



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

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ALMIŞ İYİ DİFERANSİYE TİROİD
KANSERİ HASTALARININ TEDAVİSİ VE TAKİPLERİNİN
MULTİPARAMETRİK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Gül KIPRAK

Antalya, 2022



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

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ ALMIŞ İYİ DİFERANSİYE TİROİD
KANSERİ HASTALARININ TEDAVİSİ VE TAKİPLERİNİN
MULTİPARAMETRİK ANALİZİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeynep Gül KIPRAK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Metin ERKİLİÇ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her zaman desteklerini hissettiğim, mesleki ve akademik birçok konuda bana sonsuz katkıları olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Metin Erkıılıç, Prof. Dr. Adil Boz ve Prof. Dr. Gonca Gül Bural'a ve çok değerli emekli hocalarım Prof. Dr. Binnur Karayalçın, Prof. Dr. Funda Aydın'a sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın seçilmesinde ve tüm aşamalarında bilgisini, emeğini ve desteğini esirgemeyen çok değerli tez hocam Prof. Dr. Metin Erkıılıç'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezin istatistik aşamasında yardımlarını aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Levent Dönmez'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık hayatı boyunca her zaman desteklerini hissettiğim arkadaşlarım Uzm.Dr. Ayça Arçay Öztürk, Uzm.Dr. Müge Nur Engin ve Arş.Gör.Dr. Ceyda Nur Dündar Çağlayan'a, birlikte çalışma fırsatı bulduğum Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nın teknikerleri, hemşireleri, sekreterleri ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bir doktor olarak duruşu ve çalışkanlığını her zaman örnek aldığım, bugünlere gelmemde en çok emeği bulunan canım anneme, her zaman arkamda duran, sevgi, destek ve güvenini hissettiğim canım babama ve canım kardeşime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun süreçte her zaman yanımda olan, desteğini benden esirgemeyen canım eşim Batuhan Kıprak'a ve kendi zamanını tezimle paylaşan, sadece varlığıyla bile bana güç veren canım oğlum Kerem'e sonsuz sevgi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve kısaltmalar dizini.....	ix
Çizelgeler dizini.....	xi
Şekiller dizini.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid bezi ilgili genel bilgiler	3
2.1.1.Tiroid bezinin anatomisi	3
2.1.2. Tiroid bezinin histolojisi	4
2.1.3. Tiroid bezinin fizyolojisi	6
2.2. Diferansiye tiroid karsinomu	13
2.2.1. Epidemiyoloji	13
2.2.2. Etiyopatogenez	14
2.3. Diferansiye tiroid karsinomunun sınıflaması ve patolojik özellikleri	17
2.3.1. Papiller karsinom	19
2.3.2. Folliküler karsinom	20
2.4. Diferansiye tiroid kanserinde prognostik faktörler ve evreleme	21
2.4.1. Prognostik faktörler	21
2.4.2. Diferansiye tiroid kanserinde evreleme	25
2.5. Diferansiye tiroid kanserinde tedavi	29
2.5.1. Cerrahi tedavi	29
2.5.2. Radyoaktif iyot tedavisi	30

2.5.3. Lokal Nüks ve Uzak Metastaz Yönetimi	33
2.6. Diferansiye tiroid kanserinde takip	33
2.6.1. Tiroid hormon replasman tedavisi	34
2.6.2. Tiroglobulin ve Anti-tiroglobulin	34
2.6.3. Boyun USG	37
2.6.4. I-131 Tüm vücut tarama	37
2.6.5. Tedavi yanıtı değerlendirilmesi	37
2.7. Pozitron Emisyon Tomografinin Temel Prensipleri	39
2.7.1. Tiroid Kanserinde PET/BT	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Grubu	42
3.2. RAI uygulama protokolü	42
3.3. Laboratuvar parametreleri ve görüntülemeler	45
3.4. Hastaların gruplandırılması	45
3.5. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	47
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri	47
4.2. Patolojik veriler, risk grupları ve sonuçları	48
4.3. RAI tedavisi ve sonuçları	51
4.4. Tg seviyeleri ve yanıt ilişkisi	52
4.5. Hasta takibinde kullanılan yöntemler ve sonuçları	52
4.6. Nötrofil Lenfosit oranı tedavi yanıt ilişkisi	53
4.7. FDG PET/BT verileri	54
5. TARTIŞMA	55

6. SONUÇLAR	64
7. ÖZET	65
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ark.	Arkadaşları
ATA	American Thyroid Association
AJCC	American Joint Committee on Cancer / Amerikan Kanser Komitesi
Anti-Tg	Anti-Tiroglobin
BT	Bilgisayarlı tomografi
CEA	karsinoembriyonik antijen
DIT	Diiyodotirozin
DTK	Diferansiye tiroid karsinomu
EBRT	Eksternal radyasyon tedavisi
ETE	Ekstratiroidal yayılım
¹⁸ F	Flor 18
FDG	Florodeoksiglukoz
FTK	Foliküler tiroid karsinomu
GBq	Ciga bequirel
GLUT	Glukoz taşıyıcı transporter
I-131	İyot 131
keV	Kilo elektron volt
LT4	Levotiroksin
mCi	MiliCuri
MeV	Mega elektron volt

MIT	Monoiodotirozin
MR	Manyetik Rezonans
NIFTP	Papiller benzeri nükleer özelliklere sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT Tomografi	Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı
PTK	Papiller tiroid karsinomu
RAI	Radyoaktif iyot
rhTSH	Rekombinant Tiroid Stimüle Edici Hormon
RT	Radyoterapi
rT3	Ters T3
SLND	Santral lenf nodu diseksiyonu
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	Tiroid Bağlayan Prealbümin
Tg	Tiroglobin
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TTx	Total tiroidektomi
TVT	Tüm vücut tarama
USG	Ultrasonografi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Prognostik Skorlama Sistemleri AGES, AMES, ve MACIS	23
Çizelge 2.2. Tiroid kanserinin TNM evrelemesi	25
Çizelge 4.1. Hastalara ait tanımlayıcı bulgular	46
Çizelge 4.2. Tümör alt tiplerine göre dağılım	48
Çizelge 4.3. Patolojik risk grupları	49
Çizelge 4.4. stimüle Tg, TSH ve ATG değerleri	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomisi	4
Şekil 2.2. Tiroid bezi histolojisi	5
Şekil 2.3. Tiroid bezi, elektron mikroskopik görüntüsü	6
Şekil 2.4. İyot taşınması, tiroksin ve triiyodotironin oluşumu ve kana tiroksin ve triiyodotironin salınımı için tiroid hücrel mekanizmaları	10
Şekil 2.5. Tiroksin ve triiyodotironin oluşumunun kimyası	11

1. GİRİŞ

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir ve insidansı son yıllarda dünya çapında artmaktadır (1). ABD'de her yıl 26.000 yeni tiroid kanseri vakası olduğu bildirilmiştir (2). Genel 5 yıllık sağkalım oranı %97'dir, ancak mortalite oranı 20 yaşından küçük hastalarda %0,1'den 75-84 yaşındaki hastalarda %30,5'e yükselir (1, 3).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu kanser istatistikleri verilerine göre 2020 yılında tiroid kanseri kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen 2. kanser olarak bildirilmiştir (4).

Radyoaktif iyot beta-eksi bozunmaya (β^-) uğrar ve 8.1 günlük fiziksel yarı ömre sahip 364 keV'lik bir birincil gama fotonu yayar (5). Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ya total tiroidektomi sonrası ek tümör tedavisi olarak ya da kalan normal tiroid dokusu için ablasyon amacıyla uygulanır. Normal tiroid dokusunun ablasyonu, serum tiroglobin (Tg) ve I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi (TVT) kullanılarak hastanın klinik takibine izin verir.

Serum tiroglobulin ölçümü persistan hastalığın tespitinde kullanılan en hassas ve spesifik biyokimyasal yöntemdir ve rutinde kullanılan en değerli tümör belirteçidir (6).

İyi diferansiye tiroid kanseri için prognostik risk faktörlerini tanımlayan birkaç kriter vardır (7). En yaygın kullanılan sistemler AGES (8), AMES (9) (10), MACIS(10) ve daha güncel olarak tanımlanan Amerikan Tiroid Derneği (American Thyroid Association - ATA) (11) risk sınıflamasıdır. Bu evreleme sistemleri, klinisyenin ilk kanser ameliyatının ardından riski belirlemesine olanak tanır.

2015 ATA kılavuzunda, postoperatif uzun vadede hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir (11).

Bu retrospektif çalışmamız, bölümümüze 2008-2020 yılları arasında müracaat eden verilerine ulaşılabilen 173 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Güncel dinamik tedavi yanıt kriterleri ve risk sınıflaması kullanılarak hastaların tedavi yanıtının araştırılması öncelikle amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

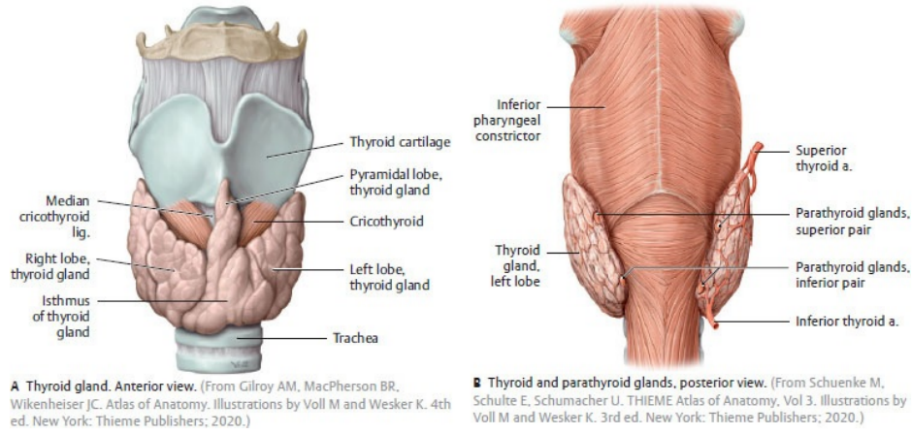
"Tiroid" adı, yakındaki tiroid kıkırdağının şeklinden dolayı ilk kez Thomas Wharton tarafından 1656'da tanıtılan "kalkan şekilli" anlamına gelen Yunanca terimden türetilmiştir (12). Tiroid bezi, anterior servikal bölgede bulunan endokrin bir bezdir. Vücuttaki en büyük endokrin bez olan tiroid bezi, metabolizma hızını düzenleyen tiroid hormonu ve kalsiyum metabolizmasını düzenleyen kalsitonin salgılar(13). Yetişkinlerde normalde 15 ila 20 gram ağırlığındadır (14). Tiroid, sternohyoid ve sternotiroid kasların (infrahyoid kaslar) derinlerinde ve C5 ve T1 vertebra seviyeleri arasında larinks ve trakeanın anterolateralinde yer alır. İkinci ve üçüncü trakeal halkaların önünde uzanan dar bir isthmus ile birbirine bağlanan sağ ve sol (lateral) loblara sahiptir. Popülasyonun yaklaşık %50'sinde bulunan bir piramidal lob, istmustan hyoid kemiğe doğru uzanan embriyonik tiroglossal kanalın bir kalıntısıdır. Lifli bir kapsül tiroid bezini çevreler. Boynun pretrakeal fasyası tiroid kapsülünün dışında yer alır.

Eksternal karotid arterin bir dalı olan superior tiroid arter ve tiroservikal gövdeden gelen inferior tiroid arter tiroid bezini besler.

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur.

Tiroidin lenfatik damarları doğrudan superior ve inferior derin servikal düğümlere veya dolaylı olarak önce prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal düğümlerden geçerek drene olur.

İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar (13).



Şekil 2.1. Tiroid bezinin anatomisi

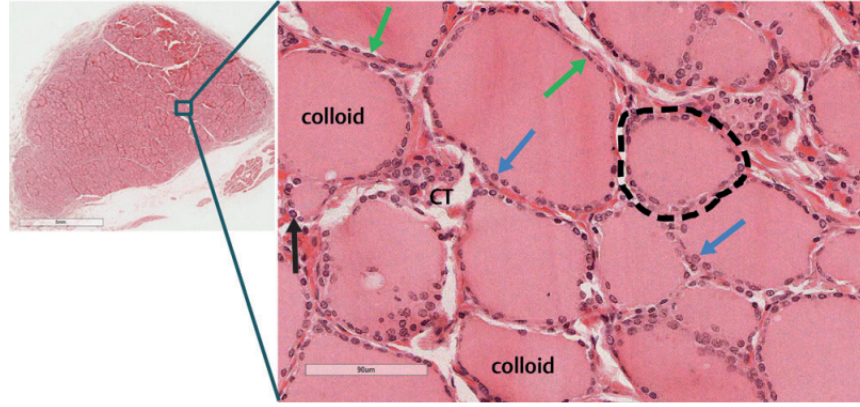
2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Tiroid bezinin epitel hücreleri yüzlerce tiroid folikülü halinde organize olur. Foliküller arasındaki gevşek bağ dokusu çok sayıda kan damarı içerir. Foliküller, epitelyal foliküler hücreler (veya ana hücreler) ile döşelidir ve tiroglobulin adı verilen olgun tiroid hormonunun öncüsünü içeren kolloid ile doldurulur. Birçok foliküler hücre küboidal olmasına rağmen, bazıları skuamözdür. Hücrelerin yüksekliği fizyolojik aktivite ile ilgilidir; çok aktif bezlerde foliküler hücreler kolumnar olabilir.

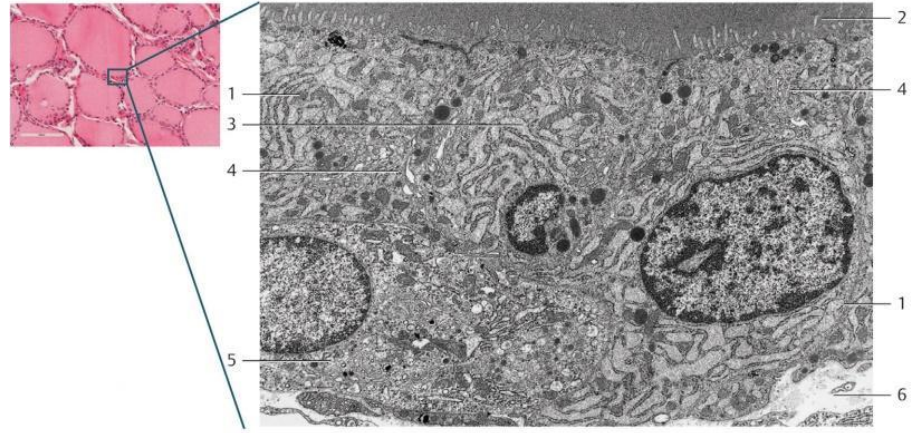
Tiroid bezinin ana ürünü olan tiroid hormonu, foliküler hücreler tarafından üretilir. Tiroid hormon sentezi, kaba endoplazmik retikulumda (RER) sentezlenen, Golgi aygıtı tarafından işlenen ve ekzositoz yoluyla kolloide salınan bir glikoprotein olan tiroglobulinin üretimi ile başlar. İyodür, foliküler hücrelerin bazal ve apikal membranları üzerindeki taşıma proteinleri (sodyum/iyodür symporter [NIS], pendrin) kullanılarak kandan kolloide

taşınır. Mikrovillus üzerindeki enzimler, iyodidi iyodine dönüştürür ve enzimatik olarak tiroglobulinin tirozin kalıntılarına ekler.

Tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından uyarıldığında, tiroglobulin endositoz yoluyla foliküler hücreye geri getirilir. Endositik veziküller lizozomlarla kaynaşır, burada tiroglobulin bozulur ve ortaya çıkan iyotlu tirozin, tiroid hormonları T3 ve T4 olarak kan dolaşımına salınır (15).



Şekil 2.2. Tiroid bezi histolojisi, her biri kolloid ile dolu yüzlerce folikülden (bir tanesi ana hatlarıyla belirtilmiştir) oluşur. Gevşek bağ dokusu (CT) her folikül arasındadır. Folikülleri kaplayan epitel hücreleri (foliküler hücreler) küboidal (mavi oklar), skuamöz (yeşil oklar) veya şeffaf hücreler (siyah ok) olabilir.



Şekil 2.3. Tiroid bezi, elektron mikroskopik görüntüsü, (1) foliküler hücreleri; (2) kolloid, (3) kaba endoplazmik retikulum (RER); (4) Golgi aygıtı; (5) clear cell; (6) bağ dokusu.

2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

Tiroid bezi T4 ve T3 olarak adlandırılan iki ana metabolik hormon olan tiroksin ve triiyodotironin salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını arttırmada önemli rol oynar. Tiroid salgısının tam olmaması genellikle bazal metabolizma hızının normalin %40 ila %50 altına düşmesine neden olur ve aşırı tiroid salgılanması aşırı düzeyde olması bazal metabolizma hızını normalin %60 ila %100 üzerine çıkarabilir. Tiroid salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından kontrol edilir.

Tiroid bezi ayrıca kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan kalsitonin salgılar.

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık %93'ü tiroksin ve %7'si triiyodotironindir. Bununla birlikte, tiroksinin hemen hemen tamamı dokularda triiyodotironine dönüştürülür, bu nedenle her ikisi de işlevsel olarak önemlidir. Bu iki hormonun işlevleri

niteliksel olarak aynıdır, ancak etki hızı ve şiddeti bakımından farklılık gösterir. Triiyodotironin, tiroksinden yaklaşık dört kat daha güçlüdür, ancak kanda çok daha küçük miktarlarda bulunur ve tiroksine kıyasla çok daha kısa süre kalır.

Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıda kapalı foliküllerden oluşur. Bu kapalı foliküller folikül içine salgı yapan kübik epitel hücreleri ile döşelidir. Kolloidin ana bileşeni, tiroid hormonlarını içeren, büyük bir glikoprotein olan tiroglobindir. Salgı, depolanmak üzere folikül içine girdikten sonra vücutta işlevini yapması için önce folikül epiteli yoluyla kana geri alınmalıdır. Tiroid bezinin dakikadaki kan akımı bez ağırlığının yaklaşık 5 katı kadardır. Bu da olasılıkla adrenal korteks hariç olmak üzere vücudun diğer bölgelerindeki kan akımı kadar fazladır.

Normal miktarlarda tiroksin oluşturmak için, her yıl iyodür formunda yaklaşık 50 miligram veya haftada 1 mg iyot alınması gerekir. Ağız yoluyla alınan iyodürler, gastrointestinal sistemden klorürlerle aynı şekilde kana emilir. Normalde, iyodürlerin çoğu böbrekler tarafından hızla atılır, ancak yalnızca yaklaşık beşte biri tiroid bezinin hücreleri tarafından dolaşımdaki kandan seçici olarak alınıp tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır.

Tiroid hormonlarının oluşumunun ilk aşaması, iyodürlerin kandan tiroid bezi hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücresinin bazal zarı, iyodürü aktif olarak hücrenin içine pompalama özelliğine sahiptir. Bu pompalama, bir iyodür iyonunu ile iki sodyum iyonunu bazolateral (plazma) membrandan hücreye taşıyan bir sodyum iyodür simporterinin aktivitesi ile gerçekleştirilir. İyotun konsantrasyon farkına zıt yönde taşınması için gereken enerji, sodyumu hücre dışına pompalayan bu sayede düşük hücre içi sodyum konsantrasyonu oluşturan ve sodyumun hücre içine kolayca difüzyonu için bir fark oluşturan sodyum-potasyum adenosin trifosfaz ($\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPaz}$) pompasından gelir.

İyodu hücrede yoğunlaştırma işlemine iyodür yakalama denir. Normal bir bezde, iyodür pompası iyodürü kandaki konsantrasyonunun yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman bu oran 250 kata kadar çıkabilmektedir. İyodür tutulmasının hızı çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunların en önemlisi TSH düzeyidir. TSH stimülasyonu ve hipofizektomi, tiroid hücrelerinde iyodür pompasının aktivitesini büyük ölçüde azaltır.

İyodür, pendrin adı verilen bir klorür-iyodür iyonu zıt-taşıyıcı molekül tarafından tiroid hücrelerinin apikal zardan folikül içine taşınır. Tiroid epitel hücreleri ayrıca iyodür iyonunun bağlanacağı tirozin aminoasidini içeren tiroglobini de folikül içine salgılar.

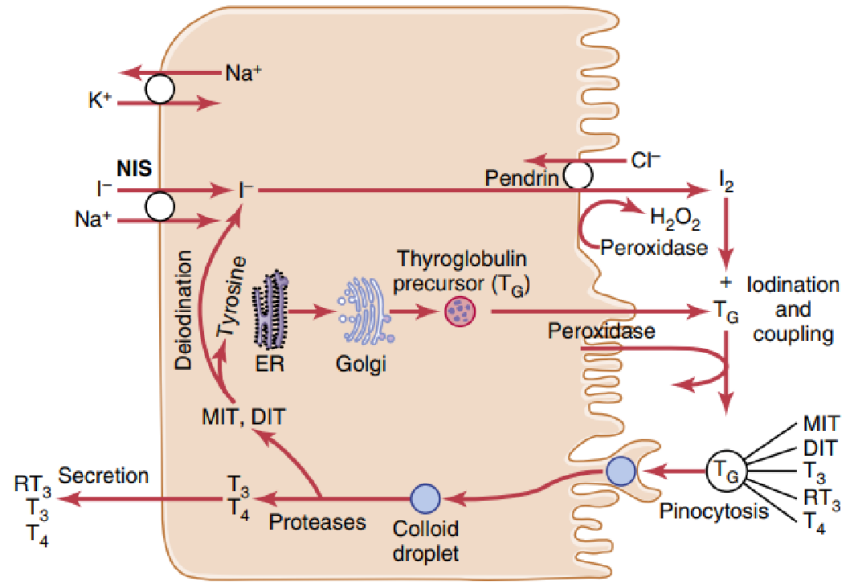
Tiroid hücreleri, protein salgılayan tipik bez hücrelerdir. Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtı, molekül ağırlığı yaklaşık 335.000 olan tiroglobulin adı verilen büyük bir glikoprotein molekülünü sentezler ve foliküllere salgılar. Her tiroglobulin molekülü yaklaşık 70 tirozin amino asit içerir ve bunlar tiroid hormonlarını oluşturmak için iyot ile birleşen ana substratlardır. Bu yüzden tiroid hormonları tiroglobulin molekülü içinde oluşur. Yani, tirozin amino asitlerinden oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, tiroid hormonlarının sentezi sırasında ve hatta daha sonra foliküler kolloidde depolanmış hormonlar olarak tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalırlar.

Tiroid hormonu oluşumundaki ilk temel adım, iyodür iyonlarının, doğrudan tirozin amino asidi ile birleşebilme yeteneğine sahip olan okside iyota (ya hem iyot (I^0) veya I_3^- yapısında) dönüşümüdür. İyotun bu oksidasyonu, iyodürleri oksitleyebilen güçlü bir sistem sağlayan peroksidaz enzimi ve beraberindeki hidrojen peroksitle sağlanır. Peroksidaz ya hücrenin apikal zarına yerleşmiştir ya da ona bağlı bulur. Böylece, oksitlenmiş iyodun hücrede tam olarak tiroglobulin molekülünün Golgi aygıtından çıkıp zardan

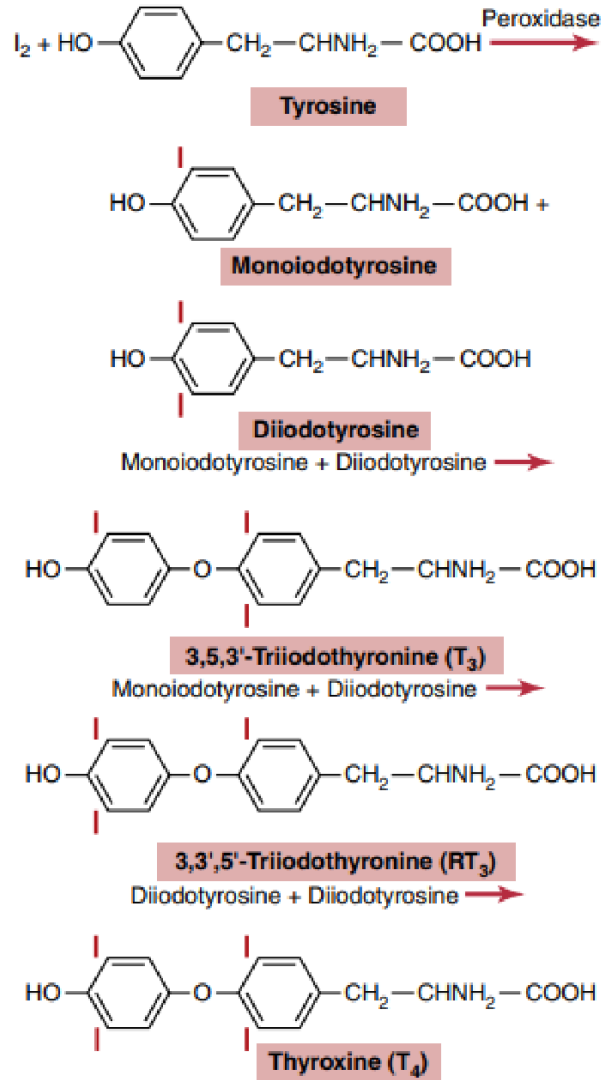
geçerek depolanmış tiroid bezi kolloidine girdiği noktada bulunması sağlanır. Peroksidaz sistemi bloke olduğunda veya hücrelerde kalıtsal olarak bulunmadığında tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.

İyotun tiroglobulin molekülü ile bağlanmasına tiroglobulinin organifikasyonu denir. Moleküler formda bile oksitlenmiş iyot, tirozin amino asidi ile doğrudan fakat yavaş bir şekilde bağlanacaktır. Ancak tiroid hücrelerinde oksitlenmiş iyot, işlemin saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşmesine neden olan tiroid peroksidaz enzimi ile ilişkilidir.

Tirozin iyodinizasyonunun ardışık aşamaları ve sonunda iki önemli tiroid hormonu olan tiroksin ve triiyodotironin oluşur. Tirozin önce monoiyodotirozine, sonra da diiyodotirozine iyotlanır. Ardından, sonraki birkaç dakika, saat ve hatta günler boyunca, giderek artan miktarda iyodotirozin molekülleri birbiriyle eşleşir. Eşleşme reaksiyonunun ana hormonal ürünü, iki diiyodotirozin molekülünün birleşmesiyle oluşan tiroksin (T₄) molekülüdür; tiroksin daha sonra tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalır. Veya bir molekül monoiyodotirozin, bir molekül diiyodotirozin ile eşleşip depolanmış hormonların yaklaşık on beşte biri kadar olan triiyodotironini (T₃) oluşturur. Diiyodotirozinin monoiyodotirozin ile birleştirilmesiyle küçük miktarlarda ters T₃ (RT₃) oluşturulur, ancak RT₃'ün insanlarda fonksiyonel önemi yok gibi görünmektedir.



Şekil 2.4. İyot taşınması, tiroksin ve triiyodotironin oluşumu ve kana tiroksin ve triiyodotironin salınımı için tiroid hücresel mekanizmaları. DIT, Diiyodotirozin; ER, endoplazmik retikulum; I^- , iyodür iyonu; I_2 , iyot; MIT, monoiyodotirozin; NIS, sodyum-iyodür simportörü; RT_3 , ters triiyodotironin; T_3 , triiyodotironin; T_4 , tiroksin; T_G , tiroglobulin.



Şekil 2.5. Tiroksin ve triiyodotironin oluşumunun kimyası

Tiroid bezi, büyük miktarlarda hormon depolama kabiliyeti açısından endokrin bezler arasında sıra dışıdır. Tiroid hormonlarının sentezi seyrini tamamladıktan sonra, her tiroglobulin molekülü 30 kadar tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü içerir. Bu formda tiroid hormonları, 2 ila 3 ay boyunca vücudun normal tiroid hormon ihtiyacını karşılamaya yetecek miktarda foliküllerde depolanır. Bu nedenle, tiroid hormonu sentezi durduğunda, eksikliğin fizyolojik etkileri birkaç ay boyunca gözlenmez.

Tiroglobulinin çoğu kan dolaşımına salınmaz; bunun yerine tiroksin ve triiyodotironin, tiroglobulin molekülünden ayrılarak serbest hale gelir ve daha sonra bu serbest hormonlar salınır. Bu süreç şu şekilde gerçekleşir: tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi, kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar uzatır. Bunlar tiroid hücrelerinin apeksinden içeri giren pinositik veziküller oluşturur. Daha sonra hücre sitoplazmasındaki lizozomlar, kolloid ile karıştırılmış lizozomlardan sindirim enzimleri içeren sindirim vezikülleri oluşturmak için hemen bu veziküllerle birleşir. Enzimler arasındaki çoklu proteazlar, tiroglobulin moleküllerini sindirir ve serbest formda tiroksin ve triiyodotironini serbest bırakır, bu daha sonra tiroid hücresinin tabanından çevredeki kılcal damarlara yayılır. Böylece tiroid hormonları kana salınır. Kolloiddeki tiroglobulinin bir kısmı, hücrelerin lümen membranında bulunan bir protein olan megaline bağlandıktan sonra endositoz yoluyla tiroid hücresine girer. Megalin-tiroglobulin kompleksi daha sonra hücre boyunca transsitoz yoluyla bazolateral membrana taşınır, burada megalinin bir kısmı tiroglobuline bağlı kalır ve kapillerlere salınır.

Tiroksin ve Triiyodotironin plazma proteinlerine bağlıdır. Kana girdikten sonra, tiroksin ve triiyodotironin'in %99'dan fazlası, tümü karaciğer tarafından sentezlenen birkaç plazma proteini ile hemen birleşir. Esas olarak tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) ile ve daha az olarak tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) ve albümin ile birleşirler.

Plazma bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına yüksek afinitesi nedeniyle, bu maddeler, özellikle tiroksin, dokulara yavaş yavaş salınır. Kandaki tiroksinin yarısı yaklaşık 6 günde bir dokulara salınırken, triiyodotironinin yarısı - düşük afinitesi nedeniyle - hücrelere yaklaşık 1 gün içinde salınır. Dokulara girdikten sonra, hem tiroksin hem de triiyodotironin, hücre içi proteinlere tekrar bağlanır ve tiroksin, triiyodotironinden daha güçlü bir şekilde bağlanır. Bu nedenle tekrar depolanırlar, ancak bu sefer hedef hücrelerde ve günler veya haftalar boyunca yavaş yavaş kullanılırlar.

Tiroid Hormonları yavaş başlangıçlı ve uzun etki süresine sahiptir. Bir insana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonundan sonra, 2 ila 3 gün boyunca metabolik hız üzerinde esasen hiçbir etki fark edilemez, bu da tiroksin aktivitesinin başlamasından önce uzun bir latent periyod olduğunu gösterir. Aktivite başladığında, kademeli olarak artar ve 10 ila 12 gün içinde maksimuma ulaşır. Daha sonra, yaklaşık 15 günlük bir yarı ömürle azalır. Aktivitenin bir kısmı 6 haftadan 2 aya kadar devam eder.

Triiodotironinin etkileri, 6 ila 12 saat kadar kısa bir latent periyot ve 2 ila 3 gün içinde meydana gelen maksimum hücresel aktivite ile, tiroksininkinden yaklaşık dört kat daha hızlı gerçekleşir. Bu hormonların gecikmesinin ve uzun süreli etki süresinin çoğu, muhtemelen hem plazmada hem de dokularda proteinlere bağlanmalarından ve ardından yavaş salınmalarından kaynaklanır.

Tiroid hormonunun genel etkisi, birçok genin nükleer transkripsiyonunu aktive etmesidir. Bu nedenle, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde çok sayıda protein enzimi, yapısal protein, taşıyıcı protein ve diğer maddeler sentezlenir. Net sonuç, vücuttaki fonksiyonel aktivitede genel bir artıştır (14).

2.2. DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMU

2.2.1. Epidemiyoloji

Tiroid kanseri endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir ve insidansı son yıllarda dünya çapında artmaktadır (1). ABD'de her yıl 26.000 yeni tiroid kanseri vakası olduğu bildirilmiştir (2). Genel 5 yıllık sağkalım oranı %97'dir, ancak mortalite oranı 20 yaşından küçük hastalarda %0,1'den 75-84 yaşındaki hastalarda %30,5'e yükselir (1, 3).

Tiroid kanseri kadınlarda daha sık görülmektedir ve kadın-erkek oranının yaklaşık 3:1 olduğu bildirilmektedir (16).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu kanser istatistikleri verilerine göre 2020 yılında tiroid kanseri kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen 2. Kanser olarak bildirilmiştir (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, tiroid kanseri insidansı, özellikle küçük papiller tiroid kanserlerinin artan tespiti nedeniyle, son otuz yılda üç katına çıkmıştır (17). Bununla birlikte, 2010'dan beri, tümör boyutundan bağımsız olarak insidans eğilimi sabit görünmektedir (18). Tiroid kanseri şu anda kadınlarda en sık görülen beşinci kanser teşhisidir. 2030 yılına kadar kadınlarda kanser tanısında ikinci, erkeklerde ise dokuzuncu kanser tanısında yer alacağı tahmin edilmektedir (12). Erken ve orta erişkin yıllarda tiroid karsinomu gelişen hastalarda kadın baskınlığı kaydedilmiştir. Buna karşılık, çocukluk ve geç erişkinlik döneminde görülen vakalar kadın ve erkek arasında eşit olarak dağılmıştır (19).

Tiroid kanserinde bölgesel farklılıklar görülmektedir. Amerika birleşik devletlerinde 1975-2012 yılları arasında ortalama 100.000 kişiden 8.04'ünde yeni tanı konmuştur. Kanser insidansı 1970'li yılların sonunda 4.5 iken 2012'de 14.90'a kademeli olarak artarak ulaşmıştır (20).

Tiroid kanseri insidansının düşük olduğu ülkelerden biri ise Polonyadır. Polonya'da tiroid kanseri insidansı 100.000'de 1'in altındadır. İngiltere, Çin, Kore, İspanya, Meksika Fransa ve Litvanya gibi ülkelere gelen verilerde tiroid kanserinin özellikle kadınlarda ve papiller karsinom lehine arttığı görülmüştür (20).

2.2.2. Etyopatogenezi

Tiroid tümörleri, sınırlı, iyi huylu adenomlardan oldukça agresif, anaplastik karsinomlara kadar çeşitlilik gösterir. Klinik açıdan bakıldığında, tiroid nodülleri ile başvuran hastalarda tümör olasılığı büyük endişe kaynağıdır. Neyse ki, tiroidin soliter nodüllerinin ezici çoğunluğunun ya iyi

huylu adenomlar ya da lokalize, neoplastik olmayan durumlar olduğu kanıtlanmıştır. Buna karşın tiroid karsinomları nadirdir ve soliter tiroid nodüllerinin %1'inden azını oluşturur. Birkaç klinik kriter, belirli bir tiroid nodülünün doğasına dair bir ipucu sağlar (19).

