



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

Mart 2021 Cilt: 7 Sayı: 1 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Gamze Çapa Kaya

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayıt Bilgi

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hakan Demir

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Gamze Çapa Kaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zehra Özcan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gülün Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Aysel Balta
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşah Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Meltem Acar
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Mert Can Köse

Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital Marketing
Specialist
Seher Altundemir

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Mart 2021/March 2021

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING, EuroPub ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, ROOT INDEXING, EuroPub and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/her article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmez.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgu, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı ve konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonel gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dil bilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntoluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarda ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır;

Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükmeye ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginç Olgu

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirilme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeli kaynak sayısı 10'i geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirilme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeli kaynak sayısı 20'i geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/Resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi istesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougall JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarı Ton) 600 dpi, Yarı Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya başlasın, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Instructions to Authors

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (.). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr/web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- * There must be a short title for each article containing 3-4 words
- * There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- * There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- * The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceutics, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım;

Tiroid kanserlerini yöneten multidisipliner ekibin parçası olan uzmanlık dallarının konuya bakışı önemli oranda yetiştikleri merkezlerin deneyimleri ve kendi uzmanlık dallarının literatürü ile şekillenir. Aynı hastalığa farklı uzmanlık dallarının farklı açılardan bakması zaman zaman kaotik bir görünüm yaratsa da bunu bir dereceye kadar denge unsuru ve zenginlik olarak kabul etmek gerekir.

İnternetin sağladığı kolaylık her bilgiye derhal ulaşabilmeyi olanaklı kılsa da çığ gibi büyüyen bilgi çöplüğünden işimize yarayanları ayıklamak da bir o kadar zorlaşmıştır. Uluslararası bilimsel kuruluşların ve derneklerin ortaya çıkan bu kargaşayı kanıta dayalı rehberler geliştirerek dengelemeye çalışması doğru bir reflekstir. Ülkelerin kendi farklılıklarını dikkate alan özel rehberler geliştirmeye çalışmasını da bir ihtiyaç olarak kabul etmek gerekir. Ancak çeviriden öteye geçebilen ve ekibin parçası olan tüm uzmanlık dallarının onayladığı orijinal rehberler geliştirebilmenin ciddi zorlukları vardır. Bu nedenle rehber geliştirme çabalarının rehber yarışlarına dönüştürülmemesi gerekir. Bunun yerine ilgili uzmanlık dallarının dengeli katılımı ile ve öncelikle uluslararası rehberler geliştirilmesine daha çok çaba harcanması en etkin yöntem olabilir.

Tiroid kanserlerindeki uzun sürvi avantajı randomize prospektif çalışma yapabilmeyi son derece güçleştirmektedir. Bu nedenle tiroid kanserlerinin yönetiminde hala birçok öneri retrospektif çalışmalara veya uzman görüşüne dayalıdır. Üstelik önerilerin bir kısmının olanakları daha kısıtlı olan merkezlerde uygulanması da mümkün olmayabilir. Daha da sorunlu olan bir başka alan ise rehberleri domine eden bilim insanlarının endüstri ile ilişkiler içinde olmasıdır.

Rehberlerin günlük pratiğimizde dikkate alınması genel olarak kabul görse de tiroid kanseri ile ilgili yeterli deneyime sahip tüm merkezlerin tanı, tedavi ve izlem stratejilerinde kendilerine özgü bir bakış açısı geliştirmesini saygıyla karşılamak gereklidir. Zamanla güncellenen rehberlere ilham kaynağı olanlar şüphesiz onları doğrudan izleyenler değil, onları sorgulayanlardır. Rehberlerin doğrudan takip edilmesi optimal bir sonucu garantilemeyeceği gibi tedavi ekibinin sorumluluklarını da ortadan kaldırmayacaktır.

İşte tüm bu güçlükler içerisinde diferansiyel tiroid kanserleri ile ilgili sizler için hazırladığımız bu sayıda rehberleri dikkate alarak, konulara onları doğrudan taklit etmeden daha geniş bir bakış açısı ile yaklaşmaya çalıştık. Rehberlerde kısa paragraflara sıkışan önemli konuları alanlarında deneyimli yazarlarımız ayrı başlıklar altında değerlendirdi. Zevkle okuyacağınızı ümit ettiğim bu sayıda görev alan tüm meslektaşlarıma ve bizleri omuzlarında yükselterek daha ileriye görmemize katkı sunan, yetişmemizde emeği olan tüm büyüklerimize şükranlarımı sunuyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Seyfettin Ilgan

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Editörden/Editorial

Nuclear Medicine Seminars

Değerli Meslektaşlarım,

Thomas Kuhn, 1962 yılında yayınladığı bilim felsefesinde çığır açan ve tüm zamanların en çok atıfta bulunulan bilimsel kitabı olarak nitelenen "Bilimsel Devrimlerin Yapısı" adlı kitabında, o zamana dek geçerli olan, bilimsel etkinliğin birikimle ilerlediği fikrine karşı çıkarak "paradigma kayması" kavramını ortaya koydu. Kuhn'a göre bilimsel kabuller, mevcut teoriler bir fenomeni açıklayamadığında ve birisi yeni bir teori önerdiğinde değişime uğrayan geçici paradigmalardır. En bilinen örnekleri arasında Rölativite ve Evrim teorilerinin sayılabileceği bu "paradigma kaymaları" kavramı, ortaya atıldığı tarihten bu yana fizikten nörobilime, ekolojiden matematiğe kadar pek çok bilim dalındaki metodolojik değişimleri açıklamak için kullanılageldi.

Tiroid kanserlerinin tedavi ve takibiyle uğraşan biz Nükleer tıp hekimleri de, son yıllarda bu alanda farklı uzmanlık dallarını da ilgilendiren paradigma kaymalarına tanık olduk. Radyoaktif iyot tedavisi (RİT), ilk uygulamanın yapıldığı 1942 yılından beri diferansiye tiroid kanserlerinin tamamlayıcı tedavisinde vazgeçilmez bir yöntem olarak kabul görse de, son yıllarda özellikle düşük risk grubundaki tiroid kanseri olgularındaki artış ve retrospektif gözlemsel çalışmalarda düşük ve orta risk gruplarındaki hastalarda adjuvan RİT'nin ek faydasının gösterilemeyişi nedeniyle, endikasyon ve doz açısından sorgulanmaya başladı. Amerikan Tiroid Birliği'nin (ATA), tiroid kanserlerinde tanı ve tedavi stratejilerini standardize etmek amacıyla 1996 yılından beri çıkardığı kılavuzların sonuncusu 2015'te yayınlandığında, risk sınıflandırmasındaki kriterler ve özellikle yüksek risk grubu dışındaki hastalara tedavi yaklaşımı açısından tartışma ve itirazları da beraberinde getirdi. Düşük riskli diferansiye tiroid kanserlerinde RİT'nin gerekliliğinin sorgulandığı geniş kapsamlı prospektif çalışmaların önümüzdeki dekat boyunca sürecekte oluşu da göz önüne alındığında, bu alanda yeni paradigmlar oluşana kadar, kılavuzların yanı sıra konuyla ilgili uzmanların ve merkezlerin kendi deneyimlerinin de önemini koruyacağı görülmekte.

Bu alandaki sisleri biraz olsun dağıtması ve bilgilerimizi güncellemesi umuduyla Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin bu sayısını, Nükleer Tiroidoloji konusunda deneyimli hocamız Prof. Dr. Seyfettin İlhan'ın konuk editörlüğünde iyi diferansiye tiroid kanserlerine ayırdık. Dr. Seyfettin İlhan, iyi diferansiye tiroid kanserlerinin tedavisinde risk sınıflarına göre I-131 kullanımını tartıştığı geniş kapsamlı yazısında, bu konudaki dilemmaları güncel kılavuzlara koşut olarak özetleyerek, kendi deneyimlerinin perspektifinden uygulamalarımıza katkı sağlayacak değerli öneriler verdi. Ayrıca, her biri konusunda uzman hocalarımız tarafından; tiroid kanseri izleminde tiroglobulin ve antitiroglobulin ölçümünün yeri, tiroid kanserlerinde tiroid hormon kullanımı, rekombinant TSH kullanımı, tiroid kanseri takibinde radyoaktif iyot taramanın ve I-131 tarama dışı görüntüleme tekniklerinin yeri, I-131 tedavisinde erken ve geç dönem yan etkiler ve pediatrik yaş grubunda diferansiye tiroid kanserleri gibi konular doyurucu bir şekilde işlendi.

Pandemi koşullarında yaşanan bütün zorluklara rağmen değerli deneyim ve bilgilerini bizlerle paylaşan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyorum.

Sayımızı beğeneceğinizi umuyor, saygılarımı sunuyorum.

Prof. Dr. Tamer Özülker

Editör

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Tedavisinde Risk Sınıflarına Göre I-131 Kullanımı Nasıl Değişiyor?

How Use of Radioiodine Is Changing According to Risk Groups in Well Differentiated Thyroid Cancer?

© Seyfettin Ilgan

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

İyi diferansiye tiroid kanserlerinde I-131 kullanımı da dahil olmak üzere hasta yönetimi ile ilgili pek çok öneri hala retrospektif çalışmalara veya uzman görüşlerine dayalı ve tartışmalıdır. Ultrasonografinin yaygınlaşması ile 1990'lı yıllardan itibaren tiroid kanserlerinde demografi değişmeye başlamış ve olguların büyük çoğunluğunu intratiroidal ve düşük risk grubunda papiller karsinomlar oluşturmaya başlamıştır. Yoğun ve standart tedavi yaklaşımları ve tarama programlarının mortalite oranlarını değiştirmedikçe anlaşılmış tiroid kanserlerinin aşırı tedavi edildiği tartışmalarını da birlikte getirmiştir. Değişen demografik özelliklere göre geliştirilen bireyselleştirilmiş yaklaşımlar daha az cerrahi ve gevşetilmiş izlem programları gibi daha az I-131 kullanımı önerilerini de birlikte getirmektedir. I-131 kullanımının bu anlayışla yeniden yorumlanma ihtiyacı radyoaktif iyotun etkinliğinin azalmasından değil, başlangıç cerrahileri küratif olan hasta sayısının artışıyla kaynaklanmaktadır. Bu gelişmeler bilinen metastatik hastalıkta I-131 kullanımına bir farklılık getirmezken ablatif ve adjuvan I-131 kullanımının yeniden yorumlanmasını gerektirecektir. Bu derlemede tiroid kanserlerinde I-131 kullanımı ile ilgili tartışmalı noktaların kılavuzlar eşliğinde ancak daha geniş bir çerçevede tartışılması ve günlük pratiğimize katkı sağlayabilecek öneriler oluşturulması hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, I-131 tedavisi, ablasyon, adjuvan tedavi

Abstract

Many aspects of patient management in thyroid cancers including I-131 use are based on retrospective data or expert opinions and still debatable. With the increasing use of ultrasonography, demographics of thyroid cancers started to change starting from 1990s. Most of the newly diagnosed thyroid cancers are consisting of small intrathyroidal low risk tumors. The standard and intensive treatments and screening programs which failed to show any survival benefits has started arguments of over-treatment in thyroid cancers. Individualized treatment strategies based on changing demographic of thyroid cancer resulted in recommendation of less surgery, loosened follow-up protocols and less I-131 use as well. However, the need of re-interpretation of I-131 use is not a result of decreased effectiveness of radioiodine but rather increased numbers of surgically cured patients which would not benefit from I-131 therapy. Although new approaches will not change the use of I-131 in metastatic diseases, ablative and adjuvant use of I-131 needs to be re-considered within this perspective. These review aims to discuss changing role of I-131 in light of guidelines but a wider perspective to bring proposals which could facilitate our daily practice.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma, I-131 treatment, ablation, adjuvant treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Seyfettin Ilgan, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Ankara, Türkiye

E-posta: ilgan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4939-8721

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş ve Amaç

İyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK) hem kadın, hem de erkeklerde en hızlı artan kanser tipidir. Bu artıştaki en büyük etmen ultrasonografinin (US) ve US eşliğinde ince iğne biyopsilerinin (İİAB) yaygınlaşması olarak kabul edilmektedir. Yüksek insidansına karşın intratiroidal tümörlerde ve servikal nodal metastazlı olgularda 5 yıllık sağkalım %100'e yakındır. Sağkalımın iyi olması bu hastaların yönetiminde büyük avantaj sağlamakla birlikte prospektif randomize çalışma yapmayı da aynı oranda güçleştirmektedir. DTK'de tedavide yapılacak değişikliklerin zaten iyi olan sağkalım üzerinde fark yaratıp yaratmadığını belirlemek için yapılacak prospektif randomize çalışmalar binlerce hastanın çok uzun yıllar izlemine gerektirir. DTK'de güçlü kanıt sunan randomize prospektif çalışma sayısı çok sınırlı olduğundan hasta yönetimi ile ilgili birçok öneri hala başlıca retrospektif çalışmalara ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Literatürde tartışmalı olan konularda birbirine neredeyse taban tabana zıt sayılabilecek görüşleri destekleyen çalışmalar bulmak olasıdır. Bu nedenle DTK'de radyoaktif iyot (I-131 veya RAI) kullanımı da dahil olmak üzere önemli pek çok konu tartışılmaya devam etmektedir.

DTK'de cerrahi dışındaki en önemli tedavi seçeneği olduğundan RAI kullanımı tartışmaların odak noktasında yer almaktadır. Daha en başından bu derlemenin amacının okuyuculara güncel rehberleri aktarmak veya ulusal bir rehber olarak kullanılabilecek bir doküman oluşturmak olmadığını belirtmek isterim. Bu incelemenin amacı daha çok kanıtlar ve deneyimlerimiz çerçevesinde olabilen en geniş bakış açısıyla DTK'de RAI kullanımını güncel rehberlerin satır aralarını da okumaya çalışarak gözden geçirmek ve temel ilkeler üzerinde yoğunlaşmaktır. Bunu yaparken klinik pratiğimize etkisi süren mitleri tartışmaya açmaya, az konuşulan konulara ışık tutmaya, rehberlerde yer almayan ancak pratiğimizde sık karşımıza çıkan sorunlu alanlara değinmeye ve konuya ilgi duyanlar için hızlı eskimeyecek, rehberleri taklit etmeyen orijinal bir başvuru kaynağı oluşturmaya çaba göstereceğiz.

Tiroid Kanserinde I-131 Kullanımı Değişiyor Mu?

Tiroid kanserinde I-131 ilk kez 1942 yılında Samuel Seidlin tarafından tiroidektomi yapılmasına karşın hipertiroidi semptomları süren metastatik tiroid karsinomlu bir hastada kullanılmıştır. Tekrarlanan tedaviler sonrası hipertiroidi semptomları düzelen ve tümöral kitleleri önemli ölçüde kaybolan hastanın

tedavi sonrası taramasında metastatik odakları da görüntülenebilmiştir (1). Ardından Amerika ve Avrupa'da başlatılan çalışmalarda önce iyot tutulumun tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısı ile arttığı keşfedilmiş ve sonra 60'lı yıllarda I-131 kullanımının metastatik tiroid kanserlerinde sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (2). 1980'li yıllardan başlayarak gerçekleştirilen öncü çalışmaların sonuçları ileri evre DTK'de RAI kullanımının genel ve rekürrensiz sağkalımı belirgin biçimde iyileştirdiğini kanıtlamıştır (3,4,5,6,7,8). I-131'in ticari olarak ulaşılabilirliğin artması ve bu erken çalışmaların sonuçları 1990'lı yıllardan itibaren bir dönem başlangıç cerrahisi sonrası hemen tüm hastalara RAI önerilmesi gibi bir refleks doğurmuştur. Gerçekten de meslekte 90'lı yılları hatırlayacak kadar eski olanlar bir zamanlar multidisipliner konseylerde temel tartışmanın kimin RAI alıp almayacağından çok, kime hangi dozda RAI verilmesi gerektiği üzerine olduğunu hatırlayacaktır.

Bir dönem DTK hastalarında daha sık RAI kullanılmasını rasyonalize edebilecek önemli nedenler arasında (a) eskiden geriye rezidüel doku bırakan subtotal ve totale yakın cerrahilerin morbiditeyi azaltmak için total tiroidektomiye daha çok tercih edilmesi (b) profilaktik ve terapötik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND) gerçekleştirebilen yüksek volümlü endokrin cerrah sayısının sınırlı olması (c) erken evre tiroid kanserlerinin oransal olarak daha düşük olması (d) DTK izleminde standart görüntüleme yöntemi olarak görülen I-131 tüm vücut taramayı etkin kılabilmek için rezidüel doku ablasyonunun yapılması zorunluluğu (e) ek tedavi kararında etkili olan tiroglobulin (Tg) ölçümlerinin yeterince duyarlı biçimde yapılamaması sayılabilir.

DTK'de demografi 1990'lı yıllardan başlayarak önemli ölçüde değişmeye başlamıştır. Yeni tanı alan hastalar içerisinde artış başlıca papiller karsinomlar lehine gelişmiş; folliküler, az diferansiye, anaplastik ve medüller karsinomların insidansında ise belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Eskiden klinik pratiğimizde sık karşılaştığımız palpabl nodal hastalığı olan büyük tümörlü olguların yerini önemli ölçüde insidental olarak saptanmış, düşük risk grubunda intratiroidal karsinomlar almıştır. DTK içerisinde düşük risk grubu hastaların oranındaki bu büyük artış beraberinde bu tümörlerin fazla ve gereksiz tedavi edildiği tartışmalarını da getirmiştir.

Düşük ve orta risk grubunda RAI etkinliğini araştırmak üzere tekrar edilen çalışmalarda I-131 kullanımının bu gruplarda uzun dönem sonuçları değiştirdiği gösterilememiştir (7,9,10). Erken dönem çalışmalar bu bilgiyle yeniden değerlendirildiğinde öncü çalışmalarda

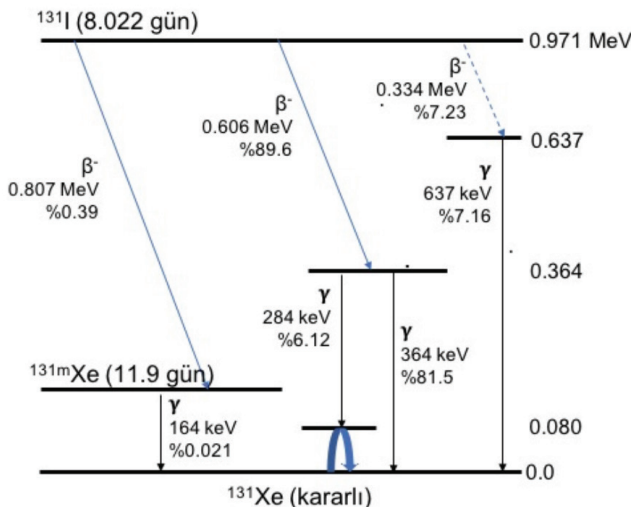
hastaların risk gruplarına ayrılmamış olduğu ve bu nedenle RAİ lehine sonuçların çalışmalarda yüksek risk grubu hastalardan kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

Bu gelişmelerin bir zamanlar yaptığımız standart ve yoğun tedavi yaklaşımının sorgulanması ve bunun yerine burada daha ayrıntılı biçimde inceleyeceğimiz risk gruplarına göre modifiye edilmiş tedavi yaklaşımı sürecini başlattığımızı söyleyebiliriz. Yani, RAİ kullanımında yaşanan ve burada tartışacağımız değişiklikler DTK'de yeni ve daha etkin tedavi yöntemleri bulunmasından değil, erken tanı nedeniyle cerrahi kür sağlanabilen hasta sayısının artışıyla kaynaklanmaktadır. Bugün daha çok yoğunlaşmamız gereken konu yeni kanıtlar eşliğinde ülke gerçeklerine uygun, maliyet etkinliği yüksek ve kişiselleştirilmiş tedavi ve izlem stratejileri geliştirmektir.

I-131: Bilinen En Eski Teranostik Ajan

RAİ denildiğinde genellikle diğer izotoplar değil NaI formundaki I-131 anlaşılır. I-131 nükleer reaktör ürünüdür. Uranyumun fizyonu sırasında yan ürün olarak veya tellurium dioksitin nötron ışınlaması ile elde edilir. Fizik yarı ömrü 8,02 gündür. Kararlı Xe-131'e bozunması sırasında önce maksimum enerjisi 606 keV (ortalama 191 keV) olan farklı enerjilerde β -ışınımı, ardından 364 keV (%81,5) ve 637 keV (%7,2) enerjide γ -ışınımı yapar (Şekil 1).

RAİ tedavisinde uygulanan radyasyon dozunun büyük bir kısmı dokuda maksimum 2 mm (ortalama 0,4 mm) kadar yol alabilen β -ışınlarından kaynaklanır. Belli bir miktardaki I-131'den kaynaklanan absorbe edilen doz, dokunun çapı 10 mm'ye ulaşana kadar artar



Şekil 1. I-131 bozunum şeması

sonrasında ise değişmez. Büyük tümör depozitlerinde β -ışınları nerdeyse tümör dışına hiç ulaşmadıklarından çevre dokularda radyasyon hasarı oluşturmazlar. Tedavi sırasında alınan radyasyon dozunun yaklaşık %10'u ise γ -ışınımından kaynaklanır. Tedavi sonrası hastalara uygulanan kısıtlamaların temel nedeni olan bu enerjetik γ -ışınları, diğer yandan ideal enerjide olmasa da, I-131'in görüntüleme ajanı olarak da kullanılabilmesine ve bu sayede biyodağılım ve dozimetri çalışmaları yapılabilmesine olanak sağlar. Emilimi ve biyodağılımının radyoaktif olmayan iyot ile özdeş olmasının sağladığı büyük avantaj I-131'i ilk ve hala en özgün teranostik ajan yapmaktadır. I-131'in tedavi ajanı olarak etkilerini, biyodağılımını, tedavi hazırlığını ve yan etkilerini kavramak için iyot metabolizması ile ilgili önemli noktalara değinmek uygun olacaktır.

İyot tiroid hormonlarının sentezi ve yaşamsal fonksiyonlarımız için çok önemli bir eser elementtir. İyot iki farklı formda bulunur; (i) elemental diatomik iyodin (iodine, I_2) ve (ii) iyonik monoatomik iyodid (I^- , iodide). İyodid doğada bulunan tek iyot formudur ve büyük çoğunluğu okyanuslarda (50 $\mu\text{g/L}$) bulunur. Okyanuslardaki iyodidin okside olmasıyla oluşan I_2 buharlaşarak atmosfere karışır ve sonra yağmurlarla toprağa dönerek siklusunu tamamlar.

Bir bireyin yaşam süresi boyunca ortalama iyot ihtiyacı sadece 5 g kadardır. Sağlıklı bir erişkinin vücudunda büyük bir kısmı (%70-80) tiroid bezinde olmak üzere 15-20 mg kadar iyot bulunur. Diyet ile sağlıklı bir yetişkinin alması gereken günlük iyot ihtiyacı ise 150-200 μg kadardır (11).

Spesifik aktivitesine bağlı olmakla birlikte kabaca 100 mCi I-131 kapsülü içerisinde 20 μg kadar I^- bulunur. Sentezlenen T4 ve T3'ün ağırlığının ise sırası ile %65 ve %59'u I_2 'den kaynaklanır. Kabaca bir günlük T4 replasman dozu içerisinde bile RAİ tedavisi sırasında verilen iyotun 3-4 katı kadar fiziksel iyot bulunur (12). Ratlarda yapılan çalışmalarda 0,5 mg, 0,03 mg ve eser miktarda iyot verildiğinde tiroid bezinde tutulan iyot oranları sırası ile %2, %7 ve %65 olarak bulunmuştur (13). Bu farklılık iyot havuzunu etkilemeyecek kadar küçük miktarlarda alınan iyotun emiliminin daha yüksek olmasına bağlıdır. RAİ uygulamalarında da verilen küçük fiziksel miktardaki I-131, iyot havuzunu ve emilimi etkilemez.

