

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİMDALİ

**DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ (RAİ) ÖNCESİ
YAPILAN EVRELEME TETKİKLERİNİN KLİNİK
ÖNEMİ; I-131 POSTABLASYON GÖRÜNTÜLERİ
İLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA**

EMİNE ACAR AKKAYA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİMDALİ

**DİFERANSİYE TİROİT KANSERLERİNDE
RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİ (RAİ) ÖNCESİ
YAPILAN EVRELEME TETKİKLERİNİN KLİNİK
ÖNEMİ; I-131 POSTABLASYON GÖRÜNTÜLERİ
İLE KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Emine ACAR AKKAYA

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Özhan ÖZDOĞAN

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
RESİMLER LİSTESİ	VI
GRAFİKLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII
TEŞEKKÜR	X
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Tiroit Bezi	6
4.1.1. Tiroit bezi anatomisi	6
4.1.2. Tiroit bezi fizyolojisi	6
4.2. Diferansiye Tiroit Kanseri	7
4.2.1. Epidemiyoloji	7
4.2.2. Risk faktörleri	8
4.3. Tiroit Nodülünde Malignite	9
4.4. Tiroit Ultrasonografisi (USG)	9
4.4.1. Benign tiroit nodülü	10
4.4.2. Çok düşük şüpheli tiroit nodülü	10
4.4.3. Düşük şüpheli tiroit nodülü	10
4.4.4. Orta şüpheli tiroit nodülü	10
4.4.5. Yüksek şüpheli tiroit nodülü	10
4.5. İİAB ve Bethesda Sistemi	11
4.6. Tiroit Kanseri Histopatolojisi	12
4.7. Mutasyonlar ve Translokasyonlar	15
4.7.1. BRAF V600E mutasyonu	15
4.7.2. RAS mutasyonu	15
4.7.3. RET/PTC mutasyonu	15
4.7.4. TERT mutasyonu	16
4.7.5. PAX8-PPAR γ translokasyonu	16
4.7.6. Diğer translokasyonlar	16

4.7.7. Diğer suçlanan mutasyonlar	16
4.8. Operasyon	17
4.8.1. Operasyon komplikasyonları	18
4.9. Tiroit Kanserinde Tg ve ATG	18
4.10. Tiroit Kanseri Evrelemesi	20
4.10.1. Tiroit kanseri risk sınıflaması	21
4.10.2. Tiroit kanserinde TNM sınıflaması ve hastalık evrelemesi	22
4.10.3. Tiroit kanserinde EORTC sınıflaması	23
4.10.4. Tiroit kanserinde AGES sınıflaması	24
4.10.5. Tiroit kanserinde AMES sınıflaması	24
4.10.6. Tiroit kanserinde MACIS sınıflaması	25
4.11. Tiroit Kanserinde Evreleme Tetkikleri	25
4.11.1. Boyun USG	25
4.11.2. I-123/I-131 tüm vücut tarama	26
4.11.3. Tiroit sintigrafisi	26
4.11.4. Toraks BT	26
4.11.5. Kemik sintigrafisi	27
4.11.6. MRG	27
4.11.7 Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)	27
4.12. Tiroit Kanseri Tedavisi	29
4.12.1. RAİ tedavisi	29
4.12.2. Radyoterapi	32
4.12.3. Tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik tedaviler	33
4.13. Tiroit Kanserinde Tedavi Yanıtı Değerlendirme	34
4.13.1. Mükemmel yanıt	34
4.13.2. Biyokimyasal inkomplet yanıt	34
4.13.3. Yapısal inkomplet yanıt	35
4.13.4. Belirsiz yanıt	35
4.14. Tiroit Kanserinde Hasta Takibi	35
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
5.1. Hasta Grubu	39
5.2. Patolojik Evreleme	39
5.3. Tiroit Sintigrafisi	39
5.3.1. Tiroit sintigrafisi değerlendirme	39
5.4. Kemik Sintigrafisi	40
5.4.1. Kemik sintigrafisi değerlendirme	41
5.5. Toraks BT	42
5.6. RAİ Tedavisi	42

5.6.1. Postablasyon görüntü değerlendirme	42
5.7. İstatistiksel analiz	43
6. BULGULAR	44
6.1. Patolojik Bulgular	47
6.2. Tiroit Sintigrafisi Bulguları	49
6.3. Kemik Sintigrafisi Bulguları	51
6.4. Toraks BT bulguları	56
6.4. Postablasyon Sintigrafi Bulguları	59
7. TARTIŞMA	60
8. SONUÇ:	66
KAYNAKLAR	67

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 Şüpheli lenf nodu özelliklerinde duyarlılık ve özgüllük

Tablo 2 Bethesda sistemi

Tablo 3 Dünya sağlık örgütü 2004 tiroit karsinomu sınıflaması

Tablo 4 Papiller tiroit kanseri histolojik varyantları

Tablo 5 Tiroit kanseri risk sınıflaması

Tablo 6 Tiroit kanserinde TNM evrelemesi

Tablo 7 <45 yaş tiroit kanseri evrelemesi

Tablo 8 ≥45 yaş tiroit kanseri evrelemesi

Tablo 9 Tiroit kanserinde EORTC sınıflaması

Tablo 10 Tiroit kanserinde AGES sınıflaması

Tablo 11 Tiroit kanserinde AMES sınıflaması

Tablo 12 Tiroit kanserinde MAGIS sınıflaması

Tablo 13 Tiroit kanseri takibinde TSH süpresyonu

Tablo 14 Tiroit kanserinde yapısal hastalıkta rekürrens riski

Tablo 15 Hastaların demografik verileri

Tablo 16 Evreleme ve postablasyon görüntüleri

Tablo 17 Hastalarda multifokalite ve mikrokarsinom

Tablo 18 Cerrahi sınır pozitifliği, kan damar invazyonu ve ekstratiroidal invazyon

Tablo 19 Lateral ve santral servikal lenf nodları karşılaştırması

Tablo 20 Tiroit sintigrafisinde ve postablasyon görüntülerde rezidü

Tablo 21 Evreleme tetkiklerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Tablo 22 Tiroit sintigrafisi ve postablasyon görüntülerde lenf nodu metastazı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Tiroit bezinde tiroit hormon üretimi ve salınımı

Şekil 2 MAPK-PI3K yolağı

Şekil 3 FDG tutulumu ile I-131 tutulumu arasındaki ilişki

Şekil 4 Tiroit kanserinde sinyal yolakları ve hedefe yönelik tedavilerin etki mekanizması



RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Tiroit loju dışında izlenen lenf nodu metastazına ait olduğu düşünülen fokal tutulumlar

Resim 2 Nonspesifik kemik sintigrafisi bulgusu

Resim 3 Kemik sintigrafisi ile vertebra metastazı

Resim 4 Kemik sintigrafisi ile metastatik lezyon

Resim 5 Kemik sintigrafisinde metastatik olmayan aktivite tutulumu

Resim 6 Kemik sintigrafisinde yalancı negatif metastaz

Şekil 7 Toraks BT'de ve postablasyon mediasten görüntülerinde izlenen multipl akciğer metastazları

Resim 8 Toraks BT'de her iki akciğer bazalinde metastaz açısından şüpheli olarak izlenen pulmoner nodüller postablasyon görüntülerde metastatik olarak izlendi

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1 Türkiye’de tiroit kanserinin yaşa göre dağılımı

Grafik 2 Yaş histogramı ve cinsiyete göre yaş dağılımı



KISALTMALAR

ABD Amerika Birleşik Devletleri

RAİ Radyoaktif iyot

BT Bilgisayarlı tomografi

KS Kemik sintigrafisi

MRG Manyetik rezonans görüntüleme

Tg Tiroglobulin

NIS Sodyum-iyot simporter

T4 Levotiroksin

T3 Triiyodotironin

TRH Tirotropin relasing hormon

TSH Tiroit stimüle edici hormon

ATG Antitiroglobulin

USG Ultrasonografi

İİAB İnce iğne aspirasyon biyopsisi

VEGF Vasküler endotelyal growth faktör

HIF-1 Hipoksi induced faktör

ATA American Thyroid Association

AJCC American Joint Committee on Cancer

mCi MiliCurie

SPECT/BT Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PET/BT Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

FDG Florodeoksiglukoz

TENIS Thyrogloblin elevation negative iodine scintigraphy

PET/MR Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme

rTSH Rekombinant TSH

GBq GigaBequerel

MDP Metilendifosfanat

LEHR Düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu

PPD Pozitif prediktif değer

NPD Negatif prediktif değer



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, katkıda bulunan hocalarıma; Sayın Prof. Dr. Hatice DURAK, Sayın Prof. Dr. Erkan DEREBEK, Sayın Prof. Dr. Berna POLACK, Sayın Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA, Sayın Prof. Dr. Recep BEKİŞ, Sayın Doç. Dr. Özhan ÖZDOĞAN ve Sayın Uzm. Dr. Gülhan ARSLAN'a teşekkür ederim.

Tüm asistanlık sürecim boyunca ve tezimin gerçekleşmesinde yardımını, zamanını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Özhan ÖZDOĞAN'a sabrı için ve hayatıma kattıkları için ayrıca teşekkür ederim.

Kliniğimizin yoğun temposuna birlikte göğüs gerdiğimiz ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca benimle bilgi ve dostluklarını paylaşan Doç. Dr. Türkan ERTAY'a, Fiz. Uzm. Bağnu UYSAL'a, Fiz. Uzm. İsmail EVREN'e, Uzm. Biyolog Özden ÜLKER'e, baş teknisyenimiz Ebru MENDİLCİOĞLU'na, tüm laboratuvar ve kamera teknisyeni arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve diğer personellerimize şükranlarımı sunarım.

1. ÖZET

Diferansiye tiroit kanserlerinde radyoaktif iyot tedavisi (RAİ) öncesi yapılan evreleme tetkiklerinin klinik önemi; I-131 postablasyon görüntüleri ile karşılaştırmalı bir çalışma

Emine ACAR AKKAYA, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, İnciraltı-İzmir

Amaç: Diferansiye tiroit kanseri nedeniyle tiroidektomi yapılmış hastalarda RAİ tedavisi öncesi rezidü/metastatik hastalık varlığını araştırmak amacıyla yapılan tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve toraks BT tetkikleri ile postablasyon I-131 sintigrafisi görüntülerini karşılaştırarak tedavi öncesi uygulanan evreleme tetkiklerin klinik faydasının araştırılmasıdır.

Yöntem: Temmuz 2007-Aralık 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde RAİ tedavisi almış hastaların evreleme amaçlı yapılmış tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve toraks BT tetkikleri ile postablasyon sintigrafik görüntüleri retrospektif olarak incelendi. Toplam 655 hasta çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara patoloji sonucu, tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi, toraks BT ve postablasyon sintigrafik bulgularına göre ATA 2015 kılavuzu risk sınıflaması, AJCC TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi yapıldı.

Bulgular: Tc-99m perteknetat ile tiroit sintigrafisinin rezidü göstermedeki duyarlılığı %67,7, özgüllüğü %95; lenf nodu göstermedeki duyarlılığı %40,3, özgüllüğü %100 olarak bulundu. Kemik sintigrafisinin kemik metastazı yakalamadaki duyarlılığı %15,4, özgüllüğü %98,6 olarak bulundu. Toraks BT'nin akciğer metastazı göstermedeki duyarlılığı %50, özgüllüğü %99,3, nonspesifik olarak tanımlanan bulgular da metastaz olarak kabul edildiğinde; duyarlılığı %91,6, özgüllüğü %70,2 olarak hesaplandı. Tiroit sintigrafisi ile postablasyon görüntüleri karşılaştırıldığında rezidü saptamada tetkikler arasında çok zayıf korelasyon, lenf nodu metastazı

saptamada orta derecede korelasyon bulunmuştur. Kemik sintigrafisinde ile postablasyon görüntüleri karşılaştırıldığında kemik metastazı saptamada tetkikler arasında çok zayıf korelasyon bulunmuştur. Toraks BT görüntülerine göre akciğer metastazı varlığı ve şüphesi ile postablasyon görüntülerde izlenen akciğer metastazı arasında ise zayıf korelasyon mevcuttu.

Sonuç: RAI tedavisi öncesi evreleme amaçlı yapılan tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve toraks BT tetkiklerinin postablasyon görüntüleri ile iyi korele olmadığı ve rezidü/metastaz saptamada duyarlılıklarının daha düşük olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: radyoaktif iyot tedavisi, metastaz, tiroit kanseri, tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi, toraks BT

2. SUMMARY

The clinical significance of imaging procedures performed before radioiodine therapy for staging of the differentiated thyroid carcinoma; A comparative study with I-131 post ablation images

Emine ACAR AKKAYA, Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Nuclear Medicine

Dokuz Eylül University School of Medicine 35340, Inciralti-İzmir



Aim: The aim of this study is to compare the thyroid scintigraphy, the bone scintigraphy and the thorax CT performed before radioiodine therapy for staging of differentiated thyroid carcinoma with post-ablation I-131 scintigraphy to analyze their clinical utility.

Methods: The thyroid scintigraphy, the bone scintigraphy and the thorax CT scans of the patients who were treated between July 2007 and December 2015 with radioiodine at Dokuz Eylül University School of Medicine were retrospectively analyzed and compared with post ablative scintigraphic images. A total of 655 patients were included in the study. ATA 2015 guideline risk classification, AJCC TNM staging and disease staging were calculated for all patients with respect to the pathological findings, thyroid scintigraphy, bone scintigraphy, thorax CT and post ablation scintigraphic findings separately.

Results: The sensitivity and the specificity of the Tc-99m pertechnetate thyroid scintigraphy was 67.7% and 95% for residual tissue, 40.3% and 100% for metastatic lymph nodes with respect to the post ablation images. The sensitivity and the specificity of the bone scintigraphy was 15.4% and 98.6% for bone metastasis. The sensitivity and the specificity of the thorax CT for lung metastasis was 50% and 99.3% but changed to be 91.6% and 70.2% when nonspecific findings were also

accepted as metastases. There was a very weak correlation between the Tc-99m thyroid scintigraphy and post ablation imaging for detecting the residual tissue. But the correlation was found to be moderate for detecting lymph node metastasis. The correlation was also very weak for detecting bone metastases between the bone scintigraphy and the post ablation images. A weak correlation was observed for lung metastasis between the thorax CT and the post ablation images.

Conclusion: There was not a strong correlation of the thyroid scintigraphy, the bone scintigraphy and the thorax CT performed for staging with post ablation images for diagnosis of residual tissue/metastases. The sensitivity of these procedures was also low when compared with post ablation images.

Key words: radioactive iodine treatment, metastases, thyroid cancer, thyroid scintigraphy, bone scintigraphy, thorax CT

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit kanseri insidansı son yıllarda dünyada belirgin artış göstermiştir ve endokrin sistemin en sık görülen malignitesidir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2013 yılında yaklaşık 60220 kişiye tiroit kanseri tanısı konulmuştur (3). Tiroit kanseri tedavisi; cerrahi, ardından radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve tiroit hormonu replasmanıdır.

Tiroidektomi sonrası tiroit sintigrafisi ile rezidü tiroit dokusu varlığı gösterilebilir. Tiroit sintigrafisi I-123, I-131 gibi spesifik ajanlarla yapılabildiği gibi Tc-99m perteknetat ile de yapılabilir (4,5). Rezidü doku varlığını göstermek tedavi kararı açısından önemlidir.

Tiroit kanserinin en sık metastaz alanları akciğerler ve kemiklerdir (6). Akciğer metastazı varlığı veya yokluğunu tespit edebilmek amacıyla toraks bilgisayarlı tomografisi (BT), kemik metastazlarını tespit etmek için ise kemik sintigrafisi (KS), BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir.

Bakiye dokuyu ablate etmek amacıyla kullanılan RAİ tedavisine "RAİ ablasyon tedavisi" denir ve en önemli avantajı serum tiroglobulin değerlerini (Tg) sıfırlayarak, serum Tg değerini tümör belirteci olarak kullanmamızı sağlamasıdır. Ayrıca rezidü dokuyu yok ederek, lokal nüks ve metastaz olasılığını azaltır. Ablasyon sonrası görüntüleme ile tedavi öncesi tespit edilemeyen metastatik alanlar gösterilebilir. Geride mikroskobik veya makroskopik hastalık kaldığı düşünüldüğünde "adjuvan RAİ tedavisi", tespit edilmiş uzak metastaz tedavisi için ise "RAİ tedavisi" kullanılır (7,8).

Biz bu çalışmada diferansiye tiroit kanseri tanısı almış, tiroidektomi yapılmış hastalarda RAİ tedavisi öncesi rezidü/metastatik hastalık varlığını araştırmak amacıyla yapılan tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi, toraks BT tetkiklerinin önemini ve bu görüntülerin postablasyon I-131 sintigrafisi ile korele olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tiroit Bezi

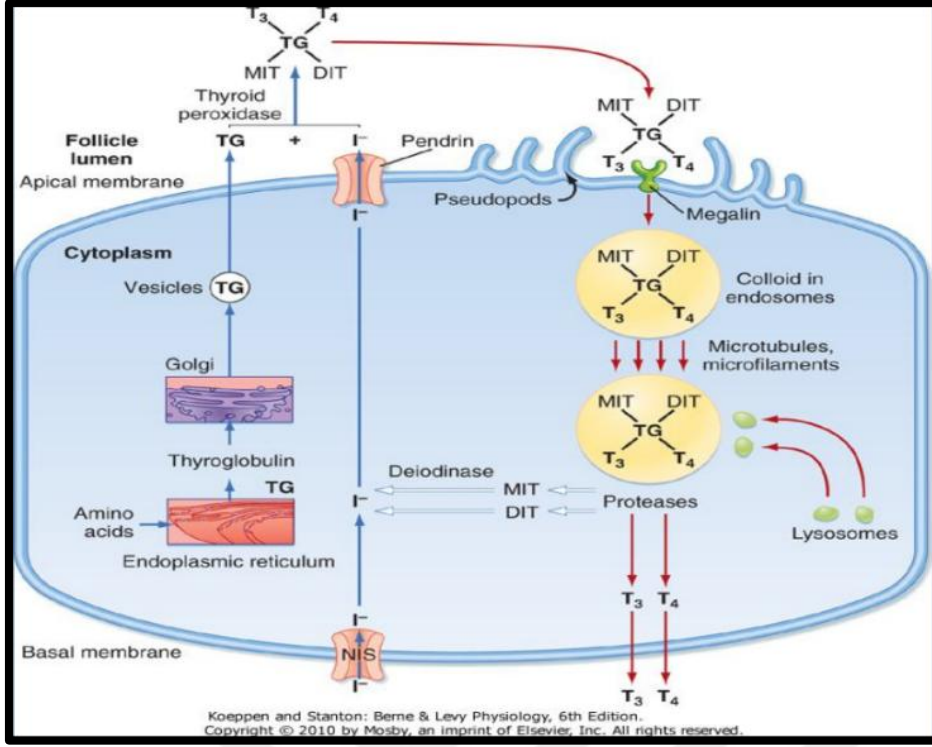
4.1.1. Tiroit bezi anatomisi

Tiroit bezi 20 gr ağırlığında olup iki lobdan oluşur, krikoid kıkırdak inferiorunda orta hatta iki lob birbirine bağlanır, bu alana isthmus denir. Bez iki major arterden beslenir; süperior ve inferior tiroidal arter. Süperior tiroidal arter eksternal karotis arterden köken alırken inferior tiroidal arter subklavian arterin ilk dalı olan trunkus tiroservikalisten köken alır. İnferior tiroit arter rekürren laringeal sinire yakın komşuluktadır. Bu nedenle cerrahi sırasında rekürren laringeal siniri korumak önemlidir. Tiroidea ima arteri direk aortadan ya da brakiosefalik arterden köken alır.

Tiroit bezinin posteriorunda bulunan genellikle dört adet paratiroit bezi inferior tiroidal arterden beslenir (9). Bu komşuluk nedeniyle cerrahi sonrası kanlanması bozulup geçici hipokalsemi durumu yaşanabileceği gibi, cerrahi sırasında eksize edilmesine sekonder kalıcı hipokalsemi de yaşanabilir.

4.1.2. Tiroit bezi fizyolojisi

Kan yoluyla tiroit bezine ulaşan iyot, sodyum-iyot simporter (NIS) aracılığıyla bez içerisine alınır, pendrin aracılığıyla folikül hücrelerine geçer (10). Daha sonra iyot folikül hücreleri içerisinde hidrojen peroksidad enzimi ile organifiye olur. Organifiye iyot Tg ile birleşerek monoiyodotirozin, diiyodotirozini oluşturur, sonra da vücut için çok önemli olan levotiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) adlı iki hormon üretilir. Bu hormonlar kolloid içerisinde tutulur ve gereklilik halinde egzozitozla kana verilir (Şekil 1). Üretim basamakları hipotalamustan salınan tirotropin relasing hormon (TRH), hipofizden salınan tiroit stimüle edici hormon (TSH), dolaşımda bulunan T3 ve T4 hormonlarının negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir (11). TSH; T3 ve T4 oluşumu ve salgılamadaki her basamak üzerinde etkilidir. Bu etki tiroit kanseri hastaların takibinde göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca tiroit bezi dışında; meme, kolon ve overlerde de NIS bulunur (12). Tiroit dışında da NIS olması nedeniyle RAI tedavisinde verilen I-131 fizyolojik olarak meme, kolon ve overlerde tutulum gösterebilir.



Şekil 1 Tiroit bezinde tiroit hormon üretimi ve salınımı (13)

4.2. Diferansiye Tiroit Kanserleri

4.2.1. Epidemiyoloji

T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun 2016 yılında yayınladığı "2013 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu"na göre Türkiye'de 2013 yılında 17979 tiroit kanseri tanısı konulmuştur. Tiroit kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci kanser türüken erkeklerde en sık görülen ilk 10 kanser arasında değildir. Erkeklerde 5.6/100000, kadınlarda ise 21.3/100000 oranında izlenmektedir (14) (Grafik 1). Tiroit kanseri genellikle iyi seyirlidir, beş yıllık sağkalım kadınlarda %95 iken, erkeklerde %87dir (15).

Literatürde bildirilene göre diferansiye tiroit kanserlerinin %85'i papiller tiroit kanseri %15'i ise foliküler tiroit kanseridir (16). Ancak Türkiye'de 2013 yılında tanı konulan tiroit kanseri vakalarının %93,9'u papiller tiroit kanseri, %3,8'i foliküler kanser, %1,6'sı medüller kanser, %0,7'si ise diğer tiroit kanseri türleri olarak bildirilmiştir (14).



Grafik 1 Türkiye’de tiroit kanserinin yaşa göre dağılımı. 2013 yılı Türkiye kanser istatistikleri raporundan uyarlanmıştır (14).

ABD’de yapılan bir çalışmaya göre 2010 yılında yaklaşık 45000 kişi tiroit kanseri tanısı almıştır. 2020’de 92000, 2030’da ise 183000 kişinin tiroit kanseri tanısı alacağı öngörülmektedir. Aynı çalışmada 2010 yılında tiroit kanserine bağlı ölüm sayısı 1686 olarak bildirilirken, 2020 ve 2030 yıllarında yılda 2000 kişinin tiroit kanserine bağlı öleceği öngörülmektedir (17).

4.2.2. Risk faktörleri

Ailede tiroit kanseri öyküsü, radyasyon maruziyeti, familial polipozis, Carney kompleksi, MEN tip 2, Werner sendromu, Cowden sendromu, obezite, yüksek serum TSH düzeyleri tiroit kanseri açısından risk faktörleridir (2,18-26).

Hashimoto tiroiditinin bazı çalışmalarda tiroit kanseri riskini arttırdığı bildirilirken (27-29), bazı çalışmalarda tiroit kanseri riskini arttırmadığı saptanmıştır (30,31).

Hepatit C hastalığı olan kişilerde tiroit kanseri görülme sıklığında artış bildirilmiştir (32). Literatürde yer alan iki çalışmada düşük ($\leq 12,5$ gr/gün) ve orta ($>12,5$ gr/gün) düzey alkol kullanımında tiroit kanser riskinde azalma gösterilmiştir (33,34).

Radyasyonun indüklediği tiroit kanserlerinde RET/PTC gibi kromozomal yeniden düzenlemeler sık olarak izlenir ve daha agresif seyirlidirler (35).

