nodüler hastalıklarının tanısında ve cerrahi tedavi uygulanacak hastaların seçiminde ultrasonografisi eşliğinde yapılan TİİAB minimal invaziv güvenilir ve ucuz bir yöntemdir (Şekil 8). Hem benign hem de malign lezyonlar açısından tanısal doğruluk oranı oldukça yüksektir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin komplikasyonu yok denecek kadar azdır.



Şekil 8. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Soliter tiroid nodüllerinde malignite kriterleri:

1. Yaş <20- >60
2. Aile öyküsü
3. Erkek cinsiyet
4. Çocukluk çağlarında baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü
5. Nodül çapı >3 cm
6. Nodülde büyüme
7. Beraberinde ses kısıklığı, disfaji, vena kava superior sendromu, boyunda palpabl lenf nodu varlığı

2.8.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Tiroid bezinin değerlendirilmesinde primer radyolojik görüntüleme yöntemi USG'dir. Ancak bazı durumlarda BT ve MRG de kullanılabilir. Differansiye tiroid

kanserlerinde BT ve/veya MRG, mediastinal ve/veya servikal lenfadenopati varlığında; tiroid nodülünün veya lenf nodunun çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, trakea ve servikal vasküler yapılar gibi yaşamsal öneme sahip çevre organlara baskı varlığının değerlendirilmesinde, evreleme ve retrosternal gibi anatomik olarak farklı yerleşmiş lezyonların tespitinde kullanılır. Kontrastlı BT radyoaktif iyot (RAİ) tedavisini ve/veya I-131 ile yapılacak tüm vücut taramasını etkileyebileceği için dikkatli olunmalıdır. MRG sırasında iyot içeren kontrast madde kullanılmadığı için daha sonra yapılacak sintigrafik tetkikleri ve olası RAİ kullanımını etkilemez

2.9. DTK Tedavi

DTK'de temel tedavi yöntemi tercihen total veya totale yakın tiroidektomidir. Kabul edilen genel görüş cerrahi tedavi sonrası I-131 ablasyon tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı yönündedir. Yapılan çalışmalar 1,5 cm'den büyük, multifokal, kapsül veya lenf nodu invazyonu olan hastalarda ablasyondan sonra nüks ve mortalitenin sadece TSH supresyon tedavisine göre düşük olduğunu göstermiştir (24,67).

2.9.1. Cerrahi Tedavi

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda ilk başvurulacak tedavi cerrahi girişimdir. Cerrahi girişimden önce TİİAB sonucu, lenfadenopati varlığı ve ultrasonografik özellikler gözden geçirilmelidir. DTK'nın cerrahi tedavisinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulanır. Tiroid bezinin posterior kesiminde trakea komşuluğundaki alan ve krikotiroid membran seviyesinde tiroid bezinin rekürren laringeal sinir ile olan yakın komşuluğu sebebiyle bu alanlarda tam rezeksiyon yapmak oldukça zordur. Total tiroidektomi uygulansa bile bir miktar rezidü tiroid dokusu bu sebeple kalabilir (68). Hastanın I-131 ablasyonu için uygun olabilmesi için rezidü dokunun 2 gramın altında olması tercih edilmektedir. Bu sebeple hastalara cerrahi sonrası ablasyon planlama aşamasında boyun USG yapılmalıdır. Diferansiye tiroid kanserlerinin cerrahisinde rutin olarak boyun lenf nodu diseksiyonu uygulanmaz. Ancak fizik muayene ve ultrasonografi ile tespit edilmiş, biyopsi ile metastaz olduğu gösterilmiş büyümüş lenf nodları olan vakalarda metastaz bölgesine modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanır. Total tiroidektominin veya lenf nodu metastazı varlığında yapılan boyun diseksiyonunun amacı, nüks oranının azaltılması, hastaların RAİ ablasyonunun kolaylaştırılması ve Tg ile takibin sağlanmasıdır (69).

2.9.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot fiziksel yarı ömrü 8 gün olan, beta partikül ve gama radyasyonu yayan bir radyonükliddir. I-131 tarafından salınan beta partikülünün ortalama enerjisi 192 kiloelektron volt (keV) olup doku içinde 0.8 mm (max: 2 mm) yol alır. Beta partikülleri hücrelerin DNA'sını bozarak hücre ölümüne neden olur. Gama enerjisi ise 364 keV olup sintigrafik görüntülemeye olanak tanır (4). Ablasyon, total ya da totale yakın tiroidektomiden sonra rezidü tiroid dokusunun I-131 ile ortadan kaldırılmasıdır. Cerrahiden sonra fazla miktarda (>2 gr) rezidü tiroid dokusu kalmışsa tamamlayıcı cerrahi düşünülmelidir. Radyoaktif iyot, postoperatif olası rezidü mikroskobik tümör odaklarını ortadan kaldırmak veya rezidü normal tiroid dokusunu ablate etmek amacıyla yapılır. Bu, serum Tg seviyesinin ve tüm vücut iyot tarama sintigrafisinin takipte kullanılabilmesine ve ayrıca ablasyon dozu ile yapılan tüm vücut taramasında rejyonel ve/veya uzak metastazların tespitine imkan sağlar (70).

2.9.2.1. Radyoaktif iyot tedavisine hazırlık

Tedavi öncesinde hasta tedavinin yararları ve olası yan etkileri ile, tedavi sonrası uyulması gereken önlemler ve radyasyon güvenliği hakkında bilgilendirilmelidir. Bayan hastalar hamilelik ve laktasyon konusunda sorgulanmalı ve ablasyon öncesi beta HCG bakılmalıdır. TSH tiroid ve tümör dokusunda iyot uptake'ini arttırdığından tedavi öncesi serum TSH'sının en az 30 mU/ml değerine ulaşması amaçlanır. Bu yüzden LT4 preparatı alan hastalarda radyoaktif iyot tedavisinden 4-6 hafta önce ilaç kesilmelidir. LT4 preparatının bu süre içinde kesilmesine uygun olmayan hastalarda LT4 kesildikten hemen sonra 2 hafta boyunca triiyodotironin (T3) verilebilir. T3 preparatı da radyoaktif iyot tedavisinden 2 hafta önce kesilmelidir (71).

Tiroid hormonlarının kesilmesine rağmen TSH'nın yeteri kadar yükselmediği durumlarda, hormon tedavisinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan hipotiroidizmi tolere edemeyecek hastalarda ve hipotalamo-hipofizer yetmezliği olan hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) kullanılabilir. İntramusküler olarak yapılan (Thyrojen, 0,9 mg, 24 saat arayla 2 doz) rhTSH'nın 2. enjeksiyonundan 24 saat sonra oral yolla radyoaktif iyot verilir (72-73).

Rekombinant TSH enjeksiyonundan 2-3 gün sonra serumda pik TG seviyesi saptanır. Bu yüzden hastalarda 2. enjeksiyondan 3 gün sonra Tg ve antiTg bakılır (74).

Rekombinant TSH enjeksiyonu sonrası serum TSH seviyesi 24 saat içinde pik seviyesine ulaşır, 4 gün sonra normal seviyeye, 6-7 gün sonra bazal seviyeye iner. Bunun için rhTSH sonrası serum TSH seviyesini ölçmek gerek yoktur (75).

Hastalara I-131 tedavisinden 2 hafta önce iyottan fakir diyet yapması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda günlük dozlarda alınan L-tiroksin'in içindeki iyot miktarının 30 mci radyoaktif iyot'un içerdiği iyot miktarından yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (5 µgr'a karşı 50 µgr). Bu yüzden rhTSH enjeksiyondan bir gün önce LT4 preparatı kesilip, iyot alımının ertesi günü başlanmalıdır (toplam 4 gün LT4 kullanmayacak şekilde) (76). Postablasyon I-131 tarama 2-7 gün sonra yapılır. Rekombinant TSH genellikle iyi tolere edilse de nadiren hafif şiddetli bulantı ve baş ağrısı yapabilir (71).

2.9.2.2. Radyoaktif iyot tedavisi kontrendikasyonları

Radyoaktif iyot tedavisinin kontrendikasyonları Tablo 7'de, radyoaktif iyot tedavisi yan etkileri Tablo 8'de gösterilmiştir (71).

Tablo 7. Radyoaktif iyot tedavisinin kontrendikasyonları

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Gebelik
- Emzirme

Rölatif Kontrendikasyonlar

- Kemik iliği depresyonu (yüksek doz I-131 verilecekse)
 - Pulmoner fonksiyon bozukluğu (özellikle yaygın akciğer metastazı olduğu bilinen hastalarda)
 - Nörolojik bozukluk veya nörolojik hasar varlığı (I-131'e bağlı inflamasyon ve lokal ödem oluşabileceği ve ciddi bası koplikasyonları yaratabileceği için)
-

2.9.2.3. Radyoaktif iyot tedavisi yan etkileri

Tablo 8. Radyoaktif iyot tedavisi yan etkileri

Erken dönem yan etkiler

- Radyasyon tiroiditi: %10-20 oranında görülür. Tiroid lojunda şişlik ve ağrı olabilir. Rezidüsü fazla olan hastalarda daha sıktır. Tedavisi kortikosteroiddir.
- Tümörde şişme: %10-20 oranında görülür. Bası semptomları oluşturabilir. Tedavisi kortikosteroiddir.
- Sialoadenit: %30 oranında görülür. Tedavisinde I-131'den 24 saat sonra başlanmak üzere bol hidrasyon, limon suyu, ekşi sakız veya şeker alınmasıdır.
- Gastrit: %30 oranında görülür. Geçici ve kendini sınırlayıcıdır. H2 reseptör bloker'leri kullanılabilir.
- Kemik iliği depresyonu (trombositopeni, lökositopeni): Uygulanan aktivite miktarına bağlıdır. Genellikle geçicidir. Ciddi kemik iliği depresyonu multipl kemik metastazı ve yüksek kümülatif dozlarda radyoaktif iyot tedavisi almış hastalarda görülebilir.
- Kserostomi: Nadir görülür.
- Tat ve koku duyusunda bozulma: Geçici ve kendini sınırlayıcıdır.
- Bulantı-kusma: Tedavisinde antiemetikler verilebilir.
- Hipospermi: Genellikle geçicidir. Gonadal radyasyon miktarı bol hidrasyon ve sık idrar yapma ile azaltılabilir.

Geç dönem yan etkiler

- Radyasyon pulmoner fibrozisi: Akciğer metastazı olan hastaların %1'inden azında görülür. İyot tutan diffüz akciğer metastazı olan hastalara kısa süre içinde multipl I-131 tedavisi verilmişse fibrozis gelişme riski vardır. Bu yan etkiden kaçınmak için tekrarlayan radyoaktif iyot tedavileri arasında uygun zaman aralığı bırakmak ve hastanın alacağı kümülatif dozu hesaplamak gerekmektedir.
 - Sekonder primer malignite (lösemi ve solid tümörler): %1'den az görülür. Latent periyodu 5 yıldan uzundur. Kümülatif radyoaktif iyot dozu 20-30 GBq'i geçtiğinde risk artmaktadır.
 - Kalıcı kemik iliği depresyonu: Nadir görülür.
 - Kronik hipo-azospermi: 14 GBq'in altındaki kümülatif doz uygulamalarından sonra nadiren görülebilir.
 - Erken menopoz
 - Kronik sialoadenit, kserostomi, tat ve koku duyusunda bozulma: Radyoaktif iyot tedavisi sonrası %10-20 oranında görülebilir. Tekrarlayan uygulamalar sonrası sıklığı artabilir. Tedavisi erken dönemdeki ile aynıdır.
 - Kronik göz kuruluğu: Nadir görülür.
-

2.9.2.4. Radyoaktif iyot doz seçimi

Tiroid kanserlerinde verilecek I-131 dozu ile ilgili farklı yaklaşımlar vardır. Genel olarak kılavuzlarda önerilen dozlar, tiroid lojundaki rezidü ablasyonu için 2.75-5.5 GBq (75-150 mci), lenf nodu metastazı varlığında 5.55-7.4 GBq (150-200 mci), uzak metastaz varlığında ise >7.4 GBq (>200mci)'dir. Tekrarlayan yüksek doz I-131 uygulamalarında yan etkiler açısından kemik iliğinin alacağı radyasyon dozu göz önüne alınmalıdır. Kemik iliği radyasyon dozu 300 rad'ın (3 Gy) altında olan hastalarda kalıcı kemik iliği depresyonu beklenmez (77). Diffüz akciğer metastazı varlığında ise akciğerlerde gelişebilecek fibrozisi önlemek amacıyla doz azaltımına gidilebilir (4).

2.9.3. TSH Supresyon Tedavisi

TSH, tiroid folliküler hücrelerde büyümeyi, fonksiyonel aktiviteyi ve NIS aktivitesi uyarmaktadır. TSH aynı zamanda malign hücreleri de stimüle eder. Bu yüzden diferansiye tiroid kanserli hastalarda TSH'yı supresyonda tutarak, hücre stimülasyonunu engellemek gerekir. TSH supresyon tedavisinde tiroid hormonu (LT4, levotiroksin) kullanılmaktadır. Rekürrens açısından yüksek riskli olan hastalarda TSH seviyesinin 0.1 mU/L'nin altında, düşük riskli hastalarda ise referans aralığının alt sınırında veya bir miktar altında (0.1-0.5 mU/L) tutulması önerilmektedir (78).