İyodin (I_2), midede hızla iyonik formu olan iyodide dönerek mide ve duodenumdan absorbe olur. Emilimi tama yakın olup fekal ekskresyonu ihmal edilebilecek kadar düşüktür. Emilimi birkaç saat içinde tamamlanırken dakikalar içerisinde tiroid bezinde tutulmaya başlar. Sirkülasyondaki iyotun klerensi günlük iyot alımı ile

değişkenlik gösterir. Yeterince iyot alanlarda absorbe edilen iyotun %10'u ve daha azı tiroid tarafından tutulurken kronik iyot eksikliği olanlarda bu oran %80'i aşabilir. Normal koşullarda plazmadaki iyotun yarı ömrü 10 saat kadardır fakat iyot eksikliğinde bu süre kısılır. İyot eksikliği olmayan durumlarda ise alınan iyotun %90'ından fazlası idrarla atılır (13). Terle atılımı çok daha az olmakla birlikte terde de plazma konsantrasyonunun %35'i kadar iyot bulunabilir (14).

Plazmadaki iyodid, tiroisitlerin bazolateral membranında bulunan sodyum iyodid taşıyıcı (simporter) (NIS) tarafından plazmaya kıyasla 20-50 kat fazla konsantrasyon gradiyentine karşı hücre içine taşınır (15). Daha sonra iyodid, apikal membrandaki kolloide pendrin veya başka bilinmeyen kanallar yardımı ile geçer. Kolloid içindeki iyodid tiroid peroksidaz tarafından okside edilerek Tg'ye bağlanır. İyodidin hücre içine aktif transportu hücredeki NIS ekspresyonu ile orantılıdır.

NIS tiroid bezi dışında gastrik mukozada, tükrük bezlerinde, lakrimal bezlerde, nazal mukozada, timusta, laktasyondaki memede ve plasentada bulunur (16,17). Ancak RAİ'nin hücre içinde retansiyonunu belirleyen ve bu nedenle absorbe edilen radyasyon dozunun belirgin farklı olmasını sağlayan mekanizma Tg'ye bağlanmasıdır. NIS ekspresyonu olan diğer dokularda bu depo mekanizması bulunmaz.

İyotun radyoaktif izotopları da (I-123, I-131 vb.) aynı mekanizmayı kullanarak hücre içine geçerler. Ancak, NIS transportu tiroid malignitelerinde normal tiroid dokusuna kıyasla daha düşük seviyede bulunur. Bu nedenle iyot tutma yeteneği tümöre göre çok daha fazla olan remnant doku varlığı RAİ tedavi etkinliğini önemli ölçüde azaltabilir.

Özetle tümör tarafından RAİ tutulumunu belirleyen temel değişkenler remnant doku varlığı ve miktarı, tümördeki NIS ekspresyonu düzeyi, yeterli TSH uyarısı ve vücuttaki iyot depolarının durumudur.

Diferansiyasyon ve RAİ Uptake'i Arasındaki İlişki

DTK'ler normal tiroid dokusu gibi iyotu konsantre eder, TSH reseptörü içerir ve Tg sentezlerler. RAİ metabolizması normal tiroid dokusu ile karşılaştırıldığında papiller ve folliküler kanserlerde önemli farklılıklar gösterir: (a) NIS aracılı iyot tutulumu tümörlerde her zaman daha azdır ve tümörlerin yaklaşık üçte birinde görülmez; (b) iyot organifikasyonu tümörlerde belirgin azalmıştır; (c) tümörde iyotun efektif yarı ömrü her zaman daha kısadır ve (d) klinik olarak belirgin bir RAİ tutulumu izlenmesi

bile TSH uyarısına yanıt genellikle vardır. Sonuçta tümör dokusunda organifikasyon defektiftir, Tg iyodinizasyonu zayıftır ve tiroid hormon sentezi nadiren gerçekleşir (18).

Hem Tg üretimi ve hem de RAİ tutulumu tümörün diferansiyasyonu ile ilişkili olmakla birlikte bu iki özellik her zaman bir arada bulunmaz. Ekspresyonu azalmış olsa da Tg hemen tüm papiller ve folliküler kanserlerde serum ölçümlerinde veya immünohistokimyasal incelemede tespit edilebilir. Tiroid kanserlerinin büyük bir kısmında TSH reseptörlerinin ekspresyonu devam eder. Buna bağlı olarak TSH uyarısı NIS eksprese eden tümörlerde iyot tutulumunu ve Tg üretimini (iyot konsantre etmeyen tümörler dahil) artırır (19). İyotu transport/organifiye eden ve tümörlerde zayıf eksprese edilen tiroid genleri TSH ile uyarılabildiğinden TSH uyarısının ideal düzeyde olması I-131 tedavisinin temel ilkelerindendir.

İyot tutulumu hem normal tiroid dokusunda hem de tümörde heterojendir (20). Bunun temel sebebi NIS ekspresyonunun heterojen olmasıdır. Tümör dokusunda iyot dağılımının heterojen olması ve β ışınlarının ancak kısa mesafelerde etki göstermesi iyot tutan tümörlerde de tedavi yanıtlarının farklılığına açıklar.

NIS negatif olan tümörlerde glukoz taşıyıcı reseptör tip 1 (GLUT-1) ekspresyonu daha sık izlenir. Bu nedenle florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) pozitif metastatik lezyonların I-131 negatif olma olasılıkları önemli ölçüde artmaktadır (21). Ancak bu ilişki mutlak değildir. Bazı tümörler hem RAİ hem de FDG pozitif olabilirler.

RAİ afinitesi ile diferansiyasyon arasındaki korelasyon genel olarak kabul görmüş olsa da metastazları I-131 negatif olan tümörlerin tümünün az diferansiye olduğunu söyleyebilmek için yeterli kanıt yoktur. Histopatolojik olarak iyi diferansiye kategoride olan tümörlerin nodal metastazları da I-131 negatif olabilir (Şekil 2).

Fitzgerald ve ark. (22) 1950'de I-131 tutulumu ile tümör tipleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında cerrahiden 24-48 saat öncesinde oral I-131 verilen ardışık 100 hastanın cerrahi materyallerine otoradyografi uygulanmış, tümörlerde ve tiroid dokusunda RAİ dağılımı incelenmiştir. Kullanılan yöntem açısından eşsiz sayılabilecek bu çalışmanın sonuçlarına göre: (a) normal tiroid dokusunda tümörlere kıyasla iyot akümüasyonu belirgin fazladır (b) normal tiroid dokusunda dahi folliküllerde I-131 dağılımı homojen değildir. Bazı folliküllerde belirgin I-131 birikimi izlenirken komşuluğundaki benzer görünümde folliküllerde hemen hiç I-131 tutulumu olmamaktadır. Tümörlerde de söz konusu olan bu heterojen dağılım

özelliği tedavi çalışmalarında homojen dağılım olduğu varsayılarak yapılan doz hesaplamalarını güçleştirir; (c) kanserlerde histolojik tipe göre I-131 tutulumu değişkenlik göstermektedir. Papiller karsinomların %28'inde, folliküler karsinomların ise %74'ünde I-131 tutulumu gerçekleşirken sayıca az olan Hürthle hücreli ve anaplastik tümörlerde I-131 tutulumu izlenmemiştir; (d) primer tümörde ve metastazlarında I-131 tutulumu genellikle birbirine benzemekle birlikte, primer tümör I-131 negatifken metastaz pozitif veya tersi mümkün olabilir.

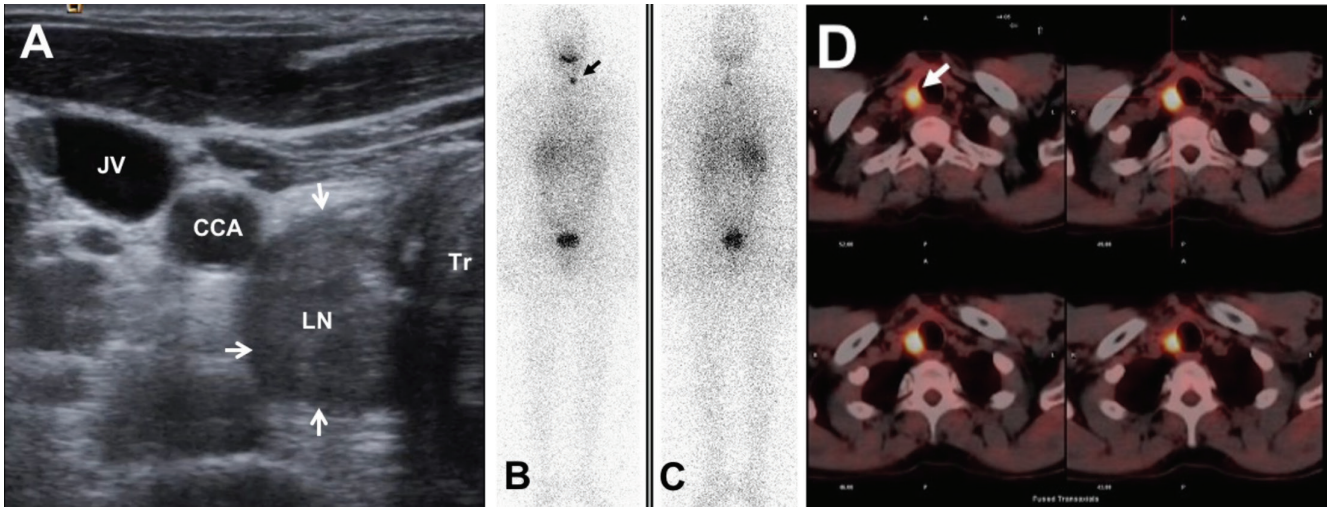
Benzerini bugün bile tekrarlayanın çok güç olduğu bu çalışmanın sonuçları diferansiyasyon ile I-131 tutulumu arasındaki ilişkinin lineer olmadığını, diferansiye tümörler arasında da I-131 tutulumunun değişkenlik gösterebileceğini öne sürmektedir. Sonuçlar o tarihlerde geçerli olan histopatolojik sınıflandırmaya

göre verilmiş olsa da klinik pratikte indolent seyir göstermesine karşın iyot tutmayan nodal metastazlı olgular düşündüğümüzden fazla olabilir.

Rehberleri Nasıl Okumalıyız?

Rehberler mevcut en iyi kanıtlara dayanarak optimal hasta yönetimini sağlamak üzere öneriler oluşturan dökümanlardır. İzlenmeleri zorunlu olmamakla birlikte rehberler pratiğimize önemli katkılar sağlamıştır.

DTK tedavisi ile ilgilenen organizasyonlar tarafından yayımlanmış pek çok rehber bulunmaktadır. Bu rehberler genel hatları ile birbirine büyük benzerlikler gösterir. Diğer yandan ülkelerin kendi sağlık sistemleri ve sosyoekonomik koşullarına uygun rehberler geliştirme çabaları devam etmektedir. Ancak önemli bir kısmı aynı literatür verisini temel alan ve genel hatları birbirine son derece benzeyen rehberler geliştirme çabalarının



Şekil 2. Temmuz 2017’de tiroid papiller karsinom tanısı ile opere edilen olgunun preoperatif US incelemesinde metastatik santral lenf nodları izlenmiştir (gösterilmedi). Postoperatif patolojisi sağ lobda 2,5 cm çaplı klasik tip papiller karsinom ve sol lobda 0,6 cm çaplı papiller mikrokarsinom, tümör dışı tiroid dokusunda Hashimoto tiroiditi, 3/6 santral lenf nodu metastazi, en büyük metastatik lenf nodu 1,5 cm, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım yok olarak rapor edilmiştir. Cerrahi sırasında sağ santral kompartmanda rekürren larengeal siniri tümü ile invaze eden ve siniri sakrifiye etmeden çıkartılamayacak bir lenf nodu bu konuda hasta onamı alınmamış olduğundan bırakılmıştır. (A) Postoperatif 6. haftada yapılan sonografik kontrolde sağ santral kompartmanda yaklaşık 2,4 cm çaplı cerrahide bırakılan metastatik lenf nodu (beyaz oklar) izlenmiştir (JV: Jugüler ven, CCA: Ana karotid arter, Tr: Trakea). 150 mCi I-131 uygulanmasına karar verilen olgunun tedaviden 5 gün sonra elde edilen anterior (B) ve posterior (C) tüm vücut görüntülerinde sol tiroid lojunda anatomik karşılığı olmayan ve rezidüel tiroid dokusu lehine değerlendirilen düşük düzeyde fokal aktivite (siyah ok) dikkati çekmiş ancak sağ santral kompartmandaki bilinen metastatik lenf nodunda I-131 tutulumu izlenmemiştir. Tedavi sırasında TSH 65 µIU/mL, Tg <0,1 ng/mL ve Tg-Ab 600,6 IU/mL olarak ölçülmüştür. I-131 negatif lenf nodu daha sonra yapılan FDG PET/BT incelemesinde (D) belirgin metabolik aktivite göstermiştir (beyaz ok). Bu bulgularla hastaya sinir sakrifikasyonu ve reoperasyon önerilmiştir. Kasım 2017’de reopere edilen olgunun patolojisi “2,5 cm metastatik lenf nodu, tümör morfolojisi klasik tip papiller karsinom ile uyumludur, lenf nodu kapsülü dışına ekstrakapsüler invazyon izlenmiştir” şeklinde rapor edilmiştir. Ek tedavi önerilmeyen olgunun Tg antikörleri 4 ay içerisinde negatifleşmiştir. Yaklaşık 4 yıldır biyokimyasal (Tg <0,1 ng/mL) ve yapısal hastalısız (US ve FDG PET normal) izlenmektedir. Morfolojisi klasik tip papiller karsinom olmasına karşın metastatik lenf nodu I-131 tutmamış, diğer yandan risk faktörlerine karşın (ekstranodal yayılım, I-131 negatif, FDG pozitif tümör) kurtarma tedavisine mükemmel yanıt elde edilmiştir

US: Ultrasonografi, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, Tg: Tiroglobulin

rehber yarışlarına dönüşmesini doğru bulmak mümkün değildir. Çeviriden öteye geçebilen orijinal rehberler geliştirebilmek için ilgili uzmanlık dallarının katkısı ile çok merkezli çalışmalar yapma kültürüne sahip olmak, literatür verilerini doğrudan alıntılama konuyu ülkenin kendi verileri çerçevesinde analiz etmek, ülke çapında ideal bir veri saklama ve işleme sistemine sahip olmak zorunludur. Bu nedenle çabaların daha çok uluslararası iş birliğine ve çok merkezli çalışmalara dayanan, bağımsız bilim insanları tarafından geliştirilen ve endüstri desteği kullanmayan ortak rehberler hazırlanmasına harcanması gerektiğini düşünüyoruz.

Hemen tüm tıbbi pratik alanlarında doğası gereği belirsizlikler olduğundan mevcut en iyi kanıtlar üzerinden geliştirilen rehberlerdeki öneriler her zaman en iyi sonuçları doğurmayabilir. Rehberler ile ilgili hatırdaki tutulması gereken önemli bir diğer nokta da rehberlerin geliştirilmesinde etkin rol alan uzmanların geniş olanaklara sahip olan merkezlerde çalışıyor olmasıdır. Bu nedenle rehberler güncel kanıtlar çerçevesinde ideal öneriler sunsa bile bu önerilerin her zaman ve her merkezde izlenmesi mümkün olmayabilir. Kaldı ki rehberler yeni kanıtlar eşliğinde bazen şaşılacak kadar kısa aralıklarla köklü değişiklikler getirebilir.

Diğer bir sorunlu alan ise rehberlere yön veren ve kanaat önderi sayılan bilim insanlarının hatırı sayılır bir kısmının sunulan verilere gölge düşürecek derecede endüstri ile finansal ilişkiler içerisinde olmasıdır.

Rehberlerin en önemli görevi mevcut kanıtlar eşliğinde, kolayca uygulanabilir sadelikte sınıflandırmalar ve öneriler yapmaktır. Alanda yeterince deneyimli olan merkezlerin rehber önerilerinin ötesinde tedavi ve izlem stratejileri uygulamasında hiç sakınca olmadığını kabul etmek gerekir. Unutmamak gerekir ki rehberlerin zamanla güncellenmesine ve gelişmesine yol açan verilerin kaynağı rehberleri aynen takip etmeyen sorgulayıcı bilim insanlarıdır.

Rehberleri değerlendirirken yukarıda değindiğimiz konular dışında akılda tutulması gereken belki de en önemli nokta hasta yönetiminde güncel rehberler kullanılsa bile doğacak sonuçlardan yine de hastayı tedavi eden hekimin sorumlu olacağıdır.

Güncel Rehberler ve Görüş Ayrılıkları

Tiroid kanseri tanı, tedavi ve izleminde yer alan temel disiplinler olan endokrinoloji, endokrin cerrahi ve nükleer tıp branşlarının tiroid kanserlerine bakış açısı önemli oranda kendi disiplinlerinin literatürü ve yetiştikleri bölümlerin standartları ile şekillenmektedir.

Bu farklılıklar bir dereceye kadar denge unsuru ve zenginlik olarak kabul edilebilir.

Tiroid kanserlerinde RAI kullanımı halen üzerinde en çok tartışma olan konulardan birisidir. Mesleki ve bilimsel organizasyonların oluşan kaotik duruma yanıtları rehberler geliştirmek şeklinde olmuştur. Nükleer tıp alanındaki rehberlerin daha çok yöntem standardizasyonu üzerinde duran kısa dökümanlar olarak başladığını söyleyebiliriz. Yeri geldikçe Amerikan ve Avrupa Nükleer Tıp Derneklerinin (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* - SNMMI; *European Association of Nuclear Medicine* - EANM) rehberlerine değineceğiz ancak önce özellikle nükleer tıp dışındaki disiplinler için temel referans olarak kullanılan Amerikan Tiroid Derneği'nin (*American Thyroid Association* - ATA) rehberi konusundaki güncel durumu özetlemek istiyoruz. 1996 yılında yayımlanan 7 sayfalık 21 referanslı ilk ATA rehberi sırası ile 2006, 2009 ve son olarak 2015 yılında revize edilmiş 133 sayfalık 1078 referanslı bir döküman haline ulaşmıştır (23). Ancak volümü artsa da beklendiği gibi yeni rehber tiroid kanserinde RAI kullanımı konusundaki belirsizlikleri azaltamamıştır. RAI kullanımının daha tartışmalı olduğu düşük ve orta risk grubunda herkesin bildiğini yapması şeklinde özetlenebilecek belirsiz kategori (consider) 2009 ATA rehberinde %28,6 iken bu oran 2015 rehberinde %42'ye çıkmıştır. Dolayısı ile RAI kullanımı ile ilgili ATA rehber önerileri aslında pratiğimizi pek de kolaylaştıramamıştır.

ATA 2015 rehberi yayınlandığında rehberde en önemli eleştiriler nükleer tıp çevresinden gelmiştir. Mevcut kanıtların yorumlanma biçimine katılmayan EANM, nükleer tıbbın tanı ve tedavideki etkin rolüne karşın marjinalize edildiğini ve I-131'in tanısız ve terapötik kullanımı ile ilgili önerilerin güçlü kanıtlara dayanmadığını savunarak rehberi onaylamaktan kaçınmıştır (24). Daha sonra SNMMI da ATA rehberini onaylamadığını açıklamıştır. Bu gelişmelerin ardından başlayan çabalar 2018 yılı başında Avrupa ve Amerikan Nükleer Tıp ve Tiroid Birliklerinin (SNMMI, EANM, ATA ve *European Thyroid Association* - ETA) Martinique'de toplanarak yapıcı görüşmeler sonrası bir yol haritası oluşturmaları ile sonuçlanmıştır (25). Üzerinde görüş birliği oluşan 9 ilke çoğunlukla nükleer tıp çevresinden yükselen itirazları konu alır (Tablo 1). Gerçekten de oldukça pozitif değerlendirebileceğimiz bu gelişmelerin yakın gelecekte RAI kullanımı konusunda daha kapsayıcı bir bakış açısı ile geniş kabul gören rehberlerin geliştirilmesine aracı olmasını bekliyoruz.

RAİ Kullanımında Doğru Terminoloji

ATA 2009 ve 2015 rehberlerinin getirdiği en olumlu yeniliklerden birisi tiroidektomi sonrası ilk RAİ kullanımı için hedeflenen sonuçlara göre daha kesin bir terminoloji önermek olmuştur. Tüm disiplinler tarafından kabul gören bu terminoloji iletişimi kolaylaştırması yanında mevcut literatürün yorumlanması ve doğru bir tartışma zemini oluşturması açısından oldukça önemlidir. RAİ (a) rezidüel benign tiroid dokusunu (b) belirlenemeyen ancak varlığından şüphe edilen rezidüel hastalığı veya (c) bilinen rezidüel veya rekürren hastalığı yok etmek üzere kullanılabilir. Bu uygulamalar sırası ile *remnant ablasyonu*, *adjuvan tedavi* ve *bilinen hastalığın tedavisi* olarak isimlendirilir. Bu üç kullanım amacını da içermek üzere tüm RAİ uygulamaları için “I-131 terapisi” genel terminoloji olarak önerilmiştir (26). Türkçede tedavi sözcüğü hem “therapy” hem de “treatment” sözcüklerini karşılamak üzere kullanılıyor olmakla birlikte bu derlemede terapi ve tedavi terimleri, üzerinde görüş birliği oluşan bu öneriler çerçevesinde kullanılacaktır. Bu uygulama başlıklarını biraz daha açacak olursak:

1. Remnant ablasyonu başlangıç evrelemesini ve izlemi kolaylaştırmak amacıyla tiroid cerrahisi sonrası geriye kalan ve benign olduğu varsayılan tiroid dokusunu yok etmek üzere I-131 uygulanmasıdır. Normal tiroid dokusunun ablasyonu hem Tg için güvenilir bir eşik

değer oluşturur hem de RAİ görüntülemenin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırır. Remnant ablasyonun yeniden malignite gelişebilecek zemini ortadan kaldırmak ve olası multifokal mikroskopik hastalığı tedavi etmek gibi ek olası faydalarından bahsedilse de bu argümanın tümü ile teorik bir yaklaşım olduğu söylenebilir.

2. Adjuvan tedavi özellikle rekürrens riski yüksek değerlendirilen olgularda klinik olarak kanıtlanmamış ancak varlığından şüphe edilen hastalığı tedavi etmek üzere RAİ uygulanmasıdır. Adjuvan tedavinin amacı rekürrens oranlarını azaltmak ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirmektir.

3. Bilinen hastalığın tedavisi ise biyokimyasal veya yapısal olarak kanıtlanmış persistan veya rekürren hastalığın küratif veya palyatif amaçla tedavisi için RAİ uygulanmasıdır.

RAİ terapisinde gruplara göre I-131 kullanımından beklenen faydalar farklıdır (Tablo 2). Örneğin ablatif doz uygulamasının rekürrens riskini düşürmek veya sağkalımı artırmak gibi bir amacından söz edilmez.

Postoperatif Risk Sınıflandırması

Evrelemede en sık kullanılan Amerika Birleşik Kanseri Komitesi'nin (*The American Joint Committee for Cancer - AJCC*) pTNM sınıflandırması temel olarak mortalite riskini değerlendirir. 2017'de yayımlanan 8. baskısında

Tablo 1. ATA, ETA, EANM ve SNMMI temsilcilerinden oluşan Martinique Çalışma Grubunun belirlemiş olduğu prensipler

Martinique Prensipleri	
1.	Tiroid kanserinde optimal yönetim konusundaki bilgilerimizin geliştirilmesi klinisyenlerin, araştırmacıların, hastaların ve organizasyonların proaktif, amaca yönelik ve disiplinler arası kapsayıcı biçimde çalışma konusunda kararlılığı ile mümkündür.
2.	I-131 tedavisindeki hedefler standart tanımlarla remnant ablasyonu, adjuvan tedavi ve bilinen hastalığın tedavisi başlıkları altında değerlendirilmelidir.
3.	I-131 tedavisi (remnant ablasyonu, adjuvan tedavi veya bilinen hastalığın tedavisi) için uygun hasta seçimini optimize edebilmek amacıyla postoperatif hastalık durumunun değerlendirilmesi gerekir.
4.	Postoperatif hastalık durumunun değerlendirilmesi standardize edilmeli ve rutin klinik uygulamaya entegre edilmelidir.
5.	I-131 adjuvan tedavi için optimal hasta seçimi postoperatif hastalık durumu ve risk sınıflandırması dışında başka multipl faktörlerin düşünülmesini ve değerlendirilmesini gerektirir.
6.	Adjuvan tedavide kullanılacak optimal dozu literatürdeki veriye dayanarak belirlemek mümkün değildir. Kesin veri oluşana kadar uygulanacak dozun seçiminde multidisipliner olarak geliştirilmiş öneriler temel alınmalıdır.
7.	Hastaları I-131 refrakter olarak tanımlamak üzere kullanılan özellikler hastalara RAİ verilip verilmemesi için kesin kriterler olarak kullanılmak yerine onları I-131 tedavisine yanıt verme olasılıkları yönünden risk gruplarına ayırmak üzere kullanılmalıdır.
8.	I-131 refrakter hastalık kriterleri a) literatürdeki önemli limitasyonları ve teknik konuları hedefleyen yeni çalışmalarla b) RAİ görüntüleme tekniklerinin optimize ve standardize edilmesiyle c) re-diferansiyasyon tedavileri I-131 tedavi etkinliğini artırdıkça gelişmeye devam edecektir.
9.	Optimal I-131 tedavisi konusundaki bilgi ve kanıtlardaki önemli eksiklikleri gidermek için uygun biçimde tasarlanmış prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

ATA: Amerikan Tiroid Derneği - *American Thyroid Association*, ETA: Avrupa Tiroid Derneği - *European Thyroid Association*, EANM: Avrupa Nükleer Tıp Derneği - *European Association of Nuclear Medicine*, SNMMI: Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği - *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, RAİ: Radyoaktif iyot

2010 tarihli önceki versiyona göre yapılan değişiklikler bir grup hastanın evresini düşürmüştür (27,28). Tüm evrelemeyi tekrar etmeden bu değişiklikler kısaca özetlenecek olursa:

- T3 tümörler T3a (>4 cm tümör) ve T3b (sadece strap kaslara makroskopik uzanım gösteren herhangi boyutta tümör) olarak iki alt gruba ayrılmış, minör ekstratiroidal uzanım (sadece mikroskopik olarak belirlenebilen peritiroidal yağ dokusu, strap kas, sinir veya küçük vasküler yapılara invazyon) risk faktörü olmaktan çıkartılmıştır.