4.3. Tiroit Nodülünde Malignite

Tiroit nodülü toplumda sık olarak izlenmektedir. Toplumun %4-7'sinde palpe edilebilen nodül izlenirken, %19-67'sinde ultrasonografik olarak nodül tespit edilir (36). Boyutundan bağımsız olarak tüm nodüllerin yaklaşık %5'i kanserdir (37). Erkek cinsiyet, genç yaş, büyük nodül (>2 cm), tek nodül varlığı malignite açısından prediktördür (38,39). Nodülde ani büyüme, fiksasyon, eşlik eden lenf nodu varlığı, yeni gelişen seste kalınlaşma veya vokal kord paralizisi nodülün malignite olasılığını artırır. Malignite yerleşimi açısından sağ lob, sol lob ve isthmus arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (36). Yapılan bir çalışmaya göre var olan tiroit nodülünün malignite riski; antitiroglobulin (ATG) ≥ 30 IU/ml olan kişilerde, <30 IU/ml olanlara göre artmaktadır (40).

4.4. Tiroit Ultrasonografisi (USG)

Yüksek rezolüsyonlu USG cihazlarıyla geçmişe göre günümüzde çok daha fazla hastada nodül saptanmaktadır (41). Bu nodüllerin çoğu çok küçük ve nonpalpablardır. Mikrokalsifikasyon, hipoekojenite, halo kaybı, irregüler nodüler kenar, elastografide nodülde elastisite izlenmemesi tiroit nodüllerinde malignite riskini artırır (42).

Papiller kanser ve papiller kanserin foliküler varyantı lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir ve tanı anında yaklaşık %20-50'si metastatiktir (43). Yüksek rezolüsyonlu USG cihazlarıyla bu lenf nodlarının %14-20'si gösterilebilir ve %39 hastada ameliyat prosedürünü değiştirebilir (44,45). Tiroit kanseri genellikle santral lenf nodlarına, lateral servikal lenf nodlarına ve üst mediastinel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedirler. En sık santral (seviye VI) lenf nodu metastazı görülür, ikinci sıklıkta ise servikal seviye III-IV lenf nodu metastazı görülür (46). Lateral lenf nodu metastazları USG ile santral metastazlara göre daha kolay tespit edilir. Üst mediastinel lenf nodlarının USG ile görülmesi zordur.

Tümör boyutu >1 cm, ekstratiroidal invazyon varlığı, multifokal tümör, <15 yaş, >45 yaş, beyaz ırk, erkek cinsiyet ve BRAF V600E mutasyonu varlığı santral lenf nodu metastazı olasılığını artırır (47). USG'de metastatik lenf nodu karakteristikleri; kalsifikasyon, kistik değişiklikler, yağlı hilus kaybı, hiperekojenite, yuvarlaklaşmış görünüm ve periferik vaskülarizasyondur (48-51) (Tablo 1).

Özellik	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
mikrokalsifikasyon	5-69	93-100
kistik komponent	10-34	91-100
periferel vaskülarite	40-86	57-93
hiperekojenite	30-87	43-95
yuvarlak görünüm	37	70

Tablo 1 Şüpheli lenf nodu özelliklerinde duyarlılık ve özgüllük (52).

4.4.1. Benign tiroit nodülü

Solid komponenti olmayan pür kistik nodüller. Malignite ihtimali <%1'dir, biyopsi önerilmez (52).

4.4.2. Çok düşük şüpheli tiroit nodülü

Orta ya da yüksek şüpheli USG bulguları olmayan spongioform veya parsiyel kistik nodül. Malignite ihtimali <%3'tür. 2 santimetreden büyük olanlarda ise ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir veya takip edilebilir (52).

4.4.3. Düşük şüpheli tiroit nodülü

İzoekoik veya hiperekoik solid nodül, solid komponenti bulunan parsiyel kistik nodül. Ancak nodülde mikrokalsifikasyon, irregüler nodül kenarı, ekstratiroidal invazyon ve 'taller than wide' görünüm bulunmamalı. Malignite ihtimali %5-10'dur. >1.5 cm ise İİAB önerilir (52).

4.4.4. Orta şüpheli tiroit nodülü

Mikrokalsifikasyon, ekstratiroidal invazyon, 'taller than wide' görünüm izlenmeyen düzgün kenarlı hipoekoik solid nodül. Malignite ihtimali %10-20. >1 cm ise İİAB önerilir (52).

4.4.5. Yüksek şüpheli tiroit nodülü

İçerisinde aşağıdaki özelliklerden en az biri bulunan solid hipoekoik nodül veya solid hipoekoik komponenti olan parsiyel kistik nodül. Özellikler; mikrokalsifikasyon,

'taller than wide' görünüm, rim kalsifikasyon, ekstratiroidal invazyon görünümü. Malignite ihtimali >%70-90'dır. 1 santimetreden büyük ise İİAB önerilir (52).

4.5. İİAB ve Bethesda Sistemi

Şüpheli tiroit nodülünün veya lenf nodunun natürünü öğrenmek için ilk başvurulacak yöntem İİAB'dir. İİAB sitolojisi Bethesda sistemine göre raporlanır (Tablo 2). İİAB sonucu belirsiz sitoloji gelen nodüllerin yarısından fazlası benignidir (38).

Benign sitoloji gelmiş ancak sonografik olarak yüksek şüpheli nodül varlığında bir yıl sonra USG ve İİAB tekrarı önerilir.

Benign sitoloji gelmiş ancak sonografik olarak orta şüpheli nodül varlığında 12-24 ay sonra USG tekrarı önerilir, yeni şüpheli sonografik bulgu varlığında İİAB önerilir.

İki kere benign sitoloji gelmiş sonografik olarak yüksek riskli olmayan nodülün malignite olasılığı <%1'dir.

Sonografik olarak yüksek riskli nodüle 6-12 ayda bir, orta riskli nodüle 12-24 ayda bir, 1 santimetreden büyük düşük riskli nodüle >24 ayda USG önerilir. Bir santimetreden küçük, düşük riskli ve pür kistik nodüle rutin kontrol önerilmez (52).

Malignite açısından şüpheli lenf nodundan İİAB yapılabilir, İİAB enjektör yıkama sıvısında Tg ölçümü metastaz ve rekürrens belirlemede duyarlı bir yöntemdir (53). Tg washout düzeyinin <1 ng/mL olması metastazı ekarte ettirirken, tiroit bezi varlığında >32 ng/ml olması metastatik olduğunu düşündürür (52).

Bethesda	Patoloji	Malignite riski	Hastalık yönetimi
Kategori 1	Tanısal olmayan veya yetersiz materyal	%1-4	USG eşliğinde İİAB tekrarlanır
Kategori 2	Benign	%0-3	Klinik izlem
Kategori 3	Önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz foliküler lezyon	%5-15	İİAB tekrarı
Kategori 4	Foliküler lezyon/foliküler lezyon şüphesi	%15-30	Cerrahi lobektomi
Kategori 5	Şüpheli malignite	%60-75	Lobektomi/total lobektomi
Kategori 6	Malign	%97-99	Total lobektomi

Tablo 2 Bethesda sistemi (54).

4.6. Tiroit Kanseri Histopatolojisi

Histolojik tiplendirmede Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması kullanılmalıdır (Tablo 3). Tiroidin folikül epitelinden köken alan tümörlerin çoğu iyi diferansiye tiroit karsinomlarıdır. Bu grubun büyük bir kısmını papiller tiroit karsinomu meydana getirir. Lezyonda tümör çapı, kapsül varlığı, lezyon kapsülü invazyonu, damar invazyonu, tiroit kapsülü invazyonu, ekstratiroidal yayılım, cerrahi sınır pozitifliği, histolojik tip ve varyant (Tablo 4), mitotik aktivite, nekroz bakılmalı ve patoloji raporunda bildirilmelidir (55).

Vakaların %5-15'inde lokal ileri hastalık gösterilmiştir (56,57). Ekstratiroidal invazyon varlığı nüks açısından bağımsız risk faktörüdür (58).

1. Primer

A. Epitelyal

- a. Folikül hücre kökenli
 - Benign
 - Foliküler adenom
 - Konvansiyonel tip
 - Onkositik tip
 - Malignite potansiyeli belirsiz
 - Hyalinize trabeküler tümör
 - Malign
 - Papiller karsinom
 - Foliküler karsinom
 - Konvansiyonel tip
 - Onkositik tip
 - Az diferansiye karsinom
 - Anaplastik karsinom
- b. C-hücre kökenli
 - Medüller karsinom
- c. Miks folikül ve C-hücre kökenli
 - Miks medüller ve foliküler karsinom
 - Miks medüller ve papiller karsinom
- d. Kökeni belli olmayan veya farklı hücrelerden kaynaklanan epitelyal tümörler
 - Mukoepidermoid karsinom
 - Eozinofili içeren sklerozan mukoepidermoid karsinom
 - Skuamoz hücreli karsinom
 - Müsinöz karsinom
 - Timus benzeri diferensiyasyon gösteren spindle hücreli tümör (SETTLE)
 - Timus benzeri diferensiyasyon gösteren karsinom (CASTLE)
 - Ektopik timoma

B. Epitelyal olmayan

- a. Primer lenfoma ve plasmositoma
- b. Anjiosarkom
- c. Teratom
- d. Düz kas tümörleri
- e. Periferik sinir kılıfı tümörleri
- f. Paraganglioma
- g. Soliter fibröz tümör
- h. Foliküler dendritik hücre tümörü
- i. Langerhans hücreli histiyositis
- j. Rosai-Dorfman hastalığı
- k. Granüler hücre tümörü

2. Sekonder (metastatik)

Tablo 3 Dünya sağlık örgütü 2004 tiroit karsinomu sınıflaması (59).

Papiller tiroit kanseri histolojik varyantları;

- Kombine patern
- Foliküler varyant
- Klasik varyant
- Tall cell varyant
- Solid patern
- Makrofoliküler varyant
- Onkositik varyant
- Diffüz sklerozan varyant
- Clear cell varyant
- Cribriform varyant
- Fasciitis-like varyant
- Skuamoz cell varyant
- Columnar varyant
- Hobnail varyant
- Trabeküler patern
- Insular patern

Tablo 4 Papiller tiroit kanseri histolojik varyantları (55,60)

Tall cell; yüksek rekürrens riski ve sağkalımda azalma izlenir, %80 BRAF V600E pozitifdir.

Columnar cell; uzak metastaz ihtimali yüksektir, 1/3 vaka BRAF V600E pozitifdir.

Hobnail varyant; uzak metastaz ihtimali yüksektir (özellikle akciğer), hastalığa bağlı ölüm oranında artış izlenir.

Papiller tiroit kanseri diffüz sklerozan varyantı tiroidin her yerinde izlenir, tanı anında uzak metastaz yapma eğilimindedir (%10-15 akciğer metastazı), genellikle gençlerde izlenir, klasik varyanta göre hastalığa bağlı ölüm olasılığı daha yüksektir.

Papiller tiroit kanseri enkapsüle foliküler varyantın rekürrens ihtimali düşüktür, kapsüler ve vasküler invazyon yapmaz. RAS mutasyonu izlenir.

Solid patern, trabeküler patern ve insular patern kötü diferansiyedir (52).

4.7. Mutasyonlar ve Translokasyonlar

Son yıllarda tiroit kanserine neden olan birçok mutasyon ve translokasyon gösterilmiştir. Enkapsüle foliküler varyant papiller kanserinde RAS mutasyonu sık izlenirken, non-enkapsüle foliküler varyant papiller kanserinde genellikle BRAF V600E mutasyonu izlenir. Mutasyonların çoğu NIS ekspresyonunu azaltarak hücre içerisine iyot girişini önler, dolayısıyla bu kişilerde I-131 aviditesi azalır (61,62).

4.7.1. BRAF V600E mutasyonu

Tiroit kanserinde en çok görülen mutasyon türüdür, yaklaşık %45-70 papiller diferansiye tiroit kanseri vakasında pozitif olarak izlenir (63-65). Serin/treonin kinaz aktivasyonuna yol açar. Böylece büyümeye, tümörojeniteye ve dediferansiyasyona neden olur. BRAF mutasyonu saptanan tiroit karsinomlarında multifokalite, tiroit dışı yayılım, lenf nodu metastazı, rekürrens ve mortalite yüksektir (66). Mutasyonu olanların ölüm olasılığı olmayanlara göre 2,66 kez yüksektir (60). BRAF mutasyonu saptanan kişilerde I-131 aviditesi azalır. BRAF mutasyonu foliküler tiroit kanserinde ve benign nodüllerde saptanmaz. BRAF V600E mutasyonu vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve hipoksi inducible faktör (HIF-1) ekspresyonu inhibisyonuna neden olur. Böylece kendi ürettiği faktörlerle tümör proliferasyonunu ve anjiogenezi azaltır (67).

Bir meta-analizde ortalama 36 ayda rekürrens BRAF mutasyonu olanlarda %20,9 oranında izlenirken, mutasyonu olmayanlarda %11,6 olarak bulunmuştur (68).

4.7.2. RAS mutasyonu

Genellikle foliküler kanser, papiller kanser foliküler varyant ve kötü diferansiye tiroit kanserinde izlenir (69). Hastalığın agresifliği ve yüksek mortalitesi ile ilişkilidir (70). Bu mutasyonla GTPaz aktivitesi kaybolur, kinaz sürekli aktive hale gelir. Mutasyona sahip olan kişilerin mortalitesi mutasyona sahip olmayanlara göre 2,9 kat artar (60).

4.7.3. RET/PTC mutasyonu

Kromozom 10'da yer alır, tirozin kinaz membran reseptörüdür. MAPK yolağı (Ras-Raf-MEK-ERK yolağı) aracılığıyla hücre büyümesinden ve tümör transformasyonundan sorumludur (71) (Şekil 2). Tiroit kanseri vakalarının yaklaşık

%7'sinde izlenir (69). Eksternal radyasyonla ilişkili tiroit kanserleri vakalarında sıklıkla pozitif olarak izlenir (35,72). Andiferansiye tiroit kanserinde kesinlikle izlenmez (73).

4.7.4. TERT mutasyonu

Agresif tiroit kanserlerinde bu mutasyon tanımlanmıştır (74). Tiroit kanserlerinin %4,7-25'inde TERT mutasyonu izlenir, rekürrensi arttırdığı gözlenmiştir. TERT mutasyonu durumu rekürrenssiz sağkalım açısından bağımsız prognostik faktördür (75).

4.7.5. PAX8-PPAR γ translokasyonu

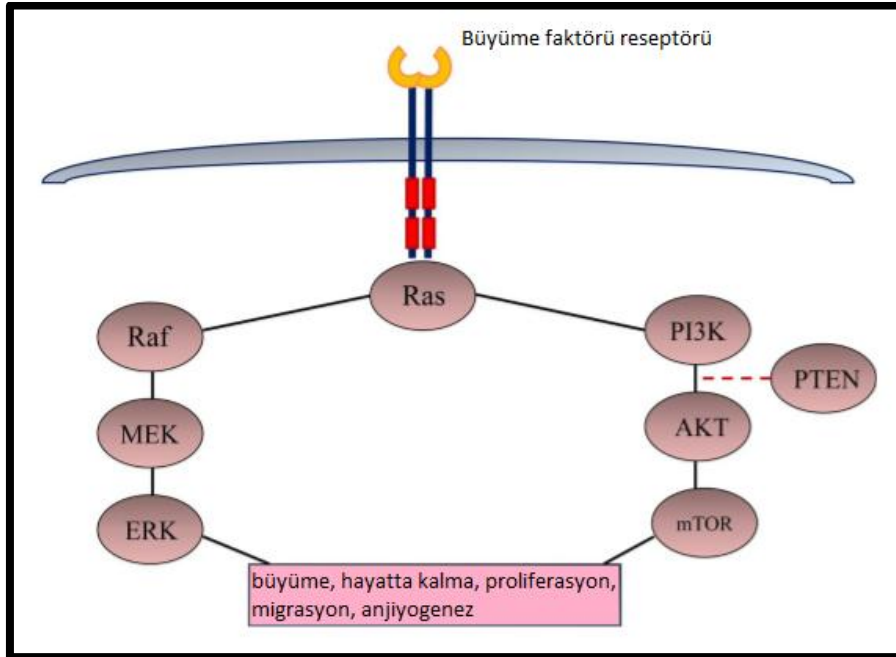
Foliküler tiroit kanserinin yaklaşık %30'unda, adenomların ise %10'unda görülür (76,77).

4.7.6. Diğer translokasyonlar

NTRK gen ailesi, ALK, THADA

4.7.7. Diğer suçlanan mutasyonlar

C-myc, p53, c-fos, TSH reseptör mutasyonları



Şekil 2 MAPK-PI3K yolağı (78)

4.8. Operasyon

İlk başarılı parsiyel tiroidektomi 1791 yılında Fransa'da Pierre Joseph Desault tarafından yapılmıştır (79). Tiroidektomide cerrahın amacı tüm makroskopik dokuyu çıkarmaktır. Ayrıca tümörün olduğu taraftaki alana daha dikkatli davranmalı ve olabildiğince rezidü doku bırakmamalıdır. Diğer bir önemli nokta hastada piramidal lob varlığının bilinmesidir. USG veya daha önceki görüntülemelerle bildirilen piramidal lob varlığında bu alanın da çıkarılması gerekir. Cerrah için en önemli olan rekürren laringeal sinirin ve paratiroid bezlerinin korunmasıdır.

Ekstratiroidal invazyonu, lenf nodu metastazı olmayan, <4 cm tümörlerde karşı lobda nodül yoksa lobektomi bir seçenektir. Uzun dönem sağkalıma etkisinin total tiroidektomi ile farksız olduğu, komplikasyon oranının ise daha düşük olduğu gösterilmiştir (80,81). Bu hastalarda serum Tg düzeyi tümör belirteci olarak kullanılamaz ama hastanın T4 replasmanı yapılmasına gerek kalmama ihtimali yaşam kalitesini artırır. Lobektomili hastalarda biyokimyasal hipotiroidi %22 oranında, klinik ve aşikar hipotiroidi ise %4 oranında izlenir (52).

Lenf nodu metastazı ve ekstratiroidal invazyonu olmayan, seçilmiş papiller mikrokarsinom (≤ 1 cm) hastalarında operasyonsuz takip seçeneği olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (82). Komorbid hastalıkları olan, yaşam beklentisi az olan kişilerde cerrahi yapılmayabilir (52).

Operasyon öncesinde her hastaya laringoskopi uygulanması önerilir, olası rekürren laringeal sinir hasarı operasyon protokolünü değiştirecektir.

Yetişkinlerde yaklaşık %35 hastada lenf nodu metastazı bildirilirken, mikroskopik olarak bu oran %80'e dek ulaşmaktadır (83). Tiroit bezi dışı tümör yayılımı, vasküler invazyon varlığında santral lenf nodu metastazı olasılığı artar.

Lenf nodu metastazı varlığı bilinen olguda ipsilateral servikal II-V lenf nodlarının tümünün diseke edilmesi önerilir (84). Bazı çalışmalarda lenf nodu metastazının sağkalıma etkisi olmadığı bildirilirken (85), bazı çalışmalarda lokal rekürrens ve uzak metastazda azalma sağlandığı bildirilmiştir (86). Profilaktik lateral lenf nodu diseksiyonu lokal nüks ve sağkalımda herhangi bir değişiklik oluşturmazken komplikasyon oranını artırmaktadır (87,88). Yüksek riskli hastalar dışında santral lenf nodu metastazı profilaktik olarak önerilmez, yüksek riskli hastalarda yapılan santral

diseksiyon lokal nüksü azaltabilir (26). Bir çalışmada servikal seviye V lenf nodlarında metastatik hastalığın en az sıklıkta olduğu, preoperatif görüntüleme yöntemlerinde bu alanda patolojik bulgu yoksa servikal seviye V lenf nodlarının rutin lateral diseksiyon sırasında diseke edilmemesi önerilmiştir (89).

Operasyon sırasında paratiroid bezinin çıkarıldığı anlaşırsa, postoperatif hipoparatiroididen kaçınmak amacıyla reimplante etmek yararlı olacaktır.

4.8.1. Operasyon komplikasyonları

Operasyon sırasında geçici rekürren laringeal sinir hasarı %10, kalıcı rekürren laringeal sinir hasarı ise %1-2'dir (90-92). Deneyimli ellerde total tiroidektomiye santral lenf nodu diseksiyonunun eklenmesi rekürren laringeal sinir hasarını arttırmadığı bildirilmiştir (93). Ancak total tiroidektomi ve/veya santral lenf nodu diseksiyonu sonrasında reoperasyonla santral lenf nodu diseksiyonu yapılacaksa rekürren laringeal sinir hasarı %1-12'ye kadar artış göstermektedir (94,95). Tek taraflı paralizi olan olgular %30 oranında semptom vermeyebilir (11).

Total tiroidektomi operasyonlarında geçici hipoparatiroidi %14-40 oranında izlenirken kalıcı hipoparatiroidi %3,5 oranında izlenir (84,94). 6-12 aydan fazla kalsiyum takviyesi %1,2 vakada gereklidir (96). Servikal lenf nodu diseksiyonu dolaşımı bozduğu için geçici veya kalıcı hipoparatiroidi oluşturabilir. Diğer komplikasyonlar ise hematoma ve yara yeri enfeksiyonudur. Hematom erken dönem komplikasyonlardandır. 6-8 saat içerisinde sık olmakla birlikte 24 saate kadar görülebilir. Tiroidektomiye bağlı ölüm <%0,5'tir (81).

Yılda 100-150'den fazla tiroidektomi yapan cerrahlara yüksek volümlü cerrah denilmektedir. Yüksek volümlü cerrahların yaptığı total tiroidektomide komplikasyon oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir (97).

4.9. Tiroit Kanserinde Tg ve ATG

Tg 660000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir. Normal tiroit hücrelerinde ve diferansiye tiroit kanserinin folikül hücrelerinde üretilir. Total tiroidektomi ve RAI

sonrasında hastalık nüksünü/metastazını değerlendirmek için iyi bir belirteçtir, çünkü geride Tg üretebilecek doku kalmamıştır. 1975 yılından beri tiroit kanseri takibinde Tg kullanılmaktadır (98,99). Lobektomili hastalarda hastalık takibinde tümör belirteci olarak Tg kullanmak uygun değildir. Normal tiroit dokusu gibi diferansiye tiroit kanseri dokusunda da TSH reseptörleri vardır ve TSH'ya cevap olarak Tg salınımını artırırlar. Bu nedenle ölçüm için en uygun zaman operasyondan en az üç ay sonra, RAİ tedavisinden önce, hastanın uzun süre T4 replasmanının kesildiği, TSH seviyesinin en yüksek olduğu andır. Operasyondan en az üç ay sonra preablasyon döneminde ölçülen serum Tg değeri erken prognostik belirteçtir (100).

RAİ tedavi yanıtını görmede tedavi öncesi ve tedaviden belli bir süre sonra bakılan serum Tg düzeyi yol göstericidir. Bazı araştırmacılar serum Tg düzeyinden Tg/TSH oranının RAİ tedavisine yanıtı daha iyi predikte edebileceğini bildirmişlerdir (101).

Total tiroidektomi ile total tiroidektomiye ek olarak profilaktik santral boyun diseksiyonu yapılan hastalar karşılaştırıldığında postoperatif Tg değerleri arasında fark bulunmamıştır (84). Yapılan bir çalışmada total tiroidektomi yapılmış hastaların RAİ tedavisinden hemen önce bakılan serum Tg değeri $>27,5 \mu\text{g/l}$ olan hastaların rekürrens oranını $<27,5 \mu\text{g/l}$ olan hastalara göre 4,5 kat daha yüksek bulunmuştur (102).

ATG bağışıklık sistemi tarafından üretilir, dolaşımda yüksek düzey ATG olması Tg değerini olduğundan düşük gösterebilir, çok nadirense olduğundan yüksek gösterebilir (103). Bu nedenle nüks ya da metastatik hastalığı maskeleyebilir. Diferansiye tiroit kanserlerinde ATG pozitifliği %25-30 oranında gösterilmiştir (104). Normal popülasyonda ise ATG pozitifliği %10 oranındadır (105). ATG artışı benign ya da malign nedenlere sekonder olabilir, ancak Tg negatifliğinde ATG pozitifliği nüks/metastatik hastalık açısından anlamlı olabilir. ATG varlığında Tg tümör belirteci olarak kullanılamaz. ATG bağışıklık sistemi tarafından üretildiği, tümör dokusu ve tümör yükü ile ilişkili olmadığı için tümör belirteci olarak kullanılamaz.