2.10. Sodyum İyot Simporter (NIS) (SLC5A5)

İyot tiroid folikül hücrelerine elektrokimyasal bir gradiente karşı aktif transport ile alınır. İyotun hücre içine alımı, tirotropin stimülasyonuna (TSH) cevap olarak, folikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan bir transmembran proteini olan sodyum iyot simporter (NIS) (SLC5A5) aracılığı ile olur. İnsan NIS glikoproteini 643 aminoasitten oluşur, NIS geni 9. Kromozom üzerindedir (79). NIS, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPaz}$ tarafından düzenlenen sodyum gradientine bağlı olarak, hücre içine Na^+ ve I^- alır (17,80).

Rezidü doku ablasyonu amacıyla verilen radyoaktif iyotun hücre içine alınmasında da NIS önemli bir role sahiptir. Tiroid kanserlerinde normal tiroid dokusuna oranla NIS ekspresyonunda azalma saptanmakla beraber tiroid kanserlerinin kendi aralarında da NIS

ekspresyonunda farklılıklar bulunmaktadır. Tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot tedavisi öncesi serum TSH seviyesini yükselterek, NIS ekspresyonunda artış sağlanır (7).

NIS'in tiroid hücresi içindeki lokalizasyonunun NIS proteininin fosforilasyonuna bağlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. NIS geninin transkripsiyonel regülasyonu, tiroid-spesifik genlerin transkripsiyonuna bağlıdır. Bu transkripsiyon faktörleri TTF1 (tiroid transkripsiyon faktör 1), TTF2 ve Pax8'dir (79).

Fonksiyonel NIS aynı zamanda papiller, foliküler ve hurthle hücreli karsinomların malign foliküler hücrelerinde de bulunur ve yoğun TSH stimülasyonu ile I-131'i konsantre edilmesini sağlar. Bazı tiroid kanserlerinde NIS, TSH'ya cevap vermiyorsa veya NIS eksikliği durumunda I-131 hücre içine alınamaz. Bu durumlarda I-131'in tedavi başarısı şansı azalır (18). NIS aynı zamanda parotis bezi, tükürük bezleri, koroid pleksus, meme dokusu, timus, gözde siliyer cisim, gastrik mukoza ve nazolakrimal kanal gibi bazı ekstratiroidal dokularda da bulunur ki bu durum I-131 tedavisinin bu dokulardaki olası yan etkilerini açıklar (19,81). Farmakolojik dozlarda dışarıdan alınan iyot sonucunda tiroid folliküler hücrelerine yüksek miktarlarda iyot akışı olur, NIS protein miktarında azalma ve tiroid hormon üretiminde ve salınımında ani bir düşüş gerçekleşir. Yaklaşık iki gün içinde adaptasyon gelişir ve plazma iyot konsantrasyonu yüksek seyretse bile spontan olarak follikül hücreleri içine iyot alımı azaltılır. Bunu da azalmış NIS proteini varlığına bağlayabiliriz. Bunun sonucunda da intratiroidal iyot konsantrasyonu kritik bir seviyeye düşer ve tiroid hormon sentezi ve salınımı devam eder. Bu fenomen Wolff-Chaikoff fenomeni olarak bilinir (82).

2.11. Zayıf Diferansiye Tiroid Kanseri

Bu grup tümörler folliküler hücre kaynaklı olup, histolojik ve biyolojik davranış açısından diferansiye ve andiferansiye (anaplastik) tiplerin arasında özellikler gösterir. Çoğunluğu invazivdir ve tiroid dışı yayılım sıktır. Insular karsinom zayıf diferansiye tiroid kanserlerinin bir paternidir ve birbirinden fibröz stroma ile ayrılmış adacıklar (insulalar) ile karakterizedir. Mikroskopik olarak soliddir ve follikül formasyonu gösterebilir. Mitoz ve nekroz sıktır. I-131 tedavisine cevabı ve prognozu zayıftır (41).

2.12. Andiferansiye (Anaplastik) Tiroid Karsinomu

Anaplastik karsinom folliküler epitel hücrelerinden kaynaklı ama diferansiyasyon göstermeyen veya minimal diferansiyasyon gösteren nadir görülen bir tiroid kanseri tipidir. Hızlı ilerleyen tümörlerdir. Tanı anında çoğunluğu geniş invazyon yapmış, tiroidin tamamına yakını tutmuş ve peritiroidal dokulara infiltrasyon göstermiştir. Geniş nekroz ve hemoraji alanları makroskobik ve mikroskobik olarak da görülebilir. Anaplastik tiroid karsinomu en agresif neoplazilerden biri olarak kabul edilir. İleri yaşlarda ve endemik guatr bölgelerinde görülür. Tiroid kapsülü dışına ve çevre yapılara hızla yayılıp büyük kitleler oluşturur. Uzak metastaz sıktır. Hastaların çoğu bir yıl içinde kaybedilir (37). Anaplastik karsinom tanısı sitolojik polimorfizm ve histolojik dediferansiyasyonun görülmesi ile konur. Bazı anaplastik karsinomlarda çoğunlukla folliküler tipte olan diferansiye alanları görülür, bu da diferansiye karsinomdan anaplastik karsinoma geçiş olduğunu gösterir. Nükleus özellikleri yüksek grade'li tümör özelliğini gösterir (pleomorfizm, hiperkromazi, yüksek mitoz). İğsi hücreli, skuamoid, pleomorfik veya mix paternleri vardır. İğsi hücreli (fuziform) patern görünüm olarak yüksek grade'li bir sarkomla, skuamoid patern skuamöz hücreli karsinomla karışabilir (41).

2.13. Parafolliküler C Hücre Kökenli Tiroid Kanseri (Medüller Karsinom)

Tiroidin medüller karsinomları parafolliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Medüller karsinomlar neoplazik olmayan C hücreleri gibi kalsitonin salgırlar ve kalsitonin tanıda ve takipte kullanılır. Bazı vakalarda tümör hücreleri somatostatin, serotonin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi diğer hormonları salgılayabilir. Medüller karsinomların yaklaşık %80'i sporadiktir. Bir kısmı da multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromları veya MEN ile ilişkili olmayan diğer ailesel sendromlarla beraber görülür. MEN 2a ve 2b sendromları ile birlikte görülen medüller tiroid kanserlerinin gelişmesinde RET protoonkogeninin rol aldığı görülmektedir. Sporadik vakalar sıklıkla 50-60 yaşlarda görülmekle birlikte MEN 2 ile birlikte olan medüller karsinomlar daha genç yaşlarda hatta çocuklarda da görülebilir. MEN 2 ile ilişkili ve sporadik vakalar agresif seyretme eğiliminde olup, hematojen metastaz yaparlar. Bu vakalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir. Medüller tiroid karsinomunun histopatolojik özellikleri çok değişkendir. Soliter olabildiği gibi multipl nodüller şeklinde de ortaya

ıkabilir. Soliter olanlara genellikle sporadik vakalarda görülür. Ailesel olanlar genellikle multifokal ve bilateraldir. oğunluğu kapsülsüz fakat düzgün sınırlıdır. Nonneoplastik C hücreleri normalde de tiroid bezinin orta ve st kısmında lokalize olduğu için medüller karsinom da en sık bu alanlarda görülür. Büyük lezyonlar nekroz ve hemoraji alanları içerebilir. Medüller karsinomlar adalar, trabeküler yapılar ve/veya tümör infiltrasyon gösteren folikül yapıları oluşturan poligonal-iğsi (fusiform) hücrelerin birikiminden oluşur. Medüller karsinomların çoğunda (%80) stromada amiloid birikimleri saptanır. Amiloid birikimleri yapısal değişikliğe uğramış kalsitonin moleküllerinden kaynaklanırlar (37). Amiloid hematoksilen eozin ile pembe renkli amorf yapıda olarak görünür, "congo red" boyası ile polarize ışık altında karakteristik elma yeşili renk verir. Kalsitoninin immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmesi medüller karsinom için tipiktir ancak vakaların sadece %80'inde pozitifdir. Kromogranin gibi nöroendokrin belirteçler da tanıda faydalı olabilir (41).

2.14. Tiroidin Sekonder Tümörleri (Metastazlar)

Tiroid bezine metastaz nadir görülür. Tiroid bezinin tüm malign tümörleri içinde % 2–3 sıklıktadır. Genellikle otopsi esnasında insidental olarak bulunur. Çok nadir vakada klinik olarak farkedilen tiroide metastaz vardır. Tiroide en sık metastaz yapan tümörler; meme, akciğer, gastrointestinal sistem (kolon, özefagus, mide) ve renal hücreli tümörlerdir. Klinik olarak farkedilen en sık metastaz böbreğin clear cell karsinomasına aittir (83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kasım 2003-Aralık 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Nükleer Tıp Bölümü'nde tiroid kanseri nedeniyle I-131 ile radyoaktif iyot tedavisi almış olan 1163 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 06/02/2012 tarihinde KA12/11 karar no ile yapılması uygun bulunup onay alındı.

3.1. Hasta Grubu

Diferansiye tiroid kanseri tanısı olan hastalar içinden hastanemizde patoloji blokları olan, bölümümüz tarafından en az 6 ay takip edilmiş ve bir kez 100 mCi I-131 radyoaktif iyot tedavisi sonucu ablate olan ve olmayan toplam 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda uygun bloklardan hazırlanan kesitlerde immunhistokimyasal olarak sodyum iyot simporter ekspresyonu araştırıldı. 100 mci radyoaktif iyot tedavisi ile ablate olan ve olmayan hastaların NIS ekspresyonları karşılaştırıldı. 23 hastada ablasyon gerçekleşirken, 17'sinde ise gerçekleşmedi. Yapılan immünohistokimyasal incelemede 4 hastada rezidü tiroid dokusunda hem sitoplazmik hem de membranöz boyanma paterni tesbit edildi ve bu hastalar istatistiksel değerlendirmeye dahil edilmedi. Bir hasta hem papiller hem de folliküler karsinom tanısı aldı. Folliküler karsinoma ait örneklerde rezidü dokuda sitoplazmik alanda, papiller karsinoma ait örneklerde hem sitoplazmik hem de membranöz alanlarda boyanma gözlendi ve bu hastaya ait NIS boyanma özellikleri istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı. Bu hastalar değerlendirmeden çıkarıldıktan sonra toplam 35 hastaya ait veriler istatistiksel olarak incelendi. Bu hastalardan 21'i ablate olurken, 14'ü olmadı.

Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalar total/totale yakın tiroidektomili idi. Hiçbir hastada lenf nodu ve/veya uzak metastaz bulgusu yoktu. Yapılan boyun USG'de tüm hastaların rezidü dokuları 2 gramın altında olarak hesaplandı. 100 mci radyoaktif iyot tedavisi ile tam ablasyon sağlanan hastaların hiçbirinde ablasyon öncesinde bakılan Tg ve anti Tg değerlerinde anormallik yoktu. Ablasyon öncesi tüm hastalara aynı sürelerde LT4 kestirilmiş, aynı diyet programı uygulanmıştır. Tüm hastaların ablasyondan hemen önce bakılan serum TSH seviyeleri 30 uIU/ml'un üzerinde idi.

Tüm hastalara aynı cihazda ve aynı matriks formatında, ablasyon sonrası 7-10. günde post ablasyon ve 6 ay sonra tanısal amaçlı tüm vücut iyot tarama sintigrafisi yapıldı.

Tüm hastalara ait parafin bloklar hastaların ablasyon özelliklerini bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından aynı koşullarda aynı yöntemle çalışıldı.

Daha önce radyoaktif iyot tedavisi almış veya rejyonel ve/veya uzak metastazı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Hasta hazırlığı

Total tiroidektomi yapılmış olan olgularda histopatolojik olarak kanıtlanmış diferansiye tiroid kanseri varlığı ve hastanın ablasyon için uygunluğu değerlendirildi. Ablasyon öncesi hastalara rezidü doku varlığını/miktarını belirlemek, varsa patolojik özellikte lenf nodlarını saptamak amacıyla boyun USG yapıldı. USG’de 2 gramdan büyük rezidü tiroid dokusu ve/veya patolojik lenf nodu olan hastalar cerrahiye yönlendirildi. Hastalardan TSH, Tg ve antiTg testleri istendi, beklenenin dışında serum Tg seviyeleri varlığında, metastaz araştırması amacıyla hastalara ileri tetkik (toraks veya abdomen BT ve/veya MRG, kemik sintigrafisi) yapıldı. Ablasyon için uygun olan hastalara gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan ve yazılı onayları alındıktan sonra, hastalar ablasyon programına alındı. Hastalarda tümör tiroide sınırlı ise, lenf nodu veya uzak metastaz yok ise, standart olarak 100 mCi I-131 ile ablasyon planlandı. Total tiroidektomi sonrası levotiroksin (LT4) kullanmamış hastalara planlanan ablasyon tarihine göre LT4 veya daha kısa yarı ömrü olan triiyodotironin (T3) preparatı başlandı. I-131 ile ablasyondan 4 hafta önce TSH seviyesini yükseltmek amacıyla ($TSH \geq 30$ mU/ml) hastalardan kullanmakta oldukları LT4 preparatını kesmeleri istendi. Hipotiroidiyi tolere edemeyecek hastalarda LT4 preparatı kesildikten hemen sonra, 2 hafta süre ile T3 kullanmaları ve son iki hafta T3 preparatını da kesmeleri söylendi. Tiroid hormonlarının kesilmesine rağmen TSH’nın yeteri kadar yükselmesini engelleyecek miktarda tiroid hormon seviyesine sahip hastalarda, hormon tedavisinin kesilmesinden sonra ortaya çıkan hipotiroidizmi tolere edemeyecek hastalarda ve hipotalamo-hipofizer yetmezliği olan hastalarda rekombinant TSH kullanılabilir. Ancak çalışmamızda buna ihtiyaç duyan hastamız olmadı (72-73).