- Üst mediastinal lenf nodlarındaki (level VII) metastaz santral lenf nodu grubundan (level VI) net anatomik sınırla ayırt edilemediğinden santral gruba (N1a) dahil edilmiştir.

- Kötü prognostik yaş sınırı 45 yaştan 55 yaşa çıkartılmıştır.

Sadece mortalite riskini değerlendiren TNM sınıflandırması persistan/rekürren hastalığın belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır. Rekürrens riskini değerlendiren ve birinin diğerine üstünlüğü açıkça gösterilmemiş çok sayıda risk sınıflandırması vardır. Bunlar içerisinde en çok kabul gören ATA risk sınıflandırması olguları düşük, orta ve yüksek risk grupları altında inceler. İlerde risk gruplarına göre RAI kullanımını bu çerçevede tartışacağımız için bu sınıflandırmayı biraz daha genişleterek değerlendirmemiz gerekecektir (Tablo 3).

ATA rehberi düşük risk grubu özellikleri oldukça geniş bir çerçevede tanımlamaktadır. Boyuttan bağımsız olarak kötü prognostik özellikler, ekstratiroidal uzanım veya vasküler invazyon göstermeyen tüm papiller karsinomlar ve minimal invaziv folliküler karsinomlar düşük risk grubunda tanımlanmıştır. Önceki versiyondan farklı olarak ≤5 N1 mikrometastaz da (santral veya lateral) düşük risk grubu içerisine alınmıştır. Boyuttan bağımsız

olarak yapılan bu risk sınıflandırması aslında tümüyle katıldığımız bir klinik yaklaşımdır.

Düşük risk grubunun da kendi içerisinde önemli heterojenite içerdiği ATA rehberinde detaylı olarak incelenmiştir. Örneğin lenf nodu metastazı olmayan bir mikrokarsinom ile 5 santral mikrometastaz içeren 6 cm çaplı bir papiller karsinom aynı risk grubunda yer alır. Bu heterojenite nedeniyle ATA rehberinde RAI uygulaması yönünden düşük risk grubu alt gruplara ayrılarak incelenmiştir. Bu konuya yeri geldiğinde yeniden değineceğiz.

Burada son olarak vurgulamak istediğimiz ATA rehberine göre başlangıçta düşük risk grubunda değerlendirilen ve remnant ablasyonu veya adjuvan tedavi uygulanan hasta serilerinde tedavi sonrası biyokimyasal inkomplet yanıt oranları %10-15, yapısal inkomplet yanıt oranları ise %2-7 arasında verilmiştir (ATA rehberi Tablo 12) (23). Burada ilginç olan bu verilerin literatüre önemli ölçüde yön veren gruplardan ve mükemmeliyet merkezleri olarak tanımlanabilecek yoğun hasta yükü olan merkezlerden geliyor olmasıdır. Üstelik bu serilerin tümünde ablatif veya adjuvan RAI uygulaması da yapılmıştır. Buradan çıkartılacak sonuç risk sınıflandırmasının o ana kadar elde edilen ve doğru olduğu kabul edilen verilerle ve başlıca tümörün histopatolojik özelliklerine göre yapıldığıdır. Bu başlangıç değerlendirmesinin her zaman doğru olmayabileceğini, sınıflandırmaya konu olan pek çok değişkenin (tümör boyutu, tümör tipi, vasküler invazyon, minimal ekstratiroidal yayılım, nodal metastaz vb.) değerlendirilmesinde insan faktörünün ve dolayısı ile bir miktar özneliğin olduğunu akılda tutmalıyız.

ATA yüksek risk grubu çevre yumuşak dokuya makroskopik tümör invazyonu, ≥3 cm nodal metastaz, metastatik hastalık (uygunsuz Tg yüksekliği dahil) ve

Tablo 2. Remnant ablasyonu, adjuvan tedavi ve bilinen hastalığın tedavisinde hedefler

Amaç	I-131 Tedavisi		
	Remnant ablasyonu	Adjuvan tedavi	Bilinen hastalığın tedavisi
Başlangıç evrelemesi	+	+	+
İzlemin kolaylaştırılması	+	+	+
Hastalığa özgü sağkalımın iyileştirilmesi	-	+	+
Rekürrensi azaltma	-	+	-
Progresyonsuz sağkalımın iyileştirilmesi	-	+	+
Kür sağlama	-	+	+
Palyasyon sağlama	-	-	+

yaygın invaziv folliküler karsinomlardan oluşur. ATA rehberinde aynı serilerde başlangıç cerrahisi ve RAI sonrası yüksek risk grubunda biyokimyasal inkomplet yanıt oranları %12-14, yapısal inkomplet yanıt oranları ise %38-44 olarak verilmiştir. Bu oranları tersten okumak gerekirse yüksek risk grubunda %14-31 hastada başlangıç tedavisi sonrası kür elde edilebilmektedir.

Açıklanan düşük ve yüksek risk grubu özellikleri dışında kalan orta risk grubunda ise başlangıç cerrahisi ve RAI (ablatif veya adjuvan) sonrası biyokimyasal inkomplet yanıt oranları %14-22 ve yapısal inkomplet yanıt oranları ise %21-34 olarak verilmiştir.

Bu konuyu özetlemek gerekirse başlangıç risk sınıflandırması mevcut ve doğru kabul edilen verilere dayalı yapılır. Başlıca tümörün histopatolojik özelliklerine dayalı yapılan bu risk sınıflandırmasının doğru yapılıp yapılmadığı ancak zamanla anlaşılacaktır. Düşük risk grubunda yer alan ve ablatif/adjuvan RAI uygulanmış olgularda bile yapısal inkomplet yanıt olasılık dahilinde olduğu gibi yüksek risk grubunda bir hastada başlangıç tedavisi küratif olabilir. Bu gerçek, dinamik risk sınıflandırması önerisini getirmiştir.

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi ve Dinamik Risk Sınıflandırması

Başlangıç tedavisi sonrası yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan terminoloji ilk kez Tuttle ve ark. (29) tarafından ortaya atılmıştır. Başlangıçta ilk 2 yıllık takip sonuçlarına göre tedavi yanıtını sınıflandırmak için geliştirilmiş olsa da artık tedavinin herhangi bir noktasında yanıt durumunu ifade etmek için kullanılmaktadır. Tedavi yanıt sınıflandırmasında kullanılan uyarılmış (stimüle) ve baskılanmış (non-stimüle) Tg değerleri cerrahi tipine (lobektomi, total tiroidektomi, profilaktik santral diseksiyon) ve hastaya RAI ablasyonu uygulanıp uygulanmamasına göre farklılıklar içermelidir. İdeal değerler üzerinde tartışmalar sona ermemiş olmakla birlikte bu konu bizim yapacağımız değerlendirmeler için ikincil önemdedir. ATA rehberinde tedavi yanıtı 4 kategoride değerlendirilmektedir:

1. Mükemmel Yanıt: Klinik, biyokimyasal veya yapısal olarak hastalık bulgusu olmaması.
2. Biyokimyasal İnkomplet Yanıt: Yapısal hastalık tespit edilememesine karşın Tg değerlerinin anormal olması veya Tg antikörlerinde artış olması.

Tablo 3. 2015'de modifiye edilen hali ile ATA risk sınıflarının özellikleri

ATA düşük risk	Aşağıdaki özelliklere sahip papiller karsinomlar -Bölgesel ve uzak metastaz yok -Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş -Bölgesel doku ve yapılar tümör invazyonu yok -Agresif histoloji yok (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli vb.) -RAI verilmişse taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok -Vasküler invazyon yok -Klinik N0 veya ≤5 patolojik N1 mikrometastaz (≤0,2 cm) İntratiroidal enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom İntratiroidal iyi diferansiye folliküler tiroid karsinomu -Sadece kapsüler invazyon ve minimal (≤4 odak) vasküler invazyon İntratiroidal unifokal veya multifokal papiller mikrokarsinom (BRAFV600E + olanlar dahil)
ATA orta risk	Peritirodial yumuşak dokuya mikroskobik invazyon İlk tedavi sonrası RAI taramasında boyunda iyot tutan metastatik odak Agresif histoloji (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli vb.) Vasküler invazyon gösteren papiller karsinomlar Klinik N1 hastalık veya >5 patolojik N1, tüm metastatik lenf nodları <3 cm Minimal ekstratiroidal yayılım ve BRAFV600E mutasyonu gösteren multifokal papiller mikrokarsinom
ATA yüksek risk	Peritirodial yumuşak dokuya makroskopik invazyon İnkomplet tümör rezeksiyonu Uzak metastaz Postoperatif dönemde uzak metastaz düşündürülen serum Tg yüksekliği ≥3 cm patolojik N1 Yaygın vasküler invazyon (≥4 odak) gösteren folliküler tiroid kanseri
ATA: Amerikan Tiroid Derneği - American Thyroid Association, RAI: Radyoaktif iyot	

3. Yapısal İnkomplet Yanıt: Persistan veya yeni saptanan bölgesel veya uzak metastaz olması.

4. Belirsiz Yanıt: Biyokimyasal veya yapısal olarak non-spesifik ve benign veya malign olarak yorumlanamayan sonuçlar olması.

Erken postoperatif dönemde ek tedavi ve izlem stratejisini belirlemek üzere yapılan risk sınıflandırmasının önemi açıktır. Ancak daha önce değindiğimiz gibi başlangıçta düşük risk grubunda tanımlanan bir hastada yapısal hastalık bulunması veya yüksek risk grubundaki bir hastada başlangıç tedavisi sonrası mükemmel tedavi yanıtı elde edilmesi istisna sayılamayacak kadar sık karşılaşılan bir durumdur. Risk sınıflarında zamanla yaşanan bu geçişlere çözüm olarak dinamik risk sınıflandırması önerilmiştir (30,31,32). Son ATA rehberine adapte edilen bu öneriler rehberdeki en yenilikçi yaklaşımlardan birisidir. Başlangıç tedavisi sonrası yeni verilerle hastanın risk grubunu tekrar değerlendirmek ve ek tedavi/izlem stratejisini bu yeni veriler eşliğinde güncellemek akıllıca bir yaklaşımdır.

Rehberde temelde başlangıç tedavisi sonrası yapılması önerilen bu dinamik risk sınıflandırmasının cerrahi ile RAİ kararı arasında da yapılmasının birçok olguda optimal yaklaşımı kolaylaştırdığını söyleyebiliriz. Başlangıçtaki risk değerlendirmesi ne olursa olsun postoperatif dönemde biyokimyasal veya yapısal hastalık saptananlar RAİ tedavisi adayı olabilirler. Benzer şekilde yeterli bir cerrahi tedavi sonrası orta/yüksek risk grubu hastalar ise biyokimyasal ve yapısal hastalık durumuna göre ablasyon, adjuvan tedavi veya RAİ terapisi izlem adayı olabilirler. Bu konudaki önerilerimizi paylaşmadan önce RAİ kararında önemli olacak konuları sırasıyla değerlendirmek uygun olacaktır.

1. Radyoaktif İyot Uygulaması İçin İdeal Zamanlama Ne Olmalıdır?

Risk gruplarına göre RAİ kullanımı konusuna geçmeden önce tartışmak istediğimiz konulardan ilki RAİ için optimal zamanlamadır. Nükleer tıp rehberleri RAİ uygulaması açısından teknik detaylara (uygulanacak doz, dozimetri teknikleri, diyet vb.) daha çok yer vermekle birlikte hiçbir rehberde öneri yer almayan en önemli konulardan birisi RAİ uygulaması için optimal zamanlamadır.

RAİ zamanlaması ile ilgili olabilecek iki önemli ön hazırlık (i) rekombinant TSH kullanılmadığı durumlarda yeterli TSH stimülasyonunu sağlamak üzere bir süre tiroid hormonlarının kesilmesi ve (ii) tedavi öncesi iyottan fakir bir diyet uygulanmasıdır.

Tüm rehberlerde genel olarak RAİ uygulaması için gereken minimum TSH stimülasyon değeri 30 µIU/mL olarak kabul görmüştür. TSH değerinin daha yüksek olmasının iyot emilimi ve tutulumunu olumlu etkileyeceği teorik olarak karşı çıkılması zor bir hipotezdir. Bununla birlikte TSH düzeyi ile ablasyon/tedavi etkinliği arasındaki ilişkiyi araştıran karşılaştırmalı çalışma yok denecek kadar az olduğundan nedensiz biçimde bu keyfi eşik değer üzerinde görüş birliği oluşmuştur. Bunu sağlamak üzere rehberlerde T4'ün 3-5 hafta kadar kesilmesi önerilmektedir. Gereken süre postoperatif dönemde hiç tedavi başlanmayanlarda 3 hafta kadar kısa olabilir. Pediatrik yaş grubunda ve genç yetişkinlerde eşik değer daha kısa sürelerde aşılması da mümkündür. Supresif dozda T4 alanlarda ve ileri yaş grubunda ise gereken süre beklenenden daha uzun olabilir.

Diyet için öngörülen süre ise ortalama 1-3 hafta kadardır. Bu süre iyot havuzunu dolduran medikasyonlarda ve iyotlu kontrast kullanımında daha uzun tercih edilebilir. Ancak genel olarak ön hazırlıkta daha uzun zaman alan ve hız kısıtlayıcı basamak TSH stimülasyonu için gereken süredir.

Gereken ön hazırlıkları dikkate aldığımızda postoperatif dönemde en hızlı biçimde RAİ uygulamasının 3. haftada gerçekleştirilebileceğini söyleyebiliriz. İş akışı buna uygun olan bölümlerde postoperatif T4 başlanmadan hastaların doğrudan RAİ için hazırlanması sık tercih edilmektedir. Buna karşın bazı merkezlerde tedavi odası için bekleme listeleri hastaların daha ileri tarihte RAİ almasını zorunlu kılabilir. Ancak her iki durumda da RAİ kararı sıklıkla patoloji raporunun tamamlanmasını takiben erken postoperatif dönemde ve genellikle multidisipliner konseylerde alınmaktadır. Bu yaklaşım kısmen de merkezlerin iş akışından kaynaklanmaktadır. I-131 lojistiği için gereken süre ve tedavi odası rezervasyonu gibi rehberlerde yer almayan ayrıntılar bizi çoğu zaman RAİ konusundaki kararı patoloji raporunun sonuçlanmasını takiben hızlıca almaya itmektedir. T4'ün ne zaman kesileceği, diyetin süresi, tedavinin zamanlaması gibi konulara en baştan karar vermek zorunda kaldığımız gibi yoğun bölümlerde bunları sonradan değiştirmek ve yeniden planlama yapabilmek için çok az esneklik payı bulunmaktadır.

RAİ zamanlamasının sonuçlar üzerinde etkisini araştıran tümü retrospektif olmak üzere sınırlı sayıda klinik araştırma mevcuttur. Çalışmaların metodolojik eksikliklerine girmeden özetlemek gerekirse yüksek risk grubuna özel iki retrospektif çalışmadan ilkinde Higashi ve ark. (33) erken (<6 ay) ve geç (>6 ay) RAİ uygulanan 198 metastatik hastadan oluşan seride geç

RAİ uygulamasının ölüm riskini 4,22 kat artırdığını rapor etmişler ancak Suman ve ark. (34) yüksek risk grubunda 9.706 hastadan oluşan daha geniş bir seride, erken (<3 ay) ve geç (3-12 ay) RAİ uygulamasının sağkalım avantajını gösterememiştir.

Düşük risk grubunda erken RAİ uygulamasının rekürrens riskini azalttığını gösteren iki çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki 701 olgudan (35) oluşmaktadır ve erken RAİ uygulamasının (<9 ay) geç uygulamaya (>9 ay) kıyasla rekürrens riskini azalttığını bildirmektedir. Diğer çalışma düşük ve orta risk grubundan oluşan 234 hastalık seride yapılmıştır ve erken (<3 ay) RAİ uygulamasının hem mükemmel yanıt oranlarını artırdığını hem de inkomplet yanıt oranlarını azalttığını bildirmektedir (36). Buna karşın 7.306 düşük risk ve 16.609 orta risk grubunda hastadan oluşan daha geniş seride erken (<3 ay) ve geç (3-12 ay) RAİ uygulamasının 5 ve 10 yıllık sağkalımı değiştirdiği gösterilmemiştir (37).

RAİ zamanlamasının klinik sonuçları değiştirmedığını bildiren diğer çalışmalarda Scheffel ve ark. (38) 545 hastalık tüm risk gruplarını içeren seride erken (<6 ay) ve geç (>6 ay) RAİ uygulamasının rekürrens riskini değiştirmedığını; Kim ve ark. (39) orta ve yüksek risk gruplarından oluşan 720 hastalık seride erken (<3 ay) ve geç (>3 ay) RAİ uygulamasının hastalıksız sağkalımı değiştirmedığını; Tsirona ve ark. (40) 107 hastalık düşük risk grubundan oluşan seride erken (<4,7 ay) ve geç (>4,7 ay) RAİ uygulamasının rekürrens riskini değiştirmedığını ve son olarak Ahn ve ark. (41) mikrokarsinomları içermeyen 526 hastalık düşük risk grubu olguda erken (<3 ay) ve geç (>3 ay) RAİ uygulamasının sonuçlar üzerine klinik etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Bu retrospektif çalışmalara konu olan geç RAİ uygulamalarının tercihten çok yeterli tedavi odası olmaması nedeniyle yaşanan zorunlu gecikmelerden kaynaklandığını belirtmek isteriz. RAİ zamanlamasını mevcut literatür yönünden geniş ele almayı tercih etmemizin iki önemli nedeni bulunmaktadır.

- İlki, önemli bir ayrıntı olmasına rağmen daha çok metodoloji içeren SNMMI ve EANM nükleer tıp rehberleri de (42,43) dahil olmak üzere hiçbir rehberde RAİ zamanlaması ile ilgili açık bir öneri bulunmadığını hatırlatmaktır. Başka birçok konuda olduğu gibi RAİ zamanlaması ile ilgili de öneride bulunmak için yeterince kanıt yoktur.

- İkinci önemli neden ise (tümü retrospektif olmakla birlikte) literatür verisinin tüm risk grupları için ağırlıklı olarak erken ve geç RAİ uygulamasının klinik sonuçları değiştirmedığı yönünde olduğunu vurgulamaktır.

Yaygın uygulama cerrahi patoloji sonuçlandıktan hemen sonra ve erken postoperatif dönemde RAİ konusunun karara bağlanması olmakla birlikte bu uygulamayı haklı kılan bir neden görünmemektedir. Vurgulamaya çalıştığımız elbette ki RAİ tedavisinin keyfi olarak geciktirilebileceği değildir. Özellikle RAİ uygulanması konusunda üzerinde pek tartışma olmayan yüksek risk grubunda tedavinin geciktirilmemesi pek çok nedenle tercih edilir. Ancak vurgulamaya çalıştığımız RAİ uygulama kararının dar ve belli bir takvimde oluşturulmasının zorunlu olmadığıdır. Erken dönemde alınan RAİ terapi kararı doğal olarak sadece histopatolojik risk faktörlerine dayanır. Oysa bilinen önemine karşın histopatoloji raporu bize sadece cerrahi olarak çıkartılmış piyesle ilgili bilgi sağlar. Oysa ek tedavi kararında ve izlem stratejisinde daha önemli yer tutan konu geride hastalık kalıp kalmadığıdır. Bunu optimal değerlendirebilmek için başka enstrümanlardan da yararlanmak gerekir.

ATA rehberi dışında kalan rehberler RAİ kararında histopatolojik risk faktörleri dışındaki konulara çok az yer verir. ATA rehberinde ise RAİ önerilerinin yer aldığı tablolar temelde histopatolojik risk faktörlerine göre düzenlenmiş olmakla birlikte aslında satır aralarında bu kararın daha geniş bir çerçevede değerlendirilmesi, histopatolojik risk faktörleri dışında postoperatif hastalık durumunun da dikkate alınması önerilmektedir (ATA öneri 50). Postoperatif hastalık durumunun değerlendirilmesinde üzerinde durulan yöntemler ise Tg değeri, boyun US ve RAİ tüm vücut tarama (I-131 veya I-123) sonuçlarıdır. Bunlara ilave olarak belki az diferansiye tümör tiplerinde FDG PET başta olmak üzere diğer moleküler görüntüleme ajanları da algoritmaya dahil edilebilir. Bu konuların tümü bu sayıda başka başlıklar halinde ele alınacağından burada kısaca bu değerlendirmelerin ideal olarak hangi sürede yapılabileceği üzerinde duracağız.

- Postoperatif dönemde US erken komplikasyonları (kanama) değerlendirmek için her zaman yapılabilirse de rezidüel doku ve nodal hastalık durumunun optimal şekilde değerlendirilebilmesi için gereken minimum süre deneyimize göre 6 haftadır. Bu konuda rehberlerde bir öneri bulunmaz.

- Tg yarılanma süresi kinetik çalışmalarda 1-3 gün arasında bildirilmektedir (44,45,46). Rehberde postoperatif Tg değerlendirmesi için önerilen süre ise 3-4 haftadır. Ancak klinik deneyimlerimiz Tg değerinin replasman altında 4. haftadan sonra da azalmaya devam edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle postoperatif Tg değerlendirmesinde 3-4 hafta gibi minimum süreler yerine biraz daha uzun zaman aralığı seçilmesinde fayda

olabilir. Özellikle başlangıçtaki Tg değeri yüksek olgularda bazal Tg değerlerine ulaşmak daha uzun sürebilir.

Postoperatif US değerlendirmesi ve Tg ölçümünün birlikte yapılacağı varsayımı ve açıklanan nedenlerle optimal değerlendirmenin en erken 6. haftada yapılmasını önerebiliriz. RAI terapi kararında hasta özelinde stimüle veya non-stimüle Tg değerleri kullanılabilir. Bu konu tedavi ekibinin deneyimi ve tercihine bırakılmıştır. Ancak stimüle Tg ölçümünü tercih edenlerin de uzamış hipotiroidi semptomlarından kaçınmak üzere postoperatif dönemde beklemeden T4 replasmanına başlaması ve belirlenen tarihten 2-3 hafta önce T4'ü kesmesini önerebiliriz. Bizim ekip olarak tercihimiz RAI terapi kararında boyun US ile birlikte non-stimüle Tg değerini kullanmaktır.