Operasyon öncesi Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı bulunan kişilerde bağışıklık sistemi tarafından yüksek düzeyde ATG üretilebilir. Total tiroidektomi ve RAİ tedavisi sonrasında ATG'nin sıfırlanması üç yıla kadar uzayabilir (104). Tg

negatif, ATG pozitif hastalarda ATG düzeyi sürekli takip edilmeli, kısa zamanda ATG düzeyinde büyük oynamalar varsa nüks/metastazdan şüphelenilmelidir.

Papiller tiroit kanseri tanısı almış 226 hastada yapılan çalışmada 51 hastada (%22,6) serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeydeyken ATG değeri yüksek çıkmıştır. Bu hastaların 25'inde (%49) rekürrens tespit edilmiş olup ATG negatif olanlara göre pozitif olan grupta daha fazla rekürrens oranı bildirilmiştir (106).

4.10. Tiroit Kanseri Evrelemesi

1979 yılından beri tiroit kanserinde birçok sınıflama ve evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bunlar American Thyroid Association (ATA) risk sınıflaması (Tablo 5), American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM sınıflaması (Tablo 6) ve hastalık evrelemesi (Tablo 7, 8), EORTC, AMES, AGES, MACIS gibi sınıflamalardır. Bunların dışında daha az kullanılan birçok sınıflama yöntemi daha vardır. Ancak son kılavuzlarda önerilen ve en çok kullanılan sınıflamalar; ATA risk sınıflaması ile AJCC TNM sınıflamasıdır.

4.10.1. Tiroit kanseri risk sınıflaması

Düşük risk	• Aşağıdaki özelliklerden hepsi ile beraber papiller tiroit kanseri ▪ Lokal ve uzak metastaz yok ▪ Tüm makroskopik doku rezeke edilmiş ▪ Bölgesel doku ve yapılara tümör invazyonu yok ▪ Tümör agresif histolojili değil (örnek; tall cell varyant, columnar cell karsinom, hobnail varyant) ▪ I-131 RAI tedavisi verildiyse; görüntüleme sonrası tiroit loju dışında aktivite tutulumu yok ▪ Klinik olarak N0 veya ≤5 adet N1 mikrometastaz (en geniş yeri <0,2 cm) • Papiller tiroit kanserinin intratiroidal, enkapsüle foliküler varyantı • Vasküler invazyon olmayan ya da minimal (<4 odak) vasküler invazyonu olan intratiroidal, kapsüler invazyonlu foliküler kanser • BRAF V600E mutasyonu izlenen (biliniyorsa), intratiroidal papiller mikrokarsinom
Orta risk	• Peritiroit yumuşak dokuya mikroskopik invazyon • Postterapi görüntülerde boyunda RAI avid metastatik odak • Agresif histoloji (örnek; tall cell varyant, columnar cell karsinom, hobnail varyant) • Vasküler invazyonu olan papiller tiroit kanseri • Klinik olarak N1 veya >5 patolojik N1 lenf nodu <3 cm • BRAF V600E mutasyonu izlenen (biliniyorsa), intratiroidal, 1-4 cm papiller tiroit kanseri • BRAF V600E mutasyonu izlenen (biliniyorsa), multifokal ekstratiroidal invazyon gösteren papiller mikrokarsinom
Yüksek risk	• Peritiroit yumuşak dokuya makroskopik invazyon • İnkomplet tümör rezeksiyonu • Uzak metastaz • Postoperatif serum Tg düzeyi uzak metastazı düşündürüyorsa • Patolojik N1, herhangi bir lenf nodu ≥3cm • Yoğun vasküler invazyonu olan (>4 odak) foliküler tiroit kanseri

Tablo 5 Tiroit kanseri risk sınıflaması (52)

4.10.2. Tiroit kanserinde TNM sınıflaması ve hastalık evrelemesi

T0	Primer tümör hakkında kanıt yok
T1a	Tümör ≤1cm, ekstratiroidal invazyon yok
T1b	Tümör >1cm fakat ≤2cm, ekstratiroidal invazyon yok
T2	Tümör >2cm fakat ≤4cm, ekstratiroidal invazyon yok
T3	Tiroide sınırlı >4 cm tümör veya minimal ekstratiroidal invazyonu olan tümör (örnek; sternotiroid kas invazyonu veya peritiroidal yumuşak doku invazyonu)
T4a	Subkutan yumuşak dokuları, larinks, trakea, özefagus ya da rekürren laringeal siniri invaze etmiş herhangi boyutta tümör
T4b	Prevertebral fasya, karotis arter ya da mediastinel arterleri invaze etmiş herhangi boyuta tümör
N0	Metastatik lenf nodu yok
N1a	Seviye VI lenf nodu metastazı (pretrakeal, paratrakeal, prelarinegal/Delphian lenf nodları)
N1b	Unilateral, bilateral veya kontralateral servikal lenf nodu (seviye II, III, IV, V) veya retrofaringeal, üst mediastinel lenf nodu metastazı (seviye VII)
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 6 Tiroit kanserinde TNM evrelemesi

Diferansiye tiroit kanseri hastalık evrelemesinde hastalar öncelikle yaşlarında göre iki gruba ayrılır. <45 yaşta metastaz yoksa evre I hastalık, metastaz varsa evre II hastalık vardır (Tablo 7). ≥45 yaşta ise hastalıkta 4 ayrı evre ve bunların alt türleri bulunur (Tablo 8).

Evre I	Herhangi T	Herhangi N	M0
Evre II	Herhangi T	Herhangi N	M1

Tablo 7 <45 yaş hastalarda tiroit kanseri evrelemesi

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

Tablo 8 ≥45 yaş hastalarda tiroit kanseri evrelemesi

4.10.3. Tiroit kanserinde EORTC sınıflaması

Tiroit kanserinde ilk oluşturulan evreleme sistemidir, 1979 yılında yapılmıştır.

+Hastanın yaşı (erkekse +12)	
+10 az diferansiye foliküler karsinom	
+15 kapsül invazyonu varsa	
+15 bir adet uzak metastaz varsa	
+30 ≥2 adet uzak metastaz varsa	
Risk grupları	5 yıllık sağkalım
Grup 1: <50	%95
Grup 2: 50-65	%80
Grup 3: 66-83	%51
Grup 4: 84-108	%33
Grup 5: >108	%5

Tablo 9 Tiroit kanserinde EORTC sınıflaması

4.10.4. Tiroit kanserinde AGES sınıflaması

1987’de Mayo Klinik tarafından oluşturulan sınıflama sistemidir. Sınıflama kriterlerinde yaş, grade, yayılım ve büyüklük esas alınmıştır.

+0.05x40 üzerindeki yaş	
+1 Grade 2 ise	
+2 Grade 3 veya 4 ise	
+1 tiroit dışı invazyon varsa	
+3 uzak yayılım varsa	
+0.2x cm olarak tümörün en geniş çapı	
Risk grupları	20 yıllık sağkalım
Grup 1: <4.00	%99
Grup 2: 4.01-4.99	%80
Grup 3: 5.00-5.99	%67
Grup 4: ≥6.00	%13

Tablo 10 Tiroit kanserinde AGES sınıflaması

4.10.5. Tiroit kanserinde AMES sınıflaması

Yaş, metastaz, yayılım ve boyut üzerine odaklanan Lahey Klinik tarafından oluşturulmuş sınıflama sistemidir.

Risk grupları	20 yıllık sağkalım
Düşük risk gurubu	%99
• Uzak yayılımı olmayan genç hastalar (erkek <41 yaş, kadın <51 yaş)	
• Diğer tüm yaşlı hastalarda	
○ Tiroit içi papiller veya minör kapsüler invazyonlu foliküler karsinom	
○ <5cm tümör	
○ Uzak yayılım yok	
Yüksek risk grubu	%61
• Uzak yayılımı olan tüm hastalar	
• Diğer tüm yaşlı hastalarda	
○ Major kapsüler yayılımı olan papiller ya da foliküler karsinom	
○ ≥5cm tümör	

Tablo 11 Tiroit kanserinde AMES sınıflaması

4.10.6. Tiroit kanserinde MACIS sınıflaması

1993'te Mayo Klinik tarafından oluşturulan sınıflama sistemidir. Sınıflama kriterlerinde metastaz, yaş, rezeksiyon, invazyon ve boyut esas alınmıştır.

+3.1 (yaş ≤39) ya da 0.08xyaş (>40 ise) (erkekse +12) +0.3 x cm olarak tümörün en geniş çapı +1 tam rezeksiyon yoksa +1 lokal invaze ise +3 uzak metastaz varsa	
Risk grubu	20 yıllık sağkalım
Grup 1: <6.00	%99
Grup 2: 6.01-6.99	%89
Grup 3: 7.00-7.99	%56
Grup 4: ≥8.00	%24

Tablo 12 Tiroit kanserinde MACIS sınıflaması

4.11. Tiroit Kanserinde Evreleme Tetkikleri

Düşük riskli tiroit kanseri yönetiminde boyun USG dışında rutin olarak önerilen bir evreleme tetkiki yoktur. Fakat rezidü dokuyu ve metastatik alanları saptamak, RAI dozuna karar vermek, RAI aviditesi olmayan metastaz alanlarını saptamak amacıyla birçok tetkik bulunmaktadır. Yüksek riskli hastalarda ise bu tetkiklerin hangisinin kullanılacağı kliniğin olanaklarına, bilgisine ve tecrubesine kalmıştır.

4.11.1. Boyun USG

Boyun USG'nin önemi ve malignite kriterleri yukarıda anlatılmıştır. Tüm hastalara operasyon öncesi deneyimli uzmanlar tarafından boyun USG yapılması önerilir. Boyun ultrasonunda tiroit bezi, santral ve lateral servikal lenf nodları dikkatlice değerlendirilmelidir. Değerlendirilebildiği kadıyla üst mediastinel lenf nodları da değerlendirilmelidir ancak bu alanın USG ile değerlendirilmesi zordur. Operasyon öncesi güvenilir USG raporu olmayan veya patoloji sonucunda lenf nodu metastazı ya da hastalık riskini arttıran patoloji sonucu gelmişse USG postoperatif dönemde tekrarlanmalıdır. Postoperatif dönemde yapılan USG'de operasyona sekonder gelişen ödem, fibrozis ve yara iyileşmesi süreçleri nedeniyle rezidü doku tespiti çok mümkün olmamaktadır, bu uygulama daha çok metastatik lenf nodu

varlığına yönelik yapılmalıdır. USG sonucuna göre hastalara reoperasyon gerekebilir veya RAİ tedavisi verilecek hastalarda RAİ doz kararına etki edebilir.

4.11.2. I-123/I-131 tüm vücut tarama

RAİ tedavisi öncesinde rezidü dokuyu görmek ve uzak metastaz varlığı veya yokluğunu görebilmek için I-123 [1-3 miliCurie (mCi)] ile veya düşük doz I-131 (1,5-3 mCi) ile tüm vücut tarama yapılabilir. I-123 pahalı bir radyofarmasötiktir ve siklotron ürünüdür. RAİ tedavisi öncesi I-131 kullanımında en büyük tereddüt stunning olasılığıdır. I-123 ile stunning bildirilmemiştir. Stunning etkisini en aza indirmek için tarama yapıldıktan sonra 72 saat içerisinde RAİ tedavi dozu verilmelidir. Ülkemizde RAİ tedavi dozunu 1-2 hafta önceden sipariş vermek gerektiğinden kliniklerin bu düzenle çalışabilmesi zor görünmektedir. Ancak bu durum sıvı iyot alımı ile mümkündür.

Preablasyon düşük doz I-131 ile yapılan Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (SPECT/BT) %15 hastada risk sınıflamasını değiştirmektedir. Bu hastaların %35'inde bölgesel metastaz, %8'inde ise uzak metastaz tespit edilmiştir (107).

4.11.3. Tiroit sintigrafisi

Operasyon sonrası rezidü doku varlığını görmek amacıyla tiroit sintigrafisi yapılabilir. Tiroit sintigrafisi Tc-99m perteknetat ile yapılır, rezidü gösteren diğer sintigrafilere göre maliyeti çok daha düşüktür. T-99m perteknetat hücre içerisine Na-K ATPaz pompası ile girer. I-123 ve I-131'den farklı olarak içeri giren Tc-99m perteknetat organifiye olmaz. Tiroit dokusuna spesifik ajan olmadığı için duyarlılığı I-123 ya da I-131 kadar yüksek olmamakla birlikte rezidü doku göstermede yararlıdır, stunning etkisi gözlenmez.

4.11.4. Toraks BT

Diferansiye tiroit karsinomu genellikle iyi seyirlidir, tanı anında metastaz oranı çok yüksek değildir. Metastaz yaptığındaysa en sık metastaz alanları; akciğerler ve kemiklerdir. Yaygın ekstrapitroidal yayılım, yaygın lenf nodu metastazı, metastaz düşündürecek serum Tg yüksekliği, solunum güçlüğü gibi problemler varsa akciğer metastazı olasılığı açısından toraks BT yapılabilir. Ancak kontrast maddelerin iyot

içermesi nedeniyle yakın zamanda RAİ planlanan hastalara kontrastsız çekim daha faydalı olacaktır, aksi takdirde hastaya 4-8 hafta kadar RAİ tedavisi verilmemesi gerekir.

4.11.5. Kemik sintigrafisi

Total tiroidektomi sonrasında kemik metastazından şüphe edilen olgular RAİ tedavisi öncesi kemik sintigrafisi ile değerlendirilebilir.

4.11.6. MRG

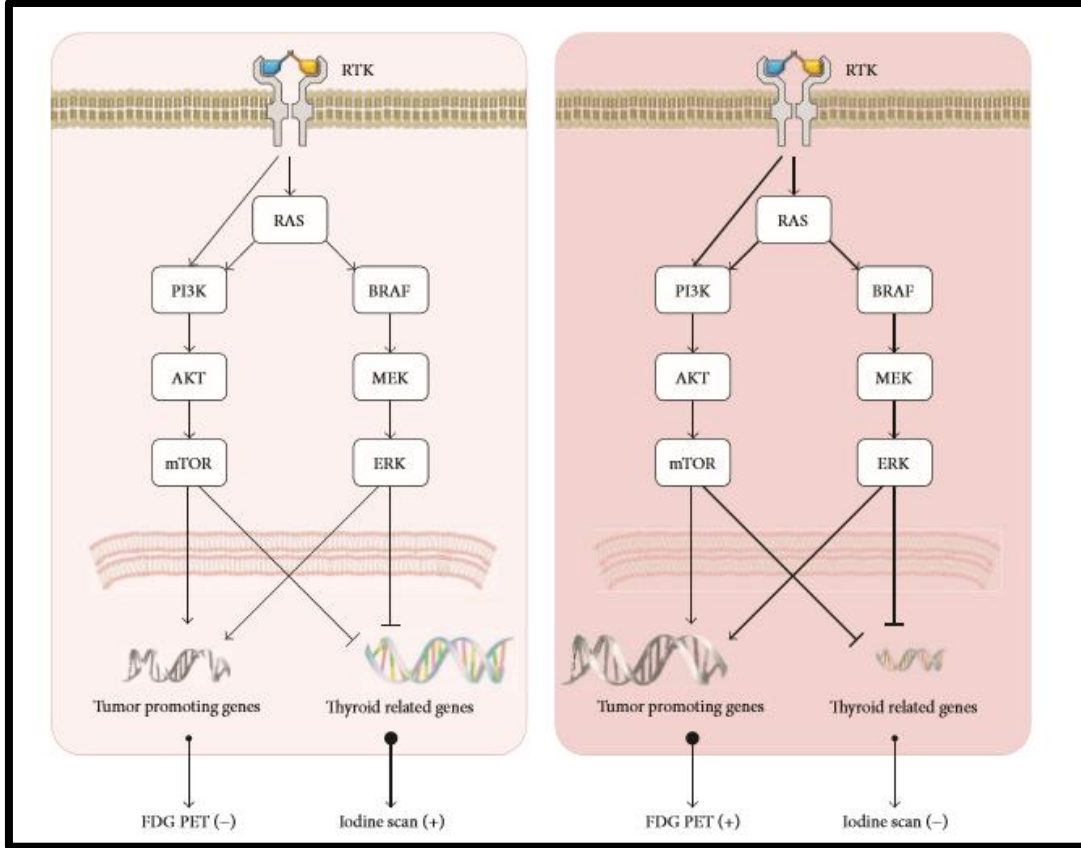
Metastaz şüphesi halinde kemik ve akciğerde hastalık varlığını değerlendirmek için MR kullanılabilir.

4.11.7 Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)

I-124 yarı ömrü 4,2 gün olan, siklotronda üretilen pozitron emitteridir. Hastaya oral yolla verilir. Yarı ömrü uzun olması sayesinde ardışık günlerde çekimler yapılabilmesine olanak tanır, böylece dozimetri uygulaması yapılabilir ancak çok pahalı bir radyonükliddir. 25 kişi ile yapılan bir çalışmada I-124 PET/BT ile ablasyon öncesi düşük doz I-131 sintigrafisine göre %50 hastada daha fazla lezyon gösterilmiştir (108). 15 kişi ile yapılan bir başka çalışmada ise I-131 sintigrafisine göre I-124 PET/BT ile %22,5 daha fazla lezyon gösterilmiştir. Bu durumun PET/BT'nin rezolüsyonunun planar görüntülere göre daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metastatik olduğu bilinen, TSH değerleri yüksek 30 hastada yapılan I-124 PET/BT'de hastaların 15'inde tutulum izlenmemiştir, tutulum izlenmeyen lezyonların I-131 aviditesinin de olmadığı görülmüştür (109).

Florodeoksiglukoz (FDG) aviditesi ile RAİ tutulumu arasında ters bir ilişki vardır (Şekil 3). Lezyonlarında FDG aviditesi izlenen hastaların yaşam beklentisi kısalmaktadır. Metastaz dediferansiye olduğunda NIS aktivitesi azalır glukoz tutulumu artar yani FDG aviditesi artar, bu da tümör agresifliği, RAİ tedavisine dirençli hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir (110,111). Rutin olarak hastalara evreleme sırasında FDG PET/BT önerilmez. Tg yüksekliği olan, tüm vücutta I-131 tutulumu olmayan hastalarda FDG PET/BT önerilir. Bu durum TENIS (thyrogloblin elevation negative iodine scintigraphy) sendromu olarak tanımlanır. Tg>10 mcg/ml ise ve hasta TSH stimülasyonu altında ise FDG PET/BT'nin duyarlılığı artar (112-114). Literatürde

bu konuda yapılmış, FDG PET/BT'nin yararlı olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur ve duyarlılığı %60-100 arasında bulunmuştur (15,115-118). ATG varlığında serum Tg değerinde yalancı negatiflik olabileceğinden daha önce bahsetmiştik. Tg negatif, I-131 tüm vücut tarama negatif ancak ATG yüksekliği bulunan hastalarda yapılan FDG PET/BT ile de metastatik odakların saptanabileceği gösterilmiştir (104,106,119-121). <60 yaşta izlenen akciğer metastazlarında FDG aviditesinin >60 yaşa göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (122).



Şekil 3 FDG tutulumu ile I-131 tutulumu arasındaki ilişki (123)

Tiroit malignitesi dışı amaçlarla yapılmış FDG PET/BT görüntülerinde insidental olarak fokal veya diffüz tiroit bezi tutulumları izlenebilir. Diffüz tiroit bezi tutulumları genellikle otoimmün tiroidit ile uyumlu olarak izlenirken, fokal tutulumların 1/3'ü malignite ile ilişkilidir (124).

Son zamanlarda tiroit kanserlerinde Ga-68 DOTA işaretli bileşik aviditesi de saptanmış olup PET/BT ve pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MR) ile metastatik odak gösterilen olgular yayınlanmaktadır (125-127).

4.12. Tiroit Kanseri Tedavisi

4.12.1. RAİ tedavisi

I-131 yarı ömrü 8,1 gün olan beta ve gama emitteridir, diferansiye tiroit kanserinin en etkin tedavi yöntemidir. 1942 yılında ilk kez Graves hastalığı tedavisi için kullanılmaya başlanmış olup, tiroit kanseri hastasına ilk kez 1946 yılında uygulanmıştır (128). RAİ tedavisi lokal nüksü azaltır, metastatik hastalığı tedavi eder ve tiroit kanserine bağlı mortalityi azaltır. Kanser hücresinin iyot tutulumu NIS keşfedilene dek anlaşılamamıştır. NIS; intrinsik plazma membran glikoproteinidir. Benign veya malign hücrelerde bir iyot ve iki sodyumu ekstraselüler sıvıdan aktif transport ile hücre içerisine taşır (129).

RAİ tedavisi öncesi maksimum etkinlik sağlamak amacıyla T4 replasmanına 4-6 hafta kadar ara vermek gerekir, hipotiroidide uzun süre kalması istenmeyen hastalara 2-4 hafta T3 replasmanı yapıp son 2 hafta T3 replasmanı da kesilebilir. Ancak bu hastalar da son 2 hafta hipotiroidiktir. RAİ dozu verilmeden önce TSH değerinin >30 - 50 µU/ml olması gerekir. Hastalarda hipotiroidi ve hipotiroidinin neden olabileceği semptomların yaşanması istenmiyorsa diğer bir seçenek rekombinant TSH (rTSH) enjeksiyonudur (130). rTSH ile yapılan tedavi ya da taramada vücudun maruz kaldığı I-131 dozu azalmaktadır ve birçok çalışmada düşük riskli hastalarda T4 replasmanı kesmeye göre yaşam kalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (131). Orta riskli hastalarda uzun dönem takipte (7 yıl) rTSH kullanımı ile T4 replasmanı kesilmesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (132). Yüksek riskli hastalarda rTSH ile yapılmış yeterli çalışma olmadığı için ATA 2015 kılavuzunda bu hasta grubunda T4 replasmanının kesilmesinin daha uygun olduğu belirtilmiştir (52). Ancak yüksek riskli hasta grubunda rTSH ile T4 replasmanı kesilmesinin benzer sonuçlar verdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (133). Ayrıca tedavi öncesi hastalara 2 hafta kadar iyottan fakir diyet önerilir.

Ablasyon amaçlı kullanılan RAİ tedavisinin amacı geride kalan rezidü dokuyu yok etmektir böylece geride kalan folikül hücrelerinin zaman içinde malignleşmesi önlenir ve folikül hücreleri yok edilerek serum Tg değeri sıfırlanır. Ayrıca postterapi görüntülerinde tedavi öncesi saptanmamış olan metastatik hastalık varlığı gözlenebilir. Adjuvan RAİ tedavisinin amacı geride kalmış olabilecek

mikroskopik/makroskopik tümör odaklarını yok etmektir. Bir de bilinen metastazların tedavisinde kür elde etmek için RAI tedavisi kullanılabilir.

ATA 2015 kılavuzuna göre düşük riskli hastalara özellikle serum Tg değerleri de ölçülemeyecek seviyedeysen RAI tedavisi önerilmemektedir. Orta riskli hastalarda RAI tedavisi tartışmalıdır. Yüksek riskli hastalarda ise RAI tedavisi kesinlikle önerilmektedir (52). Ancak RAI tedavisi kararı hastanın ve hekimin birlikte verebileceği bir karardır. Literatürde düşük riskli hastalara 30-100 mCi RAI tedavisi öneren yayınlar mevcuttur (134-136). Yüksek riskli hastalarda ise 100-250 mCi RAI tedavisi önerilir. Yüksek doz RAI tedavisinde dikkat edilmesi gereken nokta kanın radyasyon absorbe dozunun 200 rad (cGy)'ı geçmemesi gerektiğidir. Kanın maruz kalacağı dozu hesaplayıp ona göre tedavi vermek mümkündür, bunun için tedavi öncesi I-123, I-131 sintigrafileri veya I-124 PET/BT kullanılabilir. Hastada diffüz akciğer metastazı varsa dozimetride hesaplanması gereken diğer durum akciğerin 48. saatte maruz kaldığı radyasyon dozudur ve bu doz 80 mCi aktivitenin altında olmalıdır (63). Yapılan bir çalışmada 200 mCi sabit RAI doz ile 70-79 yaş aralığındaki hastaların %22'sinde, 80 yaş üzerindeki hastaların ise %38'inde kanda toksik doza ulaştığı bildirilmiştir (137). Başka bir çalışmada ise 100, 150, 200, 250, 300 mCi verilen hastalara bakıldığında sırasıyla <%1, %5, %11, %17 ve %22 kanda toksik doza ulaşıldığı bildirilmiştir (138).