Hastalardan ablasyon tarihinden 2 hafta önce iyottan fakir diyetle başlamaları istendi. İyotlu tuz ve iyot içeren yiyeceklere kısıtlama getirildi (Tablo 9).

Tablo 9. İyot kısıtlı diyet listesi

YASAKLAR:

- İyotlu tuz ve iyotlu tuz içeren gıdalar (kaya tuzu dahil)
- İyot içeren multi vitaminler
- Sucuk, salam, sosis gibi işlenmiş etler
- Deniz ürünleri (balık ıstakoz vs...)
- Süt ve süt ürünleri (süt, yoğurt, her çeşit peynir, krema, dondurma, kaymak, krem şanti vs...)
- Hazır gıdalar (pastane ürünleri, bisküviler...)
- Fast food ürünleri ve tüm restoran yemekleri
- Parlak kırmızı renkli hazır gıdalar (iyotlu boya içerebilir) (şekerleme, jelibon..gibi)
- Salça ve salça ilaveli yiyecekler
- Turşu, konserve, salamura, tuzlu zeytin, dondurulmuş gıdalar
- Cips, hazır pizza, corn flakes tarzı tuz içeren gıdalar
- Konserve meyveler
- Poşet çay, hazır kahve, hazır meyve suları, hazır limonata
- Yumurta
- Çikolata, mayonez

ÖNERİLER:

BESİN GRUPLARI

İçecekler

Tahıl

Süt ve türevleri

Tatlılar

Yumurta

Yağlar

Meyve ve meyve suları

Et grubu

Kurubaklagiller

Sebze

Lezzet vericiler

SERBESTLER

Kahve, çay, karbonatlı içecekler, limonata, su

Tuzsuz ev yapımı ekmek, un, yulaf ezmesi, pirinç

Hiçbiri

Şeker

Yemeklerin içinde az miktarda olabilir

Sıvı yağ

Kırmızı boya içermeyen tüm meyve suları ve meyveler

Tuz eklenmemiş ve işlenmemiş her tür kırmızı et ve tavuk eti

Hiçbiri

Kabuksuz patates

Tüm sebzeler (konserve ve dondurulmuş hariç)

Nane, baharat, sirke, hardal

YASAKLAR

Süt, ayran, kefir, kırmızı meyve suları (vişne suyu, çilek suyu)

Hazır bisküviler, poğaça, kraker, tuzlu ekmek, hazır ekmek

Hepsi

Tüm hazır pasta ve tatlılar (baklava, şekerpare, şekerleme, renkli şeker, bonbon...)

Tereyağ, soya yağı

Kırmızı boya içeren tüm meyve suları, konserve ve dondurulmuş meyveler

Balık eti, deniz ürünleri, işlenmiş etler (sosis, salam, sucuk)

Hepsi

Kuru fasulye, nohut, mercimek

Konserve veya dondurulmuş tüm sebzeler, hazır patates püresi, dondurulmuş soğan, soya, fasulye, bakla, patates

Hazır gıdalar, kuruyemişler, kuru meyveler, çubuk kraker, patates cipsi

Ablasyondan 1-2 gün önce serum TSH, Tg, antiTg ve reproduktif çağıdaki bayan hastalardan hamileliği kesin ekarte etmek amacıyla β -HCG (gebelik hormonu) düzeylerine bakıldı.

3.3. Radyoaktif İyot Tedavisi

β -HCG bakılarak gebe olmadığı kanıtlanan ve serum TSH seviyeleri uygun olan hastalardan ablasyon günü en az 4 saatlik açlıkla gelmeleri istendi. Daha önce radyoablasyon ve radyasyon güvenliği ile ilgili bilgilendirilen hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Hastalar radyoaktif iyot tedavisi için özel olarak yapılmış Türkiye Atom Enerjisi Kurumu tarafından ruhsatlandırılmış kurşun donanımlı odalarda yatırıldı (Şekil 9). Radyoaktif iyot verilmeden önce hastalara antiemetik, analjezik ve laksatif premedikasyonu yapıldıktan sonra hastalara 100 mci I-131 kapsül oral olarak verildi. Hastalardan 2 saat daha aç kalmaları istendi. Boğaz ağrısı, boyun şişliği veya ses kısıklığı gelişen hastalarda ek olarak steroid ve mide koruyucu olarak proton pompa inhibitörü verildi. Hastalar, Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği'nin *"800 MBq'in üstünde I - 131 radyoaktif maddesi verilen hastalar vücuttaki radyoaktivite miktarının 600 MBq'in ve hastadan 1 metre uzaktaki doz hızının 30 μ Sv/saat'in altına düşünceye kadar Kurum tarafından sıvı atık sistemi ve oda projesi uygun bulunan izolasyonlu ayrı bir odada bekletildikten sonra (e) bendi koşulları sağlanmak suretiyle taburcu edilir"* maddesine dayanarak taburcu edildiler (84).



Şekil 9. Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi radyoaktif iyot tedavi odaları

Taburcu olan hastalara ve yakınlarına radyasyon güvenliği ile ilgili tekrar bilgi verildi, alınması gereken önlemler anlatıldı (*Resmi Gazete Tarihi: 24.3.2000 Resmi Gazete Sayısı:23999, Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği*). Tedricen artan dozlarda olmak üzere TSH supresyonu yaratmak amacıyla LT4 replasmanı başlandı. Rezidü doku miktarı ve/veya metastatik odakların belirlenmesi amacıyla, ablasyon sonrası 7-10. günde tüm vücut iyot tarama sintigrafisi çekildi. Hastalar 2-3 ay sonra LT4 supresyon kontrolü için polikliniğe çağrıldı.

3.4. I-131 ile Tüm Vücut İyot Tarama Sintigrafisi

Ablasyondan 6 ay sonra hastalara tanısal amaçlı I-131 ile tüm vücut iyot tarama sintigrafisi planlandı. Hastalara tarama öncesi 4 hafta süre ile LT4 veya son iki hafta T3 preparatını kestirerek TSH düzeyi 30 mU/ml'in üzerine çıkarılması amaçlandı. Hastalara

taramadan 2 hafta önce iyottan fakir diyet yapmaları söylendi. Hastalardan taramadan 1-2 gün önce serum TSH, Tg, antiTg ve bayan hastalardan hamileliği kesin ekarte etmek amacıyla β -HCG (gebelik hormonu) düzeylerine bakıldı ve aynı zamanda boyun USG yapıldı. Gebe olmadığı kanıtlanan ve serum TSH seviyeleri uygun olan hastalara tarama amacıyla 4 saatlik açlıktan sonra 5 mci (185 MBq) I-131 solüsyon oral olarak verildi. I-131 alımından 48 saat sonra gama kamerada tüm vücut iyot tarama sintigrafisi yapıldı. “E-cam, Siemens, USA” marka gama kamerada supin pozisyonda yatırılan hastalara, yüksek enerjili genel amaçlı kolimatör ile anterior ve posterior projeksiyondan tüm vücut görüntüleri 1024x256, spot görüntüler 256x256 matriks formatında alındı (Şekil 10).



Şekil 10. E-cam, Siemens, USA marka gama kamera

3.5. İmaj Analizi

Postablasyon ve 6. ay iyot tarama sintigrafisi görüntüleri 2 nükleer tıp uzmanı tarafından vizüel olarak değerlendirildi. Postablasyon iyot tarama sintigrafisinde rezidü tiroid dokusundaki iyot tutulumu tükrük bezi aktivitesi ile semikantitatif olarak karşılaştırıldı. Tükrük bezi aktivitesinden düşük aktiviteye sahip rezidü doku iyot tutulumu

açısından (+), tükrük bezine eşit olanlar (++) , tükrük bezine göre daha yüksek aktivite tutulumuna sahip olanlar (+++) olarak kabul edildi.

Boyunda ablasyon dozu taramada görülen rezidü tiroid dokusunun 6. ayda yapılan tanısal tüm vücut taramada izlenmemesi tam ablasyon, herhangi bir düzeyde radyoaktif iyot tutulumu non-ablatif olarak kabul edildi.

3.6. Histopatolojik İnceleme

Hasta seçimi ve hasta gruplarının belirlenmesinin ardından seçilen hastalara ait bloklardan 4 µm kalınlığında dokular kesildi ve bu kesilen dokulardan polyizinli slide'lar alınıp 75°C'de 15 dakika etüvde bekletildi. Deparafinizasyon-dehidratasyon işlemleri uygulandı. İşlem sonunda dokular distile suda yıkandı. Antijen geri alma aşaması için sitrat bufferda (Ph: 6) PT Link Dako cihazında 95°C'de 20 dakika inkübe edildi. PBS (fosfat buffer tampon solüsyonu pH: 7.4) 5 dakika soğutulmaya bırakıldı. %3'lük H₂O₂ ile 5-15 dakika inkübe edildi ve PBS'de yıkandı. Ultravision Large Volum Detection System Large Volum Ultra V Blok (Ref TA-125-UB) ile 5 dakika inkübe edildi. Doku üzerinden ultra V blok uzaklaştırıldı. Primer Antibody Symporter HNIS (klone:FP5A) antikor doku üzerine damlatılarak 45 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkama yapıldı. Sekonder Antibody Ultravision Large Volume Detection System Anti-polyvalent HRP (ready-to-use) kullanılarak bu sistemde Biotinylated Goat Anti-Polyvalent ile 20 dakika inkübe edildi. PBS ile yıkama yapıldı. AEC single solution (ready-to-use) ile 5-15 dakika inkübe edildi. Conter Stain için Mayer hematoksilende boyandı ve mikroskopik inceleme yapıldı. İntraselüler lokalizasyonda NIS ekspresyon derecesi ve intratümöral dokuda NIS boyanma yüzdesi semikantitatif olarak değerlendirildi

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Hastaların yaş dağılımlarını karşılaştırmak için t-testi kullanıldı. Ölçüm değerleri aritmetik ortalama±standart sapma (ort±SD) olarak ifade edildi. Ablate olan ve olmayan hastaların rezidü tiroid dokularına ait preperatlarında NIS boyanma lokalizasyonu ile ablasyon başarısı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ki kare test istatistiği kullanıldı. Hastaların postablasyon iyot tarama sintigrafisinde rezidü dokudaki iyot tutulumu ile NIS ekspresyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman yöntemi kullanıldı. Bu iki

parametre ile ablate olan ve olmayan gruplar arasındaki ilişki Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. Kullanılan tüm istatistikler testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza uygun kriterlere ve yeterli materyallere sahip 40 hasta dahil edildi. Rezidü tiroid dokusunda hem sitoplazmik hem de membranöz boyanma tesbit edilen 4 hasta ve hem papiller hem de folliküler karsinom tanısı alan bir hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastalar değerlendirmeden çıkarıldıktan sonra toplam 35 hastaya ait veriler istatistiksel olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 27'si (%77.1) kadın, 8'i (%22.9) erkek olup, yaşları 23-78 arasındaydı (ortalama: 44.17 ± 12.9). Hastaların 29'u tiroid papiller karsinom, 6'sı folliküler karsinom tanılı idi. Bu hastalardan 21'i (%60) 100 mci radyoaktif iyot tedavisi ile ablate oldu, 14 hastada (%40) ablasyon başarısız kabul edildi. Ablate olan hastaların 19'u kadın, 2'si erkek iken ablate olmayan hastaların 8'i kadın, 6'sı erkekti (Tablo 10). Hastaların yaş ortalamaları ablate olan grupta 42.90 ± 12.1 , ablate olmayan grupta 46.07 ± 14.2 olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.502$) (Tablo 11).

Tablo 10. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özellikleri

		Ablate Grup	Olan	Ablate Olmayan Grup	Toplam
Hasta sayısı		21		14	35
Yaş (ort $\pm$ SD)		42.90 ± 12.1		46.07 ± 14.2	44.17 ± 12.9 (Min 23-Max 78)
Cinsiyet	KADIN	19		8	27
	ERKEK	2		6	8
Tümör Tipi	PAPİLLER	17		12	29
	FOLLİKÜLER	4		2	6

Tablo 11. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları

	ABLATE GRUP	OLAN	ABLATE OLMAYAN GRUP	p DEĞERİ
Yaş (ort ± SD)	42.90 ± 12.1		46.07 ± 14.2	p=0.502*

**T-test*

Ablasyon öncesindeki TSH değeri ablate olan grupta ortalama 72.7 uIU/ml (35-100), ablate olmayan grupta ortalama 80.7 uIU/ml (33.9-100) idi.

NIS ekspresyonu ile post ablasyon iyot tarama sintigrafisinde izlenen rezidü dokunun iyot tutulumu semikantitatif olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ablate olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında iki grup arasında hem NIS ekspresyonları ve hem de rezidü tiroid dokusunun iyot tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı [sırasıyla (p=0.308) (p=0.985)]. NIS'in intraselüler lokalizasyonu ile ilgili yapılan incelemede, ablate olan hastaların 10'unda (% 47.6), ablate olmayan hastaların 11'inde (%78.6) sitoplazmada NIS ekspresyonu izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.139) (Tablo 12). Ablate olan hastaların 11'inde (%52.4), ablate olmayan hastaların 2'sinde (%14.3) bazolateral membranda NIS ekspresyonu izlendi ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.054) (Tablo 13).