Sonuç olarak RAI terapi kararını alırken histopatolojik veriler dışında diğer enstrümanlardan da faydalanabilmek için uygun bir süre beklemek gereklidir. Erken alınan kararlar sadece histopatolojik risk faktörlerini dikkate aldığından cerrahi kür sağlanan olguların bir kısmını gözden kaçırarak gereksiz RAI uygulamasına neden olabilir. Başlangıçta histopatolojik olarak düşük risk grubunda değerlendirilen ve RAI önerilmeyen bir hastada daha sonra uyumsuz Tg yüksekliği veya yapısal hastalık tespit edilmesi de olasıdır. Ancak bu olasılık sadece RAI uygulamasında bir miktar gecikmeye neden olabileceğinden gereksiz RAI uygulamasına göre daha az önem taşır. Çünkü birinde eksik olanı telafi etmek mümkün iken diğerinde gereksiz olduğunu düşündüğümüz bir RAI uygulamasını sonradan geri almak mümkün olmayacaktır.

2. Patoloji Raporunu Nasıl Değerlendirmeliyiz?

Tümörün histopatolojik özellikleri ek tedavi seçimi ve izlem stratejisini köklü biçimde etkiler. ATA rehberinden yola çıkarak tartışmayı başlatmak gerekir ise rehberde RAI kararında etkili olan histopatolojik risk faktörleri tümör boyutu, histopatolojik tipi, vasküler invazyon varlığı, nodal metastaz boyutu ve sayısı, biliniyorsa BRAF mutasyon varlığı ve mikroskobik veya makroskopik ekstratiroidal yayılımıdır. ATA risk sınıflandırmasında yer bulmayan ancak genel olarak dikkate aldığımız ve rekürrens oranları ile ilişkili olduğu bilinen multifokalite, tümör tiroid kapsül ilişkisi, ektranodal yayılım gibi başka kabul gören histopatolojik risk faktörleri de vardır.

Patoloji raporu mükemmel bir şekilde hazırlanmış olsa bile sadece patolojiye gönderilen materyal ile ilgili bilgiler içerir. Bu nedenle patoloji raporuna bakarak rezidüel nodal metastaz varlığı, rezidüel tiroid dokusu

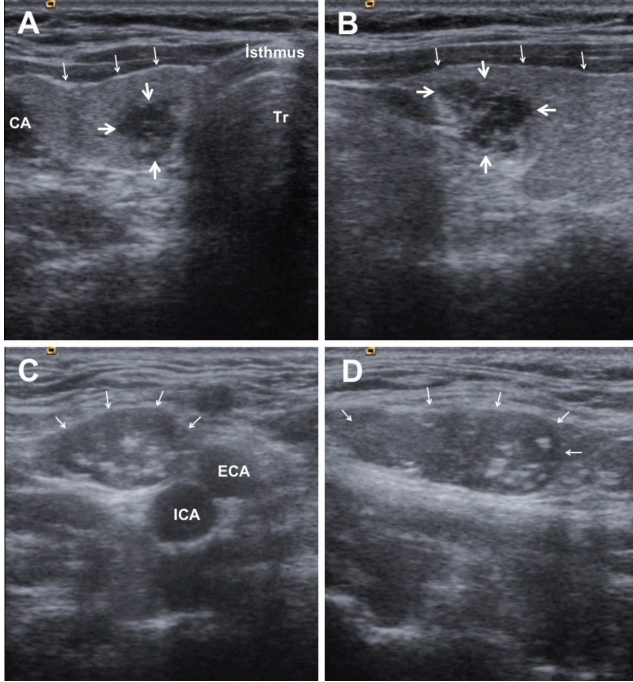
varlığı, lenf nodu diseksiyonu veya cerrahinin boyutu veya uzak metastaz olup olmadığına karar veremeyiz. Tümörün histopatolojik özellikleri dışında preoperatif değerlendirme bulguları ve intraoperatif bulgular da karar sürecinde yer almalıdır. Örneğin, cerrah rekürren sinire invaze metastatik görünümde bir lenf nodunu siniri sakrifiye etmek yerine geride bırakmayı tercih edebilir. Bu bilgi doğal olarak patoloji raporunda yer almayacaktır. Bu bilgilerin tümünü değerlendirmede dikkate alabilmek için tedavi ekibinin iletişimi güçlü olmak zorundadır.

Aslında rehberlerin önerisi böyle olmamakla birlikte sadece tümör boyutu özelinden RAI ile ilgili değerlendirmeler yapılması mümkündür. Bir örnekle açmak gerekirse santral lenf nodu bilgisi verilmeyen 6 mm çaplı intratiroidal papiller karsinom için RAI ablasyonu çoğunlukla önerilmezken santral diseksiyon materyalinde makrometastaz tanımlandığında sıklıkla karar adjuvan tedavi şeklide değişmektedir. Aslında lenf nodu durumu bilinmeyen olguların NO olarak kabul edilmemesi daha uygundur. Tümör boyutu ile nodal metastaz arasında ilişki iyi bilinmekle birlikte nodal metastazı dışlamak için güvenilir bir eşik tümör boyutu yoktur. Santral lenf nodu metastaz sıklığının 1 cm'den büyük ve küçük tümörlerde birbirinden çok da farklı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim serimizde de santral lenf nodu pozitifliği T1 tümörlerde %40 üzerindedir. Saydığımız nedenlerle RAI ablasyon kararının sadece tümör çapı ile ilişkilendirilmesi doğru bir strateji sayılamaz. Bunun tersi de doğrudur. Kağıt üzerinde orta risk grubunda görünen bir hasta küratif bir cerrahi geçirmiş olabilir (Şekil 3).

Bunlar dışında klasik risk sınıflandırmasında yer almamakla birlikte çoğumuzun ek tedavi kararında dikkate aldığımız "tümör tiroid kapsülüne invaze" "tümör tiroid kapsülüne 1 mm'den daha yakın" "boyalı cerrahi sınırdaki tümör mevcut" "tümörde %10 oranında hobnail komponent" "tümör 4 farklı odakta" gibi raporlarda yer bulan ve çoğaltabileceğimiz histopatolojik ayrıntılar vardır. Aslında haklı olarak risk algısı yaratan tüm bu ayrıntılar temelde bölgesel nodal metastaz yönünden risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Yani aslında dikkat etmemiz gereken en önemli ayrıntı nodal metastaz olup olmadığıdır. Lenf nodu durumunu bildiğimizde diğer ayrıntıların önemi kalmaz.

Lateral servikal lenf nodu diseksiyonunun sadece metastaz kanıtlandığında yapılması önerildiğinden burada aslında konu ettiğimiz santral lenf nodlarında metastaz olup olmadığıdır. Lenfatik akım varyasyonlar gösterebilmekle birlikte önceden tahmin edilebilir belli bir yol izler. Nodal metastazlar istisnalar dışında

en sık ilk nodal istasyon olan santral kompartmanda görülür. Dolayısı ile nodal durumu değerlendirmenin en pratik ve güvenilir yolu santral lenf nodlarında hastalık olup olmadığının araştırılmasıdır. Profilaktik SLND yapılan grupta nodal hastalık varlığı zaten



Şekil 3. Kırk altı yaşında erkek hasta. Sağ lobdaki yüksek risk grubu nodülden yapılan İİAB papiller karsinom olarak rapor edilmiş. Cerrahi için başvuran hastanın preoperatif değerlendirmesinde sağ lob orta kesiminde (A: Aksiyal, B: Longitudinal) düzensiz sınırlı halosuz hipoekoik solid nodül (kalın oklar) izlenmiştir. Tiroid kapsülü (ince oklar) ile ilişkisi olmayan primer tümör lob orta kesiminde yerleşimli olmasına karşın karotis arter bifürkasyonu seviyesinde daha önce gözden kaçmış mikrokojeniteler içeren kanlanması belirginleşmiş metastatik görünümde bir lenf nodu (oklar) saptanmıştır (C: Aksiyal kesit, D: Longitudinal kesit). İİAB ve Tg yıkama ile nodal metastaz doğrulandıktan sonra opere edilen olgunun patolojisi sağ lobda lenfovasküler invazyon gösteren 1,2 cm çaplı klasik tip papiller karsinom, tümör dışı tiroid dokusunda kronik tiroidit, 4/20 sağ lateral servikal metastaz, en büyük metastatik lenf nodu 2,5 cm, tümü metastatik, 3/7 santral lenf nodu metastazı olarak rapor edilmiştir. Postoperatif 6. haftada yapılan değerlendirmede boyun US incelemesi normal ve stimüle Tg değeri düşük ölçülmüştür (TSH 66,68 µIU/mL, Tg 0,156 ng/mL ve Tg-Ab negatif). Bu bulgularla ablatif dozda I-131 veya ablasyonsuz izlem seçenekleri önerilen hasta RAİ almamayı tercih etmiştir. Şubat 2017 tarihinden bu yana tedaviye mükemmel yanıt kategorisinde hastaliksız izlenmektedir

CA: Karotid arter, ECA: Eksternal karotid arter, ICA: Internal karotid arter, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi, RAİ: Radyoaktif iyot, US: Ultrasonografi, Tg: Tiroglobulin

bilineceğinden yukarıda bahsettiğimiz ve nodal metastaz riskini dolaylı olarak yansıtan diğer ayrıntıların önemi kalmayacaktır. Buna kötü prognostik tipler, minimal ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon gibi olguyu orta risk grubuna sokan histopatolojik özellikleri de dahil edebiliriz. Örneklemek gerekirse 0,6 cm çaplı vasküler invazyonu olan klasik papiller karsinomda veya aynı boyutta kolumnar hücreli tümörde santral lenf nodlarında metastaz saptanmadı ise vasküler invazyondan veya kötü prognostik tipten kaynaklanan riskin gerçekleşmediğini söyleyebiliriz. Ancak santral kompartmanla ilgili bir fikir edinebilmek için örneklenen lenf nodu sayısının yeterli olması gereklidir. Cerrahi sırasında istemsiz olarak çıkartılmış tümör içermeyen tek bir peri-tiroidal lenf nodu olduğunda bile olgunun NO olarak değerlendirilmesi kabul görmüşse de Amerikan Patologlar Koleji (*College of American Pathologist - CAP*) protokolüne göre yeterli bir selektif lenf nodu diseksiyonu için aranan sayı 6'dır. Sayı azaldıkça örneklenen lenf nodlarının santral nodal durumu doğru temsil etme olasılığı da azalacaktır. Profilaktik santral kompartman diseksiyonunun artıları eksileri konusunda tartışmayı genişletmeden işlemin cerrah ve hasta için ek riskler getirmesine karşın RAİ terapi kararını oldukça kolaylaştıran bilgiler sağladığını söylemekle yetineceğiz.

SLND yapılan grupta nodal metastaz sıklığına değinmiştik. Paradoksal olarak profilaktik SLND yapılan olgularda tespit edilen nodal metastaz RAİ kullanımını tetiklerken santral lenf nodu durumu bilinmeyen mikrokarsinoma ise RAİ önerilmemektedir. Aslında profilaktik diseksiyon yapılan grup nodal metastaz tespit edilmiş olsa bile çoğu zaman diseksiyon yapılmayan gruba göre nodal persistan/rekürren hastalık konusunda daha avantajlı kabul edilebilir. Haklı eleştiri konusu yapıldığı gibi santral diseksiyon yapılan grup evre atladığı için RAİ aday olarak görülürken, diseksiyon yapılmayan grup NO kabul edilerek RAİ aday olarak görülmemektedir. Bu nedenle postoperatif hastalık durumu ayrıca değerlendirilmeli ve RAİ kararı sadece histopatolojik risk faktörlerine göre yapılmamalıdır.

Mikroskopik ekstratiroidal yayılım 2017 TNM sınıflandırmasında T sınıflandırmasından kaldırılmış olsa da ATA rehberinde bu konuda henüz bir değişiklik yapılmamıştır. Bu değişiklikten sonra yayımlanmış olan Fransız rehberinde de (47) mikroskopik ekstratiroidal yayılım risk sınıflandırmasında yerini korumaktadır. Ekstratiroidal yayılımın nodal hastalık ve lokal rekürrens için risk faktörü olduğu kabul edilebilir. Ancak burada da asıl önemli olan nodal hastalık varlığı ve cerrahi sınırların tümörsüz olup olmadığıdır. Makroskopik

ekstratiroidal yayılım sıklıkla anteriorda strap kaslara olur ve çoğu zaman kas ile birlikte cerrahi sınırlar temiz olacak şekilde eksize edilebilir. Bu durumda da önerimiz doğrudan adjuvan RAİ uygulamak yerine cerrahi sonrası tedavi yanıtını diğer bulgularla birlikte değerlendirmek olacaktır.

Histopatolojik risk faktörlerini değerlendirirken başka ayrıntılardan da bahsedilebilir. Örneğin santral diseksiyon materyalinde 3/3 nodal mikrometastaz ile 1/13 makrometastaz arasında tercih yapmak gerekirse ikincisinin daha küratif bir cerrahiye temsil ettiğinden bahsedebiliriz. Bir başka deyişle örneklenen lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasındaki oran da dikkate alınması gereken prognostik bir ayrıntıdır.

Diğer bir konu da tümör T sınıflandırmasında kullanılan eşik boyutlara yakın tümörlerin sınıflandırılmasıdır. 1 cm çaplı bir tümörle 1,1 cm çaplı bir tümörün veya 4 cm çaplı bir tümörle 4,1 cm çaplı bir tümörün farklı risk gruplarına alınması için mantıklı bir neden yoktur. T sınıflandırmasını değiştiren eşik değerlere yakın tümörlerde hataya açık bu ayrıntılar RAİ kararına doğrudan etkili olmamalıdır. Histopatolojik risk faktörleri ile hastaları aslında geçişkenliği olan risk gruplarına ayırarak sonra bu risk grupları üzerinden RAİ kararını vermek yerine patoloji verilerini değerlendirmenin önemli bir parçası olarak kabul etmek, ancak bununla yetinmeyerek cerrahi sonrası rezidüel hastalık durumunu ayrıca değerlendirmek gereklidir.

Açıklanan tüm nedenlerle RAİ terapi kararına çoğu zaman tek dayanak yaptığımız histopatolojik risk sınıflandırması her zaman cerrahi sonrası risk sınıfını yansıtmayabilir. Daha önce de değindiğimiz gibi acele etmeden postoperatif dönemde (deneyimimize göre en erken 6. haftada) boyun US ve serum Tg düzeyleri ve varsa diğer verilerle birlikte tedavi yanıtını değerlendirmek ve sonra tüm verileri kullanarak RAİ terapi kararını vermek en iyi seçenek olarak değerlendirilebilir. Bu yaklaşım özellikle düşük ve orta risk grubu papiller karsinomlar için önemlidir. Diğer yandan yüksek risk grubu papiller karsinomlarda bu değerlendirme RAİ tercihinin değiştirmeyebilir. Folliküler karsinomları ise farklı metastatik paterni nedeniyle ayrı bir başlıkta değerlendirmek yerinde olur.

3. RAİ Uygulamalarında Dikkate Alınması Gereken Hastaya Ait Değişkenler

Belki ülkemiz özelinde tartışmamız gereken en önemli başlıklardan birisi hasta tercihlerinin süreçte ne kadar yer alması gerektiridir. Hasta tercihlerine

göre tedavinin düzenlenmesi hekimler için ilk bakışta çok da çekici bir düşünce gibi görünmeyebilir. Burada kastedilen zaten yapmamız zorunlu olan hasta onamı alınıp alınmaması değil, tedavinin hasta tercihinin göre ne kadar değiştirilebileceğidir. Elbette hekimlerin katılmadığı bir tedaviyi uygulamaları beklenemez. Ancak konuyu tiroid kanseri özelinde değerlendirsek zaten birçok öneri güçlü kanıta dayanmadığından hastalara sadece kendi düşüncelerimizi ve önerilerimizi aktarmak yerine geçerli diğer seçenekleri de birlikte sunarak karar sürecine onları dahil etmek anlam kazanır. Çoğu zaman hastalarımız zaten geçerli seçenekler yerine özellikle bizim önerilerimizi duymak isterler. Ancak günlük pratiğimizde karşılaştığımız hasta profili de büyük farklılıklar gösterir. Bir uçta bırakın tedavi sürecinde kararlara katılmayı hastalığı ile hiçbir ayrıntı bilmeyi arzu etmeyen hastalar varken diğer uçta sınırlı internet bilgileri ile bizlerle maksadı aşan bilimsel tartışmalara girmeye istekli bir grup bulunmaktadır.

Gerçekten de konunun uzmanları arasında dahi tartışmalı olan konuları hastalar ile konuşarak ortak bir düşüncede buluşmak görüldüğü kadar kolay değildir. Ancak genel olarak hastalar kendi durumları özelinde yeterince bilgilendirildiğinde kaygı düzeylerinin azaldığını ve tercihlerinin de değiştiğini söyleyebiliriz.

Hastaların tüm tedavi süreci içerisinde en çok kaygı duydukları aşama genellikle RAİ uygulamalarıdır. Hiç düşünmeden birçok riski göze alarak cerrahi olmayı kabul eden hastalar ilk şaşkınlıkları ortadan kalktıktan sonra RAİ uygulaması ile ilgili süreci oldukça meraklı ve abartılı yaşarlar. Bu kısmen radyasyon içeren tedavi yöntemlerine ilişkin ön yargılardan, kısmen de RAİ tedavisi ile ilgili kaynağını asla anlayamadığımız yanlış bilgilerden kaynaklanır. Bu kaygıya rağmen hatırı sayılır bir hasta grubu RAİ almanın hastalık ile ilgili riskleri tümüyle ortadan kaldıracağı düşüncesi ile çok motivedir. Hatta bazıları RAİ ihtiyacı olmadığı söylendiğinde memnun olmadığı gibi eksiklik duygusu yaşayabilir.

İşte tüm bunlar arasında dengeyi sağlamak hekimlerin görevidir. Hastalara özellikle RAİ konusunda önerilerimizi yaparken bizce ilk vurgulanması gereken bu kararın sandıklarının aksine bir kez ve hemen verilen bir karar olmadığıdır. Daha önce detaylı tartıştığımız gibi çalışmalar erken ve geç RAİ uygulamalarının özellikle düşük ve orta risk grubunda sonuçları değiştirmediklerini göstermektedir. Bu nedenle RAİ konusundaki önerilerimizi hastalar ile paylaşmadan önce cerrahi tedaviye yanıtlarını değerlendirmek için bir süre (deneyimimize göre minimum 6 hafta) beklememiz, sonra serum Tg ve boyun

US sonuçları ve histopatolojik risk faktörleri ile birlikte konuyu değerlendirmemiz uygun olur.

Özellikle tartışmalı olan ablatif ve adjuvan RAI uygulamalarında önerilerimizle birlikte geçerli diğer senaryoyu açıklamak ve karar sürecinde hastalarımızın isteklerini ve beklentilerini dikkate almak uygun olur. Örneğin gecikmeden çocuk sahibi olmak isteyen bir çift, bebeğini emzirmekte olan bir kadın, evlilik hazırlığında olanlar, uzun süre öncesinden planlanmış bir tatil veya seyahat, eğitim döneminin ortasında olan öğrenci veya eğitimci, cerrahi sırasında işten uzun süre uzak kaldığı için işi ile ilgili kaygı yaşayanlar, bakıma muhtaç yakını olanlar, RAI sürecinde çocuklarının bakımı için alternatifleri olmayanlar gibi hemen aklımıza gelen ve çeşitlendirebileceğimiz senaryolar RAI önerileri sırasında dikkate alınması gereken konulardır. Hastaya ait bu değişkenler kanıta dayalı biçimde risk oluşturmadığı sürece hem RAI kararında ve hem de zamanlamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin cerrahi tedavisi tamamlanmış emzirmekte olan bir anneye ablatif veya adjuvan RAI uygulaması önerilse bile emzirme sürecini tercih ettiği şekilde tamamlamasına izin verilmesi hatta bu konuda cesaretlendirilmeleri uygun olur.

4. Laktasyondaki Kadınlarda RAI Uygulamaları

Laktasyon RAI için kontrendikedir. Hangi dozda olursa olsun I-131 uygulaması sonrası emzirmenin kalıcı olarak kesilmesi gereklidir. Laktasyondaki hastalarda RAI endikasyonlarının daha titiz değerlendirilmesi şüphesiz son derece önemlidir. Cerrahi tedavi yanıtının mutlaka optimal koşullarda değerlendirilmesi ve cerrahiden sonra risk sınıflandırmasının serum Tg ve boyun US bulguları ile birlikte yeniden yapılması uygun olur.

Gebelik sırasında veya laktasyon döneminde tanı alan olgularda ablatif/adjuvan RAI uygulamalarının geciktirilmesi hem bebek hem de anne için en konforlu seçenek olacaktır. Uygun olan her durumda aktif izlemle annenin arzu ettiği süre boyunca emzirmesine izin verilmeli ve RAI uygulaması ertelenmelidir. Ancak RAI uygulamasının gecikmesinde sakınca olabileceği değerlendiriliyor veya anne laktasyonu kendi isteği ile sonlandırmak istiyorsa bu durumda meme glandüler dokusunun gereksiz doz almasını önlemek için RAI öncesi uygun süre boyunca emzirme kesilmiş olmalıdır.

Gebelik sırasında tanı alan yüksek risk grubundaki olgularda cerrahi tedavi sonrası RAI uygulaması kaçınılmaz görülüyor ise en uygun seçenek annenin emzirmeye hiç başlamamasıdır. Emziren anneler içinse

geçerli seçenekler emzirmenin kesilmesi sonrasında olabildiğince uzun süre beklemek veya daha iyisi laktasyon inhibisyonu yapılmasıdır. RAI uygulamasının laktasyon kesildikten ne kadar sonra yapılması gerektiği konusunda kesin bilgi yoktur. Laktasyon kesildikten 6 ay kadar sonra bile değişen oranlarda meme dokusunda I-131 akümüasyonu izlenebilir. Laktasyon inhibisyonunda ise bu süre daha kısadır. Sınırlı sayıda çalışma sonuçları laktasyon inhibisyonu yapılan (kabergolin, bromokriptin vb.) olgularda meme dokusunda I-131 tutulumunun 3 hafta kadar kısa bir süre içerisinde bile tümüyle kaybolabileceğini göstermektedir (48). Ancak bu süreler değişken olabildiğinden mümkün olan her durumda I-123 sintigrafisi yaparak meme dokusunda iyot tutulumunun kaybolduğunu kanıtlamak ve I-131 uygulamasını sonucuna göre planlamak en ideal yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

5. İzlem Olanakları ve Merkezin Tercihlerinin RAI Kararı Üzerine Etkileri

Daha önce de değindiğimiz gibi rehber önerilerini şekillendiren yazarların hemen tümü geniş olanaklara sahip merkezlerde çalışırlar. Bu merkezlerde hem tedavi ekipleri eksiksizdir hem de izlem olanakları çeşitlidir. Tg ölçümü için bile başka hastanelere ve hatta başka şehirlere serum transfer etmek zorunda kalan merkezler için rehber önerileri çok da anlam ifade etmeyebilir. Bu nedenle hastanın nerede izleneceği, kimin tarafından izleneceği, izlemin temel olarak hangi yöntemle dayalı olacağı ve merkezin hangi izlem yöntemi konusunda daha deneyimli olduğu RAI konusundaki önerileri de etkiler. Örneğin; ekipte tiroid kanseri konusunda deneyimli bir sonografist var ise Tg'nin ölçülemeyecek kadar düşük olmasını sağlamak üzere ablatif/adjuvan RAI uygulamaları konusunda daha esnek davranılabilir. Ancak izlem daha çok serum Tg ölçümüne ve RAI taramalara dayalı yapılacaksa daha önce tartıştığımız nedenlerle ablatif/adjuvan RAI uygulaması izlem kolaylığı sağlar. Benzer şekilde merkezin cerrahi deneyimi de RAI seçimini etkileyebilir. Preoperatif evrelemeyi optimal yapabilen, cerrahi deneyimi yüksek merkezlerde başlangıç cerrahisi daha sık küratif olduğu gibi persistan/rekürren hastalık için yine küratif kurtarma cerrahileri yapılabilir. Bu durumda orta risk grubunda dahi postoperatif düşük Tg değerlerinin sağlanması ve RAI gereksiniminin azalması olasıdır. Reoperasyonlar konusunda deneyimi daha az olan merkezlerde ise adjuvan/ablatif RAI uygulamalarının daha sık tercih edilmesi doğal kabul edilebilir.