Bir meta-analizde 24-120 mCi arasında RAI dozu alan hastalarda yüksek doz alan hastaların düşük doz alanlara göre %11 oranında daha fazla dokunun ablate edildiği gösterilmiştir (139). Fakat yüksek doz tedavinin komplikasyon oranını arttırdığı unutulmamalıdır.

T1b ve T2 tümörü olan, lobektomi yapılan ancak tamamlama cerrahisi yapılamayan olgularda 100 mCi RAI tedavisi ile %74, 30 mCi RAI tedavisi ile %54 ablasyon başarıları sağlanmıştır (52).

Servikal lenf nodu metastazının yaşam süresini etkilemediği ancak nüks ve mortaliteyi arttırdığı yönünde yayınlar vardır (140,141). Genç yaşta izlenen RAI avid yaygın akciğer metastazlarının gidişatı tedavi verilmesen dahi iyidir. Küçük boyutlu akciğer metastazlarının (<1 cm) tedavi yanıtı büyük boyutlulara (>1 cm) göre daha iyidir (128). Az sayıda ve küçük boyutlu kemik metastazlarında tedavi yanıtı iyi olarak gözlenirken büyük boyutlu kemik metastazlarında kür sağlanamayabilir. Kemik

metastazı varlığında eksize edilebiliyorsa eksize edilmesi ya da radyoterapi iyi bir seçenek olabilir. Beyin metastazı varlığında ilk seçilecek yöntem RAİ tedavisi değildir ancak RAİ tedavisi verilecekse oluşabilecek beyin ödemi ihtimaline karşı mannitol, gliserol ve/veya glukokortikoid kullanılmalıdır (128).

Laksatiflerle barsakların, iyi hidrasyonla ise mesane ve gonadların maruz kaldığı radyasyon dozu düşürülebilir.

RAİ tedavisi sonrası 3-10. günlerde postablasyon sintigrafik görüntüleme önerilir. Bu görüntüleme ile tedavi öncesi tetkiklerle saptanamayan %10-26 hastada ek metastatik lezyon görmek mümkündür (63).

Serum Tg değeri yüksek olmasına rağmen bazen postablasyon taramada I-131 tutulumu izlenmez. Bu serum Tg değerinin yalancı pozitif olmasından ya da postablasyon görüntünün yalancı negatif olmasından kaynaklanabilir. Sintigrafi cihazının uzaysal rezolüsyonu çok küçük lezyonları (rezidü/metastatik) ayırt edemeyebilir. Diğer bir seçenek ise tümörün dediferansiye olmuş olmasıdır. Bu durumda FDG PET/BT ile görüntüleme yapılabilir. Bazı çalışmalarda I-131 tutulumu olmadığı halde RAİ tedavisi verilir serum Tg düzeyinde azalma izlenmiştir. Bu RAİ tedavisine kör RAİ tedavisi denir (142,143). Bunun yanında serum Tg değerinin ölçülemeyecek düzeyde olması metastatik hastalık olmadığı anlamına gelmez.

RAİ tedavisi sonrası kadınları 6-12 ay hamile kalmaması açısından uyarmak gerekir. Laktasyondaki kadın emzirmeyi bıraktıktan 6-8 hafta sonra RAİ tedavisi verilebilir.

RAİ tedavisinin erken dönem komplikasyonları (ilk 10 gün) sialadenit, kserostomi, tat bozukluğu, koku almada bozulma, göz kuruluğu, bulantı, kusma, stomatit ve ülserdir.

RAİ tedavisinin ara dönem komplikasyonları (10 gün-1 yıl); kronik sialoadenit, kserostomi, tükürük kanalı obstrüksiyonu, kserooftalmi, lakrimal kanal obstrüksiyonu, epifora, konjunktivit, rekürren laringeal sinir hasarı, hipoparatiroidi, koku almada bozulma, akut radyasyon pnömoniti, pulmoner fibrozis, geçici overyen ya da testiküler disfonksiyon, nötropeni, trombositopeni ve anemidir.

RAİ tedavisinin uzun dönem komplikasyonları (>1 yıl); kronik sialoadenit, kserostomi, tükürük kanalı obstrüksiyonu, kserooftalmi, lakrimal kanal obstrüksiyonu, epifora, konjunktivit, infertilite, pulmoner fibrozis, kemik iliği aplazisi ve sekonder malignitelerdir.

RAİ tedavisine sekonder saç dökülmesi beklenen bir süreç değildir ancak tedavi öncesi L4 replasmanı kesilen hastalarda hipotiroidiye sekonder saç dökülmesi izlenebilir.

Tükürük bezlerini RAİ etkilerinden korumak için iyi hidrasyon sağlanmalı, ekşi şeker verilebilir, aminofostin veya kolinerjik ilaçlar kullanılabilir (144). Ayrıca geride kalan büyük rezidü doku ablasyonu sırasında radyasyon tiroiditi, servikal ödem, yutkunmakla birlikte ağrı oluşabilir.

Bir kez verilen RAİ tedavisi ile sekonder malignite oluşumu bildirilmemiştir ancak kümülatif aktivite >500-600 mCi olduğunda sekonder malignite riski oluşur (52). RAİ'ye sekonder oluşan en sık kanser lösemidir (128). Yumuşak doku, kolorektal ve tükürük bezi kanseri RAİ tedavisine sekonder gelişebilecek solid kanserlerdir (145). Bazı yayınlarda RAİ tedavisine sekonder meme kanseri gelişebileceği bildirilirken bazı yayınlarda meme kanseri ile RAİ tedavisi arasında ilişki izlenmediği bildirilmiştir (146,147). Yapılan bir meta-analizde mesane, santral sinir sistemi, mide, pankreas, böbrek, akciğer kanseri ve deri melanomu ile RAİ tedavisi arasında ilişki izlenmemiştir (147).

rTSH ile; psikiyatrik hastalıkta kötüleşme, kalp yetmezliğinde artış, respiratuvar şikayetler, santral sinir sistemi şikayetleri ve koroner arter hastalığında agregasyon bildirilmiştir (52).

4.12.2. Radyoterapi

Tiroit kanserinde beyin metastazı varlığında ilk seçilecek yöntemler; eksizyon, radyoterapi ya da gama knife'tır. Az sayıda izlenen kemik metastazlarında veya fraktür riski yüksek kemik metastazlarında radyoterapi düşünülmelidir. Lokal ileri evre tiroit kanseri vakalarında lokal alanı kontrol etmek amaçlı hastanın radyoterapi açısından değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

4.12.3. Tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer hedefe yönelik tedaviler

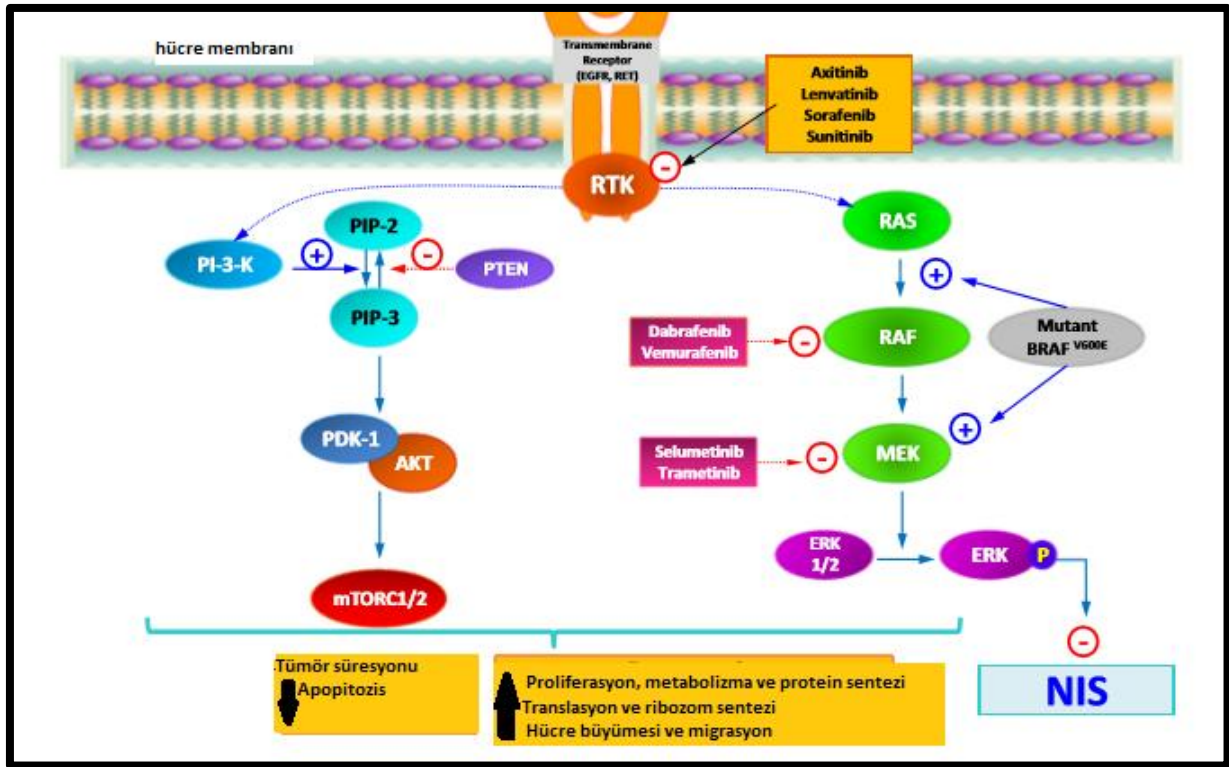
Diferansiye tiroit kanseri tedavisinde ilk seçenek RAI tedavisidir, RAI tedavisine refrakter hastalarda bazı durumlarda tedavisiz izlem yapılırken, progresif hastalarda tirozin kinaz inhibitörleri ve hedefe yönelik yeni geliştirilen ilaçlar bir seçenektir. Bu ilaçlar tedavi etmekten ziyade daha çok stabil hastalık sağlama üzerinedir ve bu ilaçlara karşı çok çabuk direnç gelişmektedir. Ancak bazılarında parsiyel ya da tam yanıt bildirilmiştir. Bu ilaçların etki mekanizmaları Şekil 4'te verilmiştir. RAI refrakter hastalık daha çok yaşlılarda gözlenir (78).

Çok merkezli, randomize kontrollü, çift kör RAI refrakter diferansiye tiroit kanseri hastalarında yapılan faz 3 çalışmada sorafenib ile progresyonsuz sağkalım 10,8 ay iken, plasebo grubunda progresyonsuz sağkalım 5,8 aydır (148).

Çok merkezli, randomize çift kör progresif tiroit kanseri hastalarında yapılan faz 3 çalışmada lenvatinib ile progresyonsuz sağkalım 18,3 ay iken, plasebo grubunda progresyonsuz sağkalım 3,6 ay olarak izlenmiştir (149).

Bunların dışında halen faz 2 çalışmaları devam eden birçok ilaç mevcuttur. Bir çalışmada dabrafenib (selektif BRAF inhibitörü) ile BRAF mutasyonu olan hastalarda iyot tutulumunun arttığı bildirilmiştir (150). Başka bir çalışmada romidepsin (histon deasetilaz inhibitörü) ile iyot tutulumunun arttığı bildirilmiştir (151). Axitinib (selektif vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü) ile RAI refrakter tiroit kanseri hastalarında parsiyel yanıt ve stabil hastalık bildirilmiştir (152). Selumetinib (selektif MEK inhibitörü) rediferansiyasyon amacıyla geliştirilmektedir (153). Vemurafenib de çalışmaları devam eden BRAF inhibitörüdür (154).

Sorafenib ve lenvatinibin birçok yan etkisi bildirilmiştir. Bunlar; hipertansiyon, el-ayak sendromu, diyare, raş, halsizlik, kilo kaybı ve stomatittir (69). Tirozin kinaza sekonder metastazda ciddi kanama izlenmesinde ve kontrol edilemeyen beyin metastazında tirozin kinaz inhibitörleri kontrendikedir (155).



Şekil 4 Tiroit kanserinde sinyal yolları ve hedefe yönelik tedavilerin etki mekanizması (63)

4.13. Tiroit Kanserinde Tedavi Yanıtı Değerlendirme

Total tiroidektomi ve ardından RAI tedavisi verilen hastalarda tedavi yanıtı değerlendirme 4 ayrı kategoride tanımlanmıştır

4.13.1. Mükemmel yanıt

I-131 postablasyon veya tarama görüntülerinde I-131 tutulumu izlenmeyen, TSH süpresyonu altında Tg değerinin <0,2 ng/ml olduğu veya TSH stimülasyonu altında Tg değerinin <1 ng/ml olduğu hasta grubudur. Bu hasta grubunda rekürrens ihtimali %1-4, hastalığa bağlı ölüm oranı ise <%1'dir (52).

4.13.2. Biyokimyasal inkomplet yanıt

I-131 postablasyon veya tarama görüntülerinde I-131 tutulumu izlenmeyen, TSH süpresyonu altında Tg değerinin >1 ng/ml olduğu veya TSH stimülasyonu altında Tg değerinin >10 ng/ml olduğu ya da ATG seviyesinin yükseldiği hasta grubudur. Hastaların %30'u kendiliğinden regrese olup hastalık belirtisi olmayan

duruma geçer, %20'si ek tedavi ile hastalık belirtisi olmayan gruba dahil olur, %20'si ise yapısal hastalık grubuna ilerler. Bu hasta grubunda hastalığa bağlı ölüm oranı <%1'dir (52).

4.13.3. Yapısal inkomplet yanıt

Herhangi bir serum Tg değerinde, ATG değerinin pozitif ya da negatif olduğu, yapısal veya fonksiyonel olarak hastalık varlığı durumudur. Ek tedaviye rağmen %50-85'i kalıcı hastalığa ilerler. Bölgesel metastaz ve yapısal metastaz varlığı gösterir. Hastalığa bağlı ölüm oranı %11'dir (52).

4.13.4. Belirsiz yanıt

Nonspesifik I-131 sintigrafisi veya postablasyon veya tarama görüntülerinde tiroit lojunda hafif tutulum, TSH süpresyonu altında serum Tg değeri ölçülebilir durumda ancak <1 ng/ml veya TSH stimülasyonu altında serum Tg değeri ölçülebilir düzeyde ama <10 ng/ml ya da yapısal ve fonksiyonel hastalık yokken ATG değeri stabil veya hafif azalmış olan gruptur. %15-20'si yapısal hastalık var olan gruba ilerler. Takipte nonspesifik değişiklikler devam edebilir veya yok olabilir. Hastalığa bağlı ölüm oranı <%1'dir (52).

4.14. Tiroit Kanserinde Hasta Takibi

RAİ tedavisini takiben hastalara L4 dozunun başlanması gerekir. L4 süpresyon veya replasman amacıyla farklı dozlarda uygulanabilir. L4 dozu 25-50 µg/gün dozunda başlanıp, 3-5 günde bir 25-50 µg artırılarak hastanın kilosuna göre (kilo başına yaklaşık 1.5-2 µg) son dozuna çıkılır. L4 replasmanı sabah aç karnına bir miktar su ile yapılmalı, ardından en az 30 dakika herhangi bir şey yiyip içilmemelidir.

RAİ tedavisinde boyunda I-131 tutulumu izlenen hastalara 6-12 ay sonra RAİ tedavisini değerlendirmek amacıyla USG yaptırılmalı ve düşük doz I-123 veya I-131 verilerek tarama sintigrafisi çekilmelidir. Bu sintigrafi sürecinde hastalarda tekrar L4 replasmanı kesilmeli veya rTSH kullanılmalı, hastalara diyet yaptırılmalıdır. Hastalar TSH stimülasyonu altında olacakları için serum Tg, ATG değerlerinin de ölçülmesi önerilir. Çoğu hastalarda tarama sonrası görüntülerde I-123 veya I-131 tutulumu izlenmez. Postablasyon görüntülerinde I-131 tutulumu izlenmeyen, serum Tg değeri <1 ng/ml olan hastalarda ilerleyen dönemde I-123/I-131 tarama sintigrafisi yapmak

veya TSH stimölasyonu altında Tg değeri bakmak gerekli değildir. Bu hastalarda USG yeterlidir. Postablasyon görüntülerinde yaygın metastatik hastalığı olan kişilerde ise 6-12 ay arayla metastaz tedavisi amacıyla yüksek doz I-131 tedavisi verilmelidir.

Dolaşımdaki TSH normal tiroisitlerde ve birçok tiroit kanser hücresinde proliferasyonu uyandır. Bu nedenle orta ve yüksek riskli hastalarda TSH süpresyonu yapılır. Yüksek riskli hastalarda TSH değerini <0,1 mU/L tutmak gerekir (Tablo 13), bu durum yaşlı hastalarda osteopeni, osteoporoz, atriyal fibrilasyona veya anjinaya yol açabilir. Serum TSH değerinin 1 mU/L artışı tiroit kanserinin tüm alt türleri için %14, diferansiye tiroit kanseri için %16, papiller tiroit kanseri içinse %22 daha fazla riske neden olur. Foliküler karsinom da ise riski azalttığı bildirilmiştir (31,156). Bir çalışmada L4 dozu ile kemik fraktörü arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (157).

TSH süpresyonu riski artışı	Mükemmel yanıt	Belirsiz yanıt	Biyokimyasal inkomplet yanıt	Yapısal inkomplet yanıt
Bilinen risk yok				
Menopoz				
Taşikardi				
Osteopeni				
>60 yaş				
Osteoporoz				
Atriyal fibrilasyon				

Tablo 13 Tiroit kanseri takibinde TSH süpresyonu (52)

	Süpresyon yok. TSH hedefi: 0.5-2.0 mU/L
	Hafif süpresyon. TSH hedefi: 0.1-0.5 mU/L
	İlımlı veya tam süpresyon. TSH hedefi: <0.1 mU/L

Yüksek riskli hastalara 6-12 ayda bir serum Tg ölçümü yapılmalı, düşük ve orta riskli hastalara ise 12-24 ayda bir serum Tg ölçümü yeterlidir. Ancak her hastaya 12 ayda bir TSH ölçümü yapılmalıdır ve TSH değeri Tablo 13'e göre ayarlanmalıdır.

Küçük tümörlerde prognoz iyi olmasına rağmen rekürrens çok da nadir değildir. <1,5 cm tümörlerde 45 ay içerisinde ölüm bildirilmemişken, rekürrens %14,4 olarak bildirilmiştir (158). Bazı çalışmalara papiller multifokal mikrokarsinomun uzak metastaz riskini tek odak mikrokarsinoma göre arttırdığı bildirilirken bazı çalışmalarda riskin değişmediği bildirilmiştir (159,160). Tümör boyutu büyüdükçe prognoz kötüleşir. Bir çalışmada 2.0-3.9, 4.0-6.9 ve >7.0 cm tümörlerde 20 senelik kansere bağlı ölüm oranları sırasıyla %6, %16, %50 olarak bildirilmiştir (161). Kalıcı ya da rekürren hastalık düşük risk grubunda %3, orta risk grubunda %21, yüksek risk grubunda ise %68 oranında bildirilmiştir (162) (Tablo 14).

Takip USG'de tiroit lojunda nodül izlenirse ve Tg değerinde artış saptanıyorsa rekürrens ihtimali yüksektir. Artmış vaskülaritesi olan irregüler heterojen, hipoekoik tiroit nodülü varlığı tiroit kanseri rekürrens riskini artırır (163).

RAİ refrakter tiroit kanseri I-131 tutulumu olmayan en az bir odak veya I-131 tedavisinden sonra 12-16 ay içerisinde yapısal progresyon veya 22 GigaBequerel (GBq) kümülatif aktiviteye rağmen remisyon izlenmemesidir (131).

ABD'de yapılan bir çalışmaya göre rekürrens tespiti amacıyla tüm düşük riskli tiroit kanseri hastalarının masrafı tüm orta ve yüksek riskli tiroit kanseri hastalarının tedavi ve takip masraflarının 6-7 katı kadardır (164).

Yüksek risk	• FTC, yoğun vasküler invazyon (~%30-55) • PT4a büyük ekstatiroidal invazyon (~%30-40) • Ekstratiroidal invazyon olan pN1, >3 lenf nodu (~%40) • PTC, >1cm, TERT mutasyonu±BRAF mutasyonu (>%40) • pN1, >3cm lenf nodu (~%30) • PTC, ekstatiroidal, ±BRAF mutasyonu (~%10-40) • PTC, vasküler invazyon (~%15-30) • Klinik N1 (~%20)
Orta risk	• pN1, >5 lenf nodu içeren (~%20) • İntratiroidal PTC, <4cm, ±BRAF mutasyonu • pT3 minör ekstatiroidal yayılım • pN1, <0,2 cm lenf nodu içeren (~%5) • İntratiroidal PTC, 2-4 cm (~%5)
Düşük risk	• Multifokal papiller mikrokarsinom (~%4-6) • Ekstratiroidal invazyon olmayan pN1, ≤3 lenf nodu (%2) • Minimal invaziv foliküler tiroit karsinomu (~%2-3) • İntratiroidal, < 4cm (~%1-2) • İntratiroidal unifokal papiller mikrokarsinom, ±BRAF mutasyonu (~%1-2) • İntratiroidal enkapsüle papiller tiroit karsinomu foliküler varyant (~%1-2) • Unifokal papiller mikrokarsinom (~%1-2)

Tablo 14 Tiroit kanserinde yapısal hastalıkta rekürrens riski

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Hasta Grubu

Temmuz 2007-Aralık 2015 tarihleri arasında diferansiye tiroit karsinomu tanısı almış, total tiroidektomi yapılmış, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na RAI tedavisi almak üzerine yönlendirilmiş hastaların RAI tedavisi öncesi yapılan tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve toraks BT tetkikleri ile postablasyon sintigrafik görüntüleri retrospektif olarak incelendi.

Toplam 1521 hasta tarandı. ATA 2015 kılavuzuna göre risk sınıflaması yapılabilecek ayrıntılı patolojik bilgilerine (tümör boyutu, damar invazyonu varlığı/yokluğu, ekstratiroidal invazyon varlığı/yokluğu, santral/lateral lenf nodu metastazı) ve tiroit sintigrafisi, kemik sintigrafisi ve/veya toraks BT tetkiklerinden en az birine ulaşılabilen 655 hasta çalışmaya dahil edildi.

5.2. Patolojik Evreleme

Hastalara patoloji sonuçlarına göre ATA 2015 kılavuzu risk sınıflaması, AJCC TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi yapıldı.