- Genel olarak soliter nodüllerin neoplastik olma olasılığı çoklu nodüllere göre daha fazladır.
- Çok genç (<20 yaş) veya çok yaşlı (>70 yaş) bireylerdeki nodüllerin neoplastik olma olasılığı daha yüksektir.
- Erkeklerdeki nodüllerin neoplastik olma olasılığı kadınlara göre daha fazladır.
- Radyasyona maruz kalma öyküsü, artan tiroid malignitesi insidansı ile ilişkilidir.
- Görüntüleme çalışmalarında radyoaktif iyot alan nodüllerin (sıcak nodüller) iyi huylu olma olasılığı daha yüksektir.

Papiller tiroid karsinomunun etyopatogenezinde bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan en önemlisi baş boyun bölgesine uygulanan radyasyondur (21). Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon özellikle papiller patern daha az sıklıkla da foliküler paternde diferansiye tiroid karsinomu gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (19).

Radyasyona maruz kalma, özellikle çocuklukta, artmış diferansiye tiroid kanseri riski ile ilişkilidir (12).

İyot eksikliği, diyetle veya ilaç olarak alınan guatrojenler TSH artışına neden olarak tiroid kanseri riskini artırmaktadır (22).

Tiroid karsinomu bazı genetik geçişli ailevi hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Bunlar Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner

Sendromu, hamartom, multinodüler guatr, Cowden Hastalığı, Papiller Renal Neoplazi ve Familial Nonmeduller Tiroid karsinomudur (12).

Aile öyküsü de, özellikle birinci derece akrabalarda iyi diferansiye kanser varsa veya ailede tiroid kanseri sendromu öyküsü varsa önemli bir risk faktörüdür (12).

Tiroid lenfoması için bilinen tek risk faktörü Hashimoto tiroiditidir, özellikle mukoz ile ilişkili lenfoid dokudan türetilen Non-Hodgkin lenfomadır (23).

MAP kinaz yolunun aktivasyonu, çoğu papiller karsinomun bir özelliğidir. MAP kinaz sinyalleşmesinin en yaygın mekanizmaları; reseptör tirozin kinaz RET ve NTRK1'i (nörotrofik tirozin kinaz reseptörü 1) kodlayan genlerdeki yeniden düzenlemeler ve ürünü MAP kinaz yolunun bir bileşeni olan BRAF'daki aktive edici nokta mutasyonlarıdır (19).

Foliküler tiroid karsinomları sıklıkla RAS'ta veya PI3K/AKT sinyal yolunun bileşenlerinde mutasyon barındırır. PI3K'da hem fonksiyon kazancı mutasyonu hem de PI3K'nın negatif düzenleyicisi olan PTEN'de fonksiyon kaybı mutasyonları görülmektedir. RAS ve PI3K mutasyonları aynı zamanda iyi huylu foliküler adenomlarda ve anaplastik karsinomlarda ortak bir histogenezi düşündürür. Foliküler karsinomların üçte biri ile yarısı aynı zamanda tiroid gelişiminde önemli olan bir çift homeobox geni olan PAX8'i ve hücrelerin terminal farklılaşmasında rol oynayan bir nükleer hormon reseptörü olan peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör genini (PPARG) bozan benzersiz bir (2;3) (q13;p25) translokasyonuna sahiptir (19).

2.3. DİFERANSİYE TİROİD KARSİNOMUNUN SINIFLAMASI VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Tiroid karsinomunun patolojik özellikleri hastanın kliniği ve prognozunda önemli bir rol oynar. Tiroid bezi primer malign tümörleri folikül epitelinin (papiller ve foliküler karsinomlar) veya parafoliküler hücrelerden (medüller tiroid karsinomu) kaynaklanabilir. Öte yandan lenfoma veya sarkoma gibi diğer organlara özgün bazı maligniteler de primer olarak tiroid bezinden köken alabilir. Tiroid bezinin metastatik hastalıkları çok seyrektir. Diferansiye tiroid karsinomu terimi folliküler hücreden kaynaklanan tüm iyi diferansiye tiroid karsinomlarını tanımlamaktadır (20).

Çoğu tiroid karsinomu (medüller karsinom hariç) tiroid foliküler epitelinin türetilir ve bunların büyük çoğunluğu iyi farklılaşmış lezyonlardır. Tiroid karsinomunun ana alt tipleri ve bunların göreceli sıklıkları aşağıdaki gibidir (19):

- Papiller karsinom (vakaların %85'inden fazlasını oluşturur)
- Foliküler karsinom (vakaların %5 ila %15'i)
- Anaplastik (farklılaşmamış) karsinom (vakaların <%5'i)
- Medüller karsinom (vakaların %5'i)

Dünya Sağlık Örgütü'nün tiroid neoplazmalarının sınıflandırma şeması, 5. Baskı aşağıdaki gibidir (24)

Gelişimsel anormallikler

1. Tiroglossal kanal kisti
2. Diğer konjenital tiroid anormallikleri

Foliküler hücre kaynaklı neoplazmalar

1. İyi huylu tümörler

- a. Tiroid foliküler nodüler hastalık
- b. foliküler adenom
- c. Papiller mimariye sahip foliküler adenom
- d. Tiroidin onkositik adenomu

2. Düşük riskli neoplazmalar

- a. Papiller benzeri invaziv olmayan foliküler tiroid neoplazmı

nükleer özellikler

- b. Belirsiz malign potansiyele sahip tiroid tümörleri
- c. Hiyalizan trabeküler tümör

3. Malign neoplazmalar

- a. Foliküler tiroid karsinomu
- b. İnvaziv kapsüllü foliküler varyant papiller karsinom
- c. Papiller tiroid karsinomu
- d. Tiroidin onkositik karsinomu
- e. Foliküler kaynaklı karsinomlar, yüksek dereceli
 - i. Farklılaşmış yüksek dereceli tiroid karsinomu
 - ii. Kötü farklılaşmış tiroid karsinomu
- f. Anaplastik foliküler hücre kaynaklı tiroid karsinomu

Tiroid C-hücre kaynaklı karsinom

1. Medüller tiroid kanseri

Karışık medüller ve foliküler hücre kaynaklı karsinomlar

Tiroidin tükürük bezi tipi karsinomları

1. Tiroidin mukoepidermoid karsinomu
2. Tükürük bezi tipi salgı karsinomu

Histogenezi belirsiz tiroid tümörleri

1. Eozinofili ile birlikte sklerozan mukoepidermoid karsinom
2. Kribriform morular tiroid karsinomu

Tiroid içindeki timik tümörler

1. Timoma ailesi
2. Timus benzeri elementlere sahip iç epitelyal tümörü
3. Timik karsinom ailesi

Embriyonal tiroid neoplazmaları

1. tiroblastom

2.3.1. Papiller Karsinom

Papiller tiroid karsinomu (PTK), tiroid karsinomlarının en yaygın şeklidir. Bu tümörler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Daha önce iyonize radyasyona maruz kalma ile ilişkili tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğunu oluştururlar. (19). Vakaların yarısından fazlasının tanı yaşı kırk yaşın altındadır. Kadınlarda insidans daha fazladır. Radyasyona maruziyet ile ilişkili diferansiye tiroid karsinomu tipidir, özellikle çocukluk çağında maruz kalınan radyasyon papiller tiroid karsinomu gelişiminden sorumlu tutulabilir (12).

Papiller karsinomlar fonksiyonel olmayan tümörlerdir, bu nedenle en sık boyunda, tiroid içinde veya servikal lenf nodunda metastaz olarak ağrısız bir kitle olarak ortaya çıkarlar. Preoperatif tanı genellikle karakteristik nükleer özelliklere dayalı olarak ince iğne aspirasyonu ile konulabilir. Papiller

karsinomlar, 10 yıllık sağkalım oranları %95'in üzerinde olan, yavaş lezyonlardır. İlgili çekici olan, izole servikal düğüm metastazlarının varlığının prognoz üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Hastaların çok azında tanı anında en sık akciğere olmak üzere hematogen metastazlar mevcuttur. Papiller tiroid kanserli hastaların uzun süreli sağkalım, yaş, ekstratiroidal yayılımının varlığı ve uzak metastazların varlığı (evre) dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır (19).

Kabaca, PTK'ler, subkapsüler beyaz skarlardan tiroid bezinin dışındaki yakın yapıları istila eden >5 ila 6 cm'lik büyük tümörlere kadar değişken bir görünüme sahiptir. Kistik değişiklik, kalsifikasyon ve hatta kemikleşme tanımlanabilir. Mikroskopik olarak, PTK papilla varlığı ile karakterize edilir, ancak bazı varyantlar papiller alan içermez, desen olarak tamamen folikülerdir ve foliküler varyant olarak tanımlanır. Bu papiller grubun sitolojik özelliği, Orphan-Annie çekirdeklerini, nükleer olukları ve intranükleer psödoinklüzyonları içeren karakteristik çekirdektir (12).

Bazı alt tipler klasik DTK'nin genel tembel davranışının aksine, daha agresif olarak tanımlanmıştır. Bu tümörler, tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %10 ila %15'ini oluşturur ve hurtle hücreli karsinomun yanı sıra uzun hücreli varyant, kolumnar hücre varyantı ve yaygın sklerozan varyant gibi PTK varyantlarını içerir (25).

2.3.2. Folliküler Karsinom

Foliküler karsinomlar, primer tiroid kanserlerinin %5 ila %15'ini oluşturur. Kadınlarda daha sık görülürler (3:1 oranında görülürler) ve papiller karsinoma göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar ve en yüksek insidans 40 ila 60 yaşları arasındadır. Foliküler karsinom, diyetle iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülürken (tiroid kanserlerinin %25-40'ını oluşturur), insidansı dünyanın iyot bakımından yeterli bölgelerinde ya azalmış ya da sabit kalmıştır (19).

Foliküler karsinomlar en sık soliter soğuk tiroid nodülleri olarak ortaya çıkar. Nadir durumlarda, hiperfonksiyone olabilirler. Bu neoplazmalar kan dolaşımı (hematojen yayılım) yoluyla akciğerlere, kemiğe ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedir. Papiller karsinomların aksine bölgesel nodal metastazlar nadirdir. Yaygın invaziv karsinomlu hastaların yarısı kadarı 10 yıl içinde hastalıklarına yenik düşerken, minimal invaziv foliküler karsinomlu hastaların %10'dan azı aynı zaman aralığında ölür (19).

Tiroid malignitelerinin foliküler paternlerinin çoğu, PTK'nin foliküler varyantını temsil eder ve PTK'nin biyolojik özelliklerini, doğal seyrini ve prognozunu paylaşır; bununla birlikte, yakın zamanda, PTK'nin enkapsüle foliküler varyantı, daha çok premalign bir durum gibi davrandığı gösterilen papiller benzeri nükleer özelliklere (NIFTP) sahip noninvaziv foliküler tiroid neoplazmı olarak sınıflandırılmıştır. Hürthle hücreli neoplazm çoğu kişi tarafından foliküler neoplazmların bir varyantı olarak kabul edilir ve sadece %20 ila %33'ü malignite veya invaziv büyümenin histolojik kanıtlarını gösterir. Lezyonun boyutu malignite riski ile ilişkilidir ve >4 cm tümörlerin %65'i malign olarak bulunur (26).

2.4. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE EVRELEME

2.4.1. Prognostik Faktörler

İyi diferansiye tiroid kanseri için prognostik risk faktörlerini tanımlayan birkaç kriter vardır (7). En yaygın kullanılan sistemler AGES (yaş, tümör derecesi, tümör yaygınlığı ve tümör boyutu)(8), AMES (yaş, metastatik hastalık, ekstratiroidal yayılım ve boyut) (9) ve MACIS (metastaz, hasta yaşı, rezeksiyonun tamlığı, lokal invazyon ve tümör boyutu) (10). Mayo Klinik, PTK'li 1.779 hastayı analiz ettikten sonra MACIS sistemini geliştirdi. Düşük risk skoru <6 olarak kabul edildiğinde 20 yıllık mortalite %1 idi. Bu

skorlama sistemi, Mayo Klinik'te ölüm riskini ve postoperatif sonucu belirleyen mevcut baskın sistemdir ve primer rezeksiyondan sonra brüt rezidüel hastalığı hesaba katan tek sistemdir.(10) Bu üç evreleme sistemi, klinisyenin ilk kanser ameliyatının ardından riski belirlemesine olanak tanır.

Amerikan Tiroid Derneği 2015 klavuzunda yayınlanan risk sınıflaması aşağıdaki gibidir (11):

ATA düşük risk:

Papiller tiroid kanseri (aşağıdakilerin tümü ile birlikte):

- Lokal veya uzak metastaz yok;
- Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiştir
- Loko-bölgesel dokulara veya yapılara tümör invazyonu yok
- Tümör agresif histolojiye sahip değil (örn. uzun hücreli, hobnail varyantı, kolumnar hücreli karsinom)
- 131I verilirse ilk tedavi sonrası tüm vücut RAI taraması tiroid yatağı dışında RAI-avid metastatik odak yok
- Vasküler invazyon yok
- Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastazlar (en büyük çapı $<0,2$ cm)

Papiller tiroid kanserinin intratiroidal, enkapsüle foliküler varyantı

Kapsül invazyonu olan ve <4 vasküler invazyon odağı olan intratiroidal, iyi diferansiye foliküler tiroid kanseri

İntratiroidal, tek veya çok odaklı papiller mikrokarsinom (eğer biliniyorsa), BRAFV600E mutasyonlu olanlar dâhil

ATA orta risk:

Tümörün peritiroidal yumuşak dokulara mikroskobik invazyonu

Tedavi sonrası ilk tüm vücut RAI taramasında boyunda RAI'e hevesli metastatik odaklar

Agresif histoloji (örneğin, uzun hücreli, hobnail varyantı, kolumnar hücreli karsinom)

Vasküler invazyonu olan papiller tiroid kanseri

Klinik N1 veya >5 patolojik N1 tümü en büyük boyutta <3 cm lenf nodları

ETE ve BRAFV600E mutasyona uğramış (biliniyorsa) multifokal papiller mikrokarsinom

ATA yüksek risk:

Tümörün peritiroidal yumuşak dokulara makroskopik invazyonu (gross ETE)

Eksik tümör rezeksiyonu

Uzak metastazlar

Uzak metastazları düşündüren postoperatif serum tiroglobulin

En büyük çapı ≥ 3 cm olan patolojik lenf nodu metastazı (N1)

Yaygın vasküler invazyonlu foliküler tiroid kanseri (> 4 vasküler invazyon odağı)

Çizelge 2.1. Prognostik Skorlama Sistemleri AGES, AMES, ve MACIS

AGES (Age, Tumor Grade, Tumor Extent, Tumor Size)
Prognostik skor = $0.05 \times \text{yaş}$ (eğer $\text{yaş} \geq 40$) + 1 (grade 2 ise) + 3 (grade 3 ya da 4 ise) + 1 (ekstratiroidal yayılım varsa) + 3 (uzak yayılım varsa) + $0.2 \times \text{tümör boyutu (cm, maksimum çap)}$ <u>AGES skoruna göre 20 yıllık sağkalım</u> - $\leq 3.99 = 99\%$ - $4-4.99 = 80\%$ - $5-5.99 = 67\%$ - $\geq 6 = 13\%$
AMES (Age, Metastatic Disease, Extrathyroidal Extension, Size)
Düşük risk: • Metastazı olmayan daha genç hastalar (40 yaş ve altı erkekler, 50 yaş ve altı kadınlar) • Daha yaşlı hastalar (intratiroidal papiller, foliküler lezyonlar için minör kapsüler invazyon) • Primer kanserler <5 cm • Uzak metastaz yok Yüksek risk: • Uzak metastazı olan tüm hastalar

• Ekstratiroidal papiller, majör kapsüler invazyon foliküler • Yaşlı hastalarda ≥ 5 cm primer kanserler (40 yaşından büyük erkekler, 50 yaşından büyük kadınlar) AMES risk gruplarına göre 20 yıllık hayatta kalma: - Düşük risk = %99 - Yüksek risk = %61
MACIS (Metastasis, Patient Age, Completeness of Resection, Local Invasion, and Tumor Size)
Puan = 3.1 (40 yaşından küçükse) veya $0.08 \times \text{yaş}$ (40 yaşından büyükse) + 0.3 $\times$ tümör boyutu (cm maksimum ϕ) + 1 (tam olarak rezeke edilmemişse) + 1 (lokal invaziv ise) + 3 (uzak yayılım varsa) MACIS puanına göre 20 yıllık hayatta kalma: - <6 = %99 - 6–6.99 = %89 - 7–7.99 = %56 - ≥ 8 = %24

2.4.2. Diferansiye Tiroid Kanserinde Evreleme

Diferansiye tiroid karsinomunun evrelemesinde kullanılan birbirinden farklı kriterleri bulunan birçok evrelendirme sistemi vardır. Bunların içinde

American Joint 12 Committee on Cancer (AJCC) 2017 yılında son versiyonu yayınlanan TNM evreleme sistemi en çok kabul görmüş olanıdır (12).