Tablo 12. Her iki hasta grubunda sitoplazmik NIS ekspresyonu

		Sitoplazmik NIS			p DEĞERİ
		YOK	VAR	TOPLAM	
ABLATE OLAN GRUP	SAYI	11	10	21	p=0.139**
	YÜZDE	% 52.4	% 47.6	%100	
ABLATE OLMAYAN GRUP	SAYI	3	11	14	
	YÜZDE	% 21.4	% 78.6	%100	

***ki-kare analizi*

Tablo 13. Her iki hasta grubunda membranöz NIS ekspresyonu

		Membranöz NIS			p DEĞERİ
		YOK	VAR	TOPLAM	
ABLATE OLAN GRUP	SAYI	10	11	21	p=0.054**
	YÜZDE	% 47.6	% 52.4	%100	
ABLATE OLMAYAN GRUP	SAYI	12	2	14	
	YÜZDE	% 85.7	% 14.3	%100	

***ki-kare analizi*

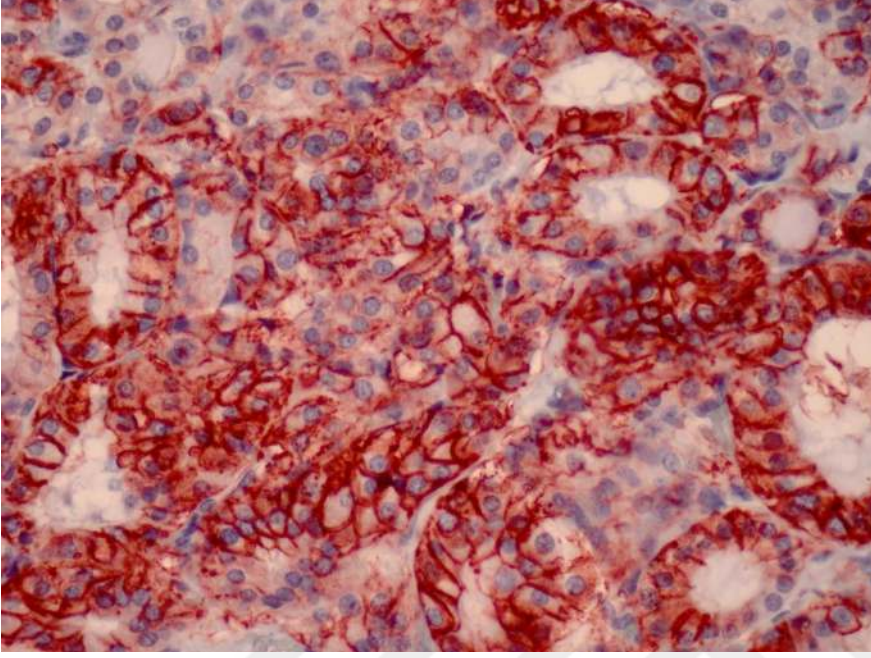
İstatistiksel değerlendirmeye dahil edilmeyen 4 hastada nontümöral tiroid dokusunda hem sitoplazmik hem de membranöz boyanma paterni vardı. Bu hastalardan 3'ünde ablasyon başarısız iken bir hastada ablasyon gerçekleşti. Aynı anda hem papiller hem de folliküler karsinoma tanısı alan diğer bir hasta tam ablate olmuştu. Bu hastanın papiller karsinoma ait örneklerinde nontümöral dokuda hem sitoplazmik hem de membranöz boyanma izlenirken, folliküler karsinoma ait örneklerinde nontümöral dokuda sitoplazmik boyanma vardı.

51 yaşında, papiller karsinom tanılı, ablate olmayan gruptaki bir hastada hem nontümöral dokuda hem de tümöre ait örneklerde NIS ekspresyonu izlenmedi ancak post ablasyon iyot tarama sintigrafisinde rezidü dokuda iyot tutulumu vardı.

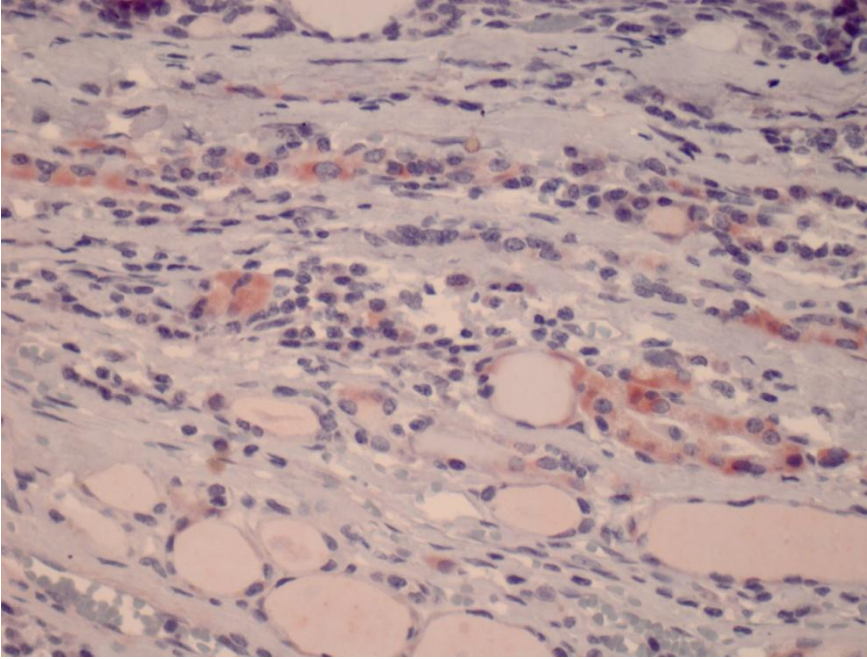
38 yaşında, folliküler karsinom tanılı, nontümöral dokuda sitoplazmada hafif düzeyde NIS ekspresyonu izlenen bir hastada, post ablasyon taramada rezidü dokuya ait iyot tutulumu yoktu ancak karaciğerde diffüz radyoiyot tutulumu mevcuttu. Bu hastanın 6. ay iyot tarama sintigrafisinde rezidü izlenmedi, karaciğer vizüalize olmadı ve hasta ablate kabul edildi. Bu hastanın tümöre ait örneklerinde hem sitoplazmada, hem membranda hem de nükleusta eşit yoğunluklarda boyanma vardı. Bu hasta çalışmamızda nükleer boyanma gösteren tek hasta idi.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 35 hastanın incelenen preperatlarında toplam 41 tümör odağı bulundu. Ablate olan grupta 27 tümör odağı, ablate olmayan grupta 14 tümör odağı vardı. 5 hastada birden çok tümör odağı vardı. Bir hastada üç, dört hastada da ikişer tümör odağı saptandı. Bunların hepsi ablate olan gruptaydı. Ablate olan gruptaki 27 tümör odağının 20'sinde, ablate olmayan gruptaki 14 odağın 9'unda tümör dokusunda NIS ekspresyonu izlendi. Tümöre ait dokunun ne kadarlık bir kesiminin NIS ile boyandığı incelendiğinde, ablate olan gruptaki tümörlerin ortalama %60.9'luk, ablate olmayan gruptaki tümörlerin ise %43.8'lik kesimlerini kaplayan alanlarda boyanma izlendi. Boyanma lokalizasyonları açısından da değerlendirme yapıldı. Ablate olan gruptaki 20 tümör odağı içerisinde 12 sitoplazmik, 6 membranöz ve 2 odakta da hem membranöz hem de sitoplazmik boyanma izlendi. Ablate olmayan gruptaki 9 tümör odağı içerisinde 7 sitoplazmik, 1 membranöz ve 1 odakta da hem membranöz hem de sitoplazmik boyanma izlendi. Her iki gruptaki hastaların tümör odaklarında sayıca sitoplazmik boyanma daha sıklıkla.

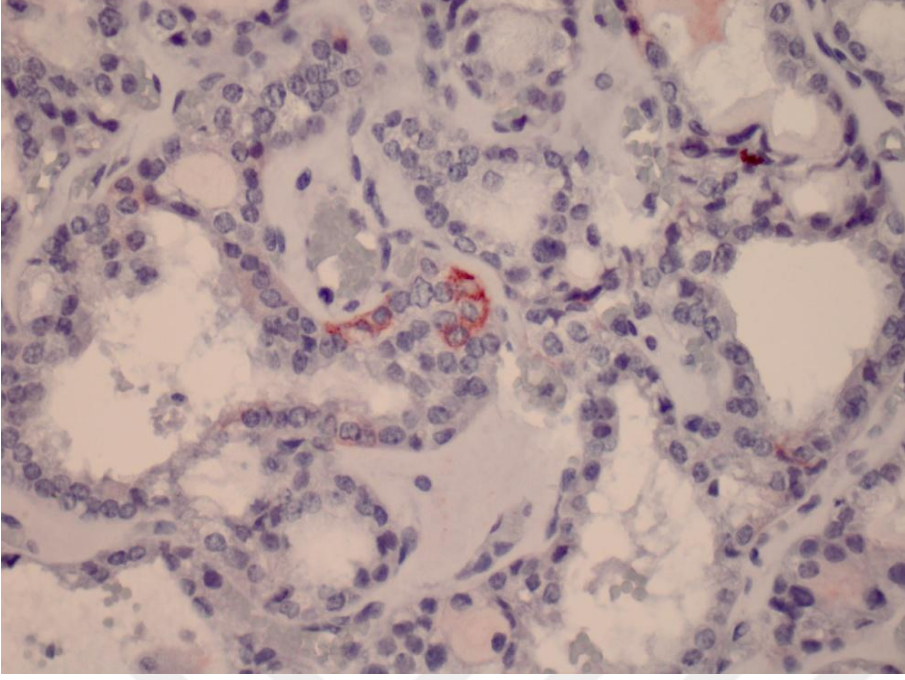
4.1. Histopatolojik Değerlendirme Örnekleri (Şekil 11-16)



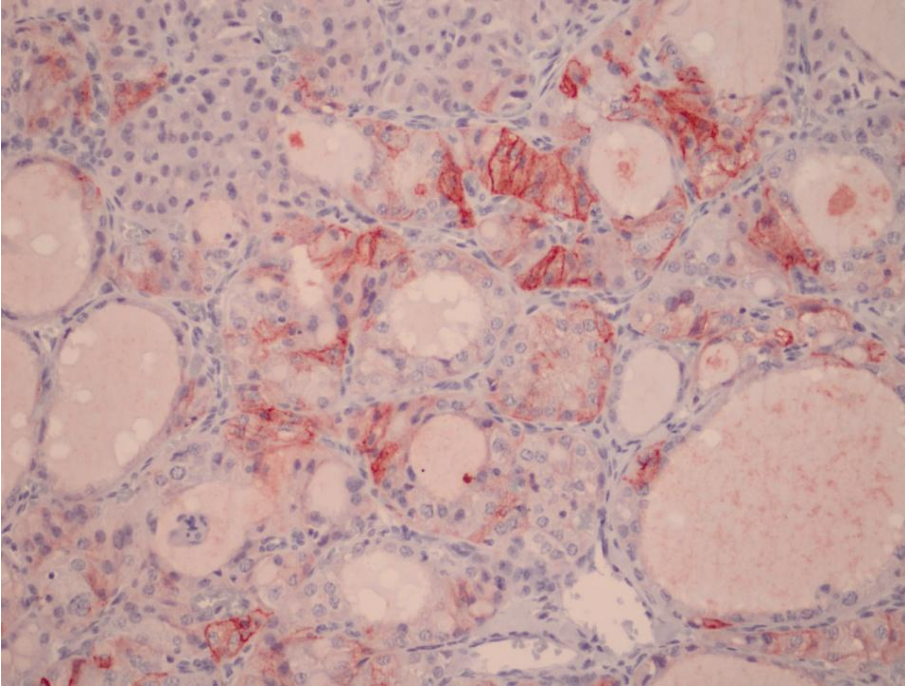
Şekil 11. Nontümöral tiroid dokusunda çok yoğun membranöz boyanma paterni



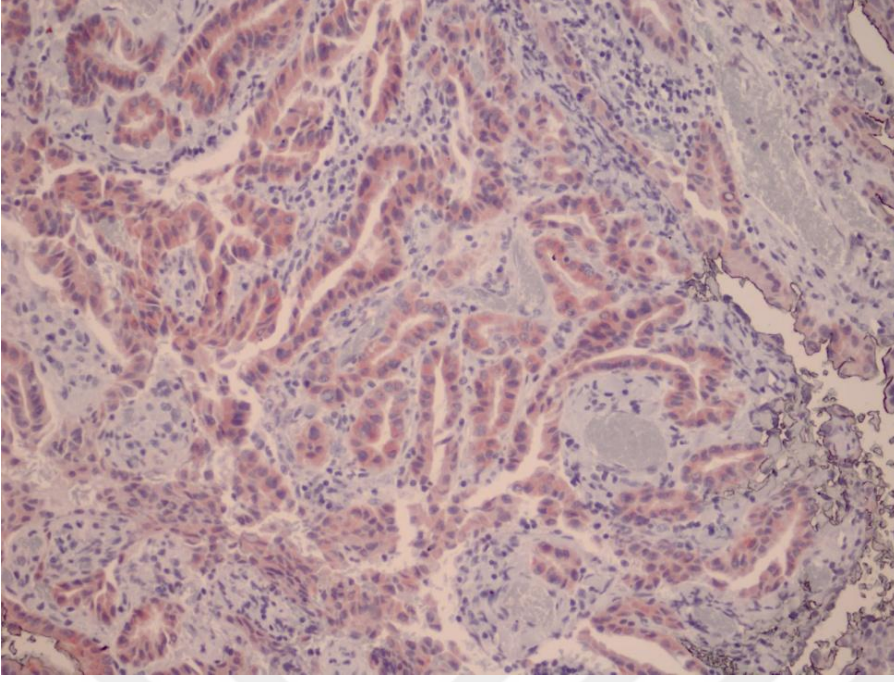
Şekil 12. Nontümöral tiroid dokusunda sitoplazmik boyanma