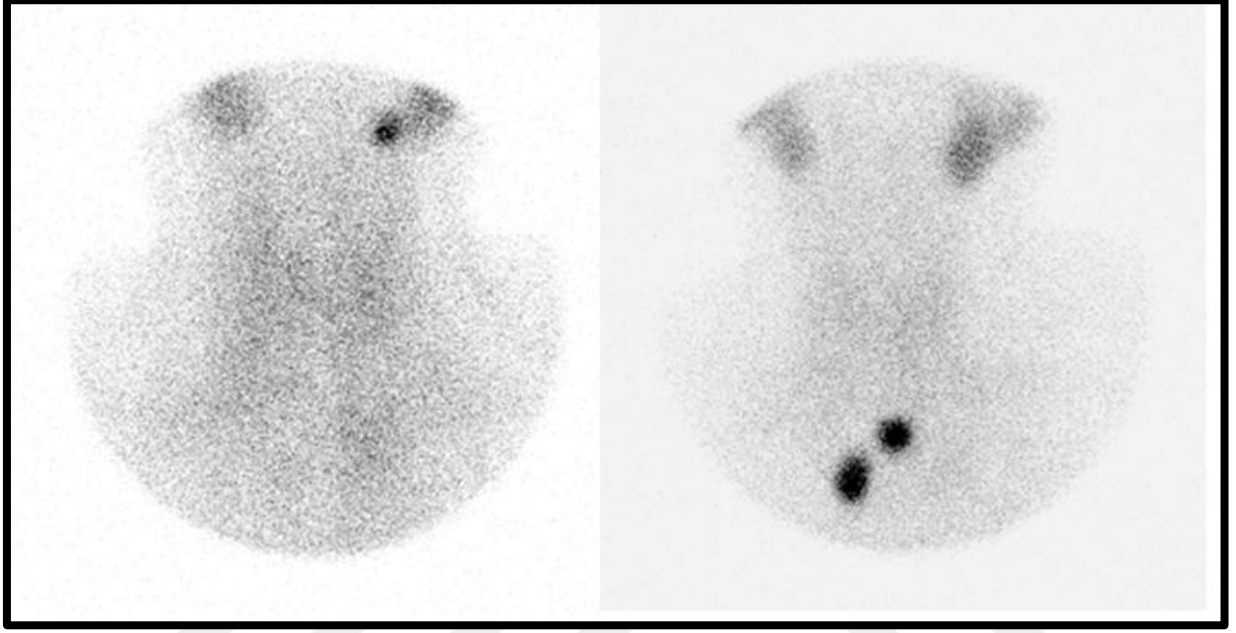
5.3. Tiroit Sintigrafisi

Bölümümüzde tiroit sintigrafisi operasyondan en erken 6-8 hafta sonra yapılır. Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilir, kadın hastalarda gebelik sorgulanır. Hastaların aç olmasına gerek yoktur, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü anlatılır, 23G branül ile damar yolu açılıp 5 mCi Tc-99m perteknetat intravenöz enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyondan 15 dakika sonra oral kavitede ve özefagusta olabilecek aktiviteyi yok etmek için hastaya 200 ml kadar su içirilip çekime alınır. Hastalar Philips Forte AZ Çift Başlı Gama Kameraya sırtüstü yatırılır, boyun hiperekstansiyona getirilir, pinhole kolimatör ile 140 kEV enerji pikinde %20 pencere aralığında önce sternal çentik nokta kaynakla işaretlenerek bir çekim alınır, daha sonra ikinci görüntüde 200000 sayım alınarak tiroit sintigrafisi çekilir.

5.3.1. Tiroit sintigrafisi değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen hastaların tiroit sintigrafileri iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Tiroit lojunda zemin aktivitenin üzerindeki tüm

aktiviteler rezidü doku olarak değerlendirilmiş olup, boyunda tiroit loju dışında izlenen fokal odaklar lenf nodu metastazı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler ile hastalara tiroit sintigrafisine göre ATA 2015 kılavuzu risk sınıflaması, AJCC TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi yapıldı.



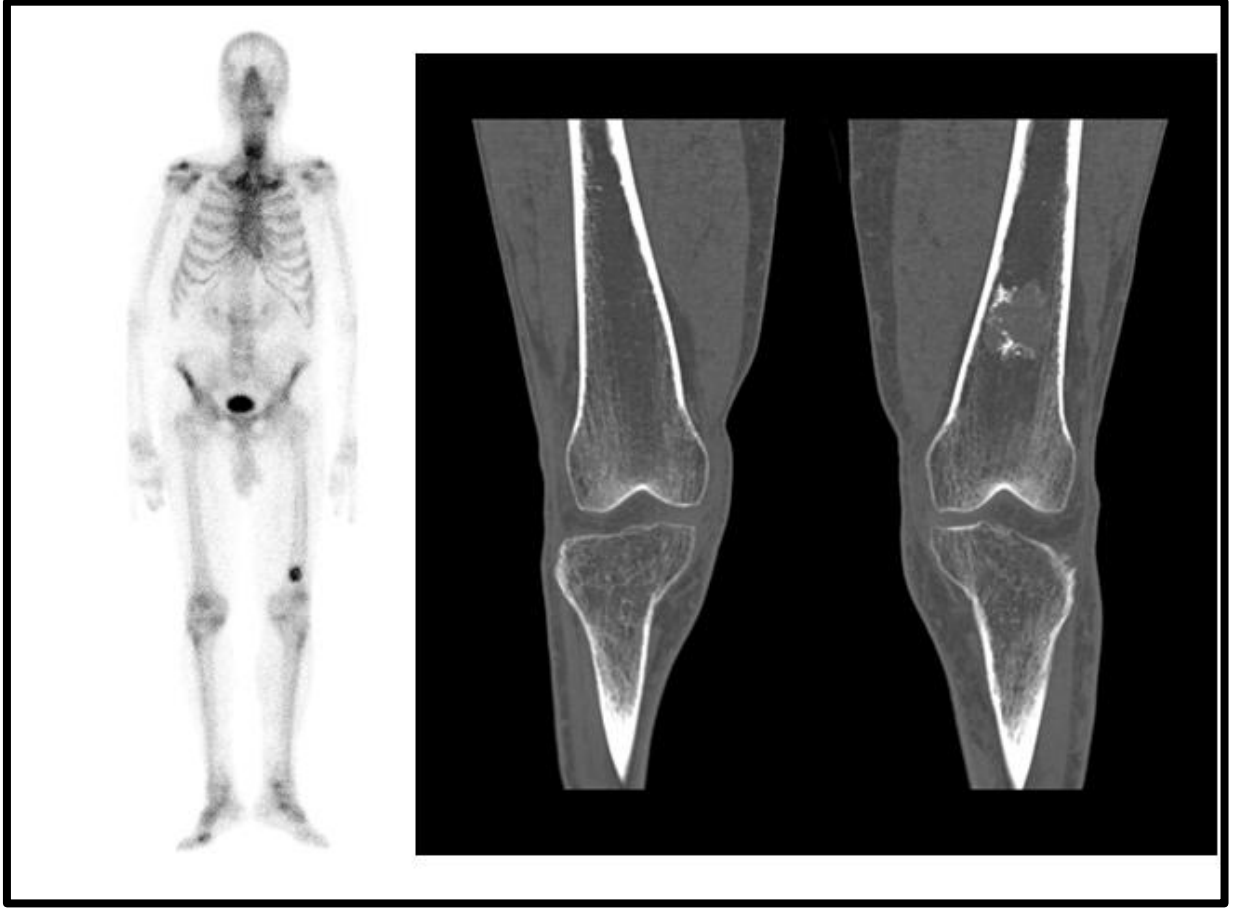
Resim 1 Tiroit loju dışında izlenen lenf nodu metastazına ait olduğu düşünülen fokal tutulumlar

5.4. Kemik Sintigrafisi

Hastalar aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilir, kadın hastalarda gebelik sorgulanır, klinik öyküleri alınır. Hastaların aç olmasına gerek yoktur, radyasyon güvenliği ve görüntüleme protokolü hakkında bilgi verilir, 23G branül ile damar yolu açılıp 15-25 mCi Tc-99m metilendifosfanatın (MDP) intravenöz enjeksiyonu yapılır. İyi hidrasyon çalışma kalitesini arttıracığı için enjeksiyondan sonraki 2-3 saat içerisinde 1,5 litre sıvı alınması önerilir. Enjeksiyondan 2,5-6 saat sonra hastalardan öncelikle mesanesini boşaltması istenir daha sonra çekime alınır. Philips Forte AZ Çift Başlı Gama Kamerada düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu (LEHR) kolimatörde 140 keV enerji pikinde %20 pencere aralığında 10 cm/dakika hızında tüm vücut görüntüleme yapılır. Gerekli görülen hastalarda ek SPECT görüntüler de alınır.

5.4.1. Kemik sintigrafisi değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen hastaların kemik sintigrafileri iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Homojen ve simetrik aktivite tutulumu izlenen hastalar normal olarak kabul edildi. Fokal, asimetrik tutulumlar hastanın travma öyküsü ve yaşı göz önüne alınarak değerlendirildi. Sonuç olarak bu tutulumlar benign (travmatik, dejeneratif, metastaz olasılığı çok düşük) veya metastaz yönünden şüpheli olarak sınıflandırıldı. Elde edilen veriler ile hastalara kemik sintigrafisine göre ATA 2015 kılavuzu risk sınıflaması, AJCC TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi yapıldı.



Resim 2 Nonspesifik kemik sintigrafisi bulgusu. Sol femur distalinde tek, fokal aktivite tutulumu, kemik korteksi tutulumu yok. Yapılan alt ekstremité BT görüntülerinde lezyon, enkondrom ile uyumlu olarak değerlendirildi.

5.5. Toraks BT

Hastaların PACS sisteminde izlenen kontrastsız toraks BT görüntülerinin sistemdeki raporları değerlendirildi. Akciğer parankimi ve mediasten bulgularının ayrı ayrı değerlendirildiği raporlar çalışmaya dahil edildi. Elde edilen veriler ile hastalara Toraks BT raporuna göre ATA 2015 kılavuzu risk sınıflaması, AJCC TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi yapıldı.

5.6. RAİ Tedavisi

Görüntüleme tetkiklerinin ardından hastalara RAİ dozuna karar verilip, RAİ tedavisi, yan etkileri, radyasyon güvenliği anlatılıp, aydınlatılmış onam alınarak tedavi planlanır. Tedavi öncesi hastalara 4 hafta L4 replasmanı kestirilir, ardından 2 hafta L3 replasmanı verilir. Son 2 hafta L3 replasmanı da kesilerek serum TSH değerinin yükselmesi beklenir. Hastalara 2 hafta iyottan fakir diyet yaptırılır. TSH değeri >30 μ U/ml olan hastaların serum Tg ve ATG değerleri ölçülür, tedavi dozu verilir. Hastalar ayrı odalarda tek başlarına Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Radyoaktif İyot Tedavi merkezinde yatırılır. Her gün alan monitörü ile 1 metre uzaklıktan radyoaktivite ölçümleri yapılır, <30 miliSievert gelen hastalar taburcu edilir. Tedavi sonrası 7-8. günlerde hastalar postablasyon sintigrafik görüntüleme amacıyla Nükleer Tıp Bölümü'ne çağırılır. Postablasyon görüntüleme öncesi oral kavite ve özefagusta olası I-131 aktivitesini önlemek için 200-400 ml su içirilir. Hastalar kameraya sırt üstü yatırılır. Boyun hiperekstansiyona alınır Philips Forte AZ Çift Başlı Gama Kamerada pinhole kolimatörle 364 keV enerji pikinde %20 pencere aralığında 200000 sayım alınarak tiroit loju görüntülenmesi yapılır. Daha sonra aynı kamerada yüksek enerjili kolimatörle anterior ve posteriordan tüm vücut görüntüleri alınır ve hemen ardından 15 dakikalık statik mediasten görüntüsü elde edilir.

5.6.1. Postablasyon görüntü değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen hastaların postablasyon sintigrafik görüntüleri iki Nükleer Tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Pinhole görüntülerde tiroit lojunda zemin aktivitenin üzerinde olan tutulumlar rezidü olarak değerlendirilirken, boyunda tiroit loju dışındaki tutulumlar metastatik lenf nodu olarak değerlendirilmiştir. Tüm vücut görüntüleri değerlendirilirken bazı tutulumlar metastatik olarak değerlendirilirken, metastaza benzemeyen bazı tutulumlar yalancı pozitif tutulumlar olarak

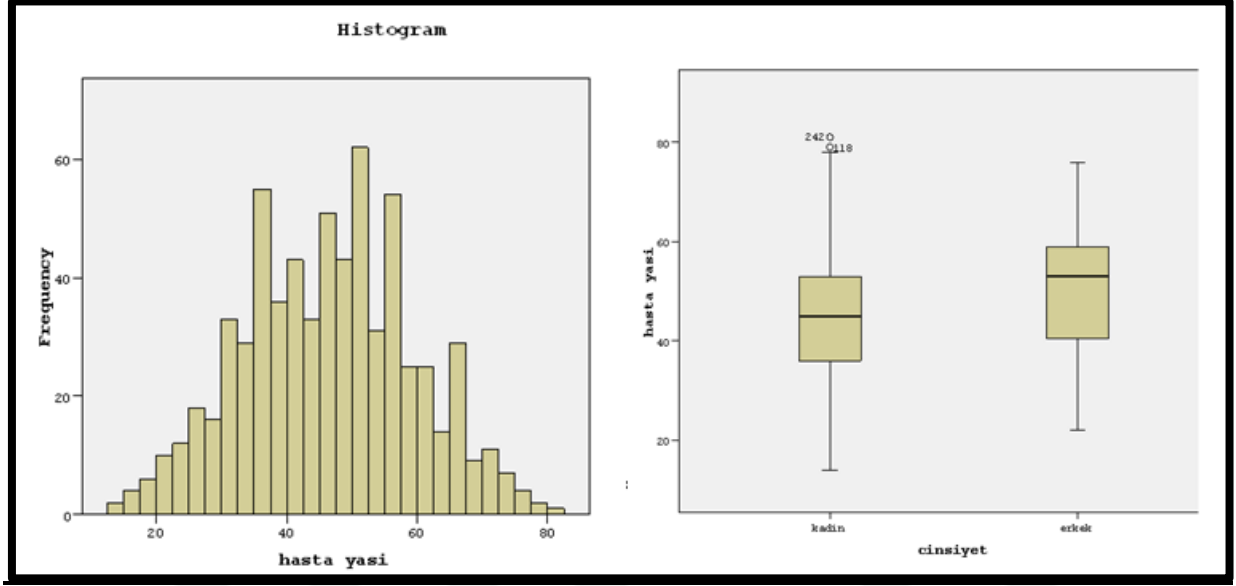
değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler altında hastalara postablasyon sintigrafiye göre ATA 2015 kılavuzu risk sınıflaması, AJCC TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi yapıldı.

5.7. İstatistiksel analiz

Hastaların tanımlayıcı istatistikleri ve istatistiksel analizleri yapılırken Statistical Package for the Social Sciences for Windows Evaluation v. 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılmıştır. Patolojik sınıflamalar, evreleme teknikleri ve postablasyon görüntüler arasındaki korelasyon incelenirken Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Spearman korelasyon testinde p değeri <0,05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Spearman korelasyon testinde izlenen rho değeri 0,00-0,25 aralığında ise çok zayıf korelasyon, 0,26-0,49 aralığında ise zayıf korelasyon, 0,50-0,69 aralığında ise orta düzeyde korelasyon, 0,70-0,89 aralığında ise yüksek korelasyon, 0,90-1,00 aralığında ise çok yüksek korelasyon olarak değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

Hastaların 525'i kadın (%78,9), 140'ı erkek (%21,1) idi. Kadınların yaş ortalaması $44,9 \pm 13$ iken, erkeklerin yaş ortalaması $50,8 \pm 12$, yaş dağılımı ise 14-81 idi (Grafik 2). 45 yaş altında 297 kişi mevcuttu. Hastaların preablasyon sırasında TSH $>30 \mu\text{U/ml}$ iken ölçülen Tg ortalaması $38,2 \pm 469,4$ (0-11679) ng/mL, ATG ortalaması ise 26 ± 162 (0-3000) IU/L idi.



Grafik 2 Yaş histogramı ve cinsiyete göre yaş dağılımı

Patolojik alt türlere bakıldığında 606 kişiye (%91,1) papiller tiroit kanseri, 45 kişiye (%6,7) foliküler tiroit kanseri, 11 kişiye (%1,6) hem papiller hem de foliküler tiroit kanseri, bir kişiye (%0,2) hem medüller hem de foliküler tiroit kanseri, bir kişiye (%0,2) hem medüller hem de papiller tiroit kanseri, bir kişiye (%0,2) hem papiller, hem foliküler hem de medüller tiroit kanseri tanısı konulmuştur. Yüz doksan altı hastada (%29) mikrokarsinom, 359 hastada (%54) multifokal tümör, 162 hastada (%24,4) kan damarı invazyonu, 79 hastada (%11,9) ekstratiroidal invazyon, 29 hastada (%4,4) cerrahi sınır pozitifliği, 62 hastada santral lenf nodu metastazı, 44 hastada (%6,6) lateral servikal lenf nodu metastazı izlendi. Üç hasta metastatik odaktan diferansiye tiroit kanseri tanısı aldı, daha sonra total tiroidektomi yapıldı. Hastalara ait demografik veriler Tablo 15'te, evreleme tetkiklerine ait veriler ise Tablo 16'da verilmiştir.

Özellik	Veri	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	525	78,9
Erkek	140	21,1
Yaş ortalaması		
Kadın	44,9±13	
Erkek	50,8±12	
Yaş		
<45 yaş	297	44,6
>45 yaş	368	55,4
Kan damar invazyonu		
Var	162	24,4
Yok	503	75,6
Ekstratiroidal invazyon		
Var	79	11,9
Yok	586	88,1
Cerrahi sınır pozitifliği		
Var	29	4,4
Yok	636	95,6
Santral lenf nodu metastazı		
Var	62	9,3
Yok	603	90,7
Lateral lenf nodu metastazı		
Var	44	6,6
Yok	621	93,4
Patolojik tür		
Papiller	606	91,1
Foliküler	45	6,7
Foliküler+papiller	11	1,6
Medüller+foliküler	1	0,2
Medüller+papiller	1	0,2
Papiller+medüller+foliküler	1	0,2
Multifokalite		

Var	359	54
Yok	306	46
Mikrokarsinom		
Var	196	29
Yok	469	71
Tg		
≤0,2	132	19,8
0,201-10	359	54
>10	174	26,2
ATG		
≤5	557	83,8
>5	108	16,2
RAİ tedavi dozu		
50	4	0,6
100	518	77,9
150	65	9,8
175	57	8,6
200	21	3,2

Tablo 15 Hastaların demografik verileri

Özellik	Kişi sayısı	yüzde
Tiroit sintigrafisinde rezidü		
Var	427	64,2
Yok	222	33,4
Tiroit sintigrafisinde lenf nodu metastazı		
Şüpheli	31	4,7
Yok	618	92,9
Kemik sintigrafisinde metastaz		
Şüpheli	11	1,7
Yok	649	97,6
Toraks BT'de metastaz		
Var	2	0,3
Şüpheli	13	2
Yok	582	87,5
Postablasyon rezidü		
Var	643	96,7
Yok	22	3,3
Postablasyon lenf nodu metastazı		
Şüpheli	80	12
Yok	585	88
Postablasyon uzak metastaz		
Var	25	3,8
Yok	640	96,2

Tablo 16 Evreleme ve postablasyon görüntüleri

6.1. Patolojik Bulgular

Yüz elli hastada mikrokarsinom ve multifokalite birlikte izlenirken, 209 hastada sadece multifokalite, 46 hastada ise sadece mikrokarsinom izlendi (Tablo 17).

		Mikrokarsinom		toplam
		var	Yok	
multifokalite	var	150 (%22,6)	209 (%31,4)	359
	yok	46 (%7)	260 (%39)	306
toplam		196	469	665

Tablo 17 Hastalarda multifokalite ve mikrokarsinom

Cerrahi sınır pozitifliği, ekstratiroidal invazyon ve kan damarı invazyonu 17 hastada izlendi. On bir hastada cerrahi sınır pozitifliği ve ekstratiroidal invazyon varken kan damar invazyonu yoktu. Bir hastada cerrahi sınır pozitifliği ve kan damar invazyonu varken ekstratiroidal yayılım izlenmedi. Yirmi hastada kan damar invazyonu ve ekstratiroidal invazyon izlenirken cerrahi sınır negatifti. Yüz yirmi dört hastada sadece kan damar invazyonu varken ekstratiroidal invazyon izlenmedi, cerrahi sınır negatifti. Otuz bir hastada ise sadece ekstratiroidal invazyon izlenip cerrahi sınır pozitifliği ve kan damar invazyonu mevcut değildi (Tablo 18).

cerrahi sınır pozitifliği		ekstratiroidal invazyon			toplam
			var	yok	
Var	kan damar invazyonu	var	17 (%2,6)	1 (%0,1)	18
		yok	11 (%1,6)	0	11
	toplam		28	1	29
Yok	kan damar invazyonu	var	20 (%3)	124 (%19)	144
		yok	31 (%4,7)	461 (%69)	492
	toplam		51	585	636

Tablo 18 Cerrahi sınır pozitifliği, kan damar invazyonu ve ekstratiroidal invazyonun karşılaştırılması

Hastaların 19'unda hem lateral servikal lenf nodu metastazı hem de santral servikal lenf nodu metastazı izlenirken, 43 hastada sadece santral servikal lenf nodu metastazı, 25 hastada ise sadece lateral servikal lenf nodu metastazı izlendi (Tablo 19). Hastaların 435'i düşük riskli, 225'i orta riskli, beşi ise yüksek riskli olarak izlendi.

		lateral lenf nodu metastazı		
		Var	Yok	toplam
santral lenf nodu metastazı	var	19	43	62
	yok	25	578	603
toplam		44	621	665

Tablo 19 Lateral ve santral servikal lenf nodları karşılaştırması

6.2. Tiroit Sintigrafisi Bulguları

On altı hastanın tiroit sintigrafisi yoktu diğer 649 hasta değerlendirildiğinde; tiroit sintigrafisinde 427 hastada rezidü izlenirken, 222 hastada rezidü izlenmedi (Tablo 16). Postablasyon görüntülerde; tiroit sintigrafisinde rezidü mevcut olan bir hastada rezidü izlenmezken, tiroit sintigrafisinde rezidü izlenmeyen 203 hastada rezidü izlendi (Tablo 20). Tiroit sintigrafisinde izlenen rezidü ile postablasyon görüntülerde izlenen rezidü arasında çok zayıf korelasyon mevcuttu ($\rho:0,229$, $p<0.01$).

		postablasyon rezidü		
		var	yok	toplam
tiroit sintigrafisinde rezidü	var	426 (%65,6)	1 (%0,1)	427
	yok	203 (%31,3)	19 (%3)	222
toplam		629	20	

Tablo 20 Tiroit sintigrafisinde ve postablasyon görüntülerde rezidü

Tiroit sintigrafisinin rezidü göstermedeki duyarlılığı %67,7, özgüllüğü %95, pozitif prediktif değeri (PPD) %99,8, negatif prediktif değeri (NPD) %8,6, testin doğruluğu ise %68,5 olarak hesaplanmıştır (Tablo 21).

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
Tiroit sintigrafisinde rezidü	67,7	95	99,8	8,6	68,5
Tiroit sintigrafisinde lenf nodu	40,3	100	100	92,6	92,9
Kemik sintigrafisi	15,4	98,6	18	98,3	97
Toraks BT (metastaz+şüpheli)	50	99,3	60	98,9	98,3
Toraks BT (metastaz+şüpheli+nonspesifik)	91,6	70,2	59,4	99,7	70,7

Tablo 21 Evreleme tetkiklerinin duyarlılık ve özgüllüğü

Tiroit sintigrafisinde 31 hastada bölgesel lenf nodu metastazı şüphesi izlenirken, postablasyon görüntülerde bu 31 hastada ve ek olarak 46 hastada daha lenf nodu metastazı şüphesi izlendi (Tablo 16, 22). Tiroit sintigrafisinde izlenen lenf nodu metastazı ile postablasyon lenf nodu metastazı izlenmesi arasında orta derecede korelasyon izlendi (rho:0,610, p<0.01).

		Postablasyon bölgesel lenf nodu metastazı		
		şüpheli	yok	toplam
Tiroit sintigrafisinde bölgesel lenf nodu metastazı	şüpheli	31 (%4,8)	0	31
	yok	46 (%7)	572 (%88,2)	618
Toplam		77	572	

Tablo 22 Tiroit sintigrafisi ve postablasyon görüntülerde lenf nodu metastazı

Tiroit sintigrafisinin lenf nodu göstermede duyarlılığı %40,3, özgüllüğü %100, PPD'si %100, NPD'i %92,6, testin doğruluğu ise %92,9 olarak hesaplanmıştır (Tablo 21).