Çizelge 2.2. Tiroid kanserinin TNM evrelemesi

Primer Tümör	T Kriteri
Tx	Primer tümörün boyutu değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulunamıyor
T1	Tiroid ile sınırlı, tümör çapı 2 cm den küçük
T1a	Tümör en büyük çapı ≤ 1 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T1b	Tümör en büyük çapı >1 cm ≤ 2 cm (ekstratiroidal yayılım yok, tiroide sınırlı)
T2	Tümör tiroid ile sınırlı, en büyük boyutu 2-4 cm arasında
T3	Tümör 4 cm den büyük, tiroide sınırlı veya minimal ekstratiroidal uzanım mevcut (sternotiroid kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya)
T3a	Tümör en büyük çapı >4 cm, tiroide sınırlı
T3b	Herhangi bir çapta minimal ekstratiroidal uzanım mevcut (sternotiroid kasa veya peritiroidal yumuşak dokuya)
T4	Gross ekstratiroidal yayılım içerir
T4a	Herhangi çapta bir tümör ve tiroid kapsülü dışına, subkutan yumuşak dokuya, larinks, trakea, özefagus veya rekürren laringeal sinire uzanım mevcut
T4b	Herhangi çapta bir tümör ve prevertebral fascia invazyonu veya karotid arterin etrafının sarılması veya mediastinal damarların etrafının sarılması
Bölgesel Lenf nodları	N Kriteri

N0	Metastatik lenf nodu yok
N0a	Bir veya daha fazla sitolojik veya histolojik olarak doğrulanmış iyi huylu lenf nodu
N0b	Lokorejyonel lenf nodu metastazının radyolojik veya klinik kanıtı yok
N1a	Unilateral / bilateral Level VI veya VII metastazı (pretrakeal, paratrakeal ve prelaryngeal/Delphian lenf nodları)
N1b	Unilateral, bilateral, kontralateral servikal lateral boyun lenf nodu (seviye I, II, III, IV veya V) ya da retrofarengeal lenf nodu metastazı
Uzak metastaz	M Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tanı esnasında hasta <55 yaş			
Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1
Tanı anında hasta ≥55 yaş			
Evre I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1a	N1a	M0
	T1b	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1a	M0
Evre IVa	T1a	N1b	M0
	T1b	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T4a	N1b	M0
Evre IVb	T4b	Herhangi N	M0
Evre IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.5. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TEDAVİ

2.5.1. Cerrahi Tedavi:

Mayo Kliniğın 1940'tan beri yaptığı PTK tedavisi gözlemine göre 1940'larda PTK için tedavi edilen hastaların yüzde yetmişı tek taraflı lobektomi geçirdi. 1950'lerde bu oran %22'ye düştü ve 1960'larda PTK'li hastaların sadece %5'ine tek taraflı lobektomi uygulandı. Buna karşılık, 1980'lerde, PTK'li hastaların %92'sinde total veya totale yakın tiroidektomi uygulandı (27).

Günümüz pratiğinde, >4 cm PTK tanısı konan bir hasta, tercih edilen başlangıç tedavisi olarak ya total ya da totale yakın tiroidektomiye tabi tutulacaktır ve başka herhangi bir yüksek risk olmaksızın 1-4 cm PTK için lobektomi düşünülebilir (11).

Boyunun preoperatif ultrasonografisi, ilk tiroidektomi sırasında modifiye boyun diseksiyonu ile rezeke edilmesi gereken şüpheli boyun düğümü metastazlarının (NNM) değerlendirilmesine izin verir.

1940 ile 1991 yılları arasında Mayo Klinik'te PTK için primer cerrahi uygulanan 1.916 hastanın %23'ünde palpasyonla şüpheli lenf nodları vardı. PTK'li hastaların %50'den fazlasında ameliyat sırasında boyun lenf nodları alındı; PTK'li hastaların %38'inde metastatik hastalık için pozitif olan lenf nodları vardı. FTK'li hastaların sadece %4'ünde ve hurtle hücreli karsinom hastaların %6'sında ilk cerrahi tanıda lenf nodu metastazı vardı (27).

Tümörü >4 cm olan veya ekstratiroidal uzanımı olan (klinik T4) veya lenf nodlarına aşıkâr metastazı olan (klinik N1) veya uzak metastazı olan (klinik M1) hastalarda total veya totale yakın tiroidektomi yapılmalıdır, ayrıca santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gereklidir (11).

Tiroid kanseri >1 cm ve <4 cm, ekstratiroidal yayılımı olmayan ve herhangi bir lenf nodu metastazı (cN0) klinik kanıtı olmayan hastalar için, ilk cerrahi prosedürü bilateral (totale yakın veya total tiroidektomi) veya

unilateral bir prosedür (lobektomi) olabilir. Düşük riskli papiller ve foliküler karsinomlar için tek başına tiroid lobektomi yeterli başlangıç tedavisi olabilir; bununla birlikte, tedavi ekibi, RAI tedavisini etkinleştirmek veya hastalık özelliklerine ve/veya hasta tercihlerine göre takibi geliştirmek için total tiroidektomiye seçebilir (11).

Tiroid kanseri <1 cm, ekstratiroidal yayılımı olmayan ve klinik lenf nodu metastazı olmayan (klinik N0) hastalarda baş-boyun radyoterapi (RT) öyküsü, ailevi tiroid kanseri öyküsü ve kontralateral lobun alınması için net bir endikasyon yok ise lobektomi yeterlidir (11).

Klinik olarak merkezi düğümleri (seviye VI) olan hastalarda terapötik santral kompartman boyun diseksiyonu, hastalığın santral boyundan temizlenmesini sağlamak için total tiroidektomiye eşlik etmelidir. Biyopsi ile kanıtlanmış metastatik lateral servikal lenfadenopatili hastalarda terapötik lateral lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (11).

Tiroidektominin en sık komplikasyonu rekküren laringeal sinir yaralanmasıdır. Ayrıca hipoparatiroidi ve süperior laringeal sinir yaralanması da görülebilir (12).

2.5.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

I-131 beta-eksi bozunmaya (β^-) uğrar ve 8.1 günlük fiziksel yarı ömre sahip 364 keV'lik bir birincil gama fotonu yayar. Bu fotonlar, gama kamera görüntüleme için ideal değildir. Görüntülenemeyen ancak tedavi için değerli olan yüksek enerjili β -parçacıkları (0.606 megaelektron volt [MeV]) da yayılır.

Radyoiyodin dozları genellikle oral uygulama için bir kapsül olarak sağlanır. Sıvı I-131 mevcut olabilse de uçucudur. Proksimal ince bağırsakta, alınan iyotun %90'ından fazlası hızla emilir. Oral alımdan birkaç dakika sonra tiroide saptanabilir ve 20 ila 30 dakika arasında tiroid foliküler lümenine

ulaşır. Tiroid tutulumu normalde 24 saat içinde artmaya devam eder, ancak görüntüleme 4 saat kadar kısa sürede yapılabilir. Radyoiyodin uygulaması ve görüntüleme arasındaki gecikme, yavaş birikimden değil, nispeten yüksek arka plan aktivitesini temizlemek için gereken zamandan kaynaklanmaktadır. Radyoiyot alımı tükürük bezlerinde, midede ve koroid pleksusta da görülebilir. Atılımı böbrekler ve gastrointestinal sistem yoluyla olur (5).

Ameliyat sonrası radyoaktif iyot (RAI) tedavisi ya total tiroidektomi sonrası ek tümör tedavisi olarak ya da kalan normal tiroid dokusu için ablatif tedavi olarak uygulanır. Etkili I-131 tedavisi, kalan tiroid kanserinin eradike edilmesini ve etkilenmemiş normal tiroidin ablasyonunu gerektirir. Normal tiroid dokusunun ablasyonu, serum Tg ve I-131 TVT kullanılarak hastanın klinik takibine izin verir. Total tiroidektomiden sonra serum tiroglobulin düzeyi saptanmamalıdır. Böylece spesifik bir tiroid kanseri belirtici olur. Tg'nin rezidüel veya tekrarlayan kanserin tespiti için duyarlılığı, serum TSH tarafından uyarıldığında artar.

Bugün özellikle düşük riskli hastaların tedavisi için geçmişte olduğundan daha düşük I-131 dozları tavsiye edilmektedir. Ayrıca takip için I-131 TVT daha az sıklıkla kullanılır. Serum Tg ve ultrason hasta takibi için giderek artan bir şekilde birincil yöntemlerdir (5).

Radyoiyot ablasyonunun yararları (5):

- Varsa postoperatif geri kalan mikroskopik tümör odaklarını yok etmek,
- Operasyondan geriye kalan normal tiroid dokusunu ortadan kaldırarak tiroglobulin (Tg) ve I-131 t m vücut tarama (TVT) ile olguların takibine olanak sağlamak,
- Ablasyon dozundan 3-7 gün sonra yapılan I-131 TVT ile varsa bölgesel ve uzak metastazları tespit etmek.

2015 Amerikan Tiroid Birliği (ATA) yönetim kılavuzlarına göre başlangıç tedavisi  nerileri aşağıdaki gibidir (11):

Total tiroidektomi geçirmiş düşük riskli hastalar: Remnant doku ablasyonu rutin olarak önerilmez. Gerçekleştirilirse, genellikle 30 mCi (1110 MBq) tercih edilir.

Total tiroidektomi ve terapötik boyun diseksiyonu geçirmiş orta riskli hastalar:

Remnant doku ablasyonu için, daha yüksek bir doz yerine 30 mCi önerilir.

Adjuvan tedavi için, uzak metastaz yokluğunda 30 mCi ila 150 mCi (5550 MBq) önerilir.

Total tiroidektomi, terapötik boyun diseksiyonu ve muhtemelen santral boyun diseksiyonu uygulanan yüksek riskli hastalar:

Adjuvan tedavi için 150 mCi'ye (5550 MBq) kadar uygulanan aktiviteler.

Bilinen yapısal hastalık için, 100 ila 200 mCi (370–740 MBq), > 70 yaşındaki hastalar için 100–150 mCi önerilir.

Hem normal rezidüel tiroid hem de tiroid kanseri tarafından alımı optimize etmek için, serum TSH'yi artırma hedefiyle hastalar hipotiroidi haline getirilir. Optimum radyoiyodin alımını elde etmek için TSH >30 mIU/L olmalıdır. Ayrıca, hipotiroid durumunun bu döneminde bir serum Tg seviyesinin elde edilmesi önerilir. Radyoiyodin alımını ve tutulmasını artırmak için tarama veya ablatif ¹³¹I tedavisinden 1 ila 2 hafta önce düşük iyotlu bir diyet önerilir. Alternatif olarak, rekombinant insan TSH'si ile TSH stimülasyonu kullanılarak görüntüleme ve tedavi şu anda artan sıklıkta gerçekleştirilmektedir. Tedavi sonrası tüm vücut iyot taraması tipik olarak metastazları belirlemek için ¹³¹I tedavisinden 1 hafta sonra yapılır (12).

Radyoiyot tedavisinin en yaygın yan etkileri sialadenit, mide bulantısı ve geçici kemik iliği baskılanmasını içerir. ¹³¹I tedavisi gören kadınlara, düşük ve fetal malformasyon riski nedeniyle tedavi sırasında ve tedaviden 6

ila 12 ay sonra gebelikten kaçınmaları önerilmelidir. 131 I tedavisi ile bazı ikincil malignitelerin gelişimi arasında zayıf fakat doza bağımlı bir ilişki vardır (12).

2.5.3. Lokal Nüks ve Uzak Metastaz Yönetimi

Boyunda belirgin nodal lokorejyonel nüksü olan hastalarda nüks konumuna bağlı olarak modifiye radikal boyun diseksiyonu veya santral kompartman boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Daha küçük bölgesel lenf nodu metastazları veya cerrahi tedaviye uygun olmayan veya uzak metastazı olan hastalar için, ultrason kılavuzluğunda perkütan etanol ablasyonu kullanılarak bölgesel hastalık kontrolü de sağlanabilir. I-131 tüm vücut tarama ile saptanan ve I-131 avid olarak kabul edilen metastatik lezyonlar radyoaktif iyot tedavisi ile tedavi edilir. Tedavisi mümkün olmayan akciğer hastalığı olan seçilmiş hastalar için metastazektomi, lazer ablasyon ve eksternal radyasyon tedavisi (EBRT) düşünülebilir. İzole semptomatik kemik metastazlarının tam cerrahi rezeksiyonu ve I-131 avid yaygın hastalık için radyoaktif iyot tedavisinin her ikisi de artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (12).

2.6. DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE TAKİP

Uzun süreli sürveyansın amacı, hastalıksız olduğu düşünülen hastalarda nüksü belirlemektir. Tg, tiroid kanseri sürveyansında önemli bir serum tümör belirtecidir. Başarılı tiroidektomi ve rezidüel tiroid dokusunun radyoiyot ile ablasyonundan sonra, Tg atirodik aralıkta olmalıdır. Atiroidik aralığın üzerindeki seviyeler, persistant, fonksiyonel tiroid dokusu veya karsinomun göstergesidir. Takip protokolleri de PTK yönetiminde tartışmalı bir konu olmuştur. En az 5 yıl boyunca yılda bir Tg ve anti-Tg, TSH kontrolü

yapılması önerilir, bu zaman dilimi çoğu nüksün meydana geldiği dönemdir (12).

2.6.1. Tiroid hormon replasman tedavisi

Cerrahi ve gerekli ise RAI tedavisi sonrasında levotiroksin (LT4) dozu hastanın risk grubuna uygun şekilde ayarlanmalıdır. Başlangıç tedavisi sonrasında LT4 dozunu ayarlama ilk yıl için hedef TSH; total tiroidektomi yapılmış, ablasyon tedavisi almış ya da almamış, Tg düzeyi <0.2 ng/ml olan veya lobektomi yapılmış olan düşük riskli hastalarda 0.5-2 mU/L arası, ablasyon tedavisi almasına rağmen, hafif düzeyde Tg pozitifliği olan veya ablasyon tedavisi almamış ve Tg düzeyi ölçülebilir olan düşük riskli hastalarda ve orta riskli hastalarda 0,1-0,5 mU/L arası, yüksek riskli hastalarda <0.1 mU/L olmalıdır. Yüksek riskli hastalarda sT3 ve sT4 normal sınırlarda olmalı, hastada iatrojenik tirotoksikozu sebep olunmamalıdır (11).

2.6.2. Tiroglobulin ve Anti-tiroglobulin

DTK takibinde serum Tg konsantrasyonu tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir. Dolaşımda anti-Tg antikorlarının varlığında, kullandığınız yöntemle göre etkileşim nedeni ile yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Bu nedenle Tg ile beraber anti-Tg'de ölçülmelidir. İyi bir cerrahi sonrasında ve/veya RAI ile total tiroid ablasyonu gerçekleştiğinde, serum Tg konsantrasyonlarının bir ila üç ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takipte Tg düzeylerinin ölçülebilir hâle gelmesi nüks göstergesidir(28)

Tiroidektomi sonrasında ölçülen Tg değeri kalıntı tiroid dokusunu veya kalıntı/nüks hastalığı yansıtmaması açısından önemli olup klinik tedavi yaklaşımını etkileyeceğinden prognostik öneme sahiptir. Operasyondan yaklaşık 4-12 hafta sonra en düşük değere ulaşılmaktadır (29).

Günümüzde Tg ölçümü için iki yöntem kullanılmaktadır. İmmünoassay ve sıvı kromatografisi/kütle spektrometri (LC-MS/MS) ölçümüdür. İmmünoassay yöntemi ise Radyoimmün assay (RIA) ve İmmünometrik assay (IMA) olarak ikiye ayrılır. Bu yöntemlerin duyarlılıkları, özgüllükleri ve Anti-Tg antikorları ile etkileşim düzeyleri birbirinden farklılık göstermektedir (30).

Serumda Tg tayini açısından ilk jenerasyon ölçüm yöntemlerinin duyarlılığı 0,5-1 ng/mL iken, ikinci jenerasyon yöntemlerle duyarlılık <0,1 ng/mL düzeyine düşürülmüştür (31).

Postoperatif Tg değerini etkileyen faktörler; rezidü dokunun miktarı, Anti-Tg antikor düzeyi, Tg ölçüm esnasındaki TSH düzeyi, Tg ölçüm yönteminin duyarlılığı, analiz için kullanılan eşik değer, hastanın RAI pozitif metastazlarının varlığı, operasyondan sonra geçen süredir (32).

Tg'nin serum yarı ömrü 3 ile 30 saat olup metabolize edildiği yer karaciğerdir. Serum Tg seviyesi tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısı ile yükselir. Bir gram normal tiroid dokusunun seruma aktaracağı Tg düzeyi TSH normal iken ~1 ng/mL'dir. TSH suprese iken bu değer 0,5 ng/mL'ye kadar düşer (33).

TSH baskısı altında ölçülen serum Tg değerlerinin ikiye katlama süresinin (doubling time) prognoz açısından önemli olduğu gösterilmiştir. Takip sürecinde Tg doubling time <1 yıl olanlarda hastalığa bağlı sağkalım %50 iken, 1-3 yıl arasında olanlarda %95 bulunmuştur. Tg doubling-time uzak metastaz ve bölgesel nüks saptanması açısından en güvenilir parametrelerden biri olarak bildirilmiştir (34).

Postoperatif dönemde, cerrahinin kendisine bir immün cevap olarak ya da ablasyon tedavisi sonrasında geçici olarak anti-Tg pozitifleşmesi olabilir. Takipte yeni beliren anti-Tg pozitifliği ise artmış nüks riski ile ilişkilidir. Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içinde (ortalama üç yıl) azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Anti-Tg antikoru pozitifliğinde Tg güvenle kullanılamayacağı için, takipte, boyun US ile TVT kullanılabilir. Metastaz kuşkusunda BT, MRG, ¹⁸F FDG-PET/BT yöntemleri kullanılabilir (28).

Anti-Tg negatif, standart düşük ve orta riskli hastalarda serum Tg ölçümleri, boyun ve tiroid yatağına yapılan USG ile takip yeterlidir. TVT bu yöntemlerden daha hassas değildir ve standart DTK takibinde kullanılması önerilmez (28).