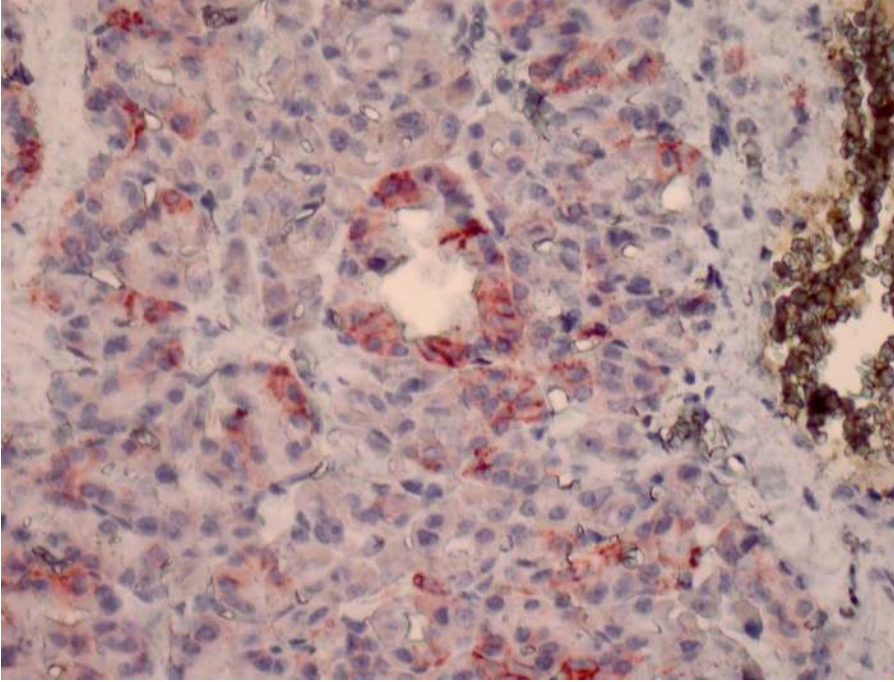
Şekil 13. Nontümöral tiroid dokusunda hafif derecede fokal membranöz boyanma



Şekil 14. Tümör dokusunda yer yer yoğun yer yer daha hafif membranöz boyanma paterni

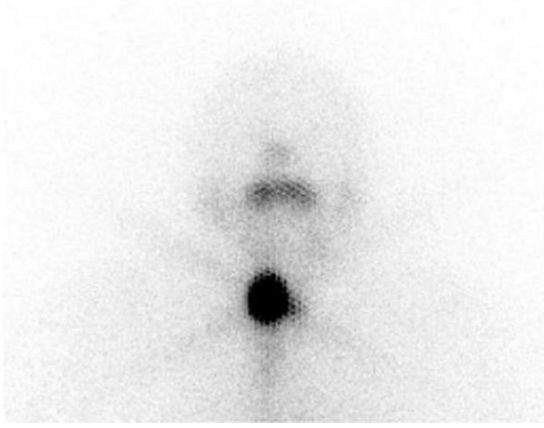


Şekil 15. Tümörde sitoplazmik boyanma paterni

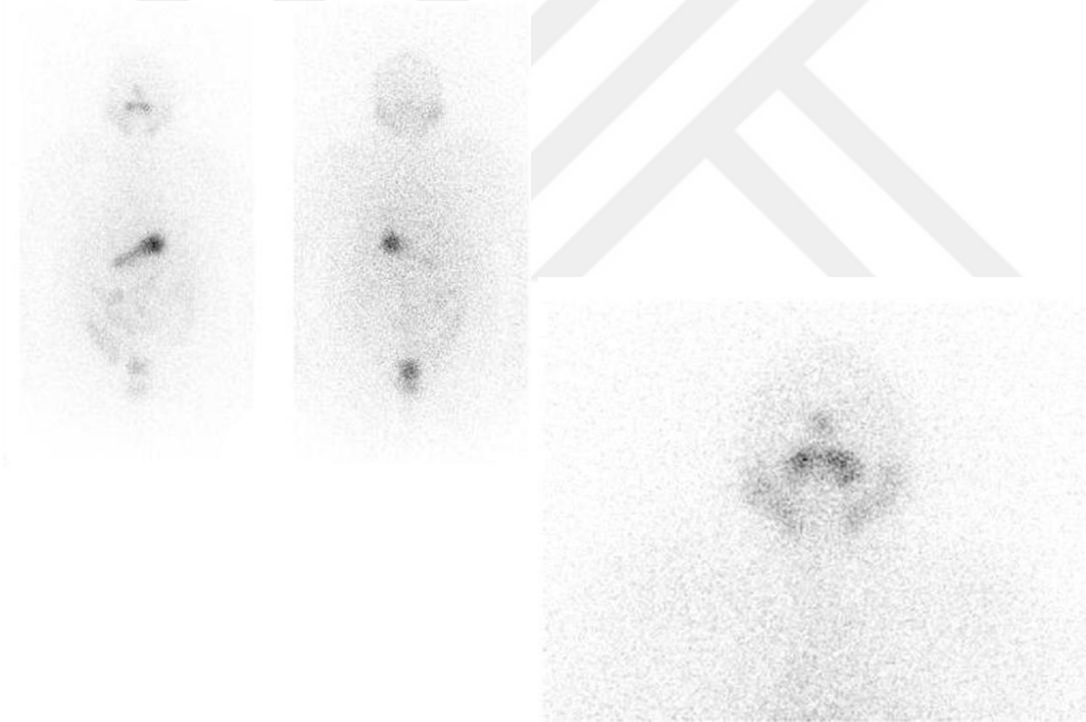


Şekil 16. Tümör dokusunda hem membranöz hem de sitoplazmik boyanma

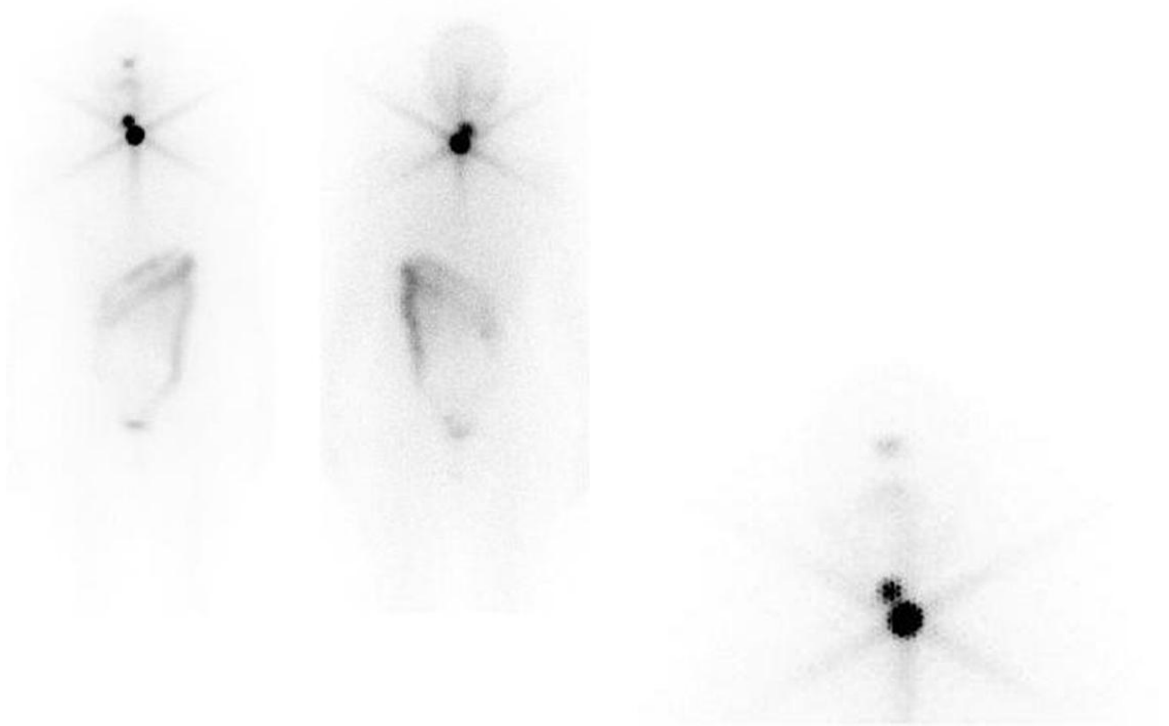
4.2. Hasta Örnekleri (Şekil 17-24)



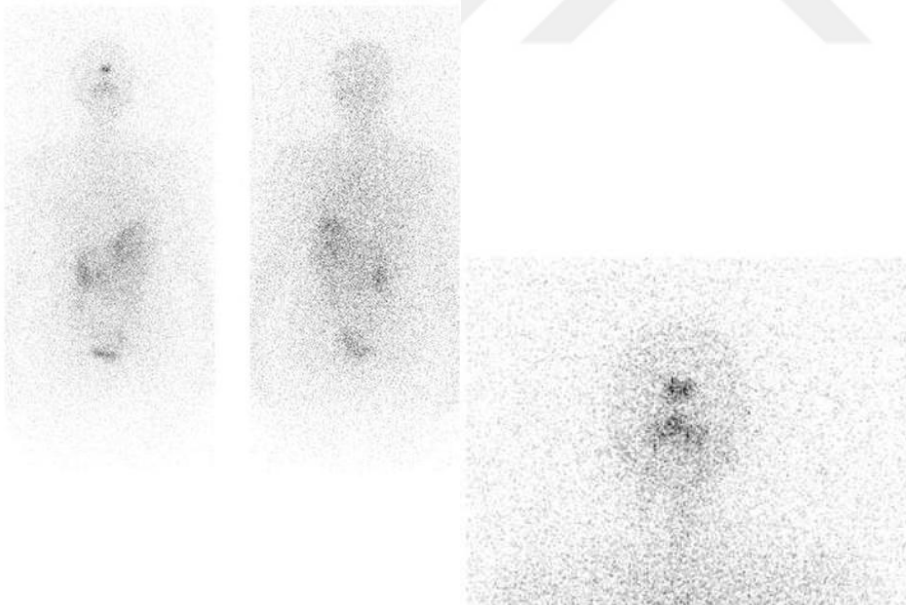
Şekil 17. Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, baş-boyun spot görüntüsü; tiroid bezi lojunda orta hattın hemen sağında fokal tarzda yoğun ve solda hafif düzeyde I-131 tutulumları (TSH>100 uIU/ml, Tg:3.88 ng/ml, AntiTg:12 IU/ml)



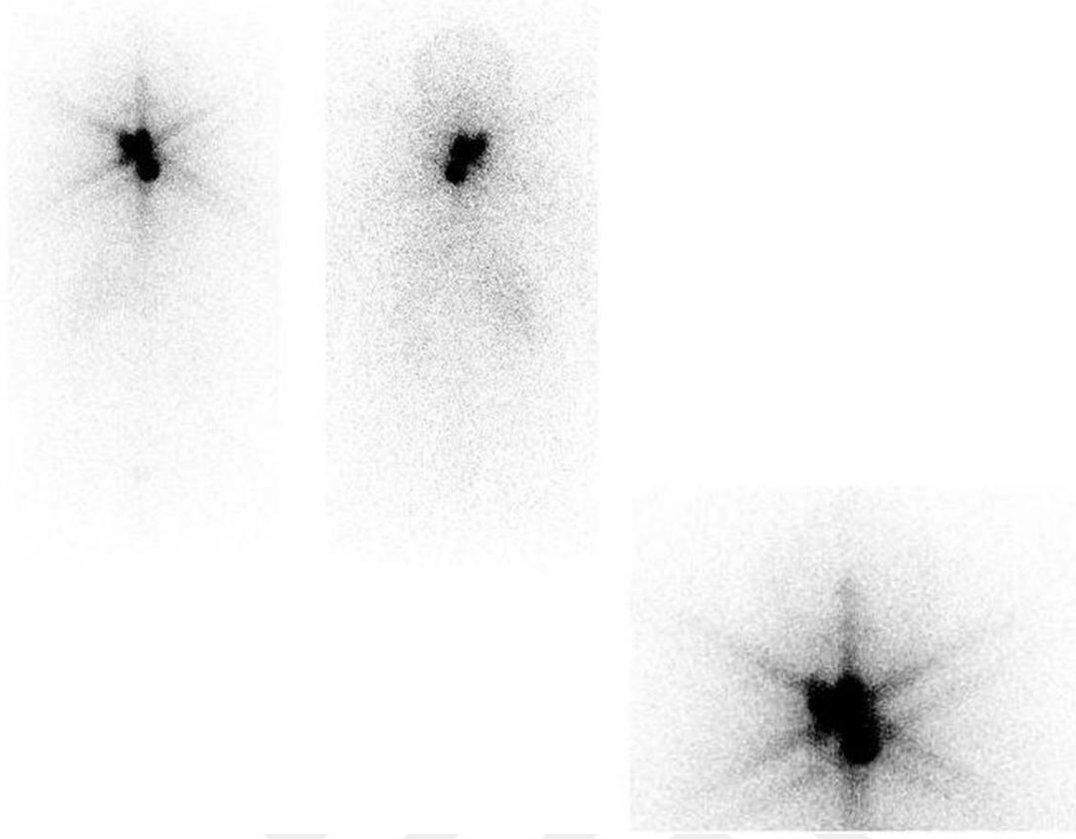
Şekil 18. Aynı hastanın ablasyondan 6 ay sonra 5 mci (185 MBq) I-131 ile yapılan tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, tüm vücut ve baş-boyun spot görüntüsü; rezidüel/metastatik odak saptanmayan sintigrafik çalışma (TSH>100 uIU/ml, Tg<0.1 ng/ml, AntiTg <10 IU/ml)