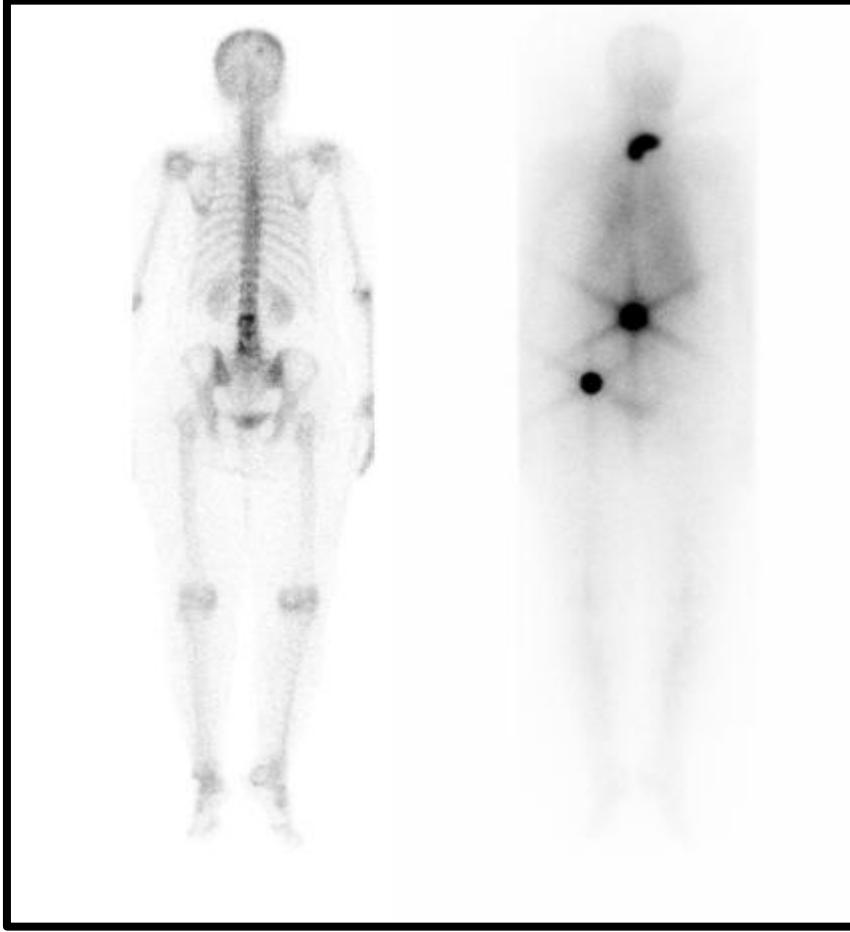
Tiroit sintigrafisi sonrası 410 hasta düşük riskli, 234 hasta orta riskli, beş hasta ise yüksek riskli olarak değerlendirildi. Patolojik risk sınıflamasına göre düşük riskli izlenen 15 hasta (%2,3) tiroit sintigrafisi sonrası orta riskli olarak değerlendirilmiştir. Patolojik risk sınıflaması ile tiroit sintigrafisi sonrası yapılan risk sınıflaması arasında çok yüksek korelasyon izlenmiştir (rho:0,952, $p<0.01$). Tiroit sintigrafisinde; düşük riskli izlenen 12 hasta (%1,8) postablasyon görüntülerde orta riskli, düşük riskli izlenen 8 hasta (%1,2) postablasyon görüntülerde yüksek riskli, orta riskli izlenen 8 hasta (%1,2) postablasyon görüntülerde yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Tiroit sintigrafisine göre risk sınıflaması ile postablasyon risk sınıflaması arasında çok yüksek korelasyon izlendi (rho: 0,914, $p<0.01$).

Tiroit sintigrafisi 21 hastada (%3,2) TNM evresini değiştirmiştir. Bu hastaların 15'inde (%2,3) hastalık evresini arttırmıştır. Tiroit sintigrafisi bu 21 hastada (%3,2) tedavi dozu değişikliğine neden olmuştur. Patolojik TNM ve hastalık evrelemesi ile tiroit sintigrafisi sonrası TNM ve hastalık evrelemesi arasında çok yüksek korelasyon izlendi (TNM evrelemesi; rho:0,956, $p<0.01$) (hastalık evrelemesi; rho:0,960, $p<0.01$). Postablasyon görüntüler tiroit sintigrafisine göre 49 hastada (%7,5) TNM evresini değiştirmiş, 37 hastada (%5,7) ise hastalık evresini arttırmıştır. Tiroit sintigrafisi sonrası TNM ve hastalık evrelemesi ile postablasyon TNM ve hastalık evrelemesi arasında çok yüksek korelasyon izlenmiştir (TNM evrelemesi; rho:0,938, $p<0.01$) (hastalık evrelemesi; rho:0,924, $p<0.01$).

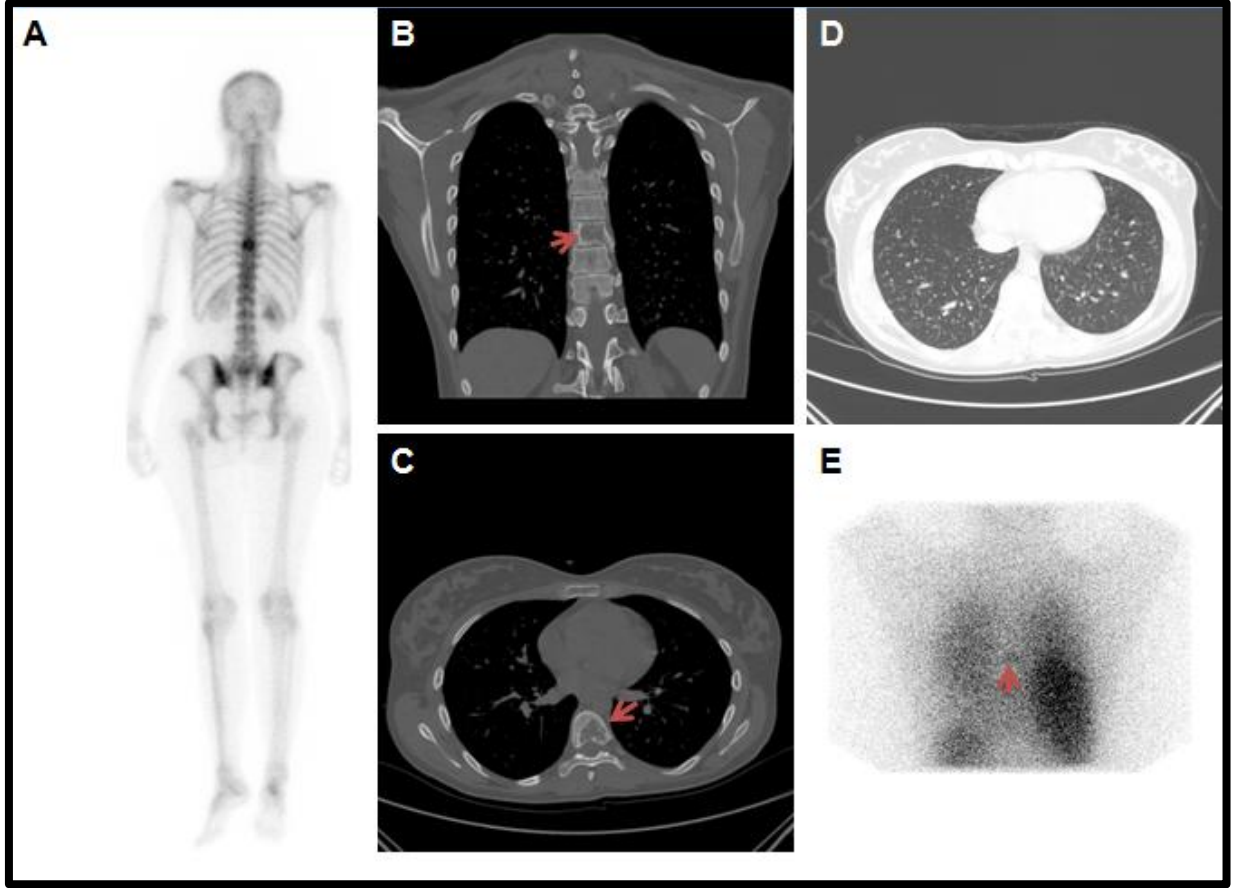
6.3. Kemik Sintigrafisi Bulguları

Kemik sintigrafisinde 11 hasta (%1,7) kemik metastazı açısından şüpheli olarak izlendi (Tablo 16). Bu hastaların sadece iki tanesinde (%0,3) postablasyon görüntülerinde metastaz izlendi (Resim 3, 4). Ancak kemik sintigrafisinde metastaz ile uyumlu görünüm izlenmeyen 10 hastada (%1,5) postablasyon görüntülerinde kemik metastazı tespit edildi, bir hastada ise postablasyon görüntüleri kemik metastazı yönünden şüpheli kabul edildi. Toplamda 13 hastada (%1,9) kemik metastazı izlendi.

Kemik sintigrafisinin kemik metastazı yakalamadaki duyarlılığı %15,4, özgüllüğü %98,6, PPD'i %18, NPD'i %98,3, testin doğruluğu ise %97 olarak hesaplandı (Tablo 21). Yirmi sekiz hastanın (%4,2) kemik sintigrafisinde metastaz açısından şüpheli olduğu düşünülmeyen nonspesifik aktivite tutulumları dikkati çekti. Kemik sintigrafisinde izlenen metastaz şüphesi ile postablasyon görüntülerde izlenen kemik metastazı arasında çok zayıf korelasyon mevcuttu ($\rho:0,152$, $p<0.01$).



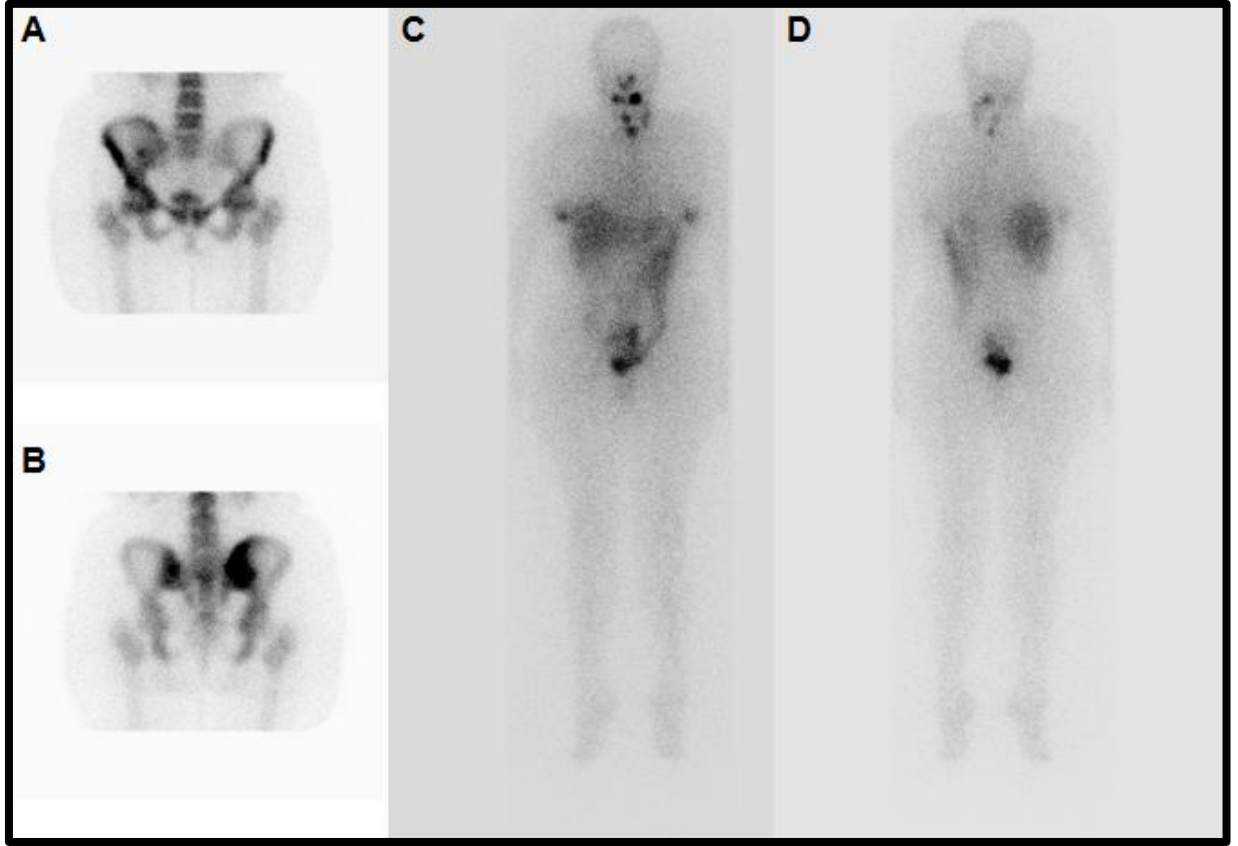
Resim 3 Kemik sintigrafisi ile vertebra metastazı. Kemik sintigrafisinde posterior görüntülerde alt lomber vertebralarda izlenen aktivite tutulumları (solda) metastaz açısından şüpheli kabul edilmişti, postablasyon görüntülerde posteriorda (sağda) bu alanda metastaz izlenirken sol femur başı/asetabulumda izlenen I-131 tutulumu alanında kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu mevcut değildir.



Resim 4 Kemik sintigrafisi ile metastatik lezyon. T8 vertebrada kemik sintigrafisinde fokal aktivite tutulumu izlenmekte (A), toraks BT'de T8 vertebrada izlenen bulgu hemanjiomu desteklemekle birlikte metastaz ekarte edilemedi şeklinde raporlandı (B, C). Toraks BT'de miliyer akciğer metastazları mevcut (D). Postablasyon görüntülerde her iki akciğerde diffüz artmış aktivite tutulumu ve T8 vertebra ile uyumlu alanda hafif düzeyde I-131 tutulumu izlenmekte (E).

Kemik sintigrafisi sonrası 427 hasta düşük riskli, 217 hasta orta riskli, 16 hasta ise yüksek riskli olarak değerlendirildi. Patolojik sınıflamaya göre beş düşük riskli, altı orta riskli olarak değerlendirilen hasta kemik sintigrafisi ile yüksek riskli olarak izlenmiştir. Bu 11 hastanın TNM evresinde ve hastalık evresinde kemik sintigrafisi ile artış izlenmiştir. Postablasyon görüntülerde ise bu hastaların ikisi yüksek riskli olarak kalmaya devam ederken, beşi düşük riskli, dördü ise orta riskli olarak değerlendirilmiştir.

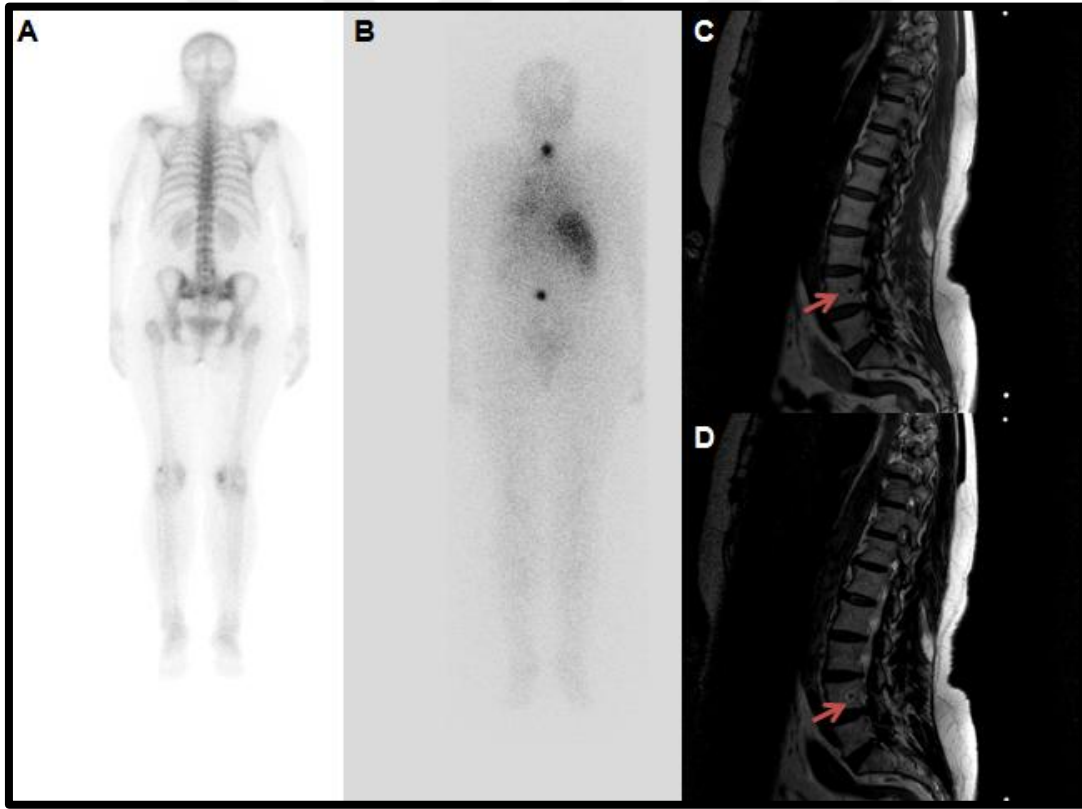
Patolojik risk sınıflaması ve hastalık evrelemesi ile kemik sintigrafisi sonrası yapılan risk sınıflaması ve hastalık evrelemesi arasında çok yüksek korelasyon mevcuttu (risk; $\rho:0,969$, $p<0.01$) (TNM evrelemesi; $\rho:0,984$, $p<0.01$) (hastalık evresi; $\rho:0,988$, $p<0.01$). Kemik sintigrafisi sonrası risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi ile postablasyon risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi arasında yüksek korelasyon izlendi (risk; $\rho:0,843$, $p<0.01$) (TNM evrelemesi; $\rho:0,887$, $p<0.01$) (hastalık evresi; $\rho:0,879$, $p<0.01$).



Resim 5 Kemik sintigrafisinde metastatik olmayan aktivite tutulumu. Sağ iliak kemik posteriorunda izlenen aktivite tutulumu (A,B) metastaz açısından şüpheli kabul edildi. Postablasyon görüntülerde tanımlanan alanda I-131 tutulumu izlenmemesi (C,D) üzerine yapılan biyopsi sonucu Paget hastalığı ile uyumlu geldi.

Dokuz hastanın metastaz açısından şüpheli olan kemik sintigrafisi değerlendirildi. Bir hastanın multipl myeloma tanısı vardı, lezyondan yapılan biyopsi plazma hücreli neoplazi ile uyumlu geldi. Bir başka hastada izlenen tek kosta lezyonu

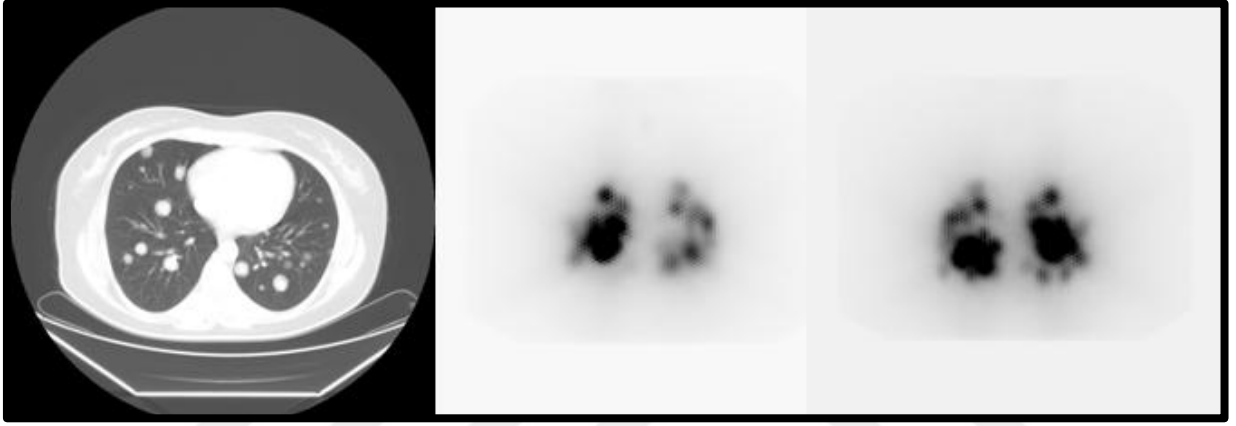
biyopsi sonucu plazma hücreli neoplazi geldi. Bir hastanın lezyonlarının BT'de fraktür ve dejeneratif alanlar ile ilgili olduğu gözlemlendi. Bir hastanın sağ iliak kemikteki tutulumu (Resim 5) alanından yapılan biyopsi sonucu Paget hastalığı ile uyumlu geldi. Bir hastada izlenen multipl aktivite tutulumları PET/BT görüntülerinde FDG avid değildi, hastada prostat kanserinden şüphelenildi, iki kez prostat biyopsisi yapıldı benign geldi, tanı alamadı. Multipl kemik tutulumu izlenen bir başka hastanın BT görüntüleri osteoporoz olarak yorumlandı. Multipl tutulumlar izlenen iki hastadan biri altı yıldır diğeri ise üç yıldır takipte, tiroit kanseri dışında ek bir tanı almadı. Bir hastada iskelet sisteminde yaygın olarak izlenen multipl, patolojik olduğu düşünülen aktivite tutulumları vardı. Hasta, tiroit kanseri tanısından 18 ay sonra exitus olduğu için kesin tanı konulamadı, hastanın ölüm nedenine ulaşılamadı.



Resim 6 Kemik sintigrafisinde yalancı negatif metastaz. Kemik sintigrafisinde patolojik aktivite izlenmeyen hastanın (A) postablasyon görüntülerinde batın orta hatta posteriorunda, vertebra ile uyumlu olabilecek alanda aktivite tutulumu izleniyor (B). Bunun üzerine yapılan MRG'de T1 (C) ve T2 (D) ağırlıklı görüntülerde L4 vertebrada metastatik odak izleniyor.

6.4. Toraks BT bulguları

68 hastanın toraks BT görüntülerine ulaşamadı. Diğer 597 hasta değerlendirildiğinde iki hastada metastatik hastalık (Resim 7), sekiz hastada akciğer metastazı açısından şüpheli BT bulguları, üç hastada kemik metastazı açısından şüpheli BT bulguları, bir hastada mediastinel metastaz yönünden şüpheli lenf nodları, bir hastada kosta/sternum/karaciğer metastazı açısından şüpheli BT bulguları bildirildi. 170 hastada ise nonspesifik toraks BT bulguları bildirildi (Tablo 16).



Resim 7 Toraks BT'de ve postablasyon mediasten görüntülerinde izlenen multipl akciğer metastazları

Toraks BT sonrası 385 hasta düşük riskli, 193 hasta orta riskli, 19 hasta ise yüksek riskli olarak değerlendirildi. Patolojik sınıflamaya göre yedi düşük riskli, yedi orta riskli olmak üzere toplam 14 hasta (%2,3) toraks BT sonrası yüksek riskli olarak izlendi. Bu 14 hastada TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi değişti. Toraks BT'de metastatik denilen bir hasta akciğer kama rezeksiyon ile papiller tiroit kanseri tanısı aldığı için o hastada toraks BT hastalık riskini ve TNM evrelemesini değiştirmede. Toraks BT sonrası yapılan risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi ile postablasyon risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi arasında yüksek korelasyon izlendi (risk; $\rho:0,856$, $p<0.01$) (TNM evrelemesi; $\rho:0,876$, $p<0.01$) (hastalık evresi; $\rho:0,853$, $p<0.01$).