6. Folliküler Karsinomlarda RAİ Kararı Farklı Değerlendirilmeli Midir?

Folliküler tiroid karsinomları (FTK) DTK'nin %10-20'sini oluşturur. İyot eksikliği olan bölgelerde FTK oranının %40'lara dek artabileceği bildirilmiştir (49,50,51). Papiller karsinomlarda lenf nodu metastazı sık izlenirken FTK'de vasküler invazyon yapma eğilimleri nedeniyle uzak metastaz daha sık izlenir. FTK'ler daha ileri yaşlarda görülür, tanı anında daha ileri evrelerde olabilirler ve sağkalım süresi daha kısadır (52,53).

Hem papiller tiroid karsinomları (PTK) hem de FTK için en sık uzak metastaz bölgesi akciğerdir. FTK'lerde başta kemik olmak üzere akciğer dışı uzak metastaz daha sık izlenir. Tanı anında uzak metastaz görülme sıklığı FTK'de %6-20 arasında bildirilmektedir (54). FTK'de genel olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, vasküler invazyon yaygınlığı, büyük tümör çapı (>4 cm), ekstratiroidal uzanım, tanı anında uzak metastaz varlığı ve iyot negatif metastaz varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (55).

Bu iki kanser tipi arasında risk faktörleri ve moleküler yolaklar da farklıdır (56). Örneğin radyasyon maruziyeti daha çok papiller karsinomlarla ilişkilendirilirken iyot eksikliği daha çok folliküler karsinomlarda artışa neden olur. Son birkaç dekatta tiroid kanserlerinde artışın başlıca PTK'de olması ve FTK sayısının benzer şekilde artmamasının iyodinizasyon programlarının tüm ülkelerde yaygınlaşmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bazı çalışmalar aslında FTK insidansında da daha yavaş olmak üzere bir artış olduğunu, tanı kriterlerinin değişmesi sonucu eskiden folliküler karsinom olarak değerlendirilen olguların bir kısmının folliküler tip PK olarak değerlendirilmesinin yarattığı yapay sayı artışının FTK insidansındaki artışı gizlediğini, FTK insidansının küçük ancak sabit bir hızla her iki cinsten de arttığını, bölgesel metastaz oranlarının da artış gösterdiğini düşündürmektedir (57).

FTK'de RAİ kullanımı yönünden de önemli olabilecek üzerinde durulması gereken diğer bir konu da teorik olarak yapılan ayrıntılı tanımlamalara rağmen histopatolojik tanı kriterlerinin uygulanmasındaki önemli farklılıklardır. Folliküler lezyonlardaki nükleer atipinin ve kapsüler/vasküler invazyonun değerlendirilmesindeki görelilik PTK'lere göre daha büyük görüş ayrılıkları doğmasına neden olur. Bir çalışmada 1965-2007 yılları arasında tanı alan 66 hastanın patolojileri deneyimli üç patolog tarafından yeniden değerlendirildiğinde olguların %71'inde tanı değişmiştir. Yeniden sınıflandırıldığında bu olguların %36'sı PTK, %27'si folliküler adenom ve kalanı az

diferansiye tiroid karsinomu tanısı almıştır (58). Bu grupta folliküler adenom ve PTK'ler çıkarıldığında sonuçta 20 yıllık kansere özgü sağkalım %75,1'den %33,7'ye; rekürrensiz sağkalım ise %83'den %46,2'ye düşmüştür. Yani güncel tanı kriterleri ile değerlendirilebilse FTK'de sağkalım önceki çalışmalarda verilerden daha kötü olabilir. Benzer şekilde bazı çalışmalarda az da olsa minimal invaziv FTK'de bildirilen uzak metastaz varlığı bu tanısal kargaşadan kaynaklanıyor olabilir.

İki histolojik tip arasında önemli farklılıklara karşın birçok risk sınıflandırma sistemi gibi ATA rehberi de folliküler ve papiller karsinomları kolaylık açısından bir arada değerlendirmeye devam etmektedir. Bazı çalışmalar vasküler invazyonu olan ve olmayan FTK'leri farklı gruplarda değerlendirirler. ATA risk sınıflandırmasında ise sadece kapsüler invazyon gösteren veya vasküler invazyonu sınırlı sayıda olan (<4 adet) FTK'ler düşük risk grubunda, diğerleri ise yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir. Bu önerinin dayanağı sadece kapsüler invazyonu olan veya sınırlı vasküler invazyonu olan FTK'lerde rekürrens oranlarının %0-7 arasında bildirilmiş olmasıdır (59,60,61). Minimal ve yaygın invaziv FTK'lerin risk sınıflarının bu kadar kesin sınırlarla birbirinden ayrıldığını söyleyebilmek için yeterince veri yoktur. Tıpkı mikrokarsinomlar için seçilen 1 cm boyut sınırı gibi yaygın invaziv karsinomlar için de 4'ten fazla vasküler invazyon sınırının belirlenmesi özel bir nedene dayanmaz.

RAİ kullanımı açısından ATA rehber önerilerine bakacak olursak minimal invaziv FTK'de diğer düşük risk grubu olgulara benzer şekilde ablasyon önerisi yoktur. Hatta minimal invaziv FTK tanısı lobektomi sonrası konulmuş ise totale tamamlayıcı tiroidektomi de rutin olarak önerilmemektedir. Diğer yandan yaygın invaziv FTK'de başlangıç cerrahisi lobektomi ise totale tamamlayıcı tiroidektomi ve adjuvan RAİ uygulaması rutin olarak önerilmektedir.

Rehber önerilerini bir an unutarak ablasyon ve adjuvan RAİ uygulamalarını FTK özelinde değerlendirebiliriz. Amacı izlemi kolaylaştırmak olan ablatif RAİ uygulamaları daha önce tartıştığımız gibi Tg için güvenilir bir eşik değer oluşturmak yanında I-131 tüm vücut taramanın değerlendirilmesini kolaylaştırır. PTK'den farklı olarak normal bir boyun US incelemesi FTK'de çok az anlam ifade eder. FTK'de bölgesel lenf nodu metastazı oldukça nadir olduğundan izlemde daha çok serum Tg ölçümü ve I-131 tüm vücut taramalar öne çıkmaktadır. Bu nedenle hem başlangıç evrelemesini kolaylaştırmak ve Tg kaynağı olan normal tiroid dokusunu ortadan kaldırmak, hem de

gerek duyulduğunda I-131 tüm vücut taramayı etkin şekilde kullanabilmek için RAİ ablasyonu daha çok tercih edilebilir. PTK'de izlemde çok ön planda olan yüksek kalitede US erişimi FTK izleminde pek değişiklik yaratmaz.

Adjuvan RAİ uygulaması ise tüm histopatolojik tiplerde olduğu gibi FTK'de de tartışmalıdır. Geride rezidüel hastalık veya uzak metastaz bulgusu olmaksızın uygulanan yüksek doz RAİ'nin rekürrens veya sağkalım üzerinde bir etkisi olduğu kanıtlanmamıştır. Yüksek doz RAİ uygulaması hastalık seyri boyunca gerek duyulduğunda her zaman yeniden değerlendirilebilir bir seçenek olduğundan FTK için RAİ kullanılacaksa ablatif dozlar hastayı I-131'e bağlı yan etkilerden korumak için yüksek doza tercih edilebilir. Bir diğer seçenek ise RAİ uygulamaya ve dozuna karar vermek için tanısal I-131 tarama yapmaktır. PTK'de karar sürecinde daha az rolü olan tanısal I-131 tarama FTK'de merkez deneyimine göre algoritmada yer alabilir.

FTK'de de RAİ uygulamasına ve dozuna (ablasyon/adjuvan) doğrudan histopatolojik risk sınıflandırmasına göre karar vermek yerine postoperatif dinamik risk sınıflandırmasına göre karar vermek yerinde olabilir. Tg antikoru negatif olan grupta operasyondan uygun süre sonra non-stimüle Tg değerleri $<0,2$ ng/mL altında ise RAİ uygulamasının (ablasyon/adjuvan) izlem üzerine katkısı sınırlı olacaktır. Ancak Tg değeri düşük olmakla birlikte ölçülebilir seviyelerde olan veya Tg antikoru pozitif olgularda RAİ uygulama (ablasyon/adjuvan) kararında histopatolojik risk faktörleri daha ön planda değerlendirilebilir.

FTK'de RAİ kullanım kararında dikkate alınması gereken diğer bir konu da ekipte tiroid histopatolojisi konusunda deneyimli bir patolog olup olmamasıdır. Bu deneyim eksikliği hem fazladan RAİ kullanımına hem de malign olguların bir kısmının folliküler adenom olarak değerlendirilmesi sonucu yetersiz tedaviye neden olabilir.

Sonuç olarak FTK'de prognoz PTK'ye kıyasla daha kötü olduğundan daha agresif tedavi yaklaşımı mantıklıdır. Yine de RAİ kullanımında (ablatif/adjuvan) göz önünde bulundurulması gereken önemli nokta cerrahinin FTK'lerin önemli bir kısmında da küratif olacağıdır. Uzak metastaz varlığı bilinen olgular dışında RAİ kullanırken histopatolojik risk faktörleri yanında cerrahi sonrası yeniden risk sınıflandırması yapmak ve karar sürecinde katkısı olabilecek serum Tg, boyun US ve gerekli görüldüğünde tanısal I-131 tarama sonuçlarını dikkate almak optimal yaklaşım için önemlidir.

7. Kötü Prognostik Tiplerde Daha Sık RAİ Kullanılması Yerinde Midir?

DTK'lerde stratejiyi belirleyen ve çoğu retrospektif olan verilerin büyük bir çoğunluğu sık görülen PTK varyantlarına aittir. Bu sonuçların daha az sıklıkta görülen PTK tiplerine ne kadar uygulanabileceği az bildiklerimiz arasındadır.

Papiller karsinomun birçok tanımlanmış alt tipine karşın bunların tanı kriterleri ve varyant olarak tanımlanabilmesi için tümör içerisinde aranması gereken oranlar üzerinde tartışmalar sürmektedir. Bazı PTK varyantlarının daha agresif seyir gösterdiği bilinmektedir. Agresif tipler arasında tall cell (yüksek kolumnar hücreli), kolumnar hücreli, hobnail (mikropapiller), solid/trabeküler ve diffüz sklerozan varyantlar sayılabilir. İnsüler karsinomlar ise bilinen agresif seyirlerine karşın papiller karsinomun bir varyantı değil az diferansiye tiroid karsinomu olarak sınıflandırılır.

Aslında tiroid kanserlerine bağlı tüm olumsuz sonuçların büyük bir kısmından bu histopatolojik tipler sorumludur. Genel olarak bu histopatolojik tiplerde tanı anında bölgesel/uzak metastaz oranları daha yüksektir ve bir kısmında hastalığa bağlı ölüm oranlarının da yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu kötü prognostik tipler her zaman tanınmadığından daha az rapor ediliyor olmaları da olasıdır.

Tiroid kanserlerindeki agresif tedavi stratejileri temel olarak kötü prognostik tipleri hedef alır. Agresif tiplerin erken tanınması ve tedavisi gerçekten de tiroid kanserine bağlı ölümleri azaltabilmek için en önemli stratejidir. Ancak bu konuda pek başarılı olabildiğimiz söylenemez. Güney Kore'de yapılan ve tespit edilen tüm kanserlerin cerrahiye yönlendirildiği tarama programları bile tiroid kanserine bağlı ölümleri azaltamamış ve çoğu zaten sessiz kalacak tümörlerin aşırı tedavi edildiği tartışmalarını da yoğun biçimde gündeme getirmiştir (62).

Burada amacımız agresif varyantlarda RAİ kullanımını tartışmak olduğundan detaya girmeden kötü prognostik tipler hakkında kısa bilgiler vermekle yetineceğiz. Agresif varyantlar arasında en sık izlenen tall cell hasta yaşı ve tümör boyutundan bağımsız şekilde kötü prognostik belirteç olarak kabul edilebilir (63). Kolumnar hücreli karsinom, tall cell karsinom ve görece olarak yakınlarda tanımlanmış olan hobnail varyant tümörlerde uzak metastaz riski ve tümöre bağlı mortalite daha yüksek olarak bildirilmektedir (64,65).

Solid/trabeküler varyant radyasyon ile en fazla ilişkilendirilen agresif varyanttır. Çernobil kazasından sonra görülen tümörlerin %37'sini oluşturur. Diffüz

skleroza varyant ise gençlerde sık görülür ve tiroid bezinde geniş alanları hatta tüm tiroid bezini tutabilir. Her iki tip için de tanı anında bölgesel ve uzak metastaz sıklığı daha fazla olmakla birlikte mortalite aynı oranda kötü değildir (64).

İnsüler karsinomlar DTK ile diferansiyasyonunu tümüyle kaybetmiş anaplastik karsinomlar arasında yer alırlar. İnsüler karsinomlarda hem bölgesel nüks (%64) hem de tümöre bağlı ölüm oranları (%32) yüksektir (64).

İyotun ve dolayısı ile RAI'nin hücre içine taşınması başlıca NIS aracılığı ile olmasına karşın NIS ile Tg ve pendrin arasında da pozitif korelasyon gösterilmiştir (66). DTK'de NIS ekspresyonu normal tiroid dokusuna kıyasla daha azdır. Kötü prognostik tiplerde ise bu oran daha da düşüktür.

RAI etkinliğinin kötü prognostik tiplerde daha kötü olabileceğini biliyor olmamıza karşın bu olgularda daha sık ve daha yüksek dozlarda RAI kullanılması açıklaması zor bir paradoks olarak durmaktadır. Geniş serilerde bile kötü prognostik tiplerin sayısı RAI etkinliği konusunda çıkarımlar yapamayacağımız kadar azdır. Ancak genel ilke olarak bir tümörün RAI pozitif olup olmadığını anlamının tek yolu ideal koşullarda (uygun TSH stimülasyonu ve iyottan fakir diyet) bir kez yüksek doz I-131 uygulamaktır. Ancak yüksek doz I-131 uygulaması sonrası bilinen metastatik odaklarda RAI tutulumu izlenmiyor ise rediferansiyasyon uygulamaları hariç olmak üzere tedavinin tekrarlanmasında bir fayda olmayacaktır.

Her yönüyle daha agresif biçimde tedavi edilmelerine karşın kötü prognostik tiplerde rekürrens ve mortalite oranlarının daha yüksek olması dikkate alınırsa bu tümörlerin tedavisinde kanıta dayanmasa da tüm olanakların kullanılması ve izlemde kullanılan yöntemlerin çeşitlendirilmesi (FDG PET, diğer moleküler ve anatomik görüntüleme yöntemleri) geçerli bir seçenek olarak kalacak görünmektedir. İzlemin daha duyarlı biçimde yapılma isteği nedeniyle bu hastalarda ablatif/adjuvan RAI uygulamalarının da daha sık tercih edilmesi anlaşılabilir bir reflektir. Son olarak kötü prognostik tiplerde de postoperatif değerlendirmede tüm veriler kuvvetle küratif bir cerrahi olduğunu gösteriyorsa ablatif/adjuvan RAI'nin standart şekilde uygulanması için bir neden olmadığını hatırlatmak istiyoruz.

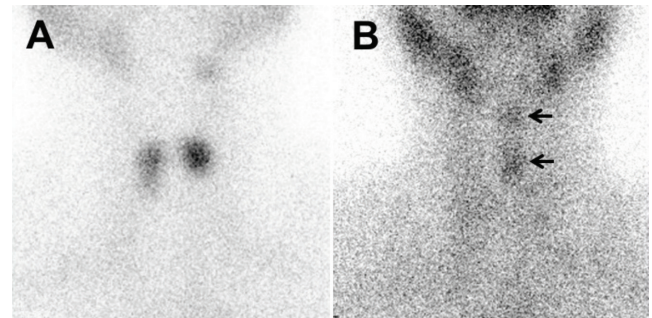
8. Rezidüel Tiroid Dokusu RAI Terapisi Gerektirir mi? Değerlendirmesi Nasıl Yapılmalıdır?

Cerrahi tedavi sonrası RAI için değerlendirilen grupta rezidüel tiroid dokusu varlığı her zaman araştırılır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemler tiroid sintigrafisi

(Tc-99m perteknetat veya I-123) ve US'dir. Merkezlerin yöntem konusunda tercihleri farklı olabilir. Özellikle cerrahi sonrası histopatolojik özelliklerine göre doğrudan RAI adayı kabul edilen ve T4 replasmanı başlanmadan I-131 için hazırlanan hastalarda erken postoperatif değişiklikler nedeniyle remnant değerlendirmesinde tiroid sintigrafisi US'ye tercih edilebilir.

Oldukça duyarlı bir fonksiyonel görüntüleme olan tiroid sintigrafisinde deneyimli cerrahlar tarafından opere edilen hastalarda dahi tiroid lojunda veya piramidal lob/tiroglossal kanal hattı boyunca değişen düzeyde tutulum sık izlenir. Bu tutulumların genellikle US veya diğer anatomik görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilecek bir karşılığı olmaz. Bu nedenle herhangi bir tutulumu anatomik karşılığı gösterilmeksizin reoperasyon gerektirecek bir rezidüel doku olarak tanımlamak veya sadece sintigrafiye bakarak rezidüel dokunun volümünü tahmin etmek mümkün değildir (Şekil 4).

US özellikle klinik anlamı olabilecek rezidüel tiroid dokusunu gösterme konusunda oldukça başarılıdır. Ancak özellikle erken postoperatif dönemde olmak üzere total tiroidektomi uygulanan grupta US değerlendirmesi daha çok deneyim gerektirir. Erken postoperatif değişiklikler yanlışlıkla rezidüel tiroid dokusu olarak değerlendirilebileceği gibi var olan dokunun tanınmasını da güçleştirebilir. Cerrahi üzerinden geçen süre ne kadar uzun olur ise US değerlendirmesi o derece kolaylaşır. Erken postoperatif komplikasyonları (hematom, şilöz fistül vb.) değerlendirmek için US postoperatif dönemde her an yapılabilir. Ancak deneyimimize göre rezidüel doku ve santral lenf nodu durumunu hakkında optimal bir değerlendirme için 4-6 hafta kadar beklemek gerekir. Bu süre sonunda dahi cerrahi loju ödemli izlenebilir ve



Şekil 4. Tc-99m perteknetat ile gerçekleştirilen tiroid sintigrafisinde her iki tiroid lojunda (A) ve tiroglossal kanal boyunca (B) remnant dokuya ait (oklar) aktivite örnekleri. Duyarlı olan fonksiyonel görüntülemelerde tutulumların düzeyi gerçek remnant doku volümü hakkında objektif bilgi sağlamaz. Bu tutulumların büyük bir kısmında anatomik görüntüleme yöntemleri ile ölçülebilir bir doku ayırt edilemeyebilir

bir miktar koleksiyon bulunabilir. Özellikle tiroid lojunda topikal hemostatik ajanlar kullanıldığında veya hematoma geliştiğinde rezidüel tiroid dokusunu taklit edebilecek düzgün sınırlı hipoekoik alanlar uzun süre tiroid lojunda izlenebilir (Şekil 5). Bu postoperatif değişiklikler avasküler olmaları ve eko yapıları ile rezidüel tiroid dokusundan ayırt edilebilse de deneyimli gözler dahi rezidüel dokuyu her zaman dışlayamaz. Bu durumda bulguların sintigrafisi ile korelasyonu önem kazanır.

Rezidüel tiroid dokusunu değerlendirirken yeterli deneyimi olanlar için US'nin çoğu zaman tek başına yeterli bilgiyi sağladığını söyleyebiliriz. Radyasyon içermemesi ve daha hızlı gerçekleştirilebilmesi nedeniyle önce US ile değerlendirme yapılması ve gereken durumlarda tiroid sintigrafisi ile korelasyon tercih edilebilir.

Literatürde genellikle >2 gr (veya 2 cc) rezidüel doku, fazla remnant olarak değerlendirilir. Fazla remnant değerlendirmesinde kullanılabilecek daha fonksiyonel bir yöntem ise T4 kesildikten sonra TSH seviyelerinin yükselip yükselmediğine bakılmasıdır. TSH'nin tedavi için yeterli seviyelere yükseldiği durumlarda remnant dokunun fazla olmadığı düşünülebilir.

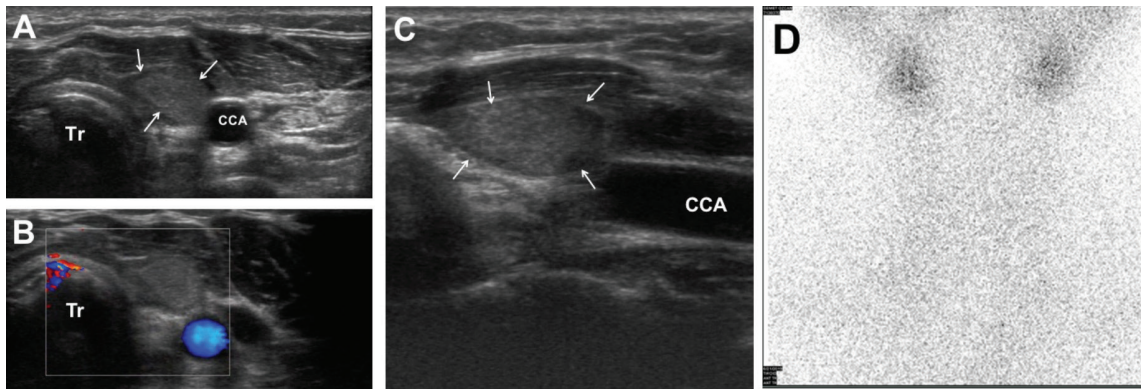
Tiroid sintigrafisi ve/veya US ile yapılan değerlendirmede gerçekten de rezidüel tiroid dokusu tespit edildiğinde hastanın bu şekilde izlenmesi, reoperasyon veya RAI ablasyonu arasında yapılacak tercih başka birçok faktöre bağlı olacaktır. Hastanın risk grubu, yapılacak izlemde tercih edilecek yöntemler,

remnant dokunun eko yapısı ve nodül içerip içermemesi, serum Tg düzeyi ve remnantın miktarı tercihlerimizi belirler.

Orta/yüksek risk grubunda olan ve yüksek doz RAI adayı görünen olgularda iyot tutma potansiyeli tümöre göre çok daha fazla olan remnant dokunun cerrahi olarak çıkartılması öncelikli tercih olacaktır. Ancak bu karar merkezin cerrahi deneyimi ile de ilişkilidir. Cerrahi deneyimi az olan merkezlerde önce düşük doz RAI ile ablasyon yapıp daha sonra yüksek doz RAI tedavisi uygulanabilir.

Düşük risk grubunda izlemi kolaylaştırmak amacıyla rezidüel dokunun ablasyonu düşünülüyorsa RAI ile ablate edilebilecek remnant volümü için bir sınır yoktur. Başlangıç cerrahisi lobektomi olan olgularda kalan lobun RAI ile ablasyonu bile geçerli bir seçenek olarak görülmektedir (67). Bu tercih özellikle ilk cerrahide komplikasyon olan (tek taraflı sinir veya paratiroid hasarı) veya ikinci cerrahinin kontrendike olduğu olgularda öne çıkmaktadır.

Rezidüel tiroid dokusunun RAI ablasyonunu tartışırken hatırlanması gereken diğer bir konu düşük risk grubu T1 ve hatta T2 tümörlerde lobektominin de artık yeterli bir başlangıç tedavisi olarak görüldüğüdür. Bu nedenle özellikle düşük risk grubu olgularda herhangi bir miktarda remnant doku varlığı tek başına RAI ablasyon endikasyonu olarak görülmemelidir. Özellikle US ile anatomik karşılığı gösterilemeyen sintigrafik tutulumlar



Şekil 5. Tiroid medüller karsinom tanısı ile opere edilen olgunun postoperatif US incelemesinde her iki tiroid lojunda rezidüel malignite lehine değerlendirilen dokular tanımlanmış ve 5. haftada yapılan FDG PET görüntülemesinde her iki tiroid lojunda yine rezidüel malignite lehine değerlendirilen yoğun metabolik aktivite rapor edilmiştir. Yeniden cerrahi için değerlendirilen olgunun preoperatif US değerlendirmesinde her iki tiroid lojunda normal tiroid ekojenitesine göre daha hipoekoik görünümde düzgün sınırlı hipoekoik yapı (oklar) sınırlanmaktadır (A: Aksiyal, C: Longitudinal). Doppler incelemede avasküler olarak izlenen (B) bu alanların rezidüel tiroid dokusunu taklit eden topikal hemostatik kullanımına (surgicell) bağlı değişiklikler olabileceği değerlendirilmiş ve yapılan tiroid sintigrafisinde (D) tiroid lojunda aktivite saptanmamıştır. Daha sonra ilk cerrahi yapılan merkezden topikal hemostatik kullanımı teyit edilmiştir. Bir yıllık izlemde bu hipoekoik alanlar boyut olarak gerilemiştir

Tr: Trakea, CCA: Anakarotid arter, US: Ultrasonografi, FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografi

RAİ ablasyonu için tek başına gerekçe olmamalıdır. Ancak suprese serum Tg düzeyi izlemi güçleştirecek seviyede olan veya Tg seviyeleri izlemde artan olgularda merkezin izlem tercihlerine göre remnant dokunun ablasyonu her zaman geçerli bir tercihtir. Burada tekrar hatırlatmakta fayda gördüğümüz konu remnant doku değerlendirmesi ve RAİ ablasyon kararının özellikle düşük ve orta risk grubunda belli bir takvimde ve hemen cerrahi sonrası yapılmasının zorunlu olmadığıdır.