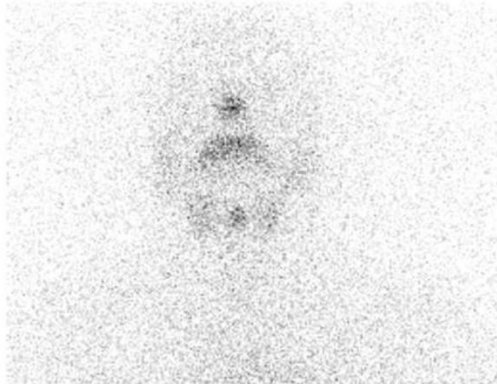
Şekil 19. Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, tüm vücut ve baş-boyun spot görüntüsü; boyunda sol lob alt, sağ lob üst kesimine uyan alanlarda yoğun radyoiyot tutulumları. (TSH:78.45 uIU/ml, Tg:5.04 ng/ml, AntiTg:11.46 IU/ml)



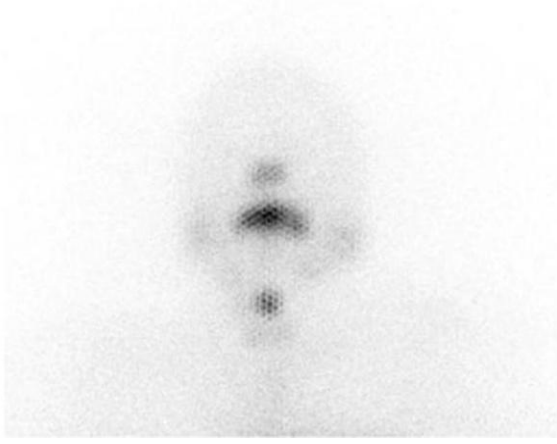
Şekil 20. Aynı hastanın ablasyondan 6 ay sonra 5 mci (185 MBq) I-131 ile yapılan tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, tüm vücut ve baş-boyun spot görüntüsü; rezidüel/metastatik odak saptanmayan sintigrafik çalışma (TSH>100 uIU/ml, Tg<0.1 ng/ml, AntiTg <10 IU/ml)



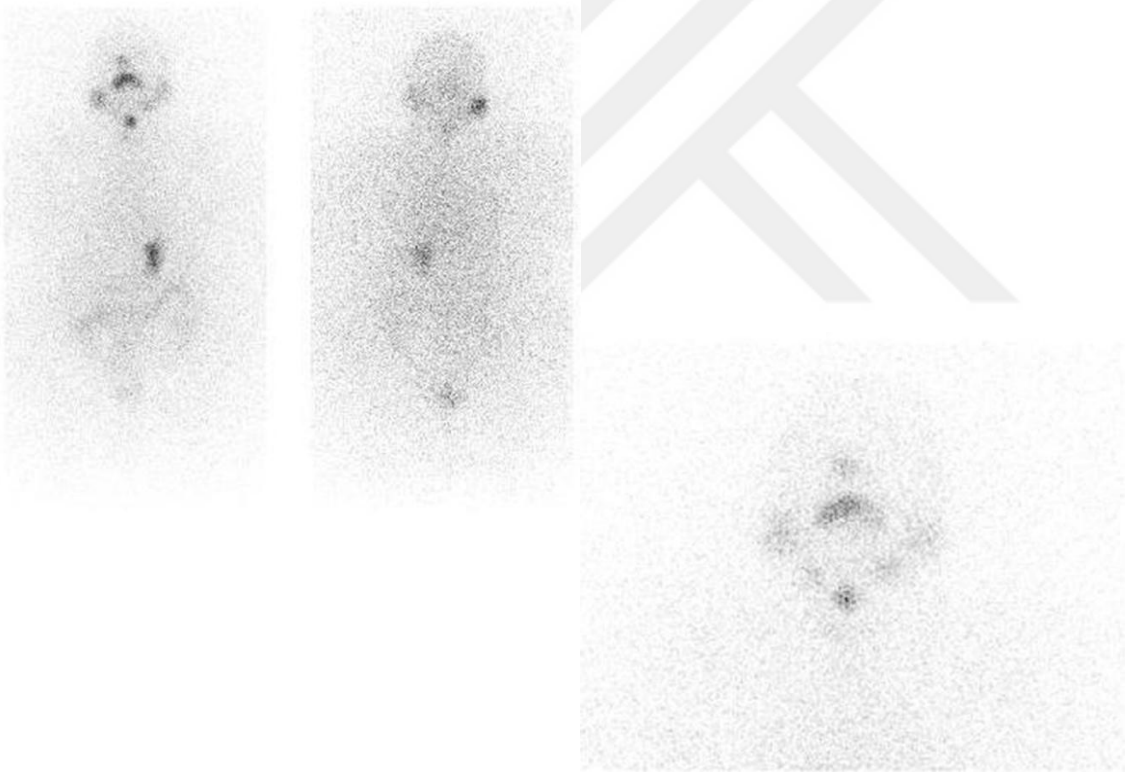
Şekil 21. Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, tüm vücut ve baş-boyun spot görüntüsü; boyunda tiroid bezi lojunda yoğun radyoiyot tutulumları. (TSH:67 uIU/ml, Tg:15 ng/ml, AntiTg>10 IU/ml)



Şekil 22. Ablate olmayan aynı hastanın ablasyondan 6 ay sonra 5 mci (185 MBq) I-131 ile yapılan tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, baş-boyun spot görüntüsü; boyunda submental alanda ektopik rezidü tiroid dokusuna ait fokal I-131 tutulumu (TSH: 135.3 uIU/ml, Tg:1.24 ng/ml, AntiTg<10 IU/ml)



Şekil 23. Ablasyon dozu tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, baş-boyun spot görüntüsü; boyunda orta hatta I-131 tutulumu. (TSH>100 uIU/ml, Tg:0.68 ng/ml, AntiTg:772.5 IU/ml)



Şekil 24. Aynı hastanın ablasyondan 6 ay sonra 5 mci (185 MBq) I-131 ile yapılan tüm vücut iyot tarama sintigrafisi, tüm vücut ve baş-boyun spot görüntüsü; boyunda orta hatta piramidal loba uyan alanda fokal I-131 tutulumu. (TSH>100 uIU/ml, Tg<0.1 ng/ml, AntiTg:811.4 IU/ml)

5. TARTIŞMA

Tiroid karsinomları endokrin sistemin en yaygın malignitesidir (1). Tiroid kanseri genel olarak iyi prognozlu olmakla birlikte bazen nüks ve metastazlar da gelişebilmektedir. İyi diferansiye tiroid kanserleri papiller ve foliküler tiroid kanserleridir. DTK'lar I-131'i iyi konsantre ettikleri için cerrahi sonrası rezidü dokunun yok edilmesi, mevcut veya olası metastatik odakların tedavi edilmesi ve Tg'nin takipte kullanılabilmesi amacıyla I-131 ablasyon/tedavisi verilir.

DTK'de temel tedavi yöntemi tercihen total veya totale yakın tiroidektomidir. Kabul edilen genel görüş cerrahi tedavi sonrası I-131 ablasyon tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı yönündedir. Mazzaferri ve arkadaşları, 802 hastanın 30 yıllık takibi sonunda 1,5 cm'den büyük, multifokal, kapsül veya lenf nodu invazyonu olan hastalarda ablasyondan sonra nüksün %16, yalnızca TSH supresyon tedavisinden sonra ise %38; mortalitenin ise sırasıyla %3 ve %8 olduğunu göstermişlerdir (24).

Yine Simpson ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada operasyon sonrası uygulanan ablasyonun, sadece TSH supresyon tedavisine göre sağkalımı anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir (67).

İyotun aktif transport ile tiroid bezi içine alınması tiroid hormon sentezi için ilk ve en önemli basamaktır. Sodyum iyot simporter (NIS), tiroid folliküler hücrelerinde bulunan bir plazma membran proteinidir ve iyotun hücre içine alınmasında görevlidir. I-131'in hücre içine alınmasında da NIS önemli bir role sahiptir. NIS ekspresyonu heterojenitesi radyoablasyon başarısını etkileyebilecek pek çok faktörden biridir.

Diferansiye tiroid kanserlerinin yönetiminde, radyoaktif iyot ana diagnostik ve terapötik araç olduğu için NIS proteininin varlığı ve/veya düzeyi iyot konsantrasyonu açısından oldukça önemlidir. Bu sebeple iyotun hücre içine alınmasında görevli olan NIS proteini ve NIS mRNA'sı ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve yapılmaya devam edilmektedir.

TSH, NIS ekspresyonunun ana düzenleyicisidir. TSH reseptörünün stimule olmasıyla, tiroid hücrelerinde siklik AMP (cAMP) akümüasyonu olur. Endojen cAMP'nin artmasıyla, NIS transkripsiyonu başlar (80).

Jung-Jun Min ve arkadaşları, rekürren lezyon saptadıkları diferansiye tiroid kanserli 67 hastada NIS protein ekspresyonu (varlığı) ile I-131 tutulumunu karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada rekürren lezyonlarda NIS proteinin immunohistokimyasal boyanması ile I-131

tutulumu karşılaştırıldığında, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %46.2, sensitivitesi %50, spesivitesi %100 olarak bulunmuş. 14 hastada negatif NIS boyanması görülmesine rağmen iyot tarama sintigrafisinde I-131 tutulumu pozitif rezidü doku izlenmiştir. Bunun da hastaların tiroidektomi esnasında ve post ablasyon tarama sırasındaki serum TSH seviyelerindeki farklılığa bağlı olabileceğini rapor etmişlerdir (85). Bizim sonuçlarımız da benzer şekilde NIS protein boyanma ekspresyonu ile post ablasyon iyot tarama sintigrafisindeki iyot tutulumu ve ablasyon arasında bir ilişki olmadığını gösterdi. NIS ekspresyonunun ana düzenleyicisi olduğu bilinen TSH'nın tarama öncesi yüksek olması iyot tutulumunu ve ablasyon başarısını arttıracak düşünülmeyle birlikte ablate olan ve olmayan gruplar arasında TSH ortalamalarında anlamlı bir fark yoktu. Tiroidektomi esnasındaki TSH değerleri ile ablasyon öncesi TSH değerlerinin farklı olması buna neden olabilir. Tiroidektomi esnasında bakılacak TSH değerleri ile NIS ekspresyonu arasındaki ilişkiye bakılarak daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir.

Morari ve arkadaşları da diferansiye tiroid kanserli hastalarda, NIS mRNA ve NIS protein varlığının diagnostik ve/veya prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmışlardır. Hastalarda NIS proteini monoklonal antikor kullanılarak boyanmış ve PCR (polymerase chain reaction) yöntemi ile NIS mRNA çalışılmıştır. Sonuç olarak diferansiye tiroid kanserli hastaların çoğunda, hem NIS protein hem de NIS mRNA düşük düzeyde bulunmuştur. NIS ekspresyonu, 45 yaşın üstünde ve tümör çapı 2 cm'den büyük olan hastalarda daha da düşük olarak saptanmış, NIS proteini ve NIS mRNA ekspresyonları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada ayrıca tedavi sonrası hastalık negatif hastalar ile persistan/rekürren hastalığı olan hastalar arasında NIS protein varlığı açısından fark bulmamışlardır. Elde ettikleri verilere göre NIS çalışmasının, tedaviye cevabı daha zayıf olacak hasta gruplarını belirlemeye yardımcı olmakla birlikte, diagnostik ve/veya prognostik bir belirteç olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir (86).

Benzer şekilde Ward ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 17 diferansiye tiroid kanserli hastada PCR yöntemi ile NIS mRNA ekspresyonları bakılmış, hastalar en az 24 ay süre ile takip edilmiş, hastalarda normal tiroid dokusuna göre NIS mRNA ekspresyonları düşük bulunmuş, hastaların kendi aralarında da daha agresif seyreden grupta NIS mRNA ekspresyonları agresif olmayan gruba göre düşük saptanmıştır (87). Çalışmamızda hastaların uygun bloklarında NIS proteinini poliklonal olarak çalıştık. Ablate olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma yaptığımızda iki grup arasında NIS ekspresyonları açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Primer tümörde düşük NIS mRNA

ekspresyonunun kötü prognoz göstergesi sayılması gerektiğini savunan yayınlar olsa da, henüz kanıtlanmış bir prognostik belirteç değildir ve tedavi protokollerini etkilemesini bekleyemeyiz (87). NIS'in tümöral veya nontümöral dokularda ve/veya metastatik lezyonlardaki ekspresyonu veya intrasellüler lokalizasyonu ile ilgili daha kapsamlı, uzun süre takip edilmiş daha çok sayıdaki hasta popülasyonunda çalışmalar yapılmalıdır.

Caillou ve ark. çalışmasında, normal tiroid dokusu, bazı patolojik nonneoplastik tiroid dokuları ve farklı tiroid neoplazmlarında NIS proteini araştırılmıştır. İyi diferansiye foliküler veya papiller karsinomalarda, NIS pozitif hücre sayısı normal tiroid dokusuna oranla belirgin düşük saptanmış, kötü diferansiye foliküler karsinomda, iyi diferansiye karsinoma oranla NIS protein pozitif hücre sayısı ya hiç rastlanmamış ya da oldukça düşük bulunmuştur (7). Çalışmamızda sadece iyi diferansiye (papiller karsinom ve folliküler karsinom) tiroid kanserli hastaların nontümöral ve tümöral dokularındaki NIS ekspresyonu çalışıldı ve ablasyon başarısı üzerine etkisi araştırıldı. Ancak NIS ekspresyonu ile ablasyon başarısı arasında ilişki saptanmadı.