Orta ve yüksek riskli hastalarda, rhTSH stimülasyonu ile Tg, anti-Tg ölçümü, RAI tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 12. ayda yapılabilir. Stimülasyon sırasında 2-5 mCi ile TVT de yapılabilir. Ancak, çoğu hastada ilave katkısı olmamaktadır. Bu işlem sırasında TSH >30 mU/mL iken ölçülen Tg konsantrasyonları (stimüle edilmiş Tg) ablasyon derecesi, rezidü ve rekürrensler hakkında önemli bilgi verir. DTK'li hastalarda postoperatif erken dönemde nüks riski değerlendirmesi düşük, orta ve yüksek olarak yapılmakla birlikte takipte hastaların tedaviye cevabı farklı olabilir ve dolayısıyla hastanın nüks riski değişebilir. O hâlde hastaların postoperatif aylar ve ilk yıllar içerisinde yeniden değerlendirilmesi, uzun vadede hastalara gereksiz düzey ve süreyle TSH supresyonu yapılmasını önleme de önemlidir (28).

2.6.3. Boyun USG

Tiroid kanserli hastaların takibinde en faydalı yöntem boyun ultrasonografisidir. Özellikle papiller karsinomlarda % 15-20'sinde lenf nodu rekürrensleri gözlenmekte olup, lokal nüks ve lenfatik tutulumun belirlenmesinde ve gerek görülürse ince iğne aspirasyon biyopsilerinde kılavuz olarak ultrasonografisiden çok sık yararlanılmaktadır. Postoperatif dönemde rezidüel tiroid dokusunu da gösterebilmektedir (35).

Boyun USG tüm lenf nodu kompartmanlarını ve tiroid yatağını sorgulamalıdır (11).

2.6.4. I-131 Tüm Vücut Tarama

I-131 tüm vücut sintigrafisi ablasyon tedavisi öncesinde, radyoaktif iyot tedavisi sonrasında ve hastalığın takibinde kullanılabilir. Ablasyon tedavisi öncesinde kullanımı benign ve malign tiroositler üzerinde yaptığı stunning etkisi nedeniyle oldukça kısıtlanmıştır. (36).

Literatürde yayınlanan yakın tarihli bir çalışmada preablatif I-131 TVT'nin atlanmasının makul olabileceği bildirilmiştir (37). Tarama öncesi değerlendirme ile yönetim değişikliği riski yüksek olan hastalarda düşünülmesini öneren çalışmalar da mevcuttur (38).

2.6.5. Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesi:

2015 ATA kılavuzunda, postoperatif uzun vadede hastaların tedavi cevabının mükemmel, biyokimyasal yetersiz, yapısal yetersiz ve indetermine olarak dört grupta değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu değerlendirmenin zamanı önce postoperatif 2. yıl olarak önerilmekle birlikte, sonrasında bu

değerlendirmenin RAI ablasyon tedavisi dönemindeki Tg düzeyi ile operasyondan aylar sonra bile yapılabileceği belirtilmiştir (11).

TTx yapılmış ve RAI almış DTK'li hastalarda tedavi cevabı değerlendirilmesi:

Mükemmel cevap: Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg $<0.1-0.2$ ng/ml veya rhTSH-stimüle Tg <0.1

Biyokimyasal yetersiz cevap: Lokalize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması, negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥ 1 ng/mL veya stimüle Tg ≥ 10 ng/mL veya yükselen anti-Tg antikorları

Yapısal yetersiz cevap: Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması

İndetermine cevap:

Benign veya malign olarak sınıflanamayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması.

Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikor düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler.

Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular (bir santimetreden küçük avasküler tiroid yatağı nodülleri, atipik görünümlü biyopsi yapılmamış servikal lenf nodları) TVT'de tiroid yatağında zayıf tutulum

Bazal Tg ölçülebilir ama <0.1 ng/ml

Stimüle Tg ölçülebilir ama <10 ng/ml

Veya

Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları

2.7. POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİNİN TEMEL PRENSİPLERİ

Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemesinde kullanılan radyonüklidler vücutta bulunan temel elementler ile benzer biyokimyasal özellikler taşırlar, bu sayede özellikle onkolojik hastalıkların hücresel ve moleküler düzeyde araştırılmasına olanak sağlamakta olup, hastalıkların altında yatan biyokimyasal ve biyolojik süreçlerin araştırılması ve açığa çıkarılması mümkün olabilmektedir.

Radyolojideki en önemli tanı yöntemlerinde bilgisayarlı tomografinin PET'e entegrasyonunu ile tanısal doğruluk artmıştır. Bu teknikte vücuttaki biyolojik bir fonksiyonun moleküler bir görüntülemesi yapılmaktadır. Bu nedenle PET görüntülerinin sensitivitesi diğer görüntüleme tekniklerinden daha yüksektir. Görüntüleme amaçlı kullanılan radyofarmasötiklerin hedef organda maksimum düzeyde diğer organlarda minimum düzeyde tutulması beklenir. PET görüntülerinin yorumlanmasında bilgisayarlı tomografi(BT) görüntülerinden yararlanır. Bu amaçla aynı kesite ait PET ve BT görüntüleri çakıştırılarak (füzyon) PET görüntülerindeki doğru bilginin kaynağına ulaşmış olur. PET görüntülemesinde vücuda artı yüklü beta ışını yani pozitron yayan radyofarmasötikler verilir. Örneğin ^{18}F ve ^{68}Ga günümüzde yaygın kullanımı olan radyofarmasötikler olup parçalandıkları zaman pozitron salınımı yaparlar (20).

PET radyonüklidlerinin oldukça kısa fiziksel yarılanma süreleri olması nedeniyle üretildikleri yerden uzak merkezlere taşınmaları her zaman mümkün olmamaktadır. Pozitron salınımı yaparak bozunan PET radyonüklidleri doğada bulunmayıp sadece yapay olarak üretilirler. Bu

nedenle PET kamera ile birlikte radyonüklid üretimini gerçekleştiren siklotronda gereklidir. En yaygın PET radyonüklidleri flor-18(¹⁸F), karbon-11 (¹¹C), azot-13 (¹³N), oksijen-15 (¹⁵O) ve galyum-68 (⁶⁸Ga)'dır. Bu radyonüklidlerden sadece ¹⁸F yarılanma süresi 110 dakika olduğu için üretim yerinden alınıp kullanıcıya ulaştırılabilmekte ve ticari kullanım kolaylığı sağlamaktadır. ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga jeneratöründen elde edilir. Jeneratör oldukça uzun ömürlü olup dokuz ay etkin kullanım süresi vardır (20).

Günümüzde en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği ¹⁸F işaretli glukoz analogu olan florodeoksiglukozdur (FDG). ¹⁸F siklotronda üretilen pozitron yayan ve kısa yarı ömre (109,7 dk) sahip bir radyonüklittir. Pek çok molekülün işaretlenmesinde kullanılabilir ve enjeksiyon sonrasında birkaç saatlik bir süre içinde görüntülemeye izin verir. FDG ise bir glukoz analogudur. İntravenöz enjeksiyondan sonra kan yolu ile ulaştığı canlı hücrelere membran glukoz taşıyıcıları aracılığıyla, enerji gerektiren aktif transport mekanizması ile alınır. FDG glukoz gibi bir substrat olmakla birlikte glukoz taşıyıcı proteinlere afinitesi glukozdan daha düşüktür (39).

Hücre içine girdikten sonra heksokinaz enzimi aracılığıyla fosforillenerek ¹⁸F FDG-6-fosfat formuna dönüşür. Bu formda artık glukoz taşıyıcı proteinlerin substratı değildir ve normal glikolitik yolağın bu ilk basamağında takılarak hücre içine hapsolür. Dokudaki FDG tutulumu hücrelerin glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok kanserde artmış glukoz taşıyıcı transporter (GLUT) ekspresyonu ve heksokinaz aktivitesi nedeniyle artmış glukoz kullanımı söz konusudur. ¹⁸F FDG PET onkolojide tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile duyarlılığı kanıtlanmış bir yöntemdir (39).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) 511 keV enerjili anihilasyon fotonlarının deteksiyonu prensibine dayanan modern bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. PET tekniğinde aynı anda aynı yerde oluşan ve zıt doğrultuda yayılan fotonlar detekte edilmektedir (40).

Pozitron pozitif yüklü bir elektrondur. Yolu üzerindeki bir elektrona çarpınca kütlenin enerjiye dönüşümü olayı gerçekleşir. Çarpışan kütleler yok olurken 511 keV enerjili iki tane anhilasyon fotonu birbiriyle 180 derece açı yaparak zıt doğrultuda salınırlar. Bu olaya anhilasyon (yok olma) oluşan fotonlara da anhilasyon fotonları denir. PET kamerada fotonları detekte etmek için iki detektör karşılıklı olarak yerleştirilir. Aynı anda zıt doğrultuda yayılan iki anhilasyon fotonunu eş zamanlı detekte eden sistemlere anhilasyon koincidans deteksiyon sistemi de denilir (40).

2.7.1. Tiroid Kanseri PET/BT

Tiroid bezi oldukça iyi kanlanan ve metabolik aktivitesi yüksek bir endokrin organ olmakla birlikte PET görüntülemelerinde ya hiç ^{18}F FDG tutmamakta ya da çok hafif düzeyde tutulum göstermektedir. Tiroid kanserinde endike olduğu durumlar az, kullanımı çok seyrek. Türkiye’de ^{18}F FDG PET/BT’nin geri ödeme kurumunca kabul edilmiş ve sigorta kapsamında olan kullanım endikasyonları aşağıda verilmiştir (20):

“Tiroid kanseri (C73) yeniden evreleme”:

-İyi diferansiye tiroid tümörlerinde tiroidektomi ve radyoiod ablasyon tedavisi sonrası takipte tüm vücut iyot-131 tarama tetkiki negatif olan ve serum tiroglobulin düzeyi artması durumunda kullanılır.

-Medüller kanserde tiroidektomi sonrası takipte diğer görüntüleme yöntemlerinin açıklayamadığı kalsitonin ve/veya karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri yükselmelerinde uygulanır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 30.05.2022 tarih ve 70904504/307 sayılı belge ve KAEK-349 karar no ile onaylanmıştır.

3.1. Hasta Grubu

Akdeniz Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına 2008-2020 yılları arasında başvurmuş, tiroid kanseri tanısı ile total tiroidektomi olan, patoloji sonucu papiller veya foliküler tiroid karsinomu ile uyumlu olan ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Araştırmamızda hastane elektronik bilgi sistemi (MIA-MED 1.0.1.4191) kullanılarak hasta dosyalarına ulaşıldı. I-131 ablasyon tedavisi almayan hastalar, I-131 ablasyon tedavisi sonrası izlemine başka bir merkezde devam ettiren ve dosyasına ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Dosyalarında yeterli bilgi bulunan 173 hasta araştırma kapsamı içine alındı.

Ablasyon öncesi bölümümüze refere edilen hastalar öncelikle tanısal uygunluk açısından incelendi. Total tiroidektomi yapılan hastaların histopatolojik tanıların ablasyon için uygun olup olmadığına bakıldı. Radyoaktif iyot tedavisi diferansiyasyon gösteren türlere uygulandı.

Histopatolojik açıdan tedaviye uygun olgular rezidü doku açısından araştırıldı. Bu amaçla öncelikle boyun USG ve Serum Tg ve AntiTg düzeylerine bakıldı.

3.2. RAI uygulama protokolü

Kliniğimizde radyoaktif iyot tedavisi ampirik sabit doz yöntemine göre uygulanmaktadır. Primer tümörü tiroid bezine sınırlı, lenf nodu metastazı

ya da uzak metastaz olmayan hastalarda 100 mCi veya daha düşük dozlar, lenf nodu metastazı olması durumunda 150-175 mCi, uzak metastaz varlığında ise 200 mCi radyoaktif iyot uygulandı.

Ablasyon tedavisinden 2 hafta önce başlamak üzere hastanın ağız yoluyla iyot alımını azaltmak amacıyla iyotlu tuz ve iyot içerdiğini bilinen her türlü yiyecek ve içeceği kullanmaması önerildi.

I-131 tedavisi, fonksiyone metastaz varlığında üst sınırı geçmemek kaydıyla I-131 tutulumu kalmayana ve serum Tg düzeyi tespit edilebilme sınırının altına düşene kadar 6-12 ay aralarla tekrarlandı. İkinci kez veya daha çok sayıda radyoaktif iyot tedavisi gereken hastalarda tekrarlayan dozun mümkünse ilk dozdan düşük olmamasına dikkat edildi.

Ablasyon sonrası hasta takibi;

Hastalar radyoiyot içtikten sonra Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'na belirlenen radyasyon güvenliği koşullarında, özel donanıma sahip bir odada yatırıldı. Hastanede kalış süreleri Geiger-Müller cihazıyla 1 metre mesafeden radyasyon miktarının günlük yapılan ölçümleri sonucu belirlendi. Yapılan ölçümlerde vücutlarından yaydıkları radyasyon miktarı etrafa zarar vermeyecek düzeye indikten sonra (bir metre mesafeden 3 mR/saat veya üzerindeki I-131 dozu 800 MBq) taburcu edildi. Hastanede kalış süresi ortalama 1-3 gündür. Hastalara taburcu olduktan sonra almaları gereken önlemler için bilgi formları verildi.

I-131 tedavisi sonrası 5-10. günde I-131 TVT sintigrafisi çekildi. Varsa bakiye doku miktarı ve metastatik odakların görüntülenmesi amaçlandı.

Her hastaya tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 3-6 aylık periyotlarda serum TSH, Tg, Anti-Tg ölçümleri ile boyun USG yapıldı. Ablasyon tedavisini takiben hastaların bir kısmına 6- 12 ayda tanısal 5 mCi I-131 TVT yapıldı. Hastaların bazılarında ortalama 6-12 ayda levotiroksin tedavisi kesilerek stimüle Tg düzeyleri ve AntiTg düzeyleri incelendi. Diğer bir hasta

grubunun ise takibi süpresyon dozunda levotiron tedavisi altında Tg düzeyleri ve AntiTg düzeyleri incelenerek yapıldı.

I-131 TVT sintigrafisi için süpresyon tedavisine 4 hafta kadar ara verdikten ve 2 hafta iyottan fakir diyet uyguladıktan sonra, TSH düzeyi 30 mU/ml'nin üzerine çıkarıldı. TVT için 5 mCi (185 MBq) I-131 solusyon oral yolla verildi. 48 saat sonra I-131 TVT sintigrafisi yapıldı. Stimüle Tg seviyesini görmek için hastanın benzer şekilde süpresyon tedavisine 4 hafta kadar ara verilip TSH düzeyi 30 mU/ml'nin üzerine çıkarıldı.

Boyun USG'de lokal nüks şüphesi veya lenf nodu varlığında; I-131 negatif ve Tg düzeyi düşükse hasta takip edildi, I-131 negatif, Tg düzeyi yüksekse ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Nüks veya metastaz tespit edilen olgular bu odakların çıkarılması için cerrahiye yönlendirildi.

Başvuru anında yapılan tetkiklerinde serum Tg düzeyleri beklenenden yüksek saptanan olgularda, ablasyon sonrası Tg düzeyleri düşmeyen veya artış gösteren I-131 negatif hastalarda odak aramak amacıyla ¹⁸F FDG PET/BT çekildi.

Hastaların demografik verileri, aldıkları radyoaktif iyot dozu ve tedavi sayısı araştırıldı.

Radyoaktif iyot tedavisi sonrası yapılan I-131 TVT'de izlenen tutulumlar incelendi. Hastalar taramada patolojik tutulumu olmayanlar, yalnızca bakiye dokusu bulunanlar ve bakiye dokunun eşlik ettiği ya da etmediği metastatik lezyonu olanlar şeklinde sınıflandırıldı. Tarama görüntüleri değerlendirilirken eş zamanlı stimüle Tg düzeyleri de lezyonlar hakkında karar verirken göz önüne alındı.

3.3. Laboratuvar parametreleri ve görüntülemeler

Hastaların ilk başvuru anındaki ve tedavi öncesi stimüle TSH, Tg, AntiTg değerleri, tedavi öncesi bakılan hemogramda nötrofil ve lenfosit değerlerinin birbirine oranı, ortalama 1. yıl sonunda bakılan Tg, ATg değerleri, boyun USG incelemeleri, varsa tanısal 5 mCi I-131 TVT tetkikleri ve varsa FDG PET/BT tetkikleri ve diğer anatomik görüntülemeleri incelendi.

3.4. Hastaların gruplandırılması

Hastalar 2015 ATA kılavuzuna göre patolojik olarak düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analiz yapılabilmesi için gruplar arasında hasta sayısı dağılımındaki fark nedeniyle orta ve yüksek riskli hastalar aynı grupta değerlendirilmiştir.