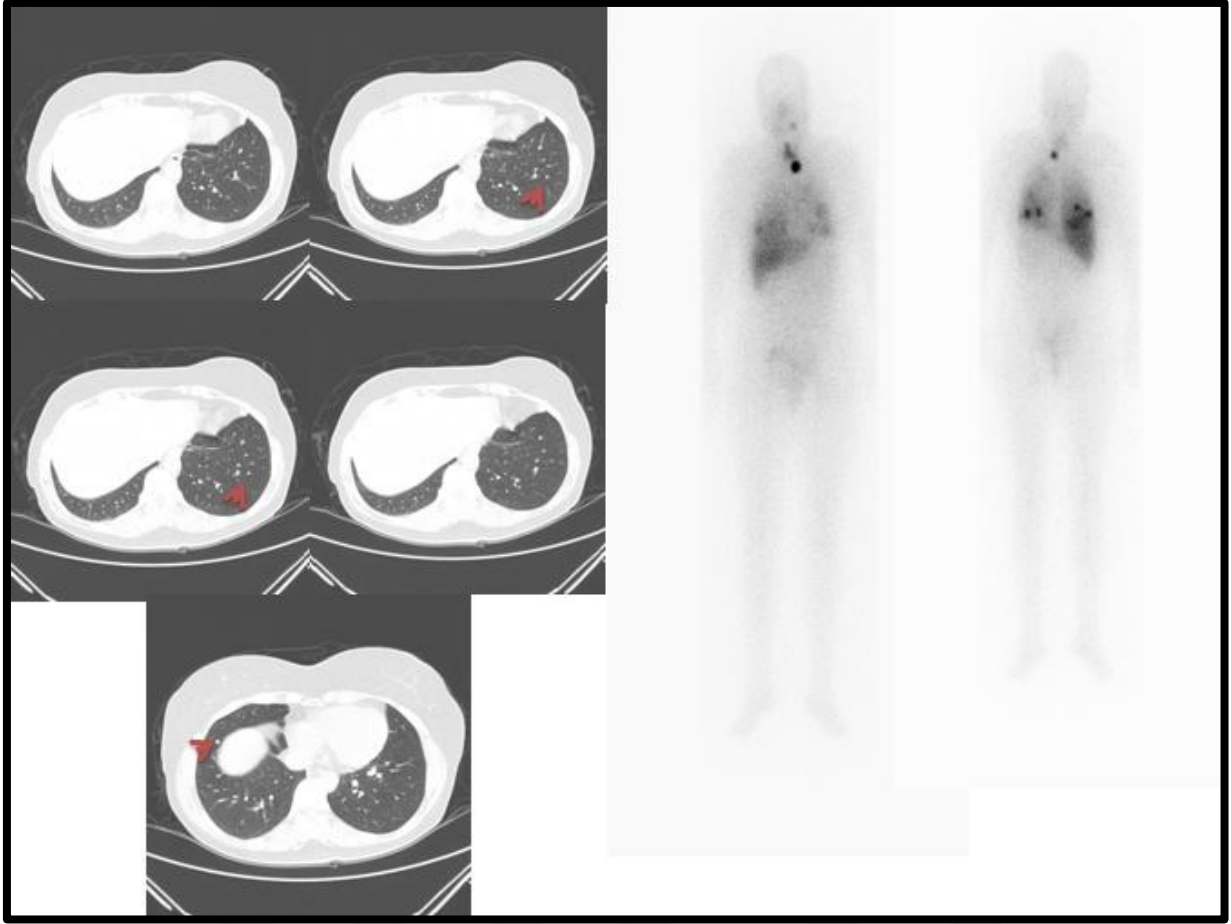
Postablasyon görüntülerde biri şüpheli olmak üzere 12 hastada akciğer metastazı izlendi. Toraks BT ile akciğer metastazı açısından şüpheli denilen sekiz hastanın dördünün postablasyon görüntülerinde akciğer metastazı izlenirken, dördünde akciğer metastazı izlenmedi (Resim 8). Toraks BT görüntülerinde nonspesifik bulgular tanımlanan beş hastada akciğer metastazı izlenirken, postablasyon görüntülerde multipl akciğer metastazı izlenen bir hastanın toraks BT görüntülerinde patolojik bulgu bildirilmemişti. Toraks BT görüntülerine göre akciğer metastazı varlığı ve şüphesi ile postablasyon görüntülerde izlenen akciğer metastazı arasında zayıf korelasyon izlendi ($\rho:0,438$, $p<0.001$).

Akciğer metastazı açısından şüpheli denilen ancak postablasyon görüntülerinde metastaz izlenmeyen sekiz hasta değerlendirildiğinde; bir hastada her iki akciğerde yaygın olarak izlenen pulmoner nodüllerde RAİ tutulumu izlenmedi ancak hastanın bilinen over ve meme kanseri öyküsü olması nedeniyle bu metastatik nodüller diğer malignitelerin metastazları olarak değerlendirildi. Bir hastada izlenen şüpheli görünümün 15 ay sonra da stabil olduğu izlendi. Bir hastada izlenen multipl nodüller hastanın RAİ dışında tedavi almamasına rağmen 13 ay sonraki takipte regrese olarak izlendi. Bir hastada her iki akciğerde izlenen birer adet şüpheli nodülün takibi yapılmadığı için değerlendirilemedi.

Toraks BT'de kemik metastazı açısından şüpheli üç hasta değerlendirildiğinde; bir hasta multipl myeloma tanısı bilinen hasta idi. Diğer iki hastada patoloji tespit edilemedi.

Toraks BT'de mediastinel lenf nodları metastazı şüphesi olan bir hastaya yapılan F-18 FDG PET/BT ile lenf nodlarının reaktif olduğu düşünüldü.

Toraks BT'de bir hastada kosta, sternum ve karaciğer metastazı şüphesi olan hastanın, sternum ve kosta tutulumunun Paget hastalığı ile ilişkili olduğu saptandı. Karaciğer lezyonlarının MR ile kistik lezyonlar olduğu bildirildi.



Resim 8 Toraks BT'de her iki akciğer bazalinde metastaz açısından şüpheli olarak izlenen pulmoner nodüller postablasyon görüntülerde metastatik olarak izlendi

Toraks BT ile metastaz ve metastaz açısından şüpheli tanımlanan bulgular metastatik olarak kabul edildiğinde; toraks BT'nin akciğer metastazı yakalamadaki duyarlılığı %50, özgüllüğü %99,3, PPD'i %60, NPD'i 98,9, doğruluğu %98,3 olarak hesaplandı (Tablo 21).

Toraks BT ile metastatik, metastaz açısından şüpheli ve nonspesifik olarak tanımlanan bulguların hepsi metastaz olarak kabul edildiğinde; toraks BT'nin akciğer metastazı yakalamadaki duyarlılığı %91,6, özgüllüğü %70,2, PPD'i %59,4, NPD'i %99,7, doğruluğu %70,7 olarak hesaplandı (Tablo 21).

6.4. Postablasyon Sintigrafi Bulguları

Postablasyon sintigrafik görüntüler değerlendirildiğinde 665 hastanın 643'ünde (%96,7) rezidü doku, 80 hastada (%12) ise bölgesel lenf nodu metastazı şüphesi izlendi (Tablo 16). Lenf nodu metastazı şüphesi olan 8 hastanın serum Tg değeri $\leq 0,2$ ng/ml, 36 hastanın 0,2-10 ng/ml, 36 hastanın ise >10 ng/ml idi.

Postablasyon sonrası 400 hasta düşük riskli, 241 hasta orta riskli, 24 hasta ise yüksek riskli olarak değerlendirildi. Patolojik risk sınıflaması ile postablasyon risk sınıflaması karşılaştırıldığında, patolojik risk sınıflamasına göre düşük riskli izlenen 27 hasta (%4) postablasyon görüntülerde orta riskli, düşük riskli izlenen 8 hasta (%1,2) ise postablasyon görüntülerde yüksek riskli izlenirken patolojik sınıflamada orta riskli izlenen 8 hasta (%1,2) postablasyon görüntülerde yüksek riskli izlenmiştir.

Hastalara hiç evreleme tetkikleri yapılmamış olsaydı sadece postablasyon I-131 görüntüleri 79 hastada (%11,8) N ve M evresini, 52 hastada ise (%7,6) hastalık evresini arttıracaktı.

Postablasyon görüntülerde 25 hastada (%3,8) uzak metastaz izlenmiştir. Bu hastaların dokuzunda kemik metastazı, yedisinde akciğer metastazı, dördünde multipl mediastinel lenf nodu metastazı, üçünde akciğer ve kemik metastazı, birinde akciğer ve abdominal lenf nodu metastazı izlenirken, bir hastada ise metastazın lokalizasyonu (akciğer/kemik/mediastinel lenf nodu) yapılamamıştır. Sadece kemik metastazı izlenen dokuz hastanın beşinde tek kemik metastazı, üçünde iki adet kemik metastazı, birinde ise multipl kemik metastazları izlendi. Postablasyon uzak metastaz izlenen hastaların iki tanesinin serum Tg değeri $<0,2$ ng/ml, üç tanesinin serum Tg değeri 0,2-10 ng/ml, 20 tanesinin serum Tg değeri ise >10 ng/ml idi.

Postablasyon görüntüler sonrası yapılan risk sınıflaması ve hastalık evrelemesi ile patolojik risk sınıflaması ve hastalık evrelemesi arasında yüksek korelasyon izlendi (risk; rho:0,874, $p<0.01$) (hastalık evresi; rho:0,887, $p<0.01$). Postablasyon görüntüler sonrası yapılan TNM evrelemesi ile patolojik TNM evrelemesi arasında çok yüksek korelasyon izlendi (TNM evrelemesi; rho:0,903, $p<0.01$).

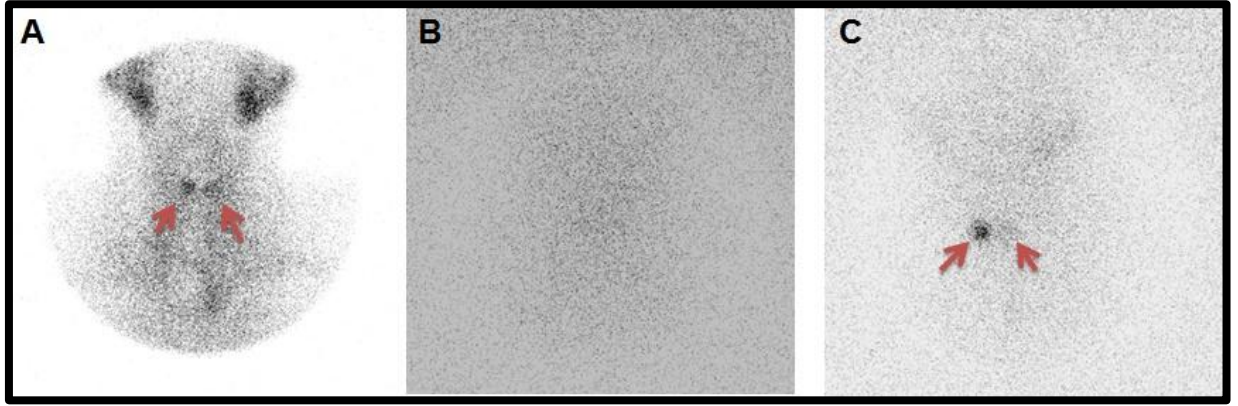
7. TARTIŞMA

Diferansiye tiroit kanserinde RAİ tedavisi rezidü dokuyu yok etmek açısından iyi bir yöntemdir. Postoperatif dönemde rezidü dokuyu USG ile ayırt etmek çok kolay değildir bu nedenle rezidü doku göstermede I-123, I-131 ile tiroit sintigrafisi çekilebilir. Ayrıca literatürde pek çok çalışmada Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisi ile de rezidü gösterilebileceği bildirilmiştir, bu yöntem iyotla yapılan sintigrafilere göre daha ucuzdur. Biz bu çalışmada; postablasyon görüntülerini referans alarak Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinin rezidü göstermedeki duyarlılığını %67,7, özgüllüğünü %95, PPD'ni %99,8, NPD'ni %8,6, doğruluğunu ise %68,5 olarak bulduk. Postablasyon görüntülerde hastaların %96,7'sinde rezidü izlenirken, Tc-99m perteknetat sintigrafisi ile hastaların %64,2'sinde rezidü izlendi. Çalışma grubumuzun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı literatür ile benzerdir.

Khammash ve ark.(165)'lerinin yaptığı bir çalışmada Tc-99m perteknetat tüm vücut sintigrafisinin rezidü ya da metastatik odak göstermedeki duyarlılığı %87, özgüllüğü %97, doğruluğu ise %92,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Tc-99m perteknetat ile sadece tiroit loju görüntülenmiş olup vücudun diğer kesimlerine görüntüleme yapılmamıştır, bu nedenle bölgesel lenf nodu dışında metastatik odak varlığı/yokluğu hesaplanmamıştır. Aydın ve ark.(166)'lerinin çalışmasında Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisi duyarlılığı %78, özgüllüğü %100, PPD'i %100, NPD'i %4, doğruluğu ise %88 olarak bildirilmiştir.

Ozdemir ve ark.(167)'lerinin çalışmasında I-131 tedavisi sonrası görüntülerde rezidü oranı %93,9 izlenirken, Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinde %72,2 rezidü bildirilmiştir. Postablasyon görüntüleri baz alındığında Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinin rezidü göstermede duyarlılığı %72,2, özgüllüğü %70,5, PPD'i %97,4, NPD'i %14,2, doğruluğu ise %72 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın rezidü oranı, duyarlılığı ve PPD'i yakın sonuçlarda iken özgüllük arasında belirgin fark izlenmektedir. Ozdemir ve ark. çalışmalarında Tc-99m perteknetat ile rezidü izlenen ancak I-131 postablasyon görüntülerinde rezidü izlenmeyen 13 hasta bildirmişler ve bu durumu tiroit sintigrafisinin yalancı pozitif sonucu olarak değerlendirmişlerdir. Yalancı pozitif sonucun nedeninin tam olarak bilinmediğini açıklamakla birlikte, postoperatif dönemde kanlanma bozukluğu, inflamasyon veya ödemle ilişkili olabileceği yorumu yapılmıştır. Tanımlanan yalancı

pozitif bulgular nedeniyle testin özgüllüğü düşük çıkmıştır. Bizim çalışmamızda bir hastada tiroit sintigrafisinde rezidü izlenirken, 100 mCi RAİ postablasyon görüntülerde rezidü izlenmemiştir. Ancak aynı hastanın 6 ay sonra yapılan 10 mCi RAİ ile tüm vücut taramasının pinhole görüntülerinde Tc-99m perteknetat sintigrafisi ile aynı alanda rezidü dikkati çekmiştir (Resim 9). Hastanın tedavi öncesi bilinen iyot alımı öyküsü mevcut değildi ve tedavi sırasında serum TSH değeri 75 µU/ml iken; serum Tg değeri <0,2 ng/ml, serum ATG değeri ise 28 U/L idi. Tanımlanan bu bulguyu tiroit sintigrafisinin yalancı pozitif sonucu olarak değerlendirmek yanlış olacağı için nedeni bilinmeyen bir stunning olduğu sonucuna varıldı.



Resim 9 Tiroit sintigrafisi ve postablasyon görüntülerde rezidü uyumsuzluğu. Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisi görüntülerinde tiroit lojunda iki adet rezidü doku izleniyor (A). Postablasyon görüntülerde rezidü doku izlenmezken (B), 6 ay sonra yapılan tüm vücut tarama görüntülerinde tiroit sintigrafisinde izlenen alana uyan rezidü varlığı dikkati çekmekte (C). Tanımlanan bulgu ablasyon sırasında nedeni bilinmeyen stunning etkisi ile ilişkilendirilmiştir.

Chantadisai ve ark.(168)'lerinin çalışmasında I-131 postablasyon SPECT/BT görüntüleri ile Tc-99m perteknetat SPECT/BT görüntüleri hasta bazlı karşılaştırıldığında Tc-99m perteknetatın metastatik lenf nodu göstermede duyarlılığı %92,9 olarak izlenirken, lezyon bazlı karşılaştırma yapıldığında duyarlılık %55 olarak bildirilmiştir. Biz çalışmamızda Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisinin metastatik lenf nodu göstermedeki duyarlılığını %40,3, özgüllüğünü %100, PPD'ni %100, NPD'ni %92,6, doğruluğunu ise %92,9 olarak gösterdik. Çalışmamızda duyarlılığın bu kadar

düşük olmasının sebebinin planar görüntü üzerinden değerlendirme yapmamız olduğu düşünülmektedir. Lenf nodu metastazı tespit etmesi nedeniyle Tc-99m perteknetat tiroit sintigrafisi %2,3 hastada risk sınıflamasını ve hastalık evresini, %3,2 hastada ise TNM evresinin N evresini değiştirmiştir. Bu %3,2 hastada tiroit sintigrafisi sayesinde RAI tedavi dozu arttırılmıştır. Postablasyon görüntüler tiroit sintigrafisine göre %4,2 hastada risk sınıflamasını arttırmış, %7,5 hastada TNM evresinin N evresini değiştirmiş, %5,7 hastada ise hastalık evresini arttırmıştır. Tiroit sintigrafisi sonrası risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi ile postablasyon risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi arasında çok yüksek korelasyon izlenmiştir. Literatürde tiroit sintigrafisine göre risk, TNM ve hastalık evrelemesi karşılaştırılması ile ilgili yayına ulaşılammıştır.

Ota ve ark.(169)'larının çalışmasında diferansiye tiroit karsinomunda hasta bazı kemik metastazı tespitinde F-18-florid PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu sırasıyla %100, %100, %100; F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu sırasıyla %88,9, %100, %90,9; Tc-99m planar kemik sintigrafisinin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu sırasıyla %75, %100, %80; Tc-99m SPECT/BT kemik sintigrafisinin duyarlılığı, özgüllüğü, doğruluğu sırasıyla %100, %100, %100 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kemik sintigrafisi duyarlılığı %15,4, özgüllüğü %98,6, doğruluğu ise %97 olarak gösterildi. Biz çalışmamızda postablasyon görüntüleri baz alarak hesaplama yaptık ancak Ota ve ark. çalışmalarında BT, MRG ve postablasyon görüntülerin herhangi birinde izlenen metastatik özellikler taşıyan bulguyu metastaz olarak kabul etmişlerdi. Bu nedenle bizim çalışmamızda duyarlılık çok düşük çıkmıştır. Bu durum I-131 aviditesi olmayan kemik metastazları ile ilgili olabilir. Çalışmamızın eksik yönlerinden biri, I-131 tutmayan ancak kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu olan bulgular yanlış pozitif bulgu olarak değerlendirilmiş, bu alanlara yönelik hastaların tümünde ileri inceleme veya biyopsi yapılamamıştır. Ayrıca çalışmamızda SPECT/BT kullanılmamış, sadece planar görüntüler değerlendirilmiştir.

Itto ve ark.'larının çalışmasında kemik sintigrafisinde duyarlılık %78 olarak bildirilmiştir. Osteolitik lezyonlar F-18 FDG PET/BT ile daha iyi görüntülenirken, osteoblastik lezyonlar kemik sintigrafisinde daha iyi görüntülenir. Miks lezyonlar ise her iki görüntüleme yöntemiyle de görüntülenebilir. Tiroit kanseri metastazlarında genellikle osteolitik metastaz izlenir (170). Qiu ve ark. (171) çalışmalarında kemik

sintigrafisi duyarlılığını %79 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda duyarlılığın bu kadar düşük olmasının sebebi hastalarımızda izlenen metastazların genellikle osteoblastik değil osteolitik olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda kemik sintigrafisinde duyarlılığın düşük bulunması nedeniyle sintigrafide izlenen metastaz şüphesi ile postablasyon görüntülerde izlenen kemik metastazı arasında çok zayıf korelasyon izlendi. Kemik sintigrafisi ile %1,7 hasta risk sınıflaması, TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi arttı. Kemik sintigrafisi sonrası risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi ile postablasyon risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi arasında yüksek korelasyon izlendi. Kemik sintigrafisi ile primer malignite dışında ek kemik patolojilerinin tespit edilebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Song ve ark. çalışmalarında (172) I-131 avid olan akciğer metastazlarının %7,53'ü toraks BT ile tespit edilemediğini, %84,14 oranında izlenen mikrometastazlar ile %8,33 oranında izlenen makrometastazların ise toraks BT ile tespit edilebildiğini bildirmişlerdir. Yalnız bu sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve I-131 tutan alanda toraks BT'de lezyon olup olmadığına bakarak hesaplama yapılmıştır. Bu şekilde değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmiştir, toraks BT'nin metastaz göstermedeki duyarlılığı %91,6 olarak gösterilmiştir. Lorenzen ve ark.(173)'lerinin çalışmasında ise toraks BT duyarlılığı %82 olarak bildirilmiştir.

Somboonporn ve ark.(174)'lerinin çalışmasında 300 diferansiye tiroit kanseri hastasının 36'sında (%12) akciğer metastazı izlenmiştir. Bu metastaz alanlarının %30,6'sı hem toraks BT'de hem de postablasyon görüntülerde izlenmiş, %44,4'ü sadece postablasyon görüntülerde izlenmiş, %25'i ise sadece toraks BT'de izlenmiştir. Sadece toraks BT'de izlenen metastazların %77,8'i lenfanjitik yayılım göstermektedir. Biz çalışmamızda postablasyon görüntüleri referans alarak tanı testlerini tanımladık ve duyarlılık %50 olarak hesaplandı. Toraks BT sonrası yapılan risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi ile postablasyon risk sınıflaması, TNM ve hastalık evrelemesi arasında yüksek korelasyon izlendi. Ancak metastatik hastaların görüntüsü lezyon bazlı retrospektif olarak değerlendirildiğinde postablasyon görüntülerde toraks BT görüntülerine göre çok daha fazla metastatik akciğer odağı izlenmiştir.

Toraks BT yorumlanırken akciğerler, alana giren kemikler, mediastinel lenf nodları ve alana giren karaciğer dokusu değerlendirilir. Çalışmamıza göre metastatik mediastinel lenf nodu, kemik metastazı ve karaciğer metastazı göstermede toraks BT görüntülemenin katkı sağlamadığı izlenmiştir. Ayrıca toraks BT'de tüm dikkatin akciğer dokusuna verilip kemikler dikkatli değerlendirilmediğinde kemik lezyonları atlanabilir.

Agrawal ve arkadaşlarının çalışmasında (175) preablasyon 1-3 mCi I-131 ile yapılan tüm SPECT/BT görüntüleri ile %9,6 hastada hastalık evresi, %13,2 hastada risk sınıflaması, %31,3 hastada ise hastalık yönetimi değişmiştir. Planar görüntüler ile SPECT/BT görüntüleri karşılaştırıldığında; 45 yaş altında %7,54 hastada evreleme, 45 yaş üstünde ise %13,33 hastada olmak üzere toplamda %9,36 hastada hastalık evresi değişmiştir. Hastaların %25'inde hastalık evresi artarken, %75'inde azalmıştır. Başka bir çalışmada ise preablasyon düşük doz I-131 ile yapılan SPECT/BT ile %15 hastada risk sınıflaması değiştirmektedir. Bu hastaların %35'inde bölgesel metastaz, %8'inde ise uzak metastaz tespit edilmiştir (107).

Çalışmamızda postablasyon görüntülerde %96,7 rezidü doku, %12 bölgesel lenf nodu metastazı izlenmiştir. Diferansiye tiroit kanserinde tanı anında uzak metastaz %1-7 oranında izlenmektedir (176). Bizim çalışmamızda bu oran %3,8 olarak tespit edildi. Literatürde akciğer metastazının kemik metastazından daha sık izlendiği bildirilmektedir. Ancak biz çalışmamızda akciğer ve kemik metastazı oranını eşit olarak saptadık. Postablasyon görüntüler patolojik evrelemeye göre %6,4 hastada risk sınıflamasını arttırmış, %11,8 hastada TNM evresini değiştirmiş, %7,6 hastada ise hastalık evresini arttırmıştır.

Kohlfuerst ve arkadaşlarının çalışmasında (177) yüksek riskli hastalara verilen 80-200 mCi postablasyon SPECT/BT görüntüleri ile %36,4 hastada N evrelemesi, %21,1 hastada ise M evrelemesi değişmiştir. Bizim çalışmamızda düşük, orta ve yüksek riskli tüm hastalar RAİ tedavisi aldığı için postablasyon görüntülerin hastalık evrelemesini değiştirme oranları daha düşük olarak izlenmiştir.

Çalışmamızın eksik yanları retrospektif olması, tüm karşılaştırmaların ve tanı testi performanslarının postablasyon görüntülere göre yapılmış olması dolayısıyla I-131 avid olmayan metastatik alanların çalışmamızda yer almamasıdır. Ayrıca SPECT/BT görüntülerimiz olmaması nedeniyle bazı görüntüleme tetkiklerinin

duyarlılığında belirgin düşüklük saptanmıştır. Çalışmanın SPECT/BT ile yapılmasının duyarlılığı arttıracakı düşünülmektedir. Ayrıca bölümümüzün RAI tedavisi açısından bölgenin referans merkezi olması nedeniyle postoperatif dönemde hastaların çok çeşitli hastanelerden tarafımıza refere edilmesi standart bir cerrahi prosedür izlenmemiş olabileceği, hastaların tamamının yüksek volümlü tiroit cerrahisi tarafından opere edilmemiş olabileceği düşündürmektedir.