Castro ve arkadaşları, 60 metastatik diferansiye tiroid kanserli hastada iyot tarama sintigrafisindeki iyot tutulumu ile monoklonal boyanmış NIS proteini karşılaştırmışlar. 60 hastanın 47'sinde I-131 tarama ile immünohistokimyasal olarak bakılan NIS ekspresyonu arasında uyum bulunmuştur. Pozitif I-131 taraması olan 43 hastanın 37'si (%86) NIS pozitif boyanmış, negatif I-131 taraması olan 17 hastanın 10'u (%59) NIS negatif saptanmıştır (88).

Lin ve arkadaşları kraniumda metastazı olan folliküler karsinomlu bir hastanın folliküler karsinoma ve metastaza ait örneklerinde NIS ekspresyonlarını incelemişler. Hastaya yapılan 5mci I-131 tüm vücut iyot tarmasında hem tiroiddeki primer lezyonda hem de hastanın kraniumdaki metastazında iyot tutulumu izlenmiştir. Alınan patolojik örneklerde NIS proteini çalışılmış primer lezyona ait örneklerde NIS protein boyanması izlenirken, metastaza ait örneklerde iyot tutulumu olmasına rağmen NIS ekspresyonu gözlenmemiştir (89). Çalışmamızda bir hastada hem nontümöral dokuda hem de tümör ait örneklerde NIS ekspresyonu izlenmemiş ancak post ablasyon iyot tarama sintigrafisinde rezidü dokuda iyot tutulumu saptanmıştır. Hasta radyoaktif iyot tedavisi ile ablate olmamıştır. Bu durum iyot tutulumunu ve ablasyon başarısını etkileyen tek faktörün NIS ekspresyonu olmadığını açıkça göstermektedir. Biz hasta popülasyonunu seçerken reyonel ve/veya uzak metastazı olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Metastatik olmayan iyi diferansiye tiroid kanserlerinde *nontümöral* dokudaki NIS ekspresyonunu ve vizüel olarak bu hastaların postablasyon iyot tarama sintigrafisinde rezidü dokudaki iyot tutulumunu

değerlendirdik. NIS ekspresyonu ve post ablasyon taramada rezidü dokunun iyot tutulumu kantitasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Ablate olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma yaptığımızda bu iki grup arasında postablasyon iyot tarama sintigrafisinde rezidü dokudaki iyot tutulumu arasında da belirgin bir farklılık saptamadık.

Tiroid hücrelerinde tümörögenезin basamaklarının etkilenmesi sonucunda, iyot uptake'ı kaybı gerçekleşebilir. NIS geninde yapısal değişiklik, NIS transkripsiyonundaki ve NIS proteini sentezindeki değişiklikler, NIS'in plazma membranına transportunda defektler ve iyotun organifikasyonunda oluşabilecek sorunlar nedeniyle iyot uptake kaybı izlenebilir (19).

Tümörögenез basamaklarında oluşabilecek aksaklıklar ve TSH seviyesi dışında da NIS ekspresyonunu etkileyen bir çok faktör bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı NIS ekspresyonunu ve iyot tutulum aktivitesini etkileyebilmektedir. Hidrokortizon, deksametazon, seks steroidleri, RU486 (mifepriston), amiodaron, bromid, lityum, iyot içeren kontrast ajanlar ve ketokonazol iyot tutulumunu veya NIS ekspresyonunu azaltır. Adenozin ve retinoik asit ise NIS ekspresyonunu ve iyot tutulumunu artırmaktadır (6,18).

Ablasyon başarısını etkileyen NIS faktörü dışında, radyoaktif iyotun emilimi ve hücre içine taşınması, tiroid hücrelerinin radyasyon duyarlılığı, rezidü doku miktarı, TSH seviyesi, iyottan fakir diyetle uyum, verilen radyoaktif iyot dozu gibi başka faktörlerin de olduğu bilinmektedir. Diferansiye tiroid kanserlerinde alt gruplarının ablasyon başarısı açısından birbiri ile farklılığını gösteren bir veri yoktur (90).

Ayrıca NIS ekspresyonu faktörü dışında NIS'in tiroid kanseri hücrelerinde intrasellüler lokalizasyonu ile ilgili de bazı çalışmalar yapılmıştır. Ana Karina M. B. Sodr  ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada malign tiroid nodüllerinde NIS mRNA ekspresyonunun azalmış olduğunu, intrasellüler NIS protein boyanmasının artmış olduğunu, bunun da NIS proteininin immatüritesinden veya azalmış protein turnover'ından dolayı selüler bazolateral membrana g   edememesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayrıca intrasellüler kompartmanda NIS artışının NIS mRNA sentezi üzerine negatif feedback yaratıp, NIS ekspresyonunda azalmaya da sebep olabileceğini söylemişlerdir. Malign nodüllerde intrasellüler (sitoplazmik) NIS protein miktarının kontrol grubu (nodül dışı doku) ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. 13 malign nodülü olan hastaların tamamında NIS mRNA ekspresyonlarında azalma fakat intrasellüler protein miktarında artış saptanmıştır (91).

Tiroidektomi sonrası diferansiye tiroid kanserli hastalara radyoaktif iyot vermemizin amacı geride kalmış olabilecek nontümöral doku ve/veya mikroneoplastik dokuların ablate edilmesidir. Çalışmamızda ablate olan grupta genel olarak tümörün daha büyük bir kısmı NIS ile boyanmış olarak izlenmekle birlikte makroskopik tümörün tiroidektomi ile çıkarılmış olduğunu bildiğimizden bunun ablasyon başarısını etkilemeyeceğini düşündük. Ancak nontümöral dokuların da tiroide başlamış ve devam etmekte olan tümörögenез sürecinde etkilenmiş olabileceği ve tümöral dokunun fizyolojik davranışının bize yol gösterebileceğini de düşünebiliriz. İstatistiksel değerlendirmeye katmamakla birlikte çalışmamızdaki hastaların tümör ait örneklerinde de NIS ekspresyonunu ve NIS boyanma lokalizasyonlarını da inceledik. Toplam 41 tümör odağından 19'u sitoplazmik, 8'i membranöz, 3'ü ise hem sitoplazmik hem de membranöz boyanma gösterdi. Tümör odaklarından 12'si boyanma göstermedi. Hem ablate olan gruptaki hem de ablate olmayan gruptaki tümör odaklarında ağırlıklı olarak sitoplazmik boyanma gösterdiği dikkati çekti ancak çalışmamızda NIS'in tümöral dokudaki lokalizasyonu ile ablasyon başarısı arasında bağlantı bulunmadı.

Ayrıca tam ablasyon izlenen bir hastada, nontümöral dokuda sitoplazmada hafif düzeyde, tümöre ait örneklerinde hem sitoplazmada, hem membranda hem de nükleusta eşit yoğunluklarda NIS ekspresyonu saptanmıştır. Çalışmamızda nükleer boyanma gösteren tek hastadır. Bu hastanın post ablasyon taramasında rezidü dokuya ait iyot tutulumu gözlenmemiş ancak karaciğerde diffüz radyoiyot tutulumu saptanmıştır. Rezidü doku izlenmemiş olmasına karşın radyoaktif iyotun metabolize olduğu karaciğer tutulumundan anlaşılmaktadır. Rezidü dokunun iyot tutulumu gama kameranın rezolüsyon sınırının altında veya hızlı washout'a bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda nükleer boyanma gösteren tek örnek olmakla birlikte literatürde nükleer boyanma ile ilgili çalışma rapor edilmemiştir.

Çalışmamızda nontümöral dokuda NIS protein boyanma ekspresyonu, NIS'in intraselüler lokalizasyonu ile iyot tutulumu ve ablasyon başarısı arasında bir ilişki bulmadık. Dohan ve arkadaşları da 57 tiroid kanserli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tiroid kanserli örneklerin %70'inde çevre normal dokuya oranla NIS ekspresyonunda artış saptamışlardır. Bunların çoğunda NIS lokalizasyonunun hem membranda hem de intraselüler kompartmanda veya sadece intraselüler kompartmanda olduğunu, tümör çevresi normal tiroid dokusunda NIS ekspresyonunun homojen dağılmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak da tiroid kanser hücrelerinde bozulmuş iyot uptake'inin azalmış NIS ekspresyonu yüzünden olabileceği gibi bu çalışmada gösterdikleri

gibi NIS ekspresyonunda artış olsa bile NIS disfonksiyonundan, NIS lokalizasyonundan (intraselüler yerleşiminden) kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır. NIS'in fonksiyonel ekspresyonunun; transkripsiyonel, translasyonel, post-translasyonel, plazma membranına yönlendirilme ve hücre içi organellere dağılım gibi bir çok faktöre bağlı olduğunu belirtmişlerdir. TSH'nın NIS ekspresyonunun ana düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda TSH, NIS'in intrasellüler dağılımını ve sentezlendikten sonra membrana yönlendirilmesini de etkilemektedir. TSH yokluğunda NIS'in membrandan intrasellüler kompartmana geçişinin olabileceğini söylemişlerdir (79,92).

Kogai ve Brent de NIS'in transkripsiyonel ve post-translasyonel olarak indüklenmesinin, NIS regülasyonunda kritik role sahip olduğunu söylemişlerdir (80). Yapılan benzer çalışmalarda TSH'nın NIS biyosentezini indüklediği, NIS'in bir fosfoprotein olduğu ve NIS'in fosforilasyonunun da TSH kontrolünde olduğu gösterilmiştir. TSH yokluğunda NIS'in yarı ömrünün (normal yarı ömrü ~5 gün) kısaldığı (~3 gün), NIS'in membrandan sitoplazmaya geçtiği ve bu şekilde nonfonksiyone olduğu söylenmiştir (93). TSH stimülasyonu ile NIS mRNA seviyeleri 36 saat içinde maksimum düzeyine ulaşırken, iyot uptake'i maksimum düzeyine yaklaşık 72 saat sonra ulaşabilmektedir. Aradaki bu zaman farkı NIS'in TSH tarafından posttranslasyonel regülasyonu ile olmaktadır (94). TSH'nın, NIS'in hücre içindeki lokalizasyonunu ve ablasyon üzerine olan etkilerini, değerlendirebilmek için tiroid kanserli hastaların tiroidektomi dönemindeki serum TSH seviyelerinin bilinmesi, bu TSH seviyelerinin, tiroidektomi materyallerindeki NIS ekspresyon lokalizasyonları ile karşılaştırılması gerekmektedir.

Çalışmamızda tiroidektomi materyallerindeki nontümöral dokudaki NIS ekspresyonunu ve NIS boyanma lokalizasyonunu değerlendirdik. Ablate olan ve olmayan grupta hem NIS ekspresyonları hem de sitoplazmik veya membranöz boyanma açısından anlamlı bir farklılık bulmadık. Ablate olmayan grupta membranöz boyanma paterninin, ablate olan gruba göre belirgin derecede düşük saptanmasına rağmen ($p=0.054$) arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi. Daha sağlıklı veriler için benzer çalışmaların daha çok sayıda hasta ile yapılması gerekir.

Membranöz boyanma göstermesine rağmen ablate olmayan ya da sadece sitoplazmik boyanma olmasına rağmen ablate olan hastalarımız mevcut. Tiroidektomi sonrasında ablasyona kadar geçen sürede rezidü dokuda gerçekleşen NIS sentezi ve NIS'in membrana olan göçü sonucunda NIS ekspresyonunda ve/veya lokalizasyonunda bir takım değişiklikler gerçekleşmiş olabilir. Ayrıca bu değişiklikler tümöröenez sürecinde ortaya

ıkan bazı faktörler ve daha önce de bahsettiğimiz gibi NIS ekspresyonunun bir belirleyicisi olan TSH'nın seviyesindeki farklılıklar nedeniyle de olmuş olabilir. Çalışmamızda NIS ekspresyonu, rezidü dokuda iyot tutulumu ve ablasyon arasında bir ilişki bulamamış olmamız bu nedenlere bağlı olabilir.