Hastalar ortalama 1. yılda tedaviye verdikleri yanıtı göre 2015 ATA kılavuzu baz alınarak mükemmel tam yanıt, biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve indetermine yanıt olarak sınıflara ayrıldı. İstatistiksel analiz yapılabilmesi için gruplar arasında hasta sayısı dağılımındaki fark nedeniyle biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve indetermine yanıt grubundaki hastalar “mükemmel tam yanıt vermeyen” hastalar olarak ortak bir grupta birleştirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında ki kare test istatistiği ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Hastaların tedavi öncesi stimüle Tg düzeylerinin, tedavi sonra I-131 TVT’de izlenen tutulumların, patolojik risk gruplarının, tedavi öncesi n6trofil/lenfosit oranının, radyoaktif iyot dozunun tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Çalışma grubumuz 148'i kadın 25'i erkek olmak üzere toplam 173 hastadan oluşmaktadır. Yaş ortalaması 49.6 ± 13 olarak hesaplanmıştır. 173 hastaya ait tanımlayıcı bulgular Çizelge 4.1.'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Hastalara ait tanımlayıcı bulgular

Kategorik Değişken	Gruplar	Sayı	% Değeri
Cinsiyet	Kadın	148	85.5
	Erkek	25	14.5
Tümör Tipi	Papiller	157	90.7
	Foliküler	16	9.3
Tümör Odak Sayısı	Belirtilmemiş	32	18.49
	Tek odak	98	56.64
	Birden fazla odak	43	24.85
Tiroid Kapsül İnvazyonu	Var	57	32.95
	Yok	116	67.05
Lenfovasküler İnvazyon	Var	32	18.5
	Yok	141	81.5
Ekstratiroidal yayılım	Var	27	15.6
	Yok	146	84.4
Lenf nodu metastazı	Var	16	9.3
	Yok	157	90.7
Tümör çapı (en büyük çap)	≤ 1 cm	47	27.2
	> 1 cm	118	68.2
	Bilinmeyen	8	4.6
Verilen radyoaktif iyot dozu	30 mCi	1	0.6
	50 mCi	19	11
	70 mCi	1	0.6

	75 mCi	1	0.6
	100 mCi	109	63
	150 mCi	34	19.7
	200 mCi	8	4.6
Radyoaktif iyot uygulama sayısı	1	161	93.1
	2	5	2.9
	3	4	2.3
	4	1	0.6
	5	2	1.2

4.2. Patolojik veriler, risk grupları ve sonuçları:

Hastaların büyük çoğunluğunda (%90.7) histopatolojik tanı papiller karsinom olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda foliküler karsinom oranı ise %9.3 saptanmıştır.

Papiller karsinom tanılı hastalarda en sık izlenen tümör varyantları sırasıyla foliküler (%24.8) ve klasik (%15.2) varyant olarak bulunmuştur. 58 hastada (%36.9) tümör alt tipi belirtilmemiştir.

Foliküler karsinom 16 hastanın ise 4'ü (%25) minimal invaziv tip, 3'ü (%18.7) yaygın invaziv tip, 4'ü (%25) hurtle hücreli karsinom olarak bulunmuş olup 5 hastada tümör alt tipi belirtilmemiştir.

Hastaların tümör alt tiplerine göre dağılımı Çizelge 4.2.'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çizelge 4.2. Tümör alt tiplerine göre dağılım

Tümör Tipi	Alt tip	Sayı	% Değeri
Papiller Karsinom	Bilinmeyen	58	36.9
	Foliküler	39	24.8
	Varyant	24	15.2
	Klasik Varyant	15	9.5
	Onkositik	21	13.6
	Varyant Diğerleri		
Foliküler Karsinom	Bilinmeyen	5	31.2
	Minimal	4	25
	invaziv tip		
	Yaygın invaziv tip	3	18.7
	Hurtle hücreli karsinom	4	25

Hastaların 32'sinde odak sayısı bilinmiyordu. Bilinen hastaların % 69.5'i tek odaklı iken, % 30.5'i multifokal odak sayısına sahipti.

Hastaların 57'sinde (%33) kapsül invazyonu mevcuttu. 32 hastada (%18.5) lenfovasküler invazyon bildirilmişti. 27 hastada (%15.6) ise ekstratiroidal yayılım gözlenmiştir.

16 hastada (%9.3) lenf nodu metastazı mevcuttu.

Hastaların 8'inde tümör çapı raporlanmamıştı. 47 hastada (%27.2) tümör çapı 1 cm ve altında, 118 hastada (%68.2) 1 cm üzerindedir.

Hastalar 2015 ATA kılavuzu baz alınarak patolojik risk gruplarına ayrılmıştır. Buna göre 113 hasta (%65.3) düşük riskli, 43 hasta (%24.9) orta riskli, 15 hasta (%8.7) yüksek riskli olarak gruplandırılmıştır. 2 hastanın total

tiroidektomi sonrası net patoloji rapolarına ulaşamadığı için o hastalar bu sınıflandırmaya dahil edilmemiştir.

Çizelge 4.3. Patolojik risk grupları

Patolojik Risk Grubu	Sayı	%Değeri
Düşük risk grubu	113	65.3
Orta risk grubu	43	24.9
Yüksek risk grubu	15	8.7

Hastaların tedaviye verdikleri yanıt 2015 ATA kılavuzuna göre değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre 173 hastanın 149’unda (%86.1) tedaviye mükemmel tam yanıt izlenmiştir. 4 hastada (%2.3) biyokimyasal inkomplet yanıt, 11 hastada (%6.4) yapısal inkomplet yanıt ve 9 hastada (%5.2) indetermine yanıt gözlenmiştir. İstatistiksel analiz yapılabilmesi için hastalar “mükemmel tam yanıtlı hastalar” ve biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve indetermine yanıt grubunu kapsayan “mükemmel tam yanıt vermeyen hastalar” olarak 2 ana grubu ayrılmıştır. Mükemmel tam yanıtlı hastaların oranı %86.1 (149/173), mükemmel tam yanıt vermeyen hastaların oranı ise %13.9 (24/173) olarak hesaplandı.

Patolojik riski sınıflamasına göre hastaların tedaviye mükemmel yanıt verme ilişkisi incelendi. Düşük riskli 113 hastanın 105’inde (%92.9) mükemmel tam yanıt izlenirken 8 hastada (%7.1) mükemmel tam yanıt gözlenmemiştir. Orta riskli 43 hastanın 33’ünde (%76.7) mükemmel tam yanıt gözlenirken 10 hastada (%23.3) gözlenmemiştir. Yüksek riskli 15 hastanın 10’unda (%66.7) mükemmel tam yanıt saptanmış, 5 hastada (%33.3) mükemmel tam yanıt izlenmemiştir. Düşük patolojik riskli hastaların mükemmel tam yanıt oranı orta ve yüksek riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (p: 0,02). Orta ve yüksek riskli hasta grupları arasında mükemmel tam yanıt açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir.

4.3. RAI tedavisi ve sonuçları

Hastaların 161'ine (%93.1) 1 kez RAI tedavisi, 12'sine ise (%6.9) tekrarlayan dozlarda tedavi verilmiştir.

Hastalara en sık uygulanan RAI dozu 100 mCi idi, 109 hastaya 100 mCi RAI tedavisi verildi (%63). 22 hastaya (%12.7) daha düşük dozda RAI tedavisi verilmiştir. 34 hastaya (%19.7) 150 mCi, 8 hastaya ise (%4.6) 200 mCi RAI dozu uygulanmıştır.

100 mCi RAI tedavisi verilen hastaların 78'i (%72.2) düşük riskli, 23'ü (21.3) orta riskli ve 7'si (%6.5) yüksek riskli hastalar idi. Düşük riskli 78 hastaya 100 mCi RAI tedavisi uygulanırken, 18 hastaya daha düşük dozlarda RAI tedavisi verilmiştir. Düşük patolojik riskli grupta uygulanan 100 mCi ile daha düşük dozların tedavi yanıtı ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p: 0.419)

164 hastanın I-131 tedavi sonrası TVT görüntü ve/veya raporlarına ulaşılabildi. On beş hastanın (%9.1) I-131 TVT'sinde metastaz ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumları izlenmiştir. 141 hastada (%85.9) rezidü ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumları izlenirken 8 hastada (%4.8) tiroid lojunda ve diğer vücut alanlarında tutulum izlenmemiştir. I-131 TVT'de en sık izlenen metastatik odaklar servikal lenf nodları iken sonrasında akciğer ve kemik metastazları izlenmektedir. 7 hastada servikal lenf nodlarında, 3 hastada akciğer lojunda, 2 hastada akciğer ve kemik lojunda, 1 hastada servikal lenf nodu ve akciğer lojunda, 1 hastada kemik lojunda ve 1 hastada lenf nodu, akciğer ve kemik lojlarında metastaz ile uyumlu patolojik tutulumlar gözlenmiştir. Metastatik odak ile uyumlu tutulumu bulanan ile bulunmayan hastalar arasında tedavi öncesi stimüle Tg değerleri açısından farkı Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Metastatik odağı bulunan hastalarda stimüle Tg değeri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek izlendi (p:0.01).

I-131 TVT’de metastatik tutulumu olan hastalarda ortalama Tg değeri 32.8 (± 45.5) bulundu.

4.4. Tg seviyeleri ve yanıt ilişkisi:

Hastaların tedavi günü bakılan TSH, Tg ve ATG düzeyleri ve ortalamaları Çizelge 4.4’de verilmiştir.

Çizelge 4.4. stimüle Tg, TSH ve ATG değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
TSH	0,02	462	104,4	65,5
Tg	0,4	127,9	9,44	19,02
ATG	10	681	34,8	67,5

Tedavi öncesi bakılan stimüle Tg değeri ≤ 0.2 olan hasta grubu ve bu değeri 0.2’nin üzerinde olan hastalar gruplandı. Bu iki grup arasında mükemmel yanıt ilişkisi araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

4.5. Hasta takibinde kullanılan yöntemler ve sonuçları:

Hastaların izlemlerinde kullanılan üç farklı metottan suprese TSH seviyeleri ile takip edilen hastaların sayısı 53 olarak bulunmuştur (%30.6). Ortalama 1.yılda levotiroksin replasmanı kesilerek TSH >30 mU/mL iken ölçülen Tg konsantrasyonları (stimüle edilmiş Tg) ile takibi yapılan hasta sayısı 26’dır (%15). Bazı hastalar ortalama 1.yılda 5 mCi I-131 TVT ile değerlendirilmiştir, bu hasta sayısı ise 94 olarak saptanmıştır (%54.3). Suprese takip edilen hastaların 48’inde (%90.6) mükemmel tam yanıt izlenirken 5 hastada (%9.4) izlenmemiştir. Stimüle takip edilen hastaların 17’sinde (%65.4) mükemmel tam yanıt izlenirken 9 hastada (%34.6) yetersiz

yanıt gözlenmiştir. 5 mCi I-131 TVT ile takip edilen hastaların 84'ü (%89.4) mükemmel tam yanıt, 10'u (%10.6) ise mükemmel tam yanıtı olmayan hastalardır. Üç farklı takip yöntemi ile takip edilen hastaların tedavi yanıtı ilişkisi araştırıldığında stimüle Tg ile takip edilen hastalarda daha az mükemmel tam yanıt bulunmuş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.04)

Suprese izlenen hastaların 1.yıl Tg değerleri ortalaması $1.27 (\pm 6.5)$ hesaplanmıştır. Stimülasyon ile ve 5 mCi I-131 TVT ile tedavi yanıtı araştırılan gruplarda levotiroksin replasmanı kesildiği için bu iki grupta 1. yılda ölçülen Tg değerleri ortalaması birlikte hesaplanmıştır ve $3.2 (\pm 14.4)$ bulunmuştur. Bu takip grupları arasında 1. yıl bakılan Tg değerleri açısından fark olup olmadığı independent T testi kullanılarak istatistiksel olarak araştırılmıştır. Suprese izlenen hastalar ile stimüle izlenen ve T4 replasmanı kesilerek (stimülasyon sağlanan) 5 mCi I-131 TVT ile takibi yapılan hastaların 1. yıl Tg değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0.354).

5 mCi I-131 TVT yapılan 94 hastanın 87'sinde (%92.5) rezidü ve metastatik hastalık ile uyumlu olabilecek tutulum izlenmemiştir. Beş hastada (%5.3) rezidü ile uyumlu tutulum izlenirken 2 hastada (%2.1) metastatik lezyona ait tutulum gözlenmiştir.

4.6 Nötrofil Lenfosit oranı tedavi yanıt ilişkisi:

Hastaların tedavi önce bakılan hemogram tetkikinden elde edilen nötrofil lenfosit oranı (N/L) ile hastaların tedavi yanıtı grupları ilişkisi incelendiğinde mükemmel tam yanıt veren grupta N/L değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (p: 0.013). Mükemmel tam yanıtı hastalarda N/L ortalama değeri $1.8 (\pm 0.76)$, mükemmel tam yanıt vermeyen grupta ise $2.3 (\pm 1.08)$ olarak bulunmuştur.

4.7. FDG PET/BT verileri:

Hastaların takipleri sırasında 19 hastaya FDG PET BT tetkiki yapılmıştır (%11). Bu hastaların 13'ünde tiroid karsinomu ile ilişkili rezidü, nüks veya metastatik odak saptanmıştır (%7.5). Altı hastada tiroid karsinomu nüksü/metastazı lehine yorumlanabilecek herhangi bir lezyon saptanmamıştır. FDG PET/BT'de 2 hastada metastaz ile uyumlu olabilecek lenf nodu izlenmiştir. 2 hastada tiroid lojunda nüks primer tümör?/lenf nodu? ile uyumlu olabilecek alan izlenirken bu hastaların 1'inde ayrıca metastaz şüpheli milimetrik akciğer nodülü gözlenmiştir. 2 hastada kemik metastazı, 1 hastada kemik ve akciğerde multiple metastaz, 1 hastada metastatik lenf nodu ve metastaz şüpheli milimetrik akciğer nodülü, 1 hastada tiroid lojunda rezidü/nüks ile uyumlu alan ve metastaz şüpheli milimetrik akciğer nodülü, 1 hastada ise metastaz şüpheli milimetrik akciğer nodülü ve 1 hastada karaciğer metastazı saptanmıştır. İkinci primer larenks kanseri tanılı bir olguda ise sağ seviye 2'den seviye 5'e kadar uzanım gösteren hipermetabolik yumuşak doku dansitesinde lezyon izlenmiştir olup konglomere lenf nodu lehine değerlendirilmiş. Tg değeri <0.04 olan bu hastada lezyonların larenks kanseri metastazı olabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan sağ radikal boyun diseksiyonu sonrası patolojide "superior juguler kayıtlı lenf düğümündeki metastaz histolojik olarak tiroidin papiller karsinom metastazını düşündürmektedir" şeklinde raporlanmıştır. Bir hastada ise boyun USG'de sol supraklaviküler şüpheli lenf nodu saptanmış. Bu lenf nodundan yapılan biyopsi tiroglobin yıkama negatif gelmiş, hastanın eş zamanlı suprese Tg değeri 0.05 imiş, yapılan PET/BT tetkikinde bu alanda patolojik aktivite tutulumu saptanmamış olup akciğerde milimetrik nonmetabolik 2 adet nodül saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışma grubumuzdaki hastaların cinsiyet, yaş ve histopatolojik dağılımı literatür bilgisi ile benzerlik göstermiştir. Grubumuzda kadın cinsiyet (kadın/erkek oranı: 5.9/1) ve papiller karsinom baskın nitelikte saptanmıştır. Literatürde diferansiye tiroid kanserinin kadın/erkek görülme oranı 2/1 ile 4/1 arasında değişmektedir (41). Ancak farklı ülkelerden gelen oranlar 2:1 ile 5:1 arasında değişebilmektedir (16). Bu oran grubumuzda hafif yüksek saptanmıştır. Literatürde olduğu bizim verilerimizde de yaygın histopatolojik tipin papiller karsinom olduğu gözlenmiştir (%90). Bu oran birçok çalışmada %70-90 saptanmıştır (42, 43, 44). Ayrıca 2. sıklıkla izlenen foliküler karsinomun da literatürde benzer oranlarda görüldüğü gözlenmiştir (43). Çalışmamızda ortalama tanı yaşı literatür ile benzerdir (45).

Hastaların % 69.5'i tek odaklı iken, % 30.5'i multifokal odak sayısına sahipti. Feng ve ark.nın yaptığı 635 hastalık retrospektif çalışmada multifokal odak oranı %24.7 saptanmış olup çalışmamızdaki oran bu geniş kapsamlı çalışmadaki ile benzer bulunmuştur (46).

Hastalarımızın operasyon öncesi Tg düzeyleri dikkate alınmamıştır. Güncel ATA kılavuzunda operasyon öncesinde serum Tg değerine bakılmasının anlamlı olmadığı bildirilmiştir (11). Ancak Oltmann ve ark.nın yürüttüğü retrospektif bir çalışmada operasyon öncesi Tg değerinin >500 ng/mL olmasının metastatik hastalık işareti olabileceği öne sürülmektedir (47). Tg, tirotoksikoz gibi birçok tiroid hastalığında yükselebilir, bu yüzden kanser açısından operasyon öncesi belirteç değeri düşüktür (48).

Tiroidektomi sonrasında ölçülen Tg değeri kalıntı tiroid dokusunu veya kalıntı/nüks hastalığı yansıtmaması açısından önemli olup klinik tedavi yaklaşımını etkileyeceğinden prognostik öneme sahiptir. Operasyondan yaklaşık 4-12 hafta sonra en düşük değere ulaşılmaktadır (29). Postoperatif Tg değerini etkileyen faktörler; rezidü dokunun miktarı, Anti-Tg antikor düzeyi, Tg ölçüm esnasındaki TSH düzeyi, Tg ölçüm yönteminin duyarlılığı,

analiz için kullanılan eşik değer, hastanın RAİ pozitif metastazlarının varlığı, operasyondan sonra geçen süredir (32). Sonuç olarak ATA kılavuzuna göre RAİ ablasyon uygulama kararını belirlemede postoperatif Tg değeri açısından bir eşik değer bulunmamaktadır (11). Ancak birçok yazar TSH ile uyarılmış Tg değeri <1 ng/mL ve suprese değerleri 0,2-0,3 ng/mL olan ve Anti-Tg antikorları negatif olan olgularda ablasyon kararından vazgeçilebileceğini de vurgulamaktadır (49, 50).