9. Komorbiditesi Olan Tiroid Kanserlerinde RAİ Kullanımı

Tiroid kanserli hastalarda uzun sağkalım avantajı nedeniyle senkron veya metakron başka malignitelerin görülmesi çok sürpriz sayılmaz. Bu tümörlerin bir kısmının RAİ uygulamalarından kaynaklanıyor olabileceğine dair tartışmalara girmeyeceğiz. Bu konu netlik kazanmamıştır. Ayrıca olguların önemli bir kısmında tiroid kanserleri ilk maligniteden daha sonra tanı alır. Özellikle başka maligniteler nedeniyle yapılan FDG PET görüntülemelerde bir kısmı daha sonra tiroid kanseri tanısı alacak insidental metabolik nodüller tespit edilebilmektedir.

Tiroid kanserleri ile birlikte en sık izlenen malignite meme kanserleridir (68). Tiroid kanserleri başka maligniteler ile birlikte görüldüğünde prognozu belirleyen genellikle tiroid kanserleri olmaz. Bu nedenle RAİ terapi kararında ve izlemde bu özellik dikkate alınmalıdır. İkinci malignite eğer tiroid kanserinin başlangıç tedavisi sonrası tespit edilmişse yapılması gereken sadece tiroid kanseri izlemini ikinci plana almak olacaktır. Eğer tiroid kanseri daha sonra veya eş zamanlı tespit edilmiş ise diğer malignitenin sağkalım beklentisine göre tiroid kanseri aktif izlem de dahil olmak üzere geri planda değerlendirilebilir.

Nodal metastazlı DTK olgularında diğer malignitenin ileri evre olması dışında cerrahiye geciktirmek için bir neden yoktur. Ancak RAİ kararı biraz daha zamana bırakılabilir. Düşük ve orta risk grubundaki tiroid kanserlerinde ablatif/adjuvan tedavi kararı diğer malignitenin klinik seyri net anlaşılan kadar ertelenebilir. Yüksek risk grubunda ise diğer malignitenin evresine göre RAİ tedavisi ertelenebilir veya uygulanabilir.

Bu yaklaşımın ikincil maligniteler ile sınırlandırılması da gerekmez. Varsa başka komorbiditeler de (ileri kardiyovasküler hastalıklar, hastanın kendi öz bakımını yapamıyor oluşu, mental ve psikiyatrik problemler vb.) önemine göre RAİ uygulama kararını alırken göz önünde bulundurulabilir.

10. Tg Antikor Pozitifliği RAİ Kararını Değiştirir Mi?

Tg antikor pozitifliği daha çok PTK'de olmak üzere DTK'de normal popülasyondan daha sık izlenir. Tiroid otoantikörlerinden en az birinin pozitifliği DTK'de %40, normal popülasyonda ise %14 oranında bildirilmiştir. Tg antikörleri özelinde ise bu oranlar DTK için %25, normal popülasyon için ise %10 civarındadır (69). Bu ilişki PTK'lerin kronik tiroidit zemininde daha sık izlenmesi ile açıklanabilir.

Serum Tg ölçümleri hem tedavi yanıtının değerlendirilmesinde hem de izlemde çok değerlidir. Tg antikörleri, kullanılan tekniğe bağlı olarak Tg değerinin yalancı olarak düşük veya daha az oranda yalancı olarak yüksek bulunmasına neden olabilir. Serum Tg değerleri RAİ uygulama seçiminde önemli kriterlerden biri olduğundan antikor pozitifliğinin RAİ kararı üzerine etkisini ayrıca tartışılmaya değer buluyoruz.

Tg antikor pozitifliği DTK'de sık izlenmekle birlikte tanı veya başlangıç cerrahisi sırasında varlığının önemi belirsizdir. Başlangıçta Tg antikor varlığının kötü bir prognostik belirteç olduğu yolunda veri yoktur. Ancak izlem sırasında gelişen veya artan Tg antikörlerinin dolaylı olarak rezidüel veya yapısal hastalığa işaret edebileceğini gösteren kanıtlar vardır. Tg antikoru direkt tümör belirteci değildir, ancak konsantrasyonu Tg antijenine immün yanıtı yansıtır. Antijenik uyarıyı yapan Tg normal tiroid dokusu veya tümör kaynaklı olabilir.

Genel olarak Tg antikörlerinin hızlı negatifleşmesi iyi bir belirti olarak değerlendirilir. Ancak rezidüel/rekürren hastalık olmayanlarda da antikörlerin negatifleşmesi birkaç yıl sürebilir. Rezidüel tiroid dokusunun RAİ ablasyonu ile ortadan kaldırılması durumunda antijenik uyarının ortadan kalkacağı ve tiroid otoantikörlerinin daha hızlı negatifleşeceği öne sürülmüştür (70).

Boyun US normal, Tg düşük ve antikoru pozitif olan grupta RAİ ablasyonu sonrası Tg antikor seviyeleri >%50 azalanlarda yapısal hastalık oranları <%5 iken, antikor seviyeleri gerilemeyen düşük risk grubu olgularda bu oran %10, orta risk grubunda ise >%20 olarak tespit edilmiştir (71).

RAİ ablasyonunun antijenik uyarıyı ortadan kaldırarak antikörün daha hızlı negatifleşmesini sağlayacağı mantıklı bir yaklaşım olarak görünse de düşük risk grubunda yapılan prospektif çalışmada Matrone ve ark. (72) total tiroidektomi sonrası olguların büyük çoğunluğunda antikor seviyelerinin kendiliğinden azaldığını göstermiştir. Antikor seviyelerinin normale dönmesini etkileyen temel faktör başlangıçtaki antikor seviyeleri ve lenfositik

infiltrasyon düzeyi olarak görünmektedir. Zavala ve ark. (73) tarafından düşük ve orta risk grubunda yapılan diğer prospektif çalışmada da benzer şekilde total tiroidektomi sonrası RAİ uygulanmasa da olguların büyük kısmında antikor seviyelerinin negatifleştiği veya azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada antikor seviyeleri artan tek bir olguda yapısal hastalık tespit edilmiştir.

Özetle RAİ kullanımının Tg antikorunun hızlı negatifleşmesine katkısı olduğunu söylemek için yeterince kanıt yoktur. Total tiroidektomi sonrası RAİ kullanılsa da düşük ve orta risk grubunda antikor seviyeleri kendiliğinden düşebilir. Rezidüel hastalık ile ilişkili görünen cerrahi sonrası Tg antikor pozitifliğinden çok artan antikor düzeyleridir. Bu nedenle erken postoperatif dönemde Tg antikor pozitifliğini tek başına RAİ kullanımı için yeterli görmek mümkün değildir. Daha önemli olan Tg ve Tg antikor düzeylerinde zaman içindeki değişimdir.

Erken ve geç RAİ uygulamasının sonuçlar üzerine etkisinin gösterilemediği üzerinde daha önce durmuştuk. Bu nedenle Tg antikor pozitifliği olan düşük ve orta risk grubu hastalarda boyun US normal ise doğrudan RAİ uygulamak yerine kararının bir süre ertelenmesinde sakınca olmayacaktır. Antikor seviyelerinin birkaç ay sonra kontrolü, eğer antikor seviyeleri geriliyor ise RAİ kararının yine ertelenmesi ve izlemin devamı düşünülebilir. Olguların büyük çoğunluğunda antikor seviyeleri hızlı düşer. Ancak başlangıçta antikor seviyeleri ölçülebilir üst limitler üzerinde olanlarda antikor seviyelerinin azaldığını tespit etmek daha uzun zaman alabilir.

Antikor seviyelerinin zamanla gerilememesi veya artması rezidüel/rekürren hastalık konusunda uyarıcı olmalıdır. Boyun US normal olsa bile bu grupta başlangıç evrelemesini ve izlemi kolaylaştırmak üzere RAİ uygulanması tercih olarak öne çıkmaktadır.

Son olarak değinmek istediğimiz konu Tg antikor negatifliğinin nasıl tanımlanması gerektiğidir. Antikor negatifliğinin üst referans değerinin altında mı yoksa analitik duyarlılık limiti altında mı tanımlanması gerektiği tartışmalıdır. Teorik olarak normal referans değerleri arasındaki antikor seviyeleri de Tg ölçümlerini etkileyebilir. Bu önemli bir detay olarak kabul edilse de bu konuda sağlıklı bir çıkarım yapmaya yetecek kadar veri yoktur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada düşük ve orta risk grubunda antikor seviyeleri ölçülemeyecek kadar düşük olanlar ile referans aralığı içerisinde olanlar arasında persistan/rekürren hastalık yönünden bir farklılık gösterilememiştir (74). Dolayısı ile Tg antikor negatifliğini

analitik duyarlılık altı değil üst referans değerinin altı olarak tanımlamakta bir sakınca görünmemektedir. Yine de antikor seviyeleri referans değer aralığında ancak üst normallerde olanlar ile alt normallerde olanlar arasında Tg ölçüm güvenilirliği açısından farklılıklar olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavi Stratejisinde Hedef Mortaliteyi Azaltmak Mıdır?

Hem ATA hem de ETA tarafından önerilen AJCC TNM risk sınıflandırması mortaliteyi belirleme amacındadır. Oysa klinik pratiğimizde kime nasıl bir izlem programı uygulayacağımıza karar verirken persistan ve rekürren hastalık olasılığını da bilmemiz gerekir. ATA dinamik risk sınıflandırması bu gereksinimi karşılamak üzere geliştirilmiştir. Tuttle ve ark. (29) bu risk sınıflandırmasını kullanarak yaptıkları retrospektif incelemede başlangıç tedavisi sonrası persistan veya rekürren yapısal hastalık oranını düşük risk grubu için %3, orta risk grubu için %21 ve yüksek risk grubu için %68 olarak bildirmiştir. Biyokimyasal inkomplet yanıt oranları ise aynı gruplar için sırası ile %11, %22 ve %18'dir. Çalışmaya alınan hastaların tümüne total veya totale yakın tiroidektomi ve ardından I-131 terapi uygulanmış olup Tg antikoru pozitif olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Minimum 2, ortalama 7 yıllık izlem sonuçlarına göre yeniden sınıflandırılan bu hastaların bir kısmına izlem boyunca ek tedaviler uygulandığı belirtilmiş olmasına karşın kaç kişiye nasıl bir ek tedavi uygulandığı belirtilmemiş, başlangıçta kullanılan RAİ dozları verilmemiştir. ATA rehberine ve dinamik risk sınıflandırmasına yön veren ve çok atıfta bulunulan bu çalışmada bile ilk bakışta eleştiriye açık noktalar olduğunu görüyoruz. Bu bilgi ile veriyi değerlendirdiğimizde biyokimyasal veya yapısal hastalık bulguları olan hastaların oranı düşük risk grubu için %14, orta risk grubu için %43 ve yüksek risk grubu için %86'dır. Örnekleri çoğaltmak mümkün olmakla birlikte amacımız bu olmadığından sadece bu popüler çalışma ile yetineceğiz. Gerçekten de sadece mortalite oranlarını dikkate alırsak görece olarak yüksek risk grubu hastaların daha sık refere edildiği bu çalışma merkezinde (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) bile izlem süresince bu oran %5 (29/588) olarak verilmiştir. Tümü yüksek risk grubunda hastalar için bu ölüm oranları birçok başka kanser türü için mükemmel sayılabilir.

Dikkati çekmek istediğimiz asıl konu düşük risk grubundaki %14 ve orta risk grubundaki %43 hastada tekrar cerrahiler, ilave RAİ uygulamaları veya ek görüntüleme ve inceleme gerektiren yapısal veya

biyokimyasal hastalık bulgusunun olmasıdır. Bu ek tedaviler hasta için önemli bir kaygı kaynağı olduğu gibi yeni riskler de doğurmaktadır. Bu nedenle tiroid kanserlerinde sonuçlar değerlendirilirken sadece ölüm oranlarını dikkate alan değerlendirmelerin yapılması RAİ kullanımı da dahil olmak üzere başlangıç tedavilerinin ve izlem stratejisinin belirlenmesinde yeterince iyi bir tercih sayılmaz. Gerçekten de mortalite oranları düşük olmakla birlikte hatırı sayılır bir hasta grubu oldukça yorucu ve başlangıç tedavisine göre daha fazla riskler içeren tekrar cerrahiler ve ek RAİ uygulamalarına maruz kalırlar. Bu nedenle başlangıç tedavilerinin seçiminde rekürrens/persistan hastalık oranları, ek tedavilerin yarattığı maliyet ve morbidite oranlarının da belirleyici olması mantıklıdır.

Kimler Ablatif RAİ Adayı Olabilir?

Daha önce değindiğimiz gibi ablasyonun amacı cerrahi sonrası geriye kalan ve çoğu zaman anatomik görüntüleme yöntemleri ile izlenemeyecek kadar küçük boyutlardaki normal tiroid dokusunu yok etmektir. Remnant doku varlığının rezidüel/rekürren hastalığın tespitini güçleştirdiği konusunda görüş birliği vardır. Bu dokuların yok edilmesi amacıyla RAİ kullanımının hedefi başlangıç evrelemesi ve izlemi kolaylaştırmaktır. Gerçekten doğru bir şekilde sınıflandırılmış ve düşük risk grubunda olan olgularda ablasyonun ve belki de şimdi yaptığımız gibi bir izlem programının faydası tartışmalıdır. Ancak ablasyonun düşük risk grubunda kullanımının tartışılmasının asıl sebebi olguların risk sınıflandırmasında kullanılan parametrelerin her aşamada kısmen öznellik (cerrahi yöntem, histopatolojik değerlendirme, US) içermesidir. Başlangıçta düşük risk grubunda değerlendirilen olguların bir kısmının gerçekte yanlış sınıflandırılmış olduğunu zaman gösterecektir. Bu nedenle düşük risk grubundaki olguların da izlenmesi gerekli görünmektedir. Kime ablasyon yapılması gerektiğine gelmeden önce ablasyonun izlemi nasıl kolaylaştırdığına değinmek gerekir.

1. RAİ Ablasyonu Tg Ölçümünü Nasıl Kolaylaştırır:

Bazal ve stimüle serum Tg değerlerinin ölçümü 1980'li yıllardan beri tiroid kanseri izleminin vazgeçilmez bir parçasıdır. Aslında hem ablasyon yapılanlarda hem de ablasyon yapılmayanlarda rezidüel hastalığı kesin biçimde dışlayan bir eşik Tg değeri yoktur. Ancak ablasyon yapılanlarda benign Tg üretim kaynağı ortadan kalktığından doğal olarak Tg daha duyarlı bir izlem aracı olarak kullanılır. Ablasyon yapılanlarda $\leq 0,2$ ng/mL suprese Tg değeri en azından klinik önemi olan rezidüel hastalığı dışlamak için güvenilir bir eşik değer olarak kabul görmüştür. ATA rehberinde negatif

görüntüleme ile birlikte $\leq 0,2$ ng/mL suprese Tg değeri tedaviye mükemmel yanıt olarak sınıflandırılırken, ≥ 1 ng/mL olması biyokimyasal inkomplet yanıt, $0,2-1$ ng/mL arasındaki değerler ise belirsiz yanıt olarak kabul edilir.

Ancak izlemde elimizdeki tek seçenek bu değildir. Ablasyon yapılmayanlarda eşik değer konusu ve tek bir Tg ölçümünün değerlendirilmesi kesin olarak daha tartışmalı olmakla birlikte Tg değerlerinin bazal seviyelere göre değişimi yine de güvenilir bir parametre olabilir. Durante ve ark. (75) çalışmalarında total veya totale yakın tiroidektomi sonrası I-131 ablasyonu uygulanmayan düşük risk grubu olgularda izlem sırasında %95 olguda Tg değerlerinin <1 ng/mL altına gerilediğini, bu oranın ablasyon yapılan grupta %99 olduğunu bildirmiştir. Zamana bağlı Tg değerindeki değişime bakılan 78 olguda ise Tg değerinin %60 olguda 3-13 ay içerisindeki ilk kontrolde, %79'unda ise 5 yıl içerisinde $0,2$ ng/mL altına gerilediğini rapor etmişlerdir (75). Kalan olgularda Tg değerinin düşmekle birlikte ölçülebilir değerlerde stabil kaldığı görülmüştür. Bu grupta Tg değeri artış gösteren tek olguda ise rekürrens gelişmiştir. Bu bulgular normal remnant dokuda Tg sentezinin zamanla azalmasına veya stabil kalmasına karşın tümör dokusundan kaynaklanan Tg değerlerinin giderek artma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Dolayısı ile başlangıç cerrahisi sonrası düşük risk grubu olgularda bazal Tg değerleri düşük ancak ölçülebilir olsa da yüksek kalitede US'ye dayanarak yapısal hastalık dışlanabiliyor ise ablasyon yapılmadan izlem düşünülebilir. İzlem sırasında Tg artışı gösterenler için I-131 ablasyonu her zaman yeniden değerlendirilebilir bir seçenektir. Tg değerleri stabil kalanlarda veya gerileyenlerde ise ablasyona gereksinim duyulmayacaktır. Tg değerinin iki katına kısa sürede (<1 yıl) ulaşması daha önce RAİ uygulamasından bağımsız olarak bölgesel veya uzak rekürrens göstergesi olarak değerlendirilmektedir (76).

2. RAİ Ablasyonu İyot Taramasını Nasıl Kolaylaştırır:

RAİ ablasyonunun tüm vücut tarama üzerine etkisi Tg'ye göre daha az tartışmalıdır. Total ve totale yakın tiroidektomiler sonrası RAİ ablasyonu yapılanlarda tedavi sonrası taramalarda tiroid lojunda hemen her zaman bir düzeyde tutulum izlenir. Bazan bu tutulumlar tüm vücut görüntülerinde yıldız artefaktı oluşturacak kadar belirgin olsa da bunların çok büyük bir kısmı anatomik görüntüleme yöntemleri ile görülemeyecek, cerrahın çıplak gözle ayırt edemeyeceği fonksiyonel dokulardır. Bu normal dokular tümör dokusuna göre çok daha belirgin biçimde iyot tuttuğundan olası tümör odaklarının izlenmesini güçleştirirler. Normal dokuların ortadan

kaldırılması tümör dokusunun tespit edilebilmesini kolaylaştırır.

3. RAİ Ablasyonu US İzlemini Kolaylaştırır mı?

Klinik deneyimimize göre ablasyonun üzerinde hiç durulmayan önemli bir izlem avantajı daha vardır. Ablasyon, ilgisiz gibi görünse de US değerlendirmesini esaslı biçimde kolaylaştırabilir. Papiller karsinomlarda rezidüel/rekürren hastalık %95'ten daha büyük olasılıkla servikal lenf nodlarında olur. Lenf nodlarının değerlendirilmesinde en önemli teknik US'dir. Lenf nodlarının değerlendirmesi sonografistlerin en son öğrendikleri ve en çok zorlandıkları alandır. Metastaz yönünden doğruluğu fazla olan kistik dejenerasyon, mikrokalsifikasyon, tiroid ekosuna benzer eko artışı gibi kuvvetli kriterleri görünce tanımak kolaydır. Ancak boyut artışı, korteks kalınlaşması, sinüs silikliği gibi metastatik lenf nodlarında da görülebilen ancak görece olarak özgüllüğü düşük zayıf kriterler sağlıklı insanlarda da sık izlenir. US'nin oldukça subjektif bir yöntem olduğu ve iyi bilinen sonografik kriterlerin bile değerlendirilmesinde bireysel farklılıkların fazlasıyla ön plana çıktığı dikkate alınırsa durum daha da komplike hale gelmektedir. Bu nedenle tiroid kanserli olgularda lenf nodlarının değerlendirilmesi önemli oranda klinik bir yaklaşım gerektirir. Klinik şüphe düşükken zayıf kriterler içeren lenf nodlarının sadece takip edilmesi yeterli olurken klinik şüphenin yüksek olduğu durumlarda ise normal görünümlü lenf nodlarının bile ileri tetkiki gerekebilir. Bu nedenle sonografik incelemeyi yaparken tümörün histopatolojik özellikleri yanı sıra serum Tg düzeylerinin bilinmesi bulguların nasıl yorumlanacağını esaslı biçimde değiştirebilir. Aksi halde sadece sonografik bulgularla yapılan tercihler önemli patolojilerin atlanması veya önemsiz lenf nodlarının ileri tetkiki ile gereksiz kaygı ve maliyet oluşturulmasına neden olacaktır. Daha önce ablasyon yapılmayan ve güvenilir bir Tg eşik değeri oluşmamış olgularda bu etki daha belirgindir. Açıklamaya çalıştığımız nedenlerle ablasyonun sadece Tg ölçümü ve RAİ taramayı kolaylaştırmadığını aynı zamanda sonografik izlem konforunu ve özgüllüğünü de artırdığını tekrar vurgulamak isteriz.

İzlemde ne Tg, ne de US tek başına yeterince güvenilir olmayabilir. Farklı risk gruplarından oluşan ve tümü 50-100 mCi RAİ almış 494 hastadan oluşan bir kohortta servikal lenf nodu rekürrensi saptanan 51 hastanın 29'unda (%56,8) stimüle Tg değeri ≥ 2 ng/mL bulunmuş olmasına karşın 22 hastada (%43,2) Tg değeri < 2 ng/mL olarak ölçülmüştür. Stimüle Tg değeri düşük olan 22 olgunun 5'inde Tg düşük ancak ölçülebilir düzeyde iken

17'sinde Tg ölçülemeyecek kadar düşük bulunmuştur (77).

İlginç olan diğer bir sonuç ise nodal rekürrens tespit edilen olguların yaklaşık yarısının başlangıçta düşük risk grubunda değerlendirilmiş olmasıdır. Bu çalışmada nodal nüks değerlendirilmesinde stimüle Tg, I-131 tarama ve US karşılaştırıldığında en duyarlı yöntemin US olduğu bildirilmektedir. Ancak bu sonuçların doğrudan US kalitesi ile ilgili olduğunu söylemek mümkündür. Bu çalışmadan alıntı yapma nedenimiz US, Tg ve yeri geldikçe RAİ taramanın birlikte kullanımının nodal metastaz değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü artırdığını vurgulamaktır.

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuç Programı (*National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - NIH SEER*) veri tabanındaki güncel veriye göre 2008-2017 tarihleri arasında yeni tanı alan olguların %66,4'ü tiroide sınırlı hastalıktan oluşmaktadır (seer.cancer.gov). Bu olguların bir kısmında zaman içerisinde rezidüel/rekürren hastalık tespit edilebileceğini kabul etsek bile yine de yeni tanı alanların büyük kısmı tiroide sınırlı hastalıktan oluşacaktır. Bu olgularda izlemi kolaylaştırmak üzere ablasyon yapılmasının faydası oldukça sınırlıdır.

SEER veritabanına göre 1973-2007 yılları arasında düşük risk grubunda RAİ kullanımı %3,3'ten %38,1'e ulaşmış görünmektedir. Düşük risk grubunda artan RAİ kullanımının yan etkileri de karar sürecinde önemli bir ayrıntıdır. RAİ kullanımının bazı sekonder malignitelerin insidansında artışa yola açabileceği ile ilişkili yayınlar bulunmaktadır (78). Ancak bu konu tartışmalıdır. Bu sayıda RAİ yan etkileri ayrı bir başlıkta daha etraflıca tartışılacağından burada ayrıntıya girmeyeceğiz. Ancak RAİ ablasyon kararı temelde bir fayda/zarar analizidir. Ablasyon yapmanın avantajları ile RAİ uygulamasından doğacak yan etkiler, maliyet ve yaşam kalitesi arasında denge iyi kurulmalıdır.