8. SONUÇ:

Postablasyon görüntülerde %96 oranında rezidü izlenmektedir, tiroit sintigrafisinin PPD yüksek olmasına rağmen duyarlılığı çok yüksek değildir. Bu nedenle zaten çok yüksek oranda rezidü olduğunu bildiğimiz bu grupta tiroit sintigrafisinin ek bir katkı sağlamadığı düşünülmektedir. Ancak tiroit sintigrafisi sonrası ve postablasyon görüntüleme sonrası yapılan risk sınıflaması, TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi arasında çok yüksek korelasyon izlendiği için hastalık değerlendirmede kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tiroit sintigrafisi sayesinde %3,2 hastada lenf nodu metastazı tespit edilebilmiş ve tedavi dozu değişmiştir. Deneyimli kişilerce yapılan USG varlığında ablasyon tedavisi öncesi tiroit sintigrafisi gerekmezken, deneyimsiz kişilerce yapılan USG sonrası evreleme tetkiklerine tiroit sintigrafisini eklemek yararlı olabilir.

Kemik sintigrafisinin duyarlılığı çok düşük olarak saptanmıştır, diferansiye tiroit karsinomlarında genellikle osteolitik metastaz izlendiği için kemik metastazı şüphesi halinde hastaların öncelikle BT ve MRG ile değerlendirilmesinin daha uygun olabileceği düşünülmektedir. Hasta sayısının yüksek, kemik metastazlı hasta sayısının az olması nedeniyle postablasyon görüntülerle karşılaştırıldığında risk sınıflaması, TNM evrelemesi ve hastalık evrelemesi arasında yüksek korelasyon izlendiği görülmüştür ancak bu durumun aldatıcı olduğu düşünülmektedir. Çünkü sadece kemik metastazı varlığı karşılaştırıldığında çok düşük düzeyde korelasyon izlenmektedir.

Bulgular retrospektif olarak değerlendirildiğinde postablasyon görüntülerde multipl akciğer metastazları izlenen hastaların toraks BT görüntülerinde daha az sayıda nodül ya da metastaz ile ilişkili olabilecek odak görüldüğü dikkati çekmiştir. Akciğer metastazı şüphesi halinde ya da orta/yüksek riskli patolojik bulgular varlığında akciğer metastazını araştırmak için toraks BT tetkikinin yararlı olacağı düşünülmekle birlikte tüm metastatik odakların izlenemeyeceği akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Li N, Du XL, Reitzel LR, Xu L ve ark. Impact of enhanced detection on the increase in thyroid cancer incidence in the United States: review of incidence trends by socioeconomic status within the surveillance, epidemiology, and end results registry, 1980-2008. *Thyroid* 2013;23:103-10
2. Harari A, Singh RK. Increased rates of advanced thyroid cancer in California. *J Surg Res* 2016;201:244-52
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR ve ark. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214
5. Thientunyakit T, Pusuwan P, Tuchinda P, Khiewwan B ve ark. The correlation of post-operative radioiodine uptake and Tc-99m pertechnetate thyroid scintigraphy and the result of thyroid remnant ablation. *J Med Assoc Thai* 2013;96:1199-207
6. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ ve ark. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-8
7. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H ve ark. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-20
8. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L ve ark. An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:457-80, x
9. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:1-7, vii
10. Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, Ryu K ve ark. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45
11. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28:1-9
12. Al-Rasheed MM, Alzahrani AS, Macadam A, Overall A ve ark. The potential role of the sodium iodide symporter gene polymorphism in the development of differentiated thyroid cancer. *Gene* 2015;572:163-8
13. Koeppen B, Stanton B. *Berne&Levy Physiology* 6th edition. 2010.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı THSK, Kanser Daire Başkanlığı web sayfası. 2016 http://kanser.gov.tr/Dosya/kayitcilik/Turkiye_Kanser_istatistikleri_Ana_Rapor.pdf.

15. Haslerud T, Brauckhoff K, Reisæter L, Küfner Lein R ve ark. F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. *Acta Radiol* 2016;57:1193-200
16. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commetns]. *Cancer* 1998;83:2638-48
17. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB ve ark. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-21
18. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K ve ark. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77
19. Pappa T, Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update. *Thyroid* 2014;24:190-9
20. Harari A, Endo B, Nishimoto S, Ituarte PH ve ark. Risk of advanced papillary thyroid cancer in obese patients. *Arch Surg* 2012;147:805-11
21. Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1134-45
22. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, Ladenson PW ve ark. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2682-92
23. Boelaert K. The association between serum TSH concentration and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1065-72
24. Polyzos SA, Kita M, Efstathiadou Z, Poulakos P ve ark. Serum thyrotropin concentration as a biochemical predictor of thyroid malignancy in patients presenting with thyroid nodules. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:953-60
25. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF ve ark. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:809-14
26. Conzo G, Tartaglia E, Avenia N, Calò PG ve ark. Role of prophylactic central compartment lymph node dissection in clinically N0 differentiated thyroid cancer patients: analysis of risk factors and review of modern trends. *World J Surg Oncol* 2016;14:149
27. Cipolla C, Sandonato L, Graceffa G, Fricano S ve ark. Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *Am Surg* 2005;71:874-8
28. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y ve ark. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimotos thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:2409-14

29. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT ve ark. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 2008;150:49-52
30. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott EI, Tsartsalis AN ve ark. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens)* 2010;9:312-7
31. Gabalec F, Srbova L, Nova M, Hovorkova E ve ark. Impact of Hashimoto's thyroiditis, TSH levels, and anti-thyroid antibody positivity on differentiated thyroid carcinoma incidence. *Endokrynol Pol* 2016;67:48-53
32. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A ve ark. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid* 2007;17:447-51
33. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I ve ark. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580-93
34. Wang X, Cheng W, Li J, Zhu J. A meta-analysis of alcohol consumption and thyroid cancer risk. *Oncotarget* 2016
35. Nachalon Y, Hilly O, Segal K, Raveh E ve ark. Radiation-Induced Well-Differentiated Thyroid Cancer: Disease Characteristics and Survival. *Isr Med Assoc J* 2016;18:90-4
36. He LZ, Zeng TS, Pu L, Pan SX ve ark. Thyroid Hormones, Autoantibodies, Ultrasonography, and Clinical Parameters for Predicting Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol* 2016;2016:8215834
37. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71
38. Kamran SC, Marqusee E, Kim MI, Frates MC ve ark. Thyroid nodule size and prediction of cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:564-70
39. Qin J, Yu Z, Guan H, Shi L ve ark. High Thyroglobulin Antibody Levels Increase the Risk of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Dis Markers* 2015;2015:648670
40. Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, Mlynarek A ve ark. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:31
41. Davies L, Ouellette M, Hunter M, Welch HG. The increasing incidence of small thyroid cancers: where are the cases coming from? *Laryngoscope* 2010;120:2446-51
42. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E ve ark. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411-7

43. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A ve ark. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1638-41
44. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB ve ark. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141:489-94; discussion 94-6
45. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS ve ark. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003;134:946-54; discussion 54-5
46. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:252-4
47. Suman P, Wang CH, Abadin SS, Moo-Young TA ve ark. Risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A National Cancer Data Base (NCDB) study. *Surgery* 2016;159:31-9
48. Miseikyte-Kaubriene E, Trakymas M, Ulys A. Cystic lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Medicina (Kaunas)* 2008;44:455-9
49. Fish SA, Langer JE, Mandel SJ. Sonographic imaging of thyroid nodules and cervical lymph nodes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:401-17, ix
50. Lyschik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S ve ark. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography--initial experience. *Radiology* 2007;243:258-67
51. Rosário PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, ve ark. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005;24:1385-9
52. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM ve ark. 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;26:1-133
53. Sohn YM, Kwak JY, Kim EK, Moon HJ ve ark. Diagnostic approach for evaluation of lymph node metastasis from thyroid cancer using ultrasound and fine-needle aspiration biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:38-43
54. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-65
55. Romero-Rojas A, Cuervo-Martínez J, Osorio-Arango K, Olaya N. Histological variants and prognostic factors of papillary thyroid carcinoma at the Colombian Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2012. *Biomedica* 2015;35:429-36
56. Segal K, Shpitzer T, Hazan A, Bachar G ve ark. Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: effect of treatment modalities on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:819-22

57. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ ve ark. 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 J Surg* 2002;26:879-85
58. Nixon IJ, Simo R, Newbold K, Rinaldo A ve ark. Management of Invasive Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1156-66
59. Özdoğan Ö. Tiroit karsinomlarının takibinde PET/BT. In: Polack B, editor. *Onkolojide PET/BT*. İzmir: O'tip kitabevi; 2016. p 67-98.
60. Omry-Orbach G. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: An Ongoing Process. *Rambam Maimonides Med J* 2016;7
61. Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, Morisi R ve ark. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2840-3
62. Dohán O, Baloch Z, Bánrévi Z, Livolsi V ve ark. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na(+)/I(-) symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2697-700
63. Grewal RK, Ho A, Schöder H. Novel Approaches to Thyroid Cancer Treatment and Response Assessment. *Semin Nucl Med* 2016;46:109-18
64. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA ve ark. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:1454-7
65. Kowalska A, Walczyk A, Kowalik A, Pałyga I ve ark. Increase in Papillary Thyroid Cancer Incidence Is Accompanied by Changes in the Frequency of the BRAF V600E Mutation: A Single-Institution Study. *Thyroid* 2016;26:543-51
66. Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 2007;28:742-62
67. Zerilli M, Zito G, Martorana A, Pitrone M ve ark. BRAF(V600E) mutation influences hypoxia-inducible factor-1alpha expression levels in papillary thyroid cancer. *Mod Pathol* 2010;23:1052-60
68. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D ve ark. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* 2013;309:1493-501
69. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016
70. Garcia-Rostan G, Zhao H, Camp RL, Pollan M ve ark. ras mutations are associated with aggressive tumor phenotypes and poor prognosis in thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3226-35
71. Arighi E, Borrello MG, Sartiola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:441-67

72. Collins BJ, Chiappetta G, Schneider AB, Santoro M ve ark. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3941-6
73. Giuffrida R, Adamo L, Iannolo G, Vicari L ve ark. Resistance of papillary thyroid cancer stem cells to chemotherapy. *Oncol Lett* 2016;12:687-91
74. Landa I, Ganly I, Chan TA, Mitsutake N ve ark. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E1562-6
75. Lee SE, Hwang TS, Choi YL, Han HS ve ark. Prognostic Significance of TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinomas in a BRAF(V600E) Mutation-Prevalent Population. *Thyroid* 2016;26:901-10
76. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR- γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:616-23
77. Fagin JA. Genetics of papillary thyroid cancer initiation: implications for therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2005;116:259-69; discussion 69-71
78. Viola D, Valerio L, Molinaro E, Agate L ve ark. Treatment of advanced thyroid cancer with targeted therapies: ten years of experience. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:R185-205
79. Chapuis Y. [1791: a decisive moment in endocrine surgery]. *Hist Sci Med* 2008;42:359-64
80. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:1055-61
81. Nixon I. The Surgical Approach to Differentiated Thyroid Cancer. *F1000Res* 2015;4
82. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M ve ark. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34:28-35
83. McHenry CR, Stulberg JJ. Prophylactic central compartment neck dissection for papillary thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2014;94:529-40
84. Hughes DT, Doherty GM. Central neck dissection for papillary thyroid cancer. *Cancer Control* 2011;18:83-8
85. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Risk group stratification and prognostic factors in papillary carcinoma of thyroid. *Ann Surg Oncol* 1996;3:534-8
86. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007;245:604-10

87. Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Toda M ve ark. Papillary thyroid carcinoma: modified radical neck dissection improves prognosis. Arch Surg 1998;133:276-80
88. Dubernard X, Dabakuyo S, Ouedraogo S, Amroun K ve ark. Prophylactic neck dissection for low-risk differentiated thyroid cancers: Risk-benefit analysis. Head Neck 2016;38:1091-6
89. Yang J, Gong Y, Yan S, Zhu J ve ark. Risk factors for level V lymph node metastases in solitary papillary thyroid carcinoma with clinically lateral lymph node metastases. Cancer Med 2016;5:2161-8
90. Moley JF, Lairmore TC, Doherty GM, Brunt LM ve ark. Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations. Surgery 1999;126:673-7; discussion 7-9
91. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A ve ark. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. Langenbecks Arch Surg 1998;383:167-9
92. Li YJ, Wang YZ, Yi ZB, Chen LL ve ark. Comparison of Completion Thyroidectomy and Primary Total Surgery for Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. Oncol Res Treat 2015;38:528-31
93. Palestini N, Borasi A, Cestino L, Freddi M ve ark. Is central neck dissection a safe procedure in the treatment of papillary thyroid cancer? Our experience. Langenbecks Arch Surg 2008;393:693-8
94. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, Livolsi VA ve ark. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:1214-6
95. Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Nakano K ve ark. Prognosis after reoperation for local recurrence of papillary thyroid carcinoma. Surg Today 2004;34:891-5
96. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. Laryngoscope 2009;119:1135-9
97. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA, Koch WM ve ark. Volume-based trends in thyroid surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:1191-8
98. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion (second of two parts). N Engl J Med 1979;301:307-14
99. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. (First of two parts). N Engl J Med 1979;301:239-49
100. Prior-Sánchez I, Barrera Martín A, Moreno Ortega E, Vallejo Casas JA ve ark. Is a second recombinant human thyrotropin stimulation test useful? the value of postsurgical undetectable stimulated thyroglobulin level at the time of remnant ablation on clinical outcome. Clin Endocrinol (Oxf) 2016

101. Trevizam PG, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M ve ark. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic (131)I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res* 2016;1-7
102. Matthews TJ, Chua E, Gargya A, Clark J ve ark. Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *J Laryngol Otol* 2016;130 Suppl 4:S50-3
103. Duren M, Siperstein AE, Shen W, Duh QY ve ark. Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 1999;126:13-9
104. Liu Y. The role of 18F-FDG PET/CT in the follow-up of well-differentiated thyroid cancer with negative thyroglobulin but positive and/or elevated antithyroglobulin antibody. *Nucl Med Commun* 2016;37:577-82
105. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1283-91
106. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y ve ark. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:215-21
107. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1895-902
108. Van Nostrand D, Moreau S, Bandaru VV, Atkins F ve ark. (124)I positron emission tomography versus (131)I planar imaging in the identification of residual thyroid tissue and/or metastasis in patients who have well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:879-83
109. Pettinato C, Spezi E, Nanni C, Grassetto G ve ark. Pretherapeutic dosimetry in patients affected by metastatic thyroid cancer using 124I PET/CT sequential scans for 131I treatment planning. *Clin Nucl Med* 2014;39:e367-74
110. Al-Nahhas A, Khan S, Gogbashian A, Banti E ve ark. Review. 18F-FDG PET in the diagnosis and follow-up of thyroid malignancy. *In Vivo* 2008;22:109-14
111. Moon SH, Oh YL, Choi JY, Baek CH ve ark. Comparison of 18F-fluorodeoxyglucose uptake with the expressions of glucose transporter type 1 and Na⁺/I⁻ symporter in patients with untreated papillary thyroid carcinoma. *Endocr Res* 2013;38:77-84
112. Schlüter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M ve ark. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med* 2001;42:71-6

113. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B ve ark. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1464-9
114. Grünwald F, Källicke T, Feine U, Lietzenmayer R ve ark. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1547-52
115. Stangierski A, Kaznowski J, Wolinski K, Jodlowska E ve ark. The usefulness of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the detection of recurrence in patients with differentiated thyroid cancer with elevated thyroglobulin and negative radioiodine whole-body scan. *Nucl Med Commun* 2016;37:935-8
116. Elboga U, Karaoglan H, Sahin E, Kalender E ve ark. F-18 FDG PET/CT imaging in the diagnostic work-up of thyroid cancer patients with high serum thyroglobulin, negative I-131 whole body scan and suppressed thyrotropin: 8-year experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:396-401
117. Kunawudhi A, Pak-art R, Keelawat S, Tepmongkol S. Detection of subcentimeter metastatic cervical lymph node by 18F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated thyroid carcinoma and high serum thyroglobulin but negative 131I whole-body scan. *Clin Nucl Med* 2012;37:561-7
118. van Dijk D, Plukker JT, Phan HT, Muller Kobold AC ve ark. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the early diagnostic workup of differentiated thyroid cancer patients with a negative post-therapeutic iodine scan and detectable thyroglobulin. *Thyroid* 2013;23:1003-9
119. Kingpetch K, Pipatrattana R, Tepmongkol S, Sirisalipoch S ve ark. Utility of 8F-FDG PET/CT in well differentiated thyroid carcinoma with high serum antithyroglobulin antibody. *J Med Assoc Thai* 2011;94:1238-44
120. Bogsrud TV, Hay ID, Karantanis D, Nathan MA ve ark. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with differentiated thyroid carcinoma and circulating antithyroglobulin autoantibodies. *Nucl Med Commun* 2011;32:245-51
121. Ozkan E, Aras G, Kucuk NO. Correlation of 18F-FDG PET/CT findings with histopathological results in differentiated thyroid cancer patients who have increased thyroglobulin or antithyroglobulin antibody levels and negative 131I whole-body scan results. *Clin Nucl Med* 2013;38:326-31
122. Isoda T, BaBa S, Maruoka Y, Kitamura Y ve ark. Impact of patient age on the iodine/FDG "flip-flop" phenomenon in lung metastasis from thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2016;30:518-24
123. Ahn BC. Personalized Medicine Based on Theranostic Radioiodine Molecular Imaging for Differentiated Thyroid Cancer. *Biomed Res Int* 2016;2016:1680464
124. Şencan Eren M, Özdoğan Ö, Gedik A, Ceylan M ve ark. The incidence of 18F-FDG PET/CT thyroid incidentalomas and the prevalence of malignancy: a prospective study. *Turk J Med Sci* 2016;46:840-7

125. Ocak M, Demirci E, Kabasakal L, Aygun A ve ark. Evaluation and comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2013;34:1084-9
126. Vrachimis A, Stegger L, Wenning C, Noto B ve ark. [(68)Ga]DOTATATE PET/MRI and [(18)F]FDG PET/CT are complementary and superior to diffusion-weighted MR imaging for radioactive-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:1765-72
127. Basu S, Joshi A. 68Ga DOTATATE PET/CT in Differentiated Thyroid Carcinoma With Fibular Metastasis and Mixed Response to Sorafenib. Clin Nucl Med 2016;41:772-3
128. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1381-91
129. Ahn BC. Sodium iodide symporter for nuclear molecular imaging and gene therapy: from bedside to bench and back. Theranostics 2012;2:392-402
130. McDougall IR, Weigel RJ. Recombinant human thyrotropin in the management of thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2001;13:39-43
131. Cheng L, Liu M, Ruan M, Chen L. Challenges and strategies on radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. Hell J Nucl Med 2016;19:23-32
132. Wolfson RM, Rachinsky I, Morrison D, Driedger A ve ark. Recombinant Human Thyroid Stimulating Hormone versus Thyroid Hormone Withdrawal for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Nodal Metastatic Disease. J Oncol 2016;2016:6496750
133. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S ve ark. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. Thyroid 2012;22:1007-15
134. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS ve ark. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1996;77:2574-80
135. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991;32:252-4
136. Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M ve ark. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. PLoS One 2008;3:e1885
137. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R ve ark. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. J Nucl Med 2006;47:1587-91
138. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M ve ark. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or

- undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1019-23
139. Song X, Meng Z, Jia Q, Zhang L ve ark. Different Radioiodine Dose for Remnant Thyroid Ablation in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2015;40:774-9
 140. Nixon IJ, Shaha AR. Management of regional nodes in thyroid cancer. *Oral Oncol* 2013;49:671-5
 141. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM ve ark. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1529-36
 142. Fatourechi V, Hay ID. Treating the patient with differentiated thyroid cancer with thyroglobulin-positive iodine-131 diagnostic scan-negative metastases: including comments on the role of serum thyroglobulin monitoring in tumor surveillance. *Semin Nucl Med* 2000;30:107-14
 143. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R ve ark. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-91
 144. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:265-71
 145. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A ve ark. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:504-15
 146. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH ve ark. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1819-25
 147. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I ve ark. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-7
 148. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R ve ark. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:319-28
 149. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B ve ark. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30
 150. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH ve ark. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21:1028-35
 151. Sherman EJ, Su YB, Lyall A, Schöder H ve ark. Evaluation of romidepsin for clinical activity and radioactive iodine reuptake in radioactive iodine-refractory thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013;23:593-9

152. Cohen EE, Tortorici M, Kim S, Ingrosso A ve ark. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:1261-70
153. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ ve ark. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368:623-32
154. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, Wirth LJ ve ark. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1272-82
155. Ito Y, Suzuki S, Ito K, Imai T ve ark. Tyrosine-kinase inhibitors to treat radioiodine-refracted, metastatic, or recurred and progressive differentiated thyroid carcinoma [Review]. *Endocr J* 2016;63:597-602
156. Hu N, Li ZM, Liu JF, Zhang ZZ ve ark. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget* 2016
157. Vera L, Gay S, Campomenosi C, Paolino S ve ark. Ten-year estimated risk of bone fracture in women with differentiated thyroid cancer under TSH-suppressive levothyroxine therapy. *Endokrynol Pol* 2016;67:350-8
158. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008;144:1070-7; discussion 7-8
159. Kuhn E, Teller L, Piana S, Rosai J ve ark. Different clonal origin of bilateral papillary thyroid carcinoma, with a review of the literature. *Endocr Pathol* 2012;23:101-7
160. Lukas J, Hitnausova B, Jiskra J, Syrucek M. Tumor aggressiveness risk factors in the differentiated thyroid carcinoma. *Bratisl Lek Listy* 2016;117:91-3
161. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR ve ark. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-7; discussion 7-8
162. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R ve ark. 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;20:1341-9
163. Choudhary C, Wartofsky L, Tefera E, Burman KD. Evaluation of Thyroid Bed Nodules on Ultrasonography after Total Thyroidectomy: Risk for Loco-Regional Recurrence of Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2015;4:106-14
164. Wang LY, Roman BR, Migliacci JC, Palmer FL ve ark. Cost-effectiveness analysis of papillary thyroid cancer surveillance. *Cancer* 2015;121:4132-40

165. Khammash NF, Halkar RK, Abdel-Dayem HM. The use of technetium-99m pertechnetate in postoperative thyroid carcinoma. A comparative study with iodine-131. Clin Nucl Med 1988;13:17-22
166. Aydin F, Sipahi M, Budak ES, Oner AO ve ark. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy, post-thyroidectomy, and serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody levels in the patients with differentiated thyroid cancer. Ann Nucl Med 2016;30:60-7
167. Ozdemir D, Cuhaci FN, Ozdemir E, Aydin C ve ark. The role of postoperative Tc-99m pertechnetate scintigraphy in estimation of remnant mass and prediction of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2016;37:640-5
168. Chantadisai M, Kingpetch K. Usefulness of (99m)Tc-pertechnetate whole body scan with neck and chest SPECT/CT for detection of post-surgical thyroid remnant and metastasis in differentiated thyroid cancer patients. Ann Nucl Med 2014;28:674-82
169. Ota N, Kato K, Iwano S, Ito S ve ark. Comparison of ¹⁸F-fluoride PET/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study. Br J Radiol 2014;87:20130444
170. Ito S, Kato K, Ikeda M, Iwano S ve ark. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. J Nucl Med 2007;48:889-95
171. Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, Luo QY. Comparison of the diagnostic and prognostic values of 99mTc-MDP-planar bone scintigraphy, 131I-SPECT/CT and 18F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2012;33:1232-42
172. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ ve ark. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. Eur J Endocrinol 2015;173:399-408
173. Lorenzen J, Beese M, Mester J, Brumma K ve ark. [Chest X ray: routine indication in the follow-up of differentiated thyroid cancer?]. Nuklearmedizin 1998;37:208-12
174. Somboonporn C, Simthamnimitt P, Puttharak W, Tumsatan P ve ark. Role of chest radiography in the diagnosis and follow-up of pulmonary metastasis in differentiated thyroid cancer. J Med Assoc Thai 2010;93 Suppl 3:S52-60
175. Agrawal K, Bhattacharya A, Mittal BR. Role of single photon emission computed tomography/computed tomography in diagnostic iodine-131 scintigraphy before initial radioiodine ablation in differentiated thyroid cancer. Indian J Nucl Med 2015;30:221-6
176. Kuo SF, Chen ST, Kao PF, Chang YC ve ark. Papillary thyroid cancer with chest metastases only detected using radioactive iodine. Chang Gung Med J 2004;27:663-72

177. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ ve ark. Posttherapeutic (131)I SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009;36:886-93