Risk sınıflandırması, bireyselleştirilmiş tiroid kanseri yönetiminin temel taşıdır. İlk risk tahminleri, ilk tanı ve tedavi sırasında verilmesi gereken çok çeşitli klinik yönetim kararlarına rehberlik etmek için faydalıdır. Bireysel yönetim önerileri, potansiyel sürveyans ve terapötik yönetim kararlarının risklerinin ve faydalarının, her hastanın spesifik klinikopatolojik özellikleri bağlamında dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. AJCC/TNM mortalite riski evreleme sistemi, DTK'de nüks riskini yeterince öngörmediği için (51, 52), ATA tiroid kanseri kılavuzlarının 2009 versiyonu, hastaları düşük, orta veya yüksek nüks riski şeklinde sınıflandıran üç kademeli bir klinikopatolojik risk sınıflandırma sistemi önerdi (53). Biz de çalışmamızda hastaları, 2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda tanımlanan risk sınıflamasını kullanarak gruplandırdık. Tuttle ve ark. bu risk sınıflandırmasını kullanarak yaptıkları retrospektif incelemede başlangıç tedavisi sonrası persistan veya rekürren yapısal hastalık oranını düşük risk grubu için %3, orta risk grubu için %21 ve yüksek risk grubu için %68 olarak bildirmiştir. Biyokimyasal inkomplet yanıt oranları ise aynı gruplar için sırası ile %11, %22 ve %18'dir (54). Düşük risk grubunda artan RAİ kullanımının yan etkileri de karar sürecinde önemli bir ayrıntıdır. RAİ kullanımının bazı sekonder malignitelerin insidansında artışa yola açabileceği ile ilişkili yayınlar bulunmaktadır (55).

Çalışmamızda düşük patolojik riskli grupta uygulanan 100 mCi ile daha düşük dozların tedavi yanıtı ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Literatürde benzer şekilde düşük ve

orta risk grubunda RAI etkinliğini araştırmak üzere tekrar edilen çalışmalarda I-131 kullanımının bu gruplarda uzun dönem sonuçları değiştirdiği gösterilememiştir (27, 56, 57). İki büyük çok merkezli randomize çalışma (58, 59) ve 1 meta-analizde (60) düşük ve orta riskli hastalarda ablasyon için, düşük doz radyoiyodinin (1.1 GBq), yüksek doz (3.7 GBq) kadar etkili olduğunu göstermiştir. Dong ve ark.nın (61) yaptığı yakın tarihli bir çalışmada düşük-orta riskli DTK'lu hastalarda 30 mCi ablasyon tedavisinin 100 mCi kadar etkili olup olmadığını araştırılmış. Düşük doz radyoiyodin ablasyonunun yüksek doz kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. Çok merkezli başka bir çalışmada 108 hasta 2015 ATA kılavuzunda tariflenen yanıt kriterlerine göre sınıflandırılmış ve düşük doz I-131 ablasyonunun hastaların çoğunda tam yanıtı ulaşmak için yeterli olduğunu bildirmektedirler. Hastaların %79.8'inde tam yanıtı ulaşmak için 30 mCi'lik dozun yeterli olduğunu bulmuşlar (62). Bununla birlikte, bazı seriler düşük/orta riskte düşük doz radyoiyodin kullanan değişken başarı oranları (%39 ile %98 arasında değişen) bildirmiştir (58, 59, 63, 64). Bu, dahil etme kriterlerinin ve başarı ablasyon tanımının değişkenliği ile açıklanabilir.

Brassard ve ark.nın yaptığı prospektif kohort çalışmasında ilk Tg lmlerinin, mükemmel bir özgüllük ile uzun vadeli nüksü tahmin etmeye izin verdiği bulunmuş. Uyarılmış Tg değerlerinin levotiroksin tedavisi altında bakılan Tg'den biraz daha sensitif bulunmuş. Ablasyondan 3 ay sonra llen Tg, LT4 tedavisi sırasında 0.27 ng/ml'den az olduğunda TSH stimülasyonundan kaçınılabileceği nerilmış (65). Başka bir çalışmada rekombinant insan TSH ile uyarılan Tg, başvurudaki klinik aşamadan bağımsız olarak remisyon için mükemmel bir öngördürücüsü olduğu söylenmiş (66).

Takip sırasında elde edilen tüm klinik, biyokimyasal, görüntüleme (yapısal ve fonksiyonel) ve sitopatolojik bulgular hastanın klinik durumunu yeniden tanımlamak ve tedaviye bireysel yanıtlarını değerlendirmek için kullanılmalıdır. İdeal olarak, böyle bir değerlendirmenin bileşik bulgularının

küresel olarak değerlendirilmesi, hastalık durumunun Tuttle ve ark. tarafından önerildiği gibi terapi risk katmanlarına birkaç ayrı yanıtta birine sınıflandırılmasına izin verecektir (54, 67). Burada sunulan dört tedaviye yanıt kategorisi konsepti Tuttle ve ark. (54) tarafından sunulmuş ve Vaisman ve ark. tarafından modifiye edilmiştir (68). Başlangıçta tasarlandığı gibi, bu klinik sonuçlar, takibin ilk 2 yılında ilk tedaviye en iyi yanıtı tanımladı (54, 67). Ancak şimdi takip sırasında herhangi bir noktada klinik durumu tanımlamak için kullanılıyor. Total tiroidektomi ve RAI ablasyonu yapıldıysa, mükemmel bir yanıt, hastalığın yapısal veya fonksiyonel kanıtının yokluğunda (ve anti-Tg antikorlarının yokluğunda) genellikle TSH ile uyarılan Tg'nin <1 ng/mL olması olarak tanımlanmış (54, 68-70) (29).

ATA düşük riskli hastaların %86-91'inde, ATA orta riskli hastaların %57-63'ünde ve ATA yüksek riskli hastaların %14-16'sında başlangıç tedavisine mükemmel bir yanıt elde edilir.(11) Bu yeniden sınıflandırmanın potansiyel etkisi, mükemmel bir yanıt alan ATA orta riskli hastaların; ATA risk sınıflaması ile tahmin edilen tekrarlayan/kalıcı hastalık riskleri %36-43'ten tedavi yanıtının yeniden sınıflandırmasıyla %1-2 düşmektedir (54, 68). ATA düşük riskli hastalarda (%1-3) yapısal hastalık nüksü riskinin çok düşük olması nedeniyle, tedaviye mükemmel yanıtla dayalı yeniden sınıflandırmanın orta ve yüksek riskli hastalara göre daha az pratik anlamı vardır (11).

Çoğu çalışma, ilk tedaviden 6-18 ay sonra elde edilen TSH ile uyarılan Tg değerlerini kullanarak tedaviye yanıtı değerlendirdi (54, 65, 68, 69, 71, 72). Han ve ark.nın yaptığı çalışmada ilk tedaviden 12 ay sonra stimüle Tg<1ng/mL olan DTK hastalarının yaklaşık %1'inde klinik nüks görülmüş. Klinik nükslerin tümü lokal-bölgesel nükslermiş. Tekrarlanan stimüle Tg ölçümü rekürrensi öngörmede yardımcı olabileceğini ama çok düşük verimi nedeniyle biyokimyasal remisyonlu hastalarda izlem için önermemişler (72)

Total tiroidektomi ve RAI kalıntı ablasyonu ile ilk tedaviden sonra çeşitli zaman noktalarında tedaviye mükemmel yanıtı tanımlamak için stimüle edilmemiş hassas Tg testleri kullanılan çalışmalar da literatürde bildirilmiştir. İlk tedaviden 3 ay sonra stimüle edilmemiş Tg <0.27 ng/mL olan 589 DTK hastasından oluşan bir kohortta %1.5'lik bir nüks oranı görülmüştür (65). Malandrino ve ark. ilk tedaviden 9-18 ay sonra düşük riskli hastalarda %0, orta riskli hastalarda %1 ve stimüle edilmemiş Tg değerleri <0.15 ng/mL gösteren yüksek riskli hastalarda %2.7'lik nüks oranları bildirmiştir (73). Giovanella ve ark. kalıntı ablasyondan 6 ay sonra stimüle edilmemiş Tg <0,2 ng/mL ve normal postoperatif boyun USG'si olan 185 düşük riskli hastada 5-6 yıllık takipte %1.6 nüks oranı bildirmiştir (29).

2015 ATA kılavuzunda RAI kalıntı ablasyonu olsun veya olmasın total tiroidektomi ile tedavi edilen hastalarda tedaviye mükemmel yanıtın ne olması gerektiğini tanımlamak için kullanılan kesin Tg değeri sınırını hassaslaştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmış. Bir hasta tedaviye mükemmel bir yanıt verdiğinde, başlangıçtaki nüks riski tahmininin değiştirilmesini ve hastanın çok düşük nüks riskine sahip olarak yeniden sınıflandırılması önerilmekte. Bu çok düşük nüks riski durumuna yeniden sınıflandırma, ilk tedaviden birkaç hafta (veya birkaç ay) sonra ortaya çıkabilir ve başlangıçta ATA düşük veya orta nüks riski olarak sınıflandırılan tüm DTK hastalarına ve az sayıda ATA yüksek risk grubuna uygulanabilirliğinden bahsedilmiştir (11).

Biyokimyasal eksik yanıtı tanımlamak için önceki çalışmalarda 6. ayda uyarılmamış Tg değerleri > 5 ng / mL (74), ablasyondan sonra en az 12. ayda uyarılmamış Tg değerleri > 1 ng / mL (54, 68, 69) veya ablasyon sonrası 1. yılda TSH ile uyarılmış Tg değerleri > 10 ng / mL (54, 68) olarak kabul eden çalışmalar mevcuttur.. Tuttle ve ark. ve Vaisman ve ark.nın yaptıkları

Çalışmalarda total tiroidektomi ve RAI ablasyonu ile tedavi edilen hastalarda tedaviye biyokimyasal inkomplet yanıt tanımlamak için stimüle edilmemiş Tg değerleri >1 ng/mL veya TSH ile stimüle edilmiş Tg değerleri >10 ng/mL olarak kabul edilmiştir (54, 68, 69). Çalışmamızda da biyokimyasal inkomplet yanıt tanımlamak için 1. yılda bakılan Tg ölçümleri için aynı değerleri baz aldık. Literatürde biyokimyasal inkomplet yanıt nadir görölen bir sonuç değildir ve ATA düşük riskli hastaların %11-19'unda, ATA orta riskli hastaların %21-22'sinde ve yüksek riskli ATA hastalarının %16-18'inde göröldüğü bildirilmiştir (54, 68). Çalışmamızda 4 hastada biyokimyasal inkomplet yanıt saptanmıştır. Bu hastaların 3'ü ATA kılavuzuna göre yapılan risk sınıflamasında orta riskli, 1 hasta ise düşük riskli idi.

Tedaviye mükemmel yanıt kategorisinde olduğu gibi, tedaviye tam olmayan bir biyokimyasal yanıt hangi Tg düzeylerinin tanımladığını daha kesin olarak tanımlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapısal inkomplet yanıt gösteren hastalarda ise yapısal veya işlevsel (RAI taraması, PET BT) lokal-bölgesel veya uzak metastaz kanıtı vardır (75). Bu kategori hem biyopsi ile kanıtlanmış hastalığı olan hastaları hem de klinik senaryoya göre metastatik hastalık olma olasılığı yüksek olan yapısal veya fonksiyonel hastalığı tanımlanmış hastaları içerir. ATA düşük riskli hastaların %2-6'sında, ATA orta riskli hastaların %19-28'inde ve ATA yüksek riskli hastaların %67-75'inde başlangıç tedavisine yapısal eksik yanıt görölür (54, 68). Çalışmamızda 11 hastada yapısal inkomplet yanıt izlenmiştir. Bu hastalara bakıldığında 5 hastanın ATA kılavuzuna göre orta riskli, 4 hastanın yüksek riskli 2 hastanın ise düşük riskli olduğu gözlenmiştir.

İndetermine yani belirsiz yanıt ise iyi huylu veya kötü huylu olarak sınıflandırılmayan biyokimyasal veya yapısal bulgulardır, diğer bir deyişle kabul edilebilir yanıt olarak da bahsedilebilir. Mükemmel yanıt veya kalıcı hastalık olarak güvenle sınıflandırılmayan biyokimyasal, yapısal veya fonksiyonel bulgulara sahiptirler (76, 77). Çok düşük seviyeli saptanabilir Tg değerlerinin kalıcı hastalığı mı yoksa ilk tedaviden sonra kalan normal tiroid

hücrelerini mi temsil ettiğinden emin olmak genellikle zordur. ATA düşük riskli hastaların %12-29'unda, ATA orta riskli hastaların %8-23'ünde ve ATA yüksek riskli hastaların %0-4'ünde başlangıç tedavisine belirsiz bir yanıt görülür (54, 68). Çalışmamızda 9 hastada indetermine yanıt izlenmiş olup bu hastaların 5'i ATA'ya göre düşük, 3'ü orta, 1'i ise yüksek riskli idi.

Durante ve ark. (78) çalışmalarında total veya totale yakın tiroidektomi sonrası I-131 ablasyonu uygulanmayan düşük risk grubu olgularda izlem sırasında %95 olguda Tg değerlerinin <1 ng/mL altına gerilediğini, bu oranın ablasyon yapılan grupta %99 olduğunu bildirmiştir.

DTK hastalarının takibinde tanısal tüm vücut tarama sintigrafisinin rutin kullanım endikasyonları konusunda fikir birliği yoktur. Birçok çalışma, tedaviye tam yanıt elde edildiğinde, tedavi sonrası negatif radyoiyodin taraması olan düşük ve orta riskli hastalarda artık gerekli olmadığını göstermiştir (79, 80). Buna karşılık, tanısal I-131 TVT özellikle yüksek veya orta düzeyde kalıcı hastalık riski (ve daha yüksek risk özellikleri) olan hastaların takibinde şu durumlar varsa rol oynayabilir: tedavi sonrası TVT'de tiroid yatağı dışında anormal alımı olan hastalar, geniş tiroid kalıntıları nedeniyle yetersiz bilgilendirici ablasyon sonrası TVT'si olan hastalar ve anti-Tg antikorları nedeniyle yanlış negatif Tg ölçümleri riski varlığında (11).

ATA (11) ve İngiliz Tiroid Derneği (81) çoğu DTK hastasının takibinde tanısal I-131 TVT'nin genel bir rolünü görmese de, diğer ülkelerde durum böyle değildir, örn. Almanya ve Avusturya'da. ulusal kılavuzlarla uyumlu olarak klinik uygulama ve yaygın kullanımı vardır (82). Tanısal I-131 TVT' nin kullanımı ve kabulü, nükleer tıp uzmanlarının kendi uyguladıkları ve yorumladıkları tekniklere bağlılığını yansıtabilir. Küçük tümörlerin baskın olduğu tiroid kanseri epidemiyolojisindeki değişiklikler ve bunların etkili cerrahi yönetimi, DTK'nin takibinde tanısal I-131 TVT' nin rutin ve tekrarlayan kullanımının terk edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Başarılı cerrahi sonrası boyun sonografisi ve stimüle edilmiş tiroglobulin ölçümü ile sınırlı bir takip stratejisi DTK hastalarının büyük çoğunluğu için uzun vadeli

sağkalım açısından yeterli bakım sağlıyor gibi görünmektedir. Anabilim dalımızda da benzer şekilde tanısal I-131 TVT tercihi giderecek azalmış ve artık kullanılmamaktadır.

Berger ve ark.nın yaptığı kohort çalışmasında radyoaktif iyot ablasyonu sonrası bir yılda 370 MBq I-131 kullanılarak yapılan tüm vücut tarama sintigrafisinde düşük riskli hastaların %95,8'inde rezidüel hastalık saptanamamış, %4.2'sinde rezidüel hastalık gözlenmiş. Yüksek risk grubunda, ablasyondan 1 yıl sonra %54,5'i hastalıksız iken %45.5'i rezidüel hastalık göstermiş. 1 yıllık kontrolden sonra, uygulanan tekrarlayan radyoiyot tedavilerinin %94'ü yüksek risk grubunda uygulanırken, bu oran düşük risk grubundaki %6'yı (p<0.01). Düşük riskli hastalarda radyoaktif iyot ablasyonu sonrası 1. yılda I-131 TVT önerilmemiş. Bu çalışmada erken klinik seyire göre risk sınıflandırması, uzun vadeli takipte kalıcı veya tekrarlayan hastalık olasılığı daha yüksek olan hastaları etkili bir şekilde tanımladı.(70) Çalışmamızda 5 mCi I-131 TVT görüntülerinde %92.5 hasta hastalıksız izlenmiştir. Rezidüel veya metastatik hastalığı olan grup ile hastalıksız grup arasında dağılım farkı nedeniyle istatistik yapılamamıştır.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda I-131 TVT'nin Tg pozitif hastaların hastalarının hiçbirindeki yüksek Tg seviyeleri için hiçbir açıklama sağlayamadığı bildirilmiştir (80, 83). Birkaç retrospektif çalışma, bazı hastalarda tek başına rhTSH ile uyarılan Tg düzeylerinin rezidüel tiroid malignitesini tanımlayabildiğini öne sürmüştür (84, 85).