Düşük risk grubunda ablasyon kararı biraz da izlem stratejisi ile ilgilidir. Yüksek kalitede US erişimi olanlarda non-stimüle Tg değerleri takiplerde yeterince duyarlı kabul edilebilir. Ancak tedavi ekibinin izlem alışkanlıkları I-131 tarama kullanımını gerektiriyor ise ablasyon düşünülmelidir. Benzer şekilde yüksek kalitede US erişimi sınırlı olan ve izlemi daha çok Tg değerlerine dayanan hastalar için ablasyon daha duyarlı bir eşik oluşturacaktır.

Düşük risk grubunda RAİ ablasyonunun rekürrens ve sağkalım üzerine etkisini, izlemde maliyet etkinliğini ve RAİ kullanımına bağlı yan etkileri araştıran iki randomize prospektif çalışma devam etmektedir.

Her iki çalışmada da ablasyonda düşük doz (30 mCi) kullanılmıştır. İngiltere’de yürütülen “IoN - Is ablative radio-iodine necessary for low-risk differentiated thyroid cancer patients” başlıklı çok merkezli çalışmada 504 hasta bulunmakta olup ilk sonuçların Mart 2023’de yayınlanması ve çalışmanın Mart 2031’de bitmesi beklenmektedir (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01398085>). Fransa’da yürütülen “ESTIMABL2: Differentiated Thyroid Cancer: is There a need for radioiodine ablation in low risk patients?” başlıklı diğer çalışmanın ise Nisan 2022’de tamamlanması beklenmektedir (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01837745>). Bu iki çalışmanın sonuçları yayımlandığında burada tartıştığımız konuların yanıtlarını bulabileceğimizi ümit ediyoruz.

Düşük risk grubunda ablatif RAİ kullanımı bu randomize prospektif çalışmalar sonuçlarına dek ve belki de ondan sonra tartışılmaya devam edecektir. Ancak kuvvetli kanıta dayanan öneri RAİ ablasyonu yapılacak ise bunun düşük doz ile (30 mCi) yapılmasıdır. ATA rehberinde güçlü kanıta dayalı kuvvetli öneri sayısı 6 ile sınırlıdır. Bunlardan birisi ablatif amaçla RAİ uygulanacaksa düşük dozun (30 mCi) daha yüksek dozlara tercih edilmesidir. Düşük doz uygulamalarında radyasyona bağlı yan etkilerin ihmal edilebilecek kadar az olması da önemli avantaj olarak görünmektedir.

ATA orta risk grubunda izlem biraz daha özelliğlidir. Başlangıç tedavisi sonrası yapısal hastalık veya uyumsuz Tg yüksekliği olmayanlarda bile rezidüel doku ablasyonunun izlem duyarlılığını artıracığı ve başlangıç evrelemesini iyileştireceğinden daha çok bahsedilebilir. Orta risk grubunda da bir grup hasta izlem kolaylığı sağlamak üzere ablatif doz adayı olabilirler.

Ablasyon Nasıl Tanımlanmalı?

Başarılı ablasyon tanımı çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte genel olarak RAİ ablasyonundan 6-8 ay sonra yapılan tanısal I-131 taramada (a) tiroid yatağında ayırt edilebilir bir tutulum yok veya var ise tutulum düzeyi verilen dozun $<0,1$ (b) Tg antikör negatif ve stimüle Tg değerinin $<1-2$ ng/mL olması şeklinde tanımlanır.

Ablasyonun izlemi nasıl kolaylaştırdığı üzerinde durmuştuk. İzlem kolaylığı için ekibin kriterleri ne ise ablasyon başarısını da öyle tanımlamak mantıklıdır. Örneğin suprese Tg değerini izlemde yeterli bulan merkezler için ablasyon başarısı $<0,2$ ng/mL, stimüle Tg ölçümlerini daha duyarlı bulanlar için ise <1 ng/mL Tg değeri olarak tanımlanabilir. Diğer yandan izlemde I-131

taramayı da kullanan merkezler için tiroid yatağında görünür tutulum olmaması da ablasyon başarısı tanımında aranıyor olacaktır.

I-131 taramanın izlemde önemli rol oynadığı dönemlerde tiroid yatağındaki tutulumlar taramanın duyarlılığını artırmak üzere yeniden RAİ uygulaması endikasyonu olarak değerlendirilirdi. Ancak sonografinin yaygın kullanımı ile birlikte tiroid yatağındaki düşük düzeyde tutulumların önemli bir kısmının yapısal hastalıktan değil anatomik görüntüleme ile ayırt edilemeyen normal tiroid dokularından kaynaklandığı anlaşılmıştır. Bu nedenle ablasyonu tiroid yatağında hiç tutulum olmaması şeklinde tanımlamak yerine tanısal I-131 tüm vücut taramada varsa tiroid yatağındaki düşük düzeyde tutulumları US ile korele etmek ve eğer yapısal bir hastalığa karşılık gelmiyorsa yeniden RAİ uygulamaktan kaçınmak yerinde olur. Serum Tg düzeyleri biyokimyasal tam yanıt olarak değerlendirilen olgularda boyun US incelemesi de normal ise ablasyon başarısını değerlendirmek üzere yeniden tanısal I-131 tarama yapılmasının katkısı da sınırlıdır.

Adjuvan RAİ Tedavisi Kime Verilmelidir?

Adjuvan RAİ tedavisi cerrahi sonrası geride kalmış olabilecek subklinik tümör odaklarını yok ederek hastalığa özgü sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımı iyileştirmek ve rekürrens oranlarını azaltmak amacıyla uygulanır. Terminolojik olarak uygulamanın adjuvant tedavi olarak tanımlanması için Tg antikoru negatif olgularda biyokimyasal veya yapısal hastalık saptanmamış olmalıdır. Bilinen biyokimyasal veya yapısal hastalık için uygulanan RAİ bu kapsamda değerlendirilmemelidir. Adjuvan tedavi adaylarının başlıca orta risk grubu hastalar olduğunu söyleyebiliriz.

Uygulama teorik olarak bir riski azaltmak için verildiğine göre persistan/rekürren hastalık ve hastalıktan ölüm riski ile RAİ uygulamasının yaratacağı riskler arasındaki dengeyi iyi kurmamız gereklidir. İlk RAİ doz uygulamasının en önemli tedavi seçeneği olduğu ve başlangıçta daha yüksek dozların seçilmesinin tümöre verilecek dozu ve tedavi başarısını artırdığı şeklindeki teorik uygulamaların biyokimyasal ve yapısal hastalık bulgusu olmayan grupta kanıtı yoktur. Bunun bir an için doğru olduğunu varsaysak bile bu uygulamaların I-131’in istenmeyen yan etki sıklığını da artıracığını kabul etmeliyiz.

Literatürdeki mevcut verilerle adjuvan RAİ uygulamasının yerini değerlendirmek güçtür. Randomize prospektif çalışmalarla kanıtlanmadıkça adjuvant RAİ

uygulamasının hastalık üzerine etkisi olup olmadığını söylemek mümkün değildir.

Adjuvant tedavi biyokimyasal veya yapısal hastalık bulgusu olmadan subklinik hastalık için uygulandığına göre gerçekten bu tanıma uyan bir hastalık olup olamayacağını öncelikle değerlendirmemiz gerekir. Papiller karsinomlar için subklinik/mikroskopik hastalıktan söz ettiğimizde aslında temel olarak kastettiğimiz lenf nodlarındaki mikroskopik hastalıktır.

US'nin nodal metastazları değerlendirmede bilinen etkinliğine karşın mikroskopik tümör odaklarının ayırt edilmesi neredeyse imkansızdır. Boyun US incelemesi tümüyle normal olgularda profilaktik lateral boyun diseksiyonu serilerinde olguların yarısından fazlasında (%57,5) nodal metastaz bulunuyor olması çoğumuz için şaşırtıcı gelebilir (79). Bu oranlar rutin santral diseksiyon yapılanlarda daha da yüksek rakamlara ulaşabilmektedir. Diğer yandan uyarılmış Tg değeri <0,2 ng/mL iken dahi birçok seride az sayıda da olsa nodal metastaz varlığı kanıtlanmıştır. Bizim deneyimlerimiz de benzerdir.

Sonuç olarak normal boyun US veya ölçülemeyecek kadar düşük uyarılmış Tg düzeyi klinik olarak anlamlı sayılabilecek rezidüel nodal hastalığı pratikte büyük bir doğrulukla ekarte etse de subklinik rezidüel nodal hastalığı kesin biçimde dışlayamaz. Ancak subklinik hastalık istisnai bir durum olduğu gibi tek başına adjuvan RAİ tedavisini rasyonalize etmek için yeterli görünmemelidir. Çünkü, yukarıda verdiğimiz rastlantısal nodal hastalık oranları korkutucu derecede yüksek olmakla birlikte profilaktik diseksiyon yapılmayan serilerde nodal nüks oranlarının bu rakamların çok altında olduğunu biliyoruz. Bu veriler bize mikroskopik nodal hastalığın önemli bir kısmının klinik bir hastalık haline dönüşmediğini veya bir şekilde spontan olarak gerileyip kaybolduğunu düşündürmektedir.

Yapısal veya biyokimyasal rezidüel hastalık bulgusu yok iken yüksek doz RAİ uygulamasının temel hedefinin mikroskopik nodal hastalık olduğunu varsayabiliriz. Adjuvan uygulamanın görünen en önemli teorik nedeni bu olduğuna göre tartışmaya değer ayrıntılardan birisi nodal hastalığın RAİ ile tedavi edilip edilemeyeceğidir. Zaten biyokimyasal veya yapısal hastalık bulgusu yokken adjuvan RAİ uygulamasının etkisini tartışmak mümkün olmadığından, bilinen nodal hastalığın tedavisi üzerinden konuyu inceleyebiliriz.

Bu tartışmaya geçmeden önce rezidüel/rekürren nodal hastalık tespit edilen olgularda en etkin tedavi yönteminin cerrahi olduğu konusunda görüş birliği olduğunu hatırlatmak isteriz. Bir başka deyişle yapısal

nodal hastalık tespit edildiğinde RAİ tedavisi ancak cerrahi için uygun olmayan veya cerrahiye reddeden hastalar için gündeme gelebilir. Günlük pratiğimizde de postoperatif dönemde RAİ için hazırlanan olgularda rezidüel nodal hastalık tespit edildiğinde birçok merkezin RAİ uygulamasını reoperasyon sonrasına bırakmayı tercih ettiğini görürüz.

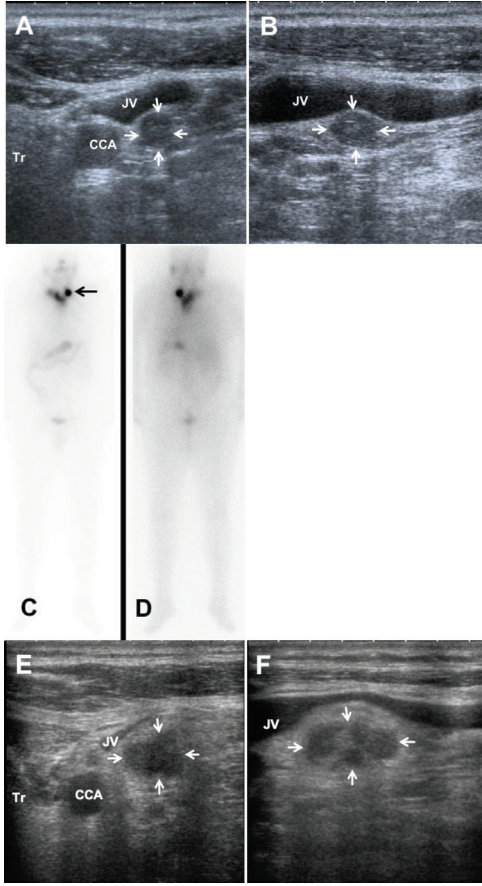
Konu ile ilgili ikinci tespitimiz ise nodal rekürrens tespit edilen olguların neredeyse tamamının daha önce yüksek doz RAİ almış olmasıdır. Sadece bu tespitler bile olası nodal mikrometastazlar için RAİ kullanımı konusunda ciddi şüphe yaratmak için yeterlidir.

Aslında literatürde lenf nodu metastazlarında RAİ etkinliğini gösteren çalışma sayısı şaşırtıcı düzeyde azdır. Maxon ve ark. (80) tarafından yapılan dozimetrik çalışmalarda absorbe edilen doz 85 Gy ve üzerine ulaştığında metastatik lenf nodlarında tedavi yanıtı görülme olasılığı %81, hastalarda tedavi başarısı ise %74 olarak bildirilmiştir. Bu sık atıf alan çalışmada verilen yüzdeler aslında 63/78 lenf noduna ve 17/23 hastaya aittir. Çalışmada nodal metastaz tedavi kriteri fizik muayenede lenf nodunun kaybolması ve I-131 taramada tutulum izlenmemesi olarak belirlenmiştir. Dolayısı ile çalışmanın hem sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirildiği ve hem de değerlendirmenin oldukça öznel yöntemlere dayalı olduğunu söyleyebiliriz.

Yapısal lenf nodu hastalığında tercih edilen tedavi cerrahi olduğundan nodal metastazlarda RAİ etkinliğini kanıtlamak üzere bir çalışma planlamak son derece zordur. Kanıtlanmış lenf nodu hastalığının RAİ ile tedavi olduğunu anatomik ve histopatolojik olarak kanıtlamak da benzer düzeyde zordur.

Gözlemsel sonuçlara dayalı olsa da lenf nodu metastazlarının RAİ ile tedavi edilebileceğini söyleyebiliriz (Şekil 6). Ancak bu olasılığın Maxon tarafından bildirilen kadar yüksek olabileceğine inanmak zordur. Zira %81 gibi bir tedavi başarısı inandırıcı olsa idi RAİ rekürren nodal hastalıkta cerrahinin yerini alabilirdi. Nodal hastalıkta RAİ etkinliği ile ilgili deneyimimiz önemli bir hasta grubunda lenf nodları iyot pozitif olsa bile daha sonra cerrahi gerektirecek bir persistan nodal hastalık olarak kaldığı veya kötü prognostik bir tip olmasa da iyot tutmadığıdır.

Yüksek risk grubunda rezidüel nodal hastalık araştıran bir çalışmada RAİ negatif lenf nodu oranı %57,6 olarak verilmiştir (81). Özellikle ilk tedavide daha yüksek iyot tutma kabiliyeti olan bir miktar rezidüel tiroid dokusu varlığı dikkate alındığında bu rakamlar daha gerçekçi görünmektedir. Bu orana iyot pozitif ancak yeterli tedavi yanıtı elde edilemeyenleri de ilave edersek aslında RAİ



Şekil 6. Tiroid papiller karsinom tanısı ile Ekim 2011'de total tiroidektomi uygulanan 59 yaşında erkek hastanın patolojisi sol lobda 1,5 cm klasik tip papiller karsinom, lenf nodu bilgisi yok olarak rapor edilmiştir. I-131 terapisi için refere edilen olgunun sonografik değerlendirmesinde sol alt servikal zincirde 5 mm çaplı yuvarlaklık indeksi artmış şüpheli metastatik bir lenf nodu (oklar) izlenmiş (A: Aksiyal, B: Longitudinal), İİAB ve Tg yıkama ile nodal metastaz doğrulanmıştır. Bir süredir I-131 alacağı düşünülerek hipotiroid bırakılarak refere edilen olguya önce I-131 uygulanmasına, tedavi yanıtına göre reoperasyon için yeniden değerlendirilmesine karar verilmiştir. 100 mCi I-131 (TSH 48,60 μ U/mL, Tg 35,49 ng/mL ve Tg-Ab negatif) uygulamasından 5 gün sonra yapılan tüm vücut taramada (C: Anterior, D: Posterior) her iki tiroid lojunda rezidüel tiroid dokusu ile uyumlu tutulumlar yanında servikal zincirde US'de izlenen lenf noduna uyan alanda (siyah ok) yoğun fokal aktivite izlenmiştir. Marker kullanılarak tutulumun bu lenf noduna ait olduğu teyit edilmiştir. Tüm vücut tarama ile aynı gün tekrarlanan US incelemesinde metastatik lenf nodunda I-131 tedavi etkisi ile belirgin boyut artışı ve ödem izlenmiştir (E: Aksiyal, F: Longitudinal). İzlemde boyutları gerileyen bu lenf nodu birkaç yıl içerisinde ayırt edilemeyecek boyutlara gerilemiş olup hasta ek tedavi olmaksızın 10 yıldır hastaliksız (Tg <0,1 ng/mL, Tg-Ab negatif ve boyun US normal) izlenmektedir

CCA: Ana karotid arter, Tr: Trakea, JV: Juguler ven, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi, Tg: Tiroglobulin, US: Ultrasonografi

ile küratif etki sağlayabileceğimiz hasta sayısının azınlık bir grup olduğu sonucuna varabiliriz.

Rekürren veya rezidüel nodal hastalıkta RAİ tedavi şansı olgu bazında denenmesi gereken bir tedavi alternatifidir. Ancak daha önce yüksek doz RAİ almış olmasına karşın persistan/rekürren nodal hastalık tespit edilen ve re-opere edilen grupta adjuvan RAİ tedavisinin tekrarı konusunda ısrarcı olmamak gerekir. Diğer yandan başlangıç cerrahisi sonrası rezidüel nodal hastalık tespit edilen olgularda derhal re-operasyon seçeneğini değerlendirmek yerine yüksek doz RAİ uygulamasını denemek uygun bir seçenek olabilir. Çünkü özellikle aynı alanda cerrahi uygulayabilmek için ya ilk birkaç gün içerisinde henüz granülasyon dokusu gelişmeden cerrahi gerçekleştirilmeli veya bir süre (sıklıkla ≥ 3 ay) beklenmelidir. Bu süre boyunca bilinen nodal hastalığı tedavisiz bırakmak yerine, önce yüksek doz RAİ uygulanması hem küratif etki sağlanabilecek bir grup hastayı re-operasyondan koruyacak hem de küratif etki elde edilemese de iyot pozitif olan nodal hastalıkta lokal kontrole katkı sağlanabilecektir. Elbette bu durumda RAİ uygulaması adjuvan değil bilinen metastatik hastalığın tedavisi olarak yapılmış olacaktır.

Özetle RAİ terapi uygulamaları içerisinde belki de uygulama öncesi üzerinde en çok düşünülmesi gereken adjuvan tedavidir diyebiliriz. Adjuvan uygulamalarda genellikle seçilen I-131 dozları yüksektir ve yan etki profili daha titiz biçimde dikkate alınmalıdır.

Tiroid kanserlerinde RAİ terapi kararının bir kez gündeme gelen ve derhal uygulanmadığında etkinliği azalan bir uygulama olmadığını hatırlatmak istiyoruz. Bu nedenle başlangıçta risk tedavisi anlamında adjuvan RAİ'yi rutin biçimde tüm orta risk grubuna uygulamak yerine gereken durumlarda bunu telafi etmek daha akılcıdır. Tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunun indolent tümörlerden oluştuğunu, bilinen rekürren/persistan nodal hastalıkta bile uygun koşullarda aktif izlemin geçerli bir seçenek olduğunu göz önünde bulundurursak risk tedavisinin son derece seçici biçimde kullanılması gerektiğini söyleyebiliriz. Kaldı ki sadece Tg yüksekliği olan olgularda bile yüksek doz RAİ uygulamalarının tekrarlanması eskisi kadar kabul görmemektedir.

Uzak Metastazların Tedavisinde I-131 Kullanımı

Metastatik olgularda RAİ tedavisinin sağkalımı artırdığı iyi bilindiğinden yüksek risk grubunda RAİ uygulaması konusunda hiçbir tartışma yoktur. Yüksek

risk grubunda adjuvan tedavi alanlarda bile yapısal (%56-72) ve biyokimyasal (%12-14) inkomplet yanıt oranları yüksektir. Bu yüzden yüksek risk grubunda postoperatif dinamik risk sınıflandırmasının RAİ tedavi kararı üzerine etkisi daha azdır. Yine de ATA risk sınıflandırmasında yüksek risk grubuna giren peritiroidal yumuşak dokuya makroskopik uzanım ve ≥ 3 cm N1 hastalık postoperatif dönemde dinamik risk sınıflandırması için uygun adaylar olabilir. Lokal olarak agresif seyreden bazı tümörler şaşırtıcı biçimde nodal metastaz göstermeyebilir veya sınırlı nodal metastaz ile yakalanabilirler. Bu nedenle çevre kas dokuya makroskopik uzanım gösteren veya büyük nodal hastalığı olanların da küratif bir cerrahi şansı olabilir. Bu olgularda postoperatif risk sınıflandırması sınırlı sayıda olguda da olsa RAİ kararını değiştirebilir.

Uzak metastazların tedavisinde amaç kür sağlamak, rekürrensin kontrolü veya palyasyon olabilir. Mevcut literatürde veriler bu amaçlara yönelik tartışılmadığı için özellikle RAİ konusunda bazı sonuçlar çelişkili olabilir.

DTK'de uzak metastazlar başlıca akciğer ve kemikte izlenir (82). Bu bölgeler dışında metastaz izlenmesi nadir olup küçük olgu serileri şeklinde yayımlanmıştır. Sıra dışı metastazlar santral sinir sisteminde, diğer solid organlarda (böbrek, karaciğer, pankreas, sürrenal bez) veya yumuşak dokularda olabilir. Ancak olguların büyük bir kısmında bu nadir görülen metastazlara akciğer ve kemik metastazları da eşlik eder (83).

1950'li yıllarda yüksek doz I-131 tedavisi sonrası bazı olgularda ciddi kemik iliği supresyonu, aplastik anemi, lösemi ve akciğer metastazları olanlarda ise pulmoner fibrozis gözlenmiştir. Retrospektif çalışmalarda tek tedavide kan/kemik iliği dozu <2 Gy altında kalanlarda önemli bir kemik iliği yan etkisi oluşmadığı anlaşılmıştır. Benzer şekilde diffüz akciğer metastazı olanlarda tedavi uygulamasından sonra 48. saatte vücutta kalan aktivite <80 mCi olduğunda pulmoner fibrozis gelişmediği gözlemlenmiştir (84). Bu belirlenen eşik değerler ayrıntılı çalışmaların sonucuna dayanmamakla birlikte genel olarak kabul gören değerlerdir.

RAİ pozitif akciğer metastazlarında tedavi etkinliği belirleyen en önemli faktörler metastazın tipi (diffüz/fokal, mikronodüler/makronodüler), boyutu ve metastazların FDG afinitesidir. Genel olarak tedavi yanıtı diffüz metastazlarda nodüler olanlardan, mikronodüler metastazlarda ($<0,5$ -1 cm boyutlu metastazlar) makronodüler olanlardan ve FDG negatif olanlarda ise pozitif olanlardan daha iyidir (85,86,87). Mikrometastaz/makrometastaz tanımı üzerinde kesin görüş birliği yoktur.

Mikrometastaz akciğer grafisinde ayırt edilemeyen veya $<0,2$ -1 cm metastatik hastalık olarak tanımlanabilir. Bu tanımı fonksiyonel olarak yapmak gerekirse diffüz RAİ tutulumu olan metastatik hastalık aynı anlamda kullanılabilir. RAİ tedavisine en iyi yanıt beklenen akciğer mikrometastazlarında yüksek doz (100-200 mCi) tedavi I-131 tutulumu sona erene dek 6-12 ay aralıklarla tekrarlanır. Makronodüler metastazlarda yanıt oranları daha düşük olmakla birlikte RAİ tutulumu olduğu ve yanıt alındığı sürece bu grupta da yüksek doz tedaviye devam edilmesi kabul görmüştür. Soliter metastazlarda veya oligometastatik hastalıkta ise RAİ veya cerrahi tedavi arasında tercih diğer faktörler dikkate alınarak yapılabilir.

Kemik metastazlarında RAİ'nin akciğerde olduğu gibi küratif sonuç doğurması pek beklenmez. Ancak yine de RAİ pozitif kemik metastazlarında tedavinin sağkalıma katkısı kabul görmüştür. Bu olgularda da yüksek doz tedavi iyot tutulumu devam ettiği sürece uygulanabilir. Kemik metastazlarının sadece RAİ ile küratif tedavi şansı düşük olduğundan mümkün olan durumlarda diğer lokal tedavilerin (cerrahi, radyoterapi vb.) eklenmesi önerilmektedir.