6. SONUÇ

- NIS ekspresyonu ile post ablasyon iyot tarama sintigrafisinde izlenen rezidü dokunun iyot tutulumu arasında bir ilişki saptanmadı.
- NIS ekspresyonu ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- Post ablasyon iyot tarama sintigrafisinde izlenen rezidü dokunun iyot tutulumu ile ablasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- NIS ekspresyonunun intraselüler lokalizasyonu ile ablasyon başarısı arasında anlamlı ilişki bulunmadı.
- Tümöral dokudaki NIS'in yüzde boyanması ve lokalizasyonu ile ablasyon başarısı arasında ilişki saptanmadı.
- Rezidü dokunun iyot tutulumu, ablasyon başarısı ve prognoz açısından daha sağlıklı veriler elde edilebilmesi için, operasyon esnasındaki TSH düzeyleri ile tümöral ve nontümöral dokudaki NIS ekspresyonu ve NIS lokalizasyonunu karşılaştıracak çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Weetman AP, Jameson JL. Disorders of the thyroid gland. Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E., Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15 th edition. New York, The McGraw Hill Companies. Volume 2, 330:2060-2084, 2001
2. Hussain HK, Britton KE, Grossman AB, Reznick RH. Thyroid cancer. Imaging in Oncology (Husband JE, Reznick RH, ed). 2nd edition. London, UK, Taylor and Francis. 669-709, 2004
3. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Incidence, prevalence, recurrence, and mortality of differentiated thyroid cancer. Essentials of Thyroid Cancer Management (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 123-130, 2005
4. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SEM, Silberstein EB, Royal HD, Balon HR. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹Iodine. J Nucl Med 43: 856-861, 2002
5. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Half-life and emission products of I-131. Essentials of Thyroid Cancer Management (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 165-168, 2005
6. Spitzweg C, Morris JC. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. Clinical Endocrinology 57: 559-574, 2002
7. Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, Bidart JM. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. J Clin Endocrinol. Metab 83: 4102-4106, 1998
8. Behr M, Schmitt TL, Espinoza CR, Loos U. Cloning of a functional promoter of the human sodium/iodide-symporter gene. Biochem. J. 331: 359-363, 1998
9. Peyrottes I, Navarro V, Ondo-Mendez A, Marcellin D, Bellanger L, Marsault R, Lindenthal S, Ettore F, Darcourt J, Pourcher T. Immunoanalysis indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancers. European Journal of Endocrinology 160: 215-225, 2009
10. Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. Third edition, United States, Lippincott Williams & Wilkins, 1992
11. Amdur RJ, Mazzaferri EL. Basic thyroid anatomy. Essentials of Thyroid Cancer Management (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 3-7, 2005
12. Stathatos N. Anatomy and Physiology of the Thyroid Gland, Clinical Correlates to Thyroid Cancer. Thyroid Cancer, A Comprehensive Guide to Clinical Management (Wartofsky L, Nostrand DV, ed). Second Edition. Totowa, New Jersey. Humana Press. 3-7, 2006
13. Missero C, Cobellis G, De Felice M, Di Lauro R. Molecular events involved in differentiation of thyroid follicular cells. Mol Cell Endocrinol. 140: 37-43, 1998
14. Sternberg SS. Histology for pathologists. Second edition, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997
15. Biddinger PW. Normal Anatomy And Histology. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid (Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, ed). China, Lippincott Williams&Wilkins. 1-10, 2009
16. Santisteban P. Development and Anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. Werner & Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text (Braverman LE, Utiger RD, ed). Ninth Edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 8-25, 2005
17. Mazzaferri EL, Amdur RJ. Thyroid and parathyroid physiology. Essentials of Thyroid Cancer Management (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 7-17, 2005

18. Shen DH, Kloos RT, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Sodium iodide symporter in health and disease. *Thyroid* 11:415-425, 2001
19. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *European Journal of Endocrinology* 141:443-457, 1999
20. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 5:151-184, 1984
21. Choksi NY, Jahnke GD, Hilaire CS, Shelby M. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. *Birth Defects Research (Part B)* 68:479-491, 2003
22. Ureles AL. *Thyroidology-Reflections on Twentieth Century history*. Thyroid Disease (Falk SA, ed). Raven Press, New York. 1: 1-14, 1990
23. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. *Cancer. Principles and Practice of Oncology* (DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed). Seventh edition. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 1502-1519, 2005
24. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(4):1447-1463, 2001
25. McCarty T, Vassilopoulou-Sellin R, Lustig R. Cancer management: a multidisciplinary approach. *Thyroid and parathyroid cancers* 5:87-105, 2003
26. Mitselou A, Vougiouklakis T, Peschos D, Dallas P, Agnantis NJ. Occult thyroid carcinoma. A study of 160 autopsy cases. The first report for the region of Epirus-Greece. *Anticancer Res.* 22(1A):427-32, 2002
27. Collins SL. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. *Thyroid Disease* (Falk SA, ed). Second Edition. Philadelphia, Lippincott Raven. 495-564, 1997
28. McDougall IR. *Management of thyroid cancer and related nodular disease*. Singapore, Springer Verlag London Limited, 2006
29. Oliveira MJ, de Oliveira JMP. Treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine Therapy*. (Eary JF, Brenner W, ed). First edition. New York, Informa Healthcare. 45-75, 2007
30. Mackenzie EJ, Mortimer RH. Thyroid nodules and thyroid cancer. *Med J Aust.* 180:242-247, 2004
31. Schlumberger MJ, Pacini F. *Thyroid tumors*. Paris, Editions Nucleon, 1999
32. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med.* 338:297-306, 1998
33. Harach HR, Escalante DA, Onativia A, Outes JL, Day ES, Williams ED. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol* 108:55-60, 1985
34. Delange F. Requirements of Iodine in Humans. *Iodine Deficiency in Europe. A continuing Concern* (Delange F, Dun JT, Glinioer D, ed). New York, Plenum Press. 5-16, 1993
35. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, Park SK, Park J. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncologica* 50: 1228-1234, 2011
36. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefilakis CM, Papadomanolaki MG, Starakis IK. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones* 9(4): 312-317, 2010
37. Kargı A. *Endokrin Sistem. Temel Patoloji* (Çevikbaş U, ed). Altıncı baskı. İstanbul, Nobel. 637-666, 2000
38. Pacini F, DeGroot LJ. *Thyroid Neoplasia*. *Endocrinology* (DeGroot LJ, Jameson JL, ed). Fifth edition. Philadelphia, Elsevier Saunders. 2147-2180, 2006

- 39.DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours). First edition, Lyon, France, IARC Press World Health Organization, 2004
- 40.Sipos JA, Mazzaferri EL. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables. *Clinical Oncology* 22:395-404, 2010
- 41.Brown HM, Amdur RJ, Mazzaferri EL. Pathology and classification of thyroid carcinoma. *Essentials of Thyroid Cancer Management* (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 19-31, 2005
- 42.Lin X, Finkelstein SD, Zhu B, Silverman JF. Molecular analysis of multifocal papillary thyroid carcinoma. *Journal of Molecular Endocrinology* 41:195–203, 2008
- 43.Mazzaferri EL. Thyroid Cancer. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylén S, Rebar RW, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L, ed). Third edition. Lippincott Williams & Wilkins. 382-402, 2001
- 44.Vickery AL, Carcangiu ML, Johannessen JV. Papillary carcinom. *Semin Diagn Pathol* 2: 90-100, 1985
- 45.Chan JK, Saw D. The grooved nucleus . The useful diagnostic criterion on papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 10:672-679, 1986
- 46.Nikiforov YE, Ohori NP. Papillary carcinoma. *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid* (Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, ed). First edition. China, Lippincott Williams&Wilkins. 160-213, 2009
- 47.Auger M, Stelow EB, Yang GCH, Sanchez MA, Asa SL, Livolsi VA. Papillary thyroid carcinoma and variants. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology* (Ali SZ, Cibas ES, ed). New York, Springer. 91-116, 2009
- 48.Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 98: 31-40, 2003
- 49.Creach KM, Siegel BA, Nussenbaum B, Grigsby PW. Radioactive iodine therapy decreases recurrence in thyroid papillary microcarcinoma. *ISRN Endocrinology (elektronik dergi)*. Volume 2012. Erişim: (<http://www.isrn.com>)
- 50.Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. Clinical importance, surgical treatment and follow-up study. *Cancer* 66: 2306-2312, 1990
- 51.Alberada M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S. Clinical forms of presentation and avolution of diffuse sclerosing variant papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 8: 385-391, 1998
- 52.D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer*. 100: 1123, 2004
- 53.Schmid KW, Farid NR. How to define follicular thyroid carcinoma?. *Virchows Arch*. 448: 385–393, 2006
- 54.Düren M. Diferansiye tiroid kanserlerinde cerrahi patoloji. *Tiroid Kanseri* (Düren M, ed). İstanbul, Nobel Tıp. 35-48, 2005
- 55.Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R. Follicular and Hurthle cell carcinomas of the thyroid: a comparative study. *Am J Pathol* 22: 1512-1520, 1998
- 56.Amdur RJ, Mazzaferri EL. Factors that predict cancer recurrence and death from differentiated thyroid cancer. *Essentials of Thyroid Cancer Management* (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 131-140, 2005
- 57.Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Abstract. Am J Med* 97 (5): 418-28, 1994

- 58.Yapar Z, Topkan E. Tiroid. ajcc Kanser Evreleme Kılavuzu (Parlak C, Topkan E, ed), İstanbul, Nobel tıp kitabevleri. 87-96, 2012
- 59.Nikiforov YE. Thyroid Tumors; Classification and General Considerations. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid (Nikiforov YE, Biddinger PW, Thomson LDR, ed). First edition. China, Lippincott Williams&Wilkins. 94-102, 2009
- 60.Görpe A, Adalet I. Endokrin Sistem. Pratik Nükleer Tıp (ed: Görpe A, Cantez S). İstanbul, İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 195-219,1992
- 61.Demir M. Endokrin sistem sintigrafileri. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları (Demir M, ed). İstanbul. 205-219, 2008
- 62.Reiners C. The Diagnosis of Thyroid Cancer. Thyroid cancer (Biersack HJ, Grünwald F, ed). Second edition. Germany, Springer Verlag. 71-81, 2005
- 63.Nostrand DV. Radionuclide Imaging of Thyroid Nodules. Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management. (Wartofsky L, Nostrand DV, ed). Second Edition. Totowa, New Jersey, Humana Press. 223-228, 2006
- 64.Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol. 154:787–803, 2006
- 65.Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of the thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. Eur Radiol 11(12): 2411–2424, 2001
- 66.Papini E, Guglielmi R, Bianchini A Crescenzi A , Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 87(5):1941–1946, 2002
- 67.Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicks MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1,578 patients. Am J Med. 83 (3): 479-88, 1987 (Abstract)
- 68.Villaret DB, Amdur RJ, Mazzaferri EL. A total thyroidectomy rarely removes all thyroid tissue. Essentials of Thyroid Cancer Management (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York. Springer Science. 143-145, 2005
- 69.Arad E, O'Mara RE, Wilson GA. Ablation of remaining functioning thyroid lobe with radioiodine after hemithyroidectomy for carcinoma. Clin Nucl Med 18(8): 662-663, 1993
- 70.Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. World J Nucl Med 5: 166-180, 2006
- 71.Luster M, Clarke SE,Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. EANM 2008
- 72.Ladenson PW. Rekombinant human thyrotropin symposium: strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. Thyroid 9: 429-443, 1999
- 73.Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS,Weintraub BD..Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. N Engl J Med. 337: 888-896, 1997
- 74.Schlumberger M, Ricard M, Pacini F. Clinical use of recombinant human TSH in thyroid cancer patients. European Journal of Endocrinology 143: 557-563, 2000
- 75.Vitale G, Lupoli GA, Ciccarelli A, Lucariello A, Fittipaldi MR, Fonderico F, Panico A, Lupoli G. Influence of body surface area on serum peak thyrotropin (TSH) levels after recombinant human TSH administration. J Clin Endocrinol Metab 88(3): 1319-22, 2003
- 76.Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR,

- Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 84(11): 3877-85, 1999
- 77.Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med*. 44(3): 451-6, 2003
- 78.Mazzaferri EL. Effects of suppressing thyrotropin on tumor growth and recurrence. *Essentials of Thyroid Cancer Management* (Amdur RJ, Mazzaferri EL, ed). New York: Springer Science. 263-266, 2005
- 79.Dohan O, Carrasco N. Advances in Na^+/I^- symporter (NIS) research in the thyroid and beyond. *Mol Cell Endocrinol* 213: 59–70, 2003
- 80.Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacology&therapeutics* 135: 355-370, 2012
- 81.Vayre L, Sabourin JC, Caillou B, Ducreux M, Schlumberger M, Bidart JM. Immunohistochemical analysis of Na^+/I^- symporter distribution in human extra-thyroidal tissues. *European Journal of Endocrinology* 141: 382–386, 1999
- 82.Eng PHK, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 140: 3404–3410, 1999
- 83.Cichoń S, Anielski R, Konturek A, Barczyński M, Cichoń W. Metastases to the thyroid gland: seventeen cases operated on in a single clinical center. *Langenbecks Arch Surg* 391: 581–587, 2006
- 84.Resmi Gazete Tarihi: 24.3.2000 Resmi Gazete Sayısı: 23999. Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği. Üçüncü Kısım. Işınlanmalar. İkinci Bölüm Tıbbi Işınlanmalar. Hastaların taburcu edilebilecekleri en yüksek radyoaktivite düzeyleri Madde 31-a (Değişik:RG-29/9/2004-25598)
- 85.Min JJ, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, Lee MC, Cho BY. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ^{131}I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 28:639–645, 2001
- 86.Morari EC, Marcello MA, Guilhen ACT, Cunha LL, Latuff P, Soares FA, Vassallo J, Ward LS. Use of sodium iodide symporter expression in differentiated thyroid carcinomas. *Clinical Endocrinology* 75: 247–254, 2011
- 87.Ward LS, Santarosa PL, Granja F, Assumpção LVM, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Letters* 200: 85–91, 2003
- 88.Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab*. 86: 5627–5632, 2001
- 89.Lin JD, Chan EC, Chao TC, Chen KT, Hsueh C, Ho YS, Weng HF. Expression of sodium iodide symporter in metastatic and follicular human thyroid tissues. *Annals of Oncology* 11: 625-629, 2000
- 90.Doí SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ^{131}I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 52(6): 765-773, 2000
- 91.Sodré AKMB, Rubio IGS, Galvão ALR, Knobel M, Tomimori EK, Alves VAF, Kanamura CT, Buchpiguel CA, Watanabe T, Friguglietti CUM, Kulcsar MAV, Medeiros-Neto G, Camargo RYA. Association of low sodium-iodide symporter messenger ribonucleic acid expression in malignant thyroid nodules with increased intracellular protein staining. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4141–4145, 2008

- 92.Dohán O, Baloch Z, Bánrévi Z, Livolsi V, Carrasco N. Predominant intracellular overexpression of the Na⁺/I Symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 86(6): 2697-2700, 2001
- 93.Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *The Journal of Biological Chemistry*. 276 (24): 21458–21463, 2001
- 94.Kogai T, Endo T, Saito T, Miyazakia A, Kawaguchia A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 138: 2227–2232, 1997