TSH supresyonu sırasında Tg ölçümünün aksine LT4 tedavisi kesildiğinde veya serum TSH'yi yükseltmek için rhTSH verildiğinde tiroglobulin ölçümü daha duyarlı bulunmuştur. (86-88) (79, 89). Stimüle Tg ölçümünün tanısal I- 131 TVT'den daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (87, 88). Literatürde bir çalışmada klinik hastalık kanıtı olmayan ve LT4 tedavisi sırasında saptanamayan veya çok düşük serum Tg seviyeleri olan tiroid kanseri hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada rhTSH'ye yanıt olarak serum Tg'sini değerlendirilmiştir. Serum Tg'si

hastaların %64'ünde 0,5 ng/mL'nin altında kaldı, hastaların %18'inde 0,6 ile 2 ng/mL seviyeleri arasında artmış ve hastaların %19'unda 2 ng/mL'nin üzerinde artmıştır. rhTSH ile uyarılan serum Tg seviyeleri 2 ng/mL'nin üzerinde olan hastaların %10'unda kalıcı tümör olduğu kanıtlanmıştır. 2 ng/mL'den büyük rhTSH ile uyarılan Tg'nin duyarlılığı %100, negatif prediktif değeri %100 ve yanlış pozitif oranı %9 saptanmıştır. 3 yıllık bir takipten sonra, başlangıç veya sonraki rhTSH ile uyarılmış Tg değeri 2 ng/mL'den yüksek olan hastaların toplam %81'inde tümör bulunmuştur (79).

Literatürde tiroglobulin antikorlarının (TgAb) yokluğunda, uyarılmış serum Tg, rezidüel veya tekrarlayan DTK'yı saptamak için en yüksek duyarlılığa sahip bulunduğu çalışmalar mevcuttur. TSH supresyonu sırasında saptanabilir serum Tg'si olan veya TSH stimülasyonundan sonra 2.0 ng/mL'den fazla olan hastalarda rezidüel hastalık barındırma olasılığı yüksek bulunmuş. Uyarılmış serum Tg ve boyun ultrasonografisinin kombinasyonu, rezidüel hastalığı olan hastaları saptamak için en yüksek duyarlılığa sahip bulunmuştur (90, 91).

Hastaların tedavi öncesi nötrofil lenfosit oranlarının tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırıldığında; çalışmamızda mükemmel tam yanıt veren grupta N/L'nin daha düşük olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Feng ve ark.nın yaptıkları meta analizde de yüksek bir N/L oranının daha büyük tümör boyutu ve metastaz durumu ile anlamlı şekilde ilişkisi gösterilmiştir. N/L'nin tiroid kanserli hastalarda tümör büyümesi, metastaz ve prognoz tahmini için mükemmel bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini öne sürmüşlerdir (92).

6. SONUÇLAR

Bulgularımıza göre tiroid kanseri olma olasılığı kadın cinsiyette erkeğe göre 5.9 kat daha fazladır. Papiller karsinom tiroid kanserlerinin içinde en sık gözlenen histopatolojik türdür. İkinci sıklıkta folliküler karsinom gözlenir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda tek dozla tedavide istenilen yanıt alınmaktadır.

Düşük patolojik riskli hastaların mükemmel tam yanıt oranı orta ve yüksek riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Orta ve yüksek riskli hasta grupları arasında mükemmel tam yanıt açısından istatistiksel bir fark gözlenmemiştir.

Düşük patolojik riskli grupta uygulanan 100 mCi ile daha düşük dozların tedavi yanıtı ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Metastatik odak ile uyumlu tutulumu bulunan ile bulunmayan hastalar arasında tedavi öncesi stimüle Tg değerleri araştırıldığında metastatik odağı bulunan hastalarda stimüle Tg değeri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek izlendi.

Tedavi öncesi bakılan stimüle Tg değeri ≤ 0.2 olan hasta grubu ve bu değeri 0.2'nin üzerinde olan hastalar arasında mükemmel yanıt ilişkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Nötrofil lenfosit oranı (N/L) ile hastaların tedavi yanıtı grupları ilişkisi incelendiğinde mükemmel tam yanıt veren grupta N/L değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir

7. ÖZET

Çalışmamızın amacı iyi diferansiye tiroid kanserinde prognostik risk sınıflamasının ve laboratuvar parametrelerinin tedavi yanıtı ile ilişkisinin araştırılması, takipte uygulanabilecek farklı yöntemlerinin incelenmesidir.

Bölümümüze 2008-2020 yılları arasında başvurmuş, tiroid kanseri tanısı ile total tiroidektomi olan, patoloji sonucu papiller veya foliküler tiroid karsinomu ile uyumlu olan ve radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış hastalar retrospektif olarak incelendi ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 173 hasta araştırma kapsamı içine alındı. Hastaların ilk başvuru anındaki ve tedavi öncesi stimüle TSH, Tg, AntiTg değerleri, tedavi öncesi bakılan hemogramda nötrofil ve lenfosit değerlerinin birbirine oranı, ortalama 1. yıl sonunda bakılan Tg, ATg değerleri, boyun ultrasonografi incelemeleri, varsa tanısal 5 mCi I-131 tüm vücut tarama (TVT) sintigrafisi ve varsa FDG PET/BT tetkikleri ve diğer anatomik görüntülemeleri incelendi. Hastalar 2015 ATA kılavuzuna göre patolojik olarak düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırıldı. Hastalar ortalama 1. yılda tedaviye verdikleri yanıtı göre 2015 ATA kılavuzu baz alınarak mükemmel tam yanıt, biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve indetermine yanıt olarak sınıflara ayrıldı. İstatistiksel analiz yapılabilmesi için gruplar arasında hasta sayısı dağılımındaki fark nedeniyle biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt ve indetermine yanıt grubundaki hastalar “mükemmel tam yanıt vermeyen” hastalar olarak ortak bir grupta birleştirildi. Hastaların tedavi öncesi stimüle Tg düzeylerinin, tedavi sonra I-131 TVT’de izlenen tutulumların, patolojik risk gruplarının, tedavi öncesi nötrofil/lenfosit oranının, radyoaktif iyot dozunun tedavi yanıtı ile ilişkisi araştırıldı.

Düşük patolojik riskli hastaların mükemmel tam yanıt oranı orta ve yüksek riskli hastalardan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Düşük patolojik riskli grupta uygulanan 100 mCi ile daha düşük dozların tedavi yanıtı ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Metastatik odak ile uyumlu tutulumu bulunan ile bulunmayan hastalar arasında tedavi öncesi stimüle Tg değerleri araştırıldığında metastatik odağı bulunan hastalarda stimüle Tg değeri istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek izlendi.

Nötrofil lenfosit oranı (N/L) ile hastaların tedavi yanıtı grupları ilişkisi incelendiğinde mükemmel tam yanıt veren grupta N/L değerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir

Anahtar Sözcükler; diferansiye tiroid kanseri, radyoaktif iyot tedavisi

8. ABSTRACT

The aim of our study is to investigate the relationship between prognostic risk classification and laboratory parameters and treatment response in well-differentiated thyroid cancer, and to examine different methods that can be applied in follow-up.

Patients who applied to our department between 2008 and 2020, who underwent total thyroidectomy with the diagnosis of thyroid cancer, whose pathology results were compatible with papillary or follicular thyroid carcinoma, and who were treated with radioactive iodine were analyzed retrospectively. 173 patients who met the inclusion criteria were included in the study. Stimulated TSH, Tg, AntiTg values at the time of first admission and before treatment, the ratio of neutrophil and lymphocyte values in the hemogram checked before treatment, Tg and ATg values measured at the end of the mean 1 year, neck ultrasonography examinations, diagnostic 5 mCi I-131 whole body scanning (WBS) FDG PET/CT and other anatomical images were examined. The patients were classified as pathologically low, intermediate and high risk according to the 2015 ATA guidelines. Based on the 2015 ATA guideline, patients were classified into perfect complete response, biochemical incomplete response, structural incomplete response, and indeterminate response, according to their response to treatment at a mean of 1 year. In order to perform statistical analysis, patients in the biochemical incomplete response, structural incomplete response and indeterminate response groups were combined in a common group as patients who did not have a perfect complete response, due to the difference in the distribution of the number of patients between the groups. The relationship between the stimulated Tg levels before the treatment, the uptake of I-131 WBS after the treatment, the pathological risk groups, the neutrophil/lymphocyte ratio before the treatment, and the radioactive iodine dose were investigated.

The excellent complete response rate of patients with low pathological risk was found to be significantly higher than those of intermediate and high risk patients. When the treatment response relationship between 100 mCi administered in the low pathological risk group and lower doses was evaluated, no statistically significant difference was found.

When the pre-treatment stimulated Tg values were investigated between patients with and without involvement compatible with the metastatic focus, the stimulated Tg value was statistically significantly higher in patients with metastatic focus.

When the relationship between the neutrophil lymphocyte ratio (N/L) and the treatment response groups of the patients was examined, it was observed that the N/L value was significantly lower in the perfect complete response group.

Key words; differentiated thyroid cancer, radioactive iodine therapy

9. KAYNAKLAR

1. Tsimberidou AM, Vaklavas C, Wen S, Hong D, Wheeler J, Ng C, et al. Phase I clinical trials in 56 patients with thyroid cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4423-32.
2. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA. 131I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1):28-38.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008;58(2):71-96.
4. Kara F, Keskinlik (ed). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
5. O'Malley JP, Ziessman HA. Nuclear Medicine and Molecular Imaging The Requisites. Thrall JH (ed). 5th Edition. Philadelphia. Elsevier. 2020. p.1-13
6. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(9):5047-57.
7. Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer control*. 2000;7(3):229-39.
8. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-95.
9. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6):947-53.
10. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114(6):1050-8.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
12. DeVita VT, Lawrence TS, Steven A. Rosenberg. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Thyroid tumors. 11th edition. Philadelphia. Wolter Kluwer; 2018. p.2358-2372
13. Gilroy AM. *Anatomy An Essential Textbook*. Thyroid and Parathyroid Glands. Third Edition. New York. Thieme. 2021.p.985-989

14. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Thyroid Metabolic Hormones.editor: Elyse O'Grady. 14th Edition. Canada.Elsevier. 2021.p.891-903
15. Jr. DJL. Histology An Essential Textbook. New York. Thieme. 2020. p.343-346
16. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2006. 2005.
17. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA otolaryngology–head & neck surgery. 2014;140(4):317-22.
18. Morris LG, Tuttle RM, Davies L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 2016;142(7):709-11.
19. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology, Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier. 2017. p.758-771
20. Özdoğan Ö. Onkolojide PET/BT. Tiroid Karsinomlarının takibinde PET/BT. In Polack B, editor. 1.baskı. İzmir. O'tıp Kitapevi. 2016. p.67-90
21. McDougall IR. Management of thyroid nodules. Thyroid Disease in Clinical Practice: Springer; 1992. p. 193-206.
22. Collins S. Thyroid cancer: controversies and etiopathogenesis. Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy: Lippincott-Raven 7Philadelphia; 1997. p. 495-564.
23. Pedersen R, Pedersen N. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. Histopathology. 1996;28(1):25-32.
24. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. Endocrine Pathology. 2022;33(1):27-63.
25. Carling T, Ocal IT, Udelsman R. Special variants of differentiated thyroid cancer: does it alter the extent of surgery versus well-differentiated thyroid cancer? World journal of surgery. 2007;31(5):916-23.
26. Livolsi VA, Asa SL. The demise of follicular carcinoma of the thyroid gland. Thyroid. 1994;4(2):233-6.
27. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World journal of surgery. 2002;26(8):879-85.
28. Akarsu E, Alagöl F, Altay M, Uğur Altun B, Altunbaş H, Anıl C ve ark. Tiroid Kanseri ve diğer tümörleri, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi 2020. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020. Ankara. p.163-S187.
29. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014;99(2):440-7.
30. Burak Z, Tamer F, Gümüş M, editors. Tiroid Kanseri İzleminde Tiroglobulin Ölçümünün Yeri ve Önemi/The Role of Thyroglobulin in the

Management of Thyroid Cancers. Nuclear Medicine Seminars; 2021: Galenos Yayinevi Tic. Ltd.

31. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(12):4589-99.
32. Prabhu M, Samson S, Reddy A, Venkataramanarao SH, Chandrasekhar NH, Pillai V, et al. Role of preablative stimulated thyroglobulin in prediction of nodal and distant metastasis on iodine whole-body scan. *Indian Journal of Nuclear Medicine: IJNM: The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2018;33(2):93.
33. Grebe SK. Diagnosis and management of thyroid carcinoma: a focus on serum thyroglobulin. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2009;4(1):25-43.
34. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid*. 2011;21(7):707-16.
35. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2005;46(1 suppl):28S-37S.
36. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, Barritault L, Baillet G, Chevalier A, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after ¹⁸⁵MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *European journal of nuclear medicine*. 1998;25(3):242-6.
37. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Dottorini M. Are there disadvantages in administering ¹³¹I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic ¹³¹I whole-body scan? *Clinical endocrinology*. 2004;61(6):704-10.
38. van der Boom T, Zandee WT, Dekkers CC, van der Horst-Schrivers AN, Jansen L, Kruijff S, et al. The Value of Pre-Ablative I-131 Scan for Clinical Management in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:551.
39. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/BT Onkolojik Uygulama Kılavuzu. *Nucl Med Semin*. 2020;6:339-57.
40. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları. Dördüncü baskı. İstanbul. 2014. p.115-123
41. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(10):889-96.
42. Links T, Van Tol K, Jager P, Plukker JTM, Piers D, Boezen H, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(2):273-80.

43. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Gross MD, et al. Papillary thyroid carcinoma: 35-year outcome and prognostic factors in 1858 patients. *Clinical nuclear medicine*. 2007;32(6):440-4.
44. Muro-Cacho CA, Ku NNK. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features-part 1. *Cancer Control*. 2000;7(3):276-87.
45. Burgess JR. Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid*. 2002;12(2):141-9.
46. Feng J-W, Qu Z, Qin A-C, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020;46(10):1820-8.
47. Olthmann SC, Levenson G, Lin SH-I, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *Journal of Surgical Research*. 2014;187(1):1-5.
48. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, Griffin A, Shen WT, Duh Q-Y, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *The American Journal of Surgery*. 2010;200(1):41-6.
49. Mourao GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocrine-Related Cancer*. 2016;23(1):47-52.
50. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: implication for radioiodine indication. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(6):957-61.
51. Orlov S, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2009;31(6):782-8.
52. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, Dias F, Corbo R, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clinical endocrinology*. 2012;77(1):132-8.
53. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-214.
54. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.

55. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer*. 2011;117(19):4439-46.
56. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid*. 2006;16(12):1229-42.
57. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;83(12):2638-48.
58. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1674-85.
59. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(18):1663-73.
60. Cheng W, Ma C, Fu H, Li J, Chen S, Wu S, et al. Low-or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):1353-60.
61. Dong P, Wang L, Qu Y, Huang R, Li L. Low-and high-dose radioiodine ablation for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer in China: Large randomized clinical trial. *Head & Neck*. 2021;43(4):1311-20.
62. Londoño GAJ, Vicente AMG, Marcos JS, Pardo FJP, Amo-Salas M, Caballero MM, et al. Low-dose radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer. *European Thyroid Journal*. 2018;7(4):218-24.
63. Qu Y, Huang R, Li L. Low-and high-dose radioiodine therapy for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial. *Annals of nuclear medicine*. 2017;31(1):71-83.
64. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, Fard-Esfahani A, Gilani KA, Saghari M, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nuclear medicine communications*. 2012;33(3):275-82.
65. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, Giraudet A-L, Mundler O, Toubreau M, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1352-9.
66. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Does an undetectable rhTSH-stimulated Tg level 12 months after initial treatment of thyroid cancer indicate remission? *Clinical endocrinology*. 2011;74(1):111-7.
67. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2008;37(2):419-35.

68. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2011;75(1):112-9.
69. Castagna MG, Maino F, Cipri C, Belardini V, Theodoropoulou A, Cevenini G, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165(3):441.
70. Berger F, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K. Diagnostic ¹³¹I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(3):451-8.
71. Soyluk O, Boztepe H, Aral F, Alagol F, Özbey NC. Papillary thyroid carcinoma patients assessed to be at low or intermediary risk after primary treatment are at greater risk of long term recurrence if they are thyroglobulin antibody positive or do not have distinctly low thyroglobulin at initial assessment. *Thyroid*. 2011;21(12):1301-8.
72. Han JM, Kim WB, Yim JH, Kim WG, Kim TY, Ryu J-S, et al. Long-term clinical outcome of differentiated thyroid cancer patients with undetectable stimulated thyroglobulin level one year after initial treatment. *Thyroid*. 2012;22(8):784-90.
73. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6):1703-9.
74. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(8):778-83.
75. Vaisman F, Tala H, Grewal R, Tuttle RM. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid*. 2011;21(12):1317-22.
76. Chindris A, Diehl N, Crook J, Fatourehchi V, Smallridge R. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (< 0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2714-23.
77. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-53.

78. Durante C, Montesano T, Attard M, Torlontano M, Monzani F, Costante G, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2748-53.
79. Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1490-8.
80. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1499-501.
81. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 2014;81:1-122.
82. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, et al. Procedure guideline for iodine-131 whole-body scintigraphy for differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin-NuclearMedicine*. 2007;46(05):206-12.
83. Cailleux A, Baudin E, Travagli J, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):175-8.
84. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(2):619-25.
85. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, et al. Serum thyroglobulin concentrations and 131I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *Journal of Nuclear Medicine*. 2001;42(10):1470-5.
86. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(4):598.
87. Franceschi M, Kusić Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncević S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1996;37(3):446-51.
88. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off

thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clinical endocrinology*. 1985;23(4):405-11.

89. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(11):3877-85.

90. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2003;97(1):90-6.

91. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and ¹³¹I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *European journal of endocrinology*. 2003;148(1):19-24.

92. Feng J, Wang Y, Shan G, Gao L. Clinical and prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio for patients with thyroid cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(20).