Akciğer ve kemik metastazları dışındaki metastatik hastalıkta RAİ kullanımı ile ilgili veri az olmakla birlikte temel belirleyiciler metastazın iyot pozitif olması, tedaviye yanıt elde edilmesi, RAİ ve diğer alternatif tedavi seçeneklerinin yan etki profili olacaktır.

Bilinen metastatik hastalıkta RAİ kullanımı ile ilgili değinmek istediğimiz son konu kümülatif doz ile ilgili önerilerdir. Genel olarak literatürde kümülatif doz için 600 mCi I-131 aktivitesi konuşulsa da bunu bir doz sınırı olarak değerlendirmemek gerekir. Gerçekten de çoğu metastatik hastanın RAİ tedavisi 600 mCi kümülatif RAİ dozuna ulaşıldığında tamamlanmış olur. Metastatik hastalıkta bu dozun üzerinde RAİ kullanımı diğer tedavi seçenekleri ile RAİ kullanımının fayda/zarar analizine bağlıdır. I-131 tutulumu devam ettiği sürece metastatik hasta grubunda RAİ kullanımına devam edilmesinde sakınca yoktur. Bu grupta yüksek RAİ dozuna bağlı potansiyel yan etkileri tartışmayı yersiz buluyoruz.

Tartışma ve Sonuç

DTK'de yeni tanı alan olguların önemli bir kısmı düşük risk grubu intratiroidal papiller karsinomlardan oluştuğundan ölçülü bir tedavi uygulanması kabul görmüştür. Daha az cerrahi, daha az RAİ kullanımı ve gevşetilmiş izlem stratejileri şeklinde özetlenebilecek bu

yaklaşım mantıklı görünmektedir. Daha az RAI kullanımı konusundaki eğilim I-131'den daha etkin tedavi seçenekleri olmasından değil, erken tanı nedeniyle cerrahi olarak kür sağlanan hastaların sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır. Bu derlemede üzerinde en çok durmaya çalıştığımız konu başlangıç cerrahisi küratif olan ve ek tedavi ile (RAİ) riskini daha fazla azaltamayacağımız hasta grubunu doğru ayırmaktır.

DTK'de randomize prospektif çalışma eksikliği nedeniyle birçok konu halen tartışmalıdır. Bilinen metastatik hastalığın RAI tedavisi konusunda görüş birliği olmasına karşın ablatif ve adjuvan RAI kullanımı konusunda belirsizlikler sürmektedir. Özetle güncel rehberler düşük risk grubu için RAI önermezken, yüksek risk grubu için rutin olarak RAI tedavisi önermektedir. Orta risk grubu için ise adjuvan tedavi tercihi daha çok tedavi ekibine bırakılmaktadır.

RAİ kullanımının risk gruplarına göre genelleniyor olması mantıklı görünse daha çok odaklanmamız gereken RAI kararının hasta ve tedavi ekibinin özellikleri ve tercihlerine göre bireyselleştirilmesidir. Her bir olgu özelinde RAI kararı verilirken önerimiz kararın sadece histopatolojik risk faktörlerine göre yapılmamasıdır. Patoloji raporu histopatolojik risk faktörleri açısından önemli bilgiler verse de cerrahinin küratif olup olmadığı konusunda çok az bilgi içerir. Cerrahi sonrası tedavi yanıtı daha geniş bir bakış açısı ile değerlendirilmelidir. RAI'nin erken postoperatif dönemde ve en kısa sürede verilmesinin daha etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Bu nedenle cerrahi sonrası tedavi yanıtının değerlendirilmesinde US bulguları, Tg düzeyleri ve varsa diğer verilerin kullanılması ve bu değerlendirmenin optimal olarak yapılabilmesi için uygun bir süre beklenmesi önerimizdir. Postoperatif dönemde optimal bir US değerlendirmesi yapabilmek için cerrahiye bağlı ödem, koleksiyon, reaktif lenfadenopati gibi değişikliklerin düzelmesi beklenmelidir. Tecrübemize göre diagnostik bir US değerlendirmesi için en az 4-6 hafta beklemek gereklidir. Bu sürenin 6 hafta olarak seçilmesini Tg düzeylerinin de bazal değerlere ulaşması açısından daha çok öneriyoruz.

Başlangıç cerrahisi sonrası tedavi yanıtı ideal koşullarda değerlendirilen düşük ve orta risk grubundaki hastalar RAI terapisisiz izlem, ablasyon veya adjuvan tedavi adayı olabilirler. Bu tercihte hastanın takip edileceği merkezin izlem olanakları ve tercihleri başlıca belirleyici olacaktır. Yüksek kalitede US erişimi olan merkezler Tg eşik değeri konusunda çok titiz davranmayabilirler. Ancak ekipte tiroid kanseri konusunda deneyimli bir sonografist yoksa Tg için daha hassas bir eşik değer oluşturmak izlemi

çok kolaylaştıracaktır. Remnant ablasyonunun düşük doz ile yapılması önerisi güçlü kanıta dayandığından ablatif uygulamaların 30 mCi ile yapılması tercih edilmelidir. Düşük doz uygulamalarının en önemli avantajlarından birisi de yan etki profilinin yüksek doza kıyasla çok daha iyi olmasıdır. Hem düşük, hem de seçilmiş orta risk grubu hastalar izlemi kolaylaştırmak için ablasyon adayı olabilirler.

Düşük risk grubunda RAI ablasyonunun rekürrens ve sağkalım üzerine etkisini, maliyet etkinliğini ve yan etkilerini araştıran IoN ve ESTIMABL2 çalışmalarının ablatif doz uygulamaları konusundaki belirsizlikleri azaltmasını ümit ediyoruz.

RAİ terapi uygulamaları içerisinde en büyük hassasiyetin adjuvan RAI tedavisi konusunda gösterilmesini öneriyoruz. Yapısal ve biyokimyasal hastalık bulgusu olmadan histopatolojik risk faktörlerine dayalı yüksek doz uygulamalarının sağkalım ve rekürren hastalık üzerine etkisi kanıtlanmamıştır. Bu nedenle yan etki profili yüksek olan adjuvan uygulamalarda tedaviye bağlı yan etkiler ile beklenen fayda arasındaki denge daha iyi kurulmalıdır. Risk tedavisi olarak adlandırabileceğimiz adjuvan tedavileri sadece histopatolojik risk sınıflandırması üzerinden standart olarak uygulamak yerine bunu rekürren hastalık saptanacak az sayıda hastada telafi etmek tercih edilebilir.

Yüksek risk grubunda I-131 tedavisi konusunda tartışma yoktur. Mükemmel sayılabilecek bir teranostik ajan olarak I-131 diferansiye metastatik tiroid kanserlerinde var olmaya devam edecektir. Bu hastalarda metastatik hastalığın oluşturduğu daha büyük ve yakın tehlike nedeniyle radyasyona bağlı yan etkiler önemsizdir. Herhangi bir kümülatif doz sınırına bağlı kalmaksızın bu hasta grubunda yüksek doz I-131, hasta tedaviden fayda gördüğü sürece, uygun aralıklarla verilebilir.

RAİ terapisi konusunda önerilerimizi hastalarımızla paylaşıırken onları geçerli diğer seçenekler hakkında bilgilendirerek karar sürecine dahil etmek görevimizdir. Bu durum hasta ile tedavi pazarlığı gibi algılanmamalıdır. Durumu hakkında yeterince bilgilendirilen hastaların tedavi konusunda tercihleri değişebilir. Hastaya ait özel durumlar, onların beklentileri ve komorbiditeler RAI terapi kararında dikkate alınması gereken ayrıntılardır.

DTK'de başlangıçtaki risk sınıflandırması ve buna dayalı yapılan (RAİ'de dahil olmak üzere) tedavi tercihlerinin isabetsiz olduğu zaman içerisinde ortaya çıkabilir. Çoğu zaman bu eksikliklerin kurtarma tedavileri (cerrahi, RAI tedavisi) ile telafi edilmesi mümkündür. Bu nedenle RAI konusunda kararsız kalınan durumlarda

kararın ertelenmesi ve izlem sonucuna göre yeniden değerlendirilmesinde sakınca olmayacaktır.

Son olarak rehberlerin takip edilmesinin her zaman optimal sonuçları garantilemediği gibi tedavi ekibinin sorumluluğunu da ortadan kaldırmadığını hatırlatmak isteriz. Bir hasta veya merkez için doğru olan yaklaşım başka bir hasta veya merkez için farklı yorumlanabilir. Bu nedenle bu derlemede hangi durumda ne kadar RAI kullanılabacağı konusunda somut önerilerde bulunmaktan çok RAI kullanımında nelerin dikkate alınması gerektiği üzerinde durmaya çalıştık. Bazı okuyucuların temel konularda görüş ayrılıkları olabileceğini peşinen kabul ediyor ve bunu saygıyla karşılıyoruz. Yine de sunmaya çalıştığımız bakış açısının karar sürecinde herkese faydalı olmasını umuyoruz.

Kaynaklar

- Seidlin SM, Oshry E, Yalow AA. Spontaneous and experimentally induced uptake of radioactive iodine in metastases from thyroid carcinoma; a preliminary report. *J Clin Endocrinol Metab* 1948;8:423-432.
- Tubiana M, Perez R, Parmentier C, Monnier JP. La survie des cancers thyroïdiens traités par iode radio-actif. A propos de 147 cas suivis pendant plus de cinq ans [The survival of patients with thyroid cancers treated with radioactive iodine. Apropos of 147 cases followed up for more than 5 years]. *Presse Med* 1968;76:1999-2002.
- Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-720.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
- DeGroot LJ. Long-term impact of initial and surgical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:499-500.
- Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511-518.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-885.
- Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-967.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16:1229-1242.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-2648.
- Ahad F, Ganie SA. Iodine, iodine metabolism and iodine deficiency disorders revisited. *Indian J Endocrinol Metab* 2010;14:13-17.
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008;372:1251-1262.
- Perlman I, Chaikoff IL, Morton ME. Radioactive Iodine As An Indicator Of The Metabolism Of Iodine: I. The Turnover of Iodine in The Tissues of The Normal Animal, with Particular Reference to The Thyroid. *J Biol Chem* 1941;139:433-447.
- Nelson N, Palmes ED, Park CR, Weymouth PP, Bean WB. The Absorption, Excretion, and Physiological Effect of Iodine in Normal Human Subjects. *J Clin Invest* 1947;26:301-310.
- Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem* 1997;272:27230-27238.
- Shen DH, Kloos RT, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Sodium iodide symporter in health and disease. *Thyroid* 2001;11:415-425.
- De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. "Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology" *Physiological Reviews*. 2000;80:1083-1105.
- Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46:28-37.
- Schlumberger M, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:513-519.
- Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, et al. Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45:1366-1372.
- Kim S, Chung JK, Min HS, et al. Expression patterns of glucose transporter-1 gene and thyroid specific genes in human papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2014;48:91-97.
- Fitzgerald PJ, Foote FW Jr, Hill RF. Concentration of I131 in thyroid cancer, shown by radioautography; a study of 100 consecutive cases showing the relation of histological structure to the function of thyroid carcinoma. *Cancer* 1950;3:86-105.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.

24. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1001-1005.
25. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29:461-470.
26. Van Nostrand D. Selected Controversies of Radioiodine Imaging and Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:783-793.
27. Edge SB, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. The American Joint Committee for Cancer (AJCC). *Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
28. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th Edition Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
29. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-1349.
30. Tuttle RM, Leboeuf R. Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:419-435.
31. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-112.
32. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764-774.
33. Higashi T, Nishii R, Yamada S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med* 2011;52:683-689.
34. Suman P, Wang CH, Abadin SS, et al. Timing of Radioactive Iodine Therapy Does Not Impact Overall Survival in High-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Endocr Pract* 2016;22:822-831.
35. Krajewska J, Jarzab M, Kukulska A, et al. Postoperative Radioiodine Treatment within 9 Months from Diagnosis Significantly Reduces the Risk of Relapse in Low-Risk Differentiated Thyroid Carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2019;53:320-327.
36. Li H, Zhang YQ, Wang C, Zhang X, Li X, Lin YS. Delayed initial radioiodine therapy related to incomplete response in low- to intermediate-risk differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:601-606.
37. Suman P, Wang CH, Moo-Young TA, Prinz RA, Winchester DJ. Timing of Adjuvant Radioactive Iodine Therapy Does Not Affect Overall Survival in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Am Surg* 2016;82:807-814.
38. Scheffel RS, Zanella AB, Dora JM, Maia AL. Timing of Radioactive Iodine Administration Does Not Influence Outcomes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2016;26:1623-1629.
39. Kim M, Han M, Jeon MJ, et al. Impact of delayed radioiodine therapy in intermediate-/high-risk papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91:449-455.
40. Tsirona S, Vlassopoulou V, Tzanela M, et al. Impact of early vs late postoperative radioiodine remnant ablation on final outcome in patients with low-risk well-differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:459-463.
41. Ahn J, Jin M, Song E, et al. Clinical Outcomes after Early and Delayed Radioiodine Remnant Ablation in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Propensity Score Matching Analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2020;35:830-837.
42. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with 131 I 3.0. *Thyroid* 2012;22:1633-1651.
43. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
44. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L. The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:208-210.
45. Gerfo PL, Colacchio T, Colacchio D, Feind C. Serum clearance rates of immunologically reactive thyroglobulin. *Cancer* 1978;42:164-166.
46. Giovanella L, Ceriani L, Maffioli M. Postsurgery serum thyroglobulin disappearance kinetic in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 2010;32:568-571.
47. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2017;78:162-175.
48. Brzozowska M, Roach PJ. Timing and potential role of diagnostic I-123 scintigraphy in assessing radioiodine breast uptake before ablation in postpartum women with thyroid cancer: a case series. *Clin Nucl Med* 2006;31:683-687.
49. Asari R, Koperek O, Scheuba C, et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region: a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical trial. *Ann Surg* 2009;249:1023-1031.
50. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Distant metastasis at diagnosis and large tumor size are significant prognostic factors of widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Endocr J* 2013;60:829-833.
51. De Crea C, Raffaelli M, Sessa L, et al. Actual incidence and clinical behaviour of follicular thyroid carcinoma:

- an institutional experience. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:952095.
52. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1447-1463.
 53. DeGroot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2946-2953.
 54. Parameswaran R, Shulin Hu J, Min En N, Tan WB, Yuan NK. Patterns of metastasis in follicular thyroid carcinoma and the difference between early and delayed presentation. *Ann R Coll Surg Engl* 2017;99:151-154.
 55. Podda M, Saba A, Porru F, Reccia I, Pisanu A. Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. *World J Surg Oncol* 2015;13:193.
 56. Grogan RH, Mitmaker EJ, Clark OH. The evolution of biomarkers in thyroid cancer-from mass screening to a personalized biosignature. *Cancers (Basel)* 2010;2:885-912.
 57. Aschebrook-Kilfoy B, Grogan RH, Ward MH, Kaplan E, Devesa SS. Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980-2009. *Thyroid* 2013;23:1015-1021.
 58. Cipriani NA, Nagar S, Kaplan SP, et al. Follicular Thyroid Carcinoma: How Have Histologic Diagnoses Changed in the Last Half-Century and What Are the Prognostic Implications? *Thyroid* 2015;25:1209-1216.
 59. O'Neill CJ, Vaughan L, Learoyd DL, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS. Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:181-185.
 60. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992;112:1130-1136.
 61. Huang CC, Hsueh C, Liu FH, Chao TC, Lin JD. Diagnostic and therapeutic strategies for minimally and widely invasive follicular thyroid carcinomas. *Surg Oncol* 2011;20:1-6.
 62. Ahn HS, Kim HJ, Welch H. Korea's Thyroid Cancer "Epidemic"-Screening and Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2014;371:1765-1767.
 63. Longheu A, Canu GL, Cappellacci F, Erdas E, Medas F, Calò PG. Tall Cell Variant versus Conventional Papillary Thyroid Carcinoma: A Retrospective Analysis in 351 Consecutive Patients. *J Clin Med* 2020;10:70.
 64. Sywak M, Pasieka JL, Ogilvie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. *J Surg Oncol* 2004;86:44-54.
 65. Ambrosi F, Righi A, Ricci C, Erickson LA, Lloyd RV, Asioli S. Hobnail Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: a Literature Review. *Endocr Pathol* 2017;28:293-301.
 66. de Moraes RM, Sobrinho AB, de Souza Silva CM, de Oliveira JR, da Silva ICR, de Toledo Nóbrega O. The Role of the NIS (SLC5A5) Gene in Papillary Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* 2018;9:128754.
 67. Giovanella L, Piccardo A, Paone G, Foppiani L, Treglia G, Ceriani L. Thyroid lobe ablation with iodine- ¹³¹I in patients with differentiated thyroid carcinoma: a randomized comparison between 1.1 and 3.7 GBq activities. *Nucl Med Commun* 2013;34:767-770.
 68. Gandhi S, Abhyankar A, Basu S. Dual malignancies in the setting of differentiated thyroid carcinoma: their synchronous or metachronous nature, impact of radioiodine treatment on occurrence of second malignancy and other associated variables. *Nucl Med Commun* 2014;35:205-209.
 69. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-499.
 70. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-351.
 71. Rosario PW, Carvalho M, Mourão GF, Calsolari MR. Comparison of Antithyroglobulin Antibody Concentrations Before and After Ablation with ¹³¹I as a Predictor of Structural Disease in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients with Undetectable Basal Thyroglobulin and Negative Neck Ultrasonography. *Thyroid* 2016;26:525-531.
 72. Matrone A, Latrofa F, Torregrossa L, et al. Changing Trend of Thyroglobulin Antibodies in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy Without ¹³¹I Ablation. *Thyroid* 2018;28:871-879.
 73. Zavala LF, Barra MI, Olmos R, et al. In properly selected patients with differentiated thyroid cancer, antithyroglobulin antibodies decline after thyroidectomy and their sole presence should not be an indication for radioiodine ablation. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:293-299.
 74. Côrtes MCS, Rosario PW, Oliveira LFF, Calsolari MR. Clinical Impact of Detectable Antithyroglobulin Antibodies Below the Reference Limit (Borderline) in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma with Undetectable Serum Thyroglobulin and Normal Neck Ultrasonography After Ablation: A Prospective Study. *Thyroid* 2018;28:229-235.
 75. Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2748-2753.
 76. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21:707-716.
 77. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97:90-96.
 78. Iyer NG, Morris LG, Tuttle RM, Shaha AR, Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0)

- thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011;117:4439-4446.
79. Mulla MG, Knoefel WT, Gilbert J, McGregor A, Schulte KM. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer: a systematic review of imaging-guided and prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:126-131.
 80. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well- differentiated thyroid cancer: a quantitative radiation dosimetric approach- outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132-1136.
 81. Kaneko K, Abe K, Baba S, et al. Detection of residual lymph node metastases in high-risk papillary thyroid cancer patients receiving adjuvant I-131 therapy: the usefulness of F-18 FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2010;35:6-11.
 82. Ruegemer JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:501-508.
 83. Yoon JH, Jeon MJ, Kim M, et al. Unusual metastases from differentiated thyroid cancers: A multicenter study in Korea. *PLoS One* 2020;15:0238207.
 84. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-182.
 85. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:376-380.
 86. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-1794.
 87. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1107-1113.



Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Tiroid Hormon Tedavisinin Esasları

Essentials of Thyroid Hormone Treatment in Differentiated Thyroid Cancer

© Berna İmge Aydoğan¹, © Alptekin Gürsoy^{1,2}

¹Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

²Atılım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanserinin (DTK) takibinde levotiroksin (LT4) tedavisi hormon replasmanı ve suprafizyolojik dozlarda hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımının baskılanması amaçlarıyla kullanılmaktadır. DTK prognozunda TSH supresyonunun etkinliği tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Yeni yaklaşımda uzun dönem supresyon tedavisi gerekliliği ve TSH hedef düzeyi, primer tedaviden 6-18 ay sonra yapılan yanıt değerlendirilmesinde belirlenmektedir. Başlangıç tedaviye mükemmel yanıt elde edilmiş hastalarda tiroid hormon supresyonu gereksizdir. Yapısal veya biyokimyasal inkomplet yanıt saplanan hastalarda tiroid hormon supresyon tedavisi mutlak gereklidir. Bu iki durum dışında, TSH supresyonu önerileri zayıf düzeyde ve düşük kalitede kanıta dayalıdır. Supresyon tedavisinde TSH hedefleri belirlenirken osteoporoz, osteopeni, atriyal fibrilasyon, taşiaritmi, menapoz gibi olası komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve hedefler bireyselleştirilmelidir. Hipotiroidi semptomlarının ve laboratuvar bulgularının düzeltilmesinde etkinliği kanıtlanmış olan ve uluslararası kılavuzların önerdiği tedavi seçimi sentetik levotiroksindir (LT4). Bu derlemede DTK tiroid hormon tedavisinin esasları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, tirotropin supresyonu, levotiroksin

Abstract

Levothyroxine is used for both hormone replacement and suppression of thyroid stimulating hormone (TSH) secretion from pituitary gland at supraphysiological doses in differentiated thyroid cancer (DTC). The impact of TSH suppression on the prognosis of DTC has been debated. The requirement for long term suppression therapy and target TSH levels are determined according to the response to initial treatment which is evaluated after 6-18 months. Thyroid hormone suppression is not required for patients who achieved excellent response to treatment. Suppression therapy is strictly required for patients with biochemical or structural incomplete response. Except these two conditions, recommendations about TSH suppression are weak with low quality evidence. Comorbidities like osteoporosis, osteopenia, atrial fibrillation, tachiaritmia and menopause should be considered when TSH aims are determined, and targets should be individualized. Synthetic levothyroxine (LT4) is the choice for treatment which has been proved to be efficacious for improvement of hypothyroidism symptoms and laboratory findings, and recommended by international guidelines. Essentials of thyroid hormone treatment were discussed in this review article.

Keywords: Thyroid cancer, thyrotropin suppression, levothyroxine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Berna İmge Aydoğan, Güven Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 562 72 55 **E-posta:** imgehalici@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9806-3891

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tiroid Kanseri Tiroid Hormon Kullanımının Esasları

Giriş

Diferansiye tiroid kanserinin (DTK) uzun dönem takibinde levotiroksin (LT4) tedavisi yalnızca hormon replasmanı amacıyla değil, suprafizyolojik dozlarda hipofiz bezinden tiroid uyarıcı hormon (TSH) salınımının baskılanması amacıyla da kullanılmaktadır. *In vivo* ve *in vitro* modellerde TSH'nin tümör yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla tiroid bezinde hücre büyümesini uyardığı gösterilmiştir (1,2). Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada yüksek TSH düzeyi ile DTK gelişimi ve progresyonu arasında pozitif ilişki gözlenmiştir (3,4). Diğer taraftan tiroid kanseri hücrelerinde TSH'nin suprafizyolojik konsantrasyonda büyümeyi, fizyolojik konsantrasyonda ise proliferasyonu uyardığı fakat tek başına karsinogenezi uyarmayacak kadar güçlü bir uyarıcı olmadığı gibi karşıt sonuçlar da elde edilmiştir (5,6).

DTK izleminde TSH supresyonu, 1977 yılında Mazzaferri'nin adjuvan TSH supresyon tedavisinin ilk beş yılında rekürrens oranını azalttığını gösterdiği çalışmadan sonra standart tedavi protokolünde yerini almıştır (7). 1970-2001 yılları arasında yayınlanan 10 çalışmanın meta-analizinde, tiroid hormon supresyon tedavisinin DTK morbidite ve mortalite riskini azalttığı yönünde veriler elde edilmiştir (8). Amerika Ulusal Tiroid Kanseri Tedavisi Çalışma Grubu (*National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group*) TSH supresyon tedavisinin, TSH düzeyi <0,1 mIU/L düzeyinde evre III ve IV, 0,1-0,5 mIU/L aralığında ise evre II olgularda genel sağkalımı olumlu yönde etkilediğini, evre I hastalarda supresyonun ve evre II hastalarda agresif supresyonun sağkalım açısından avantajı olmadığını göstermiştir (9). Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association-ATA*) 2009 yılında yukarıda bahsedilen çalışmaların sonuçlarına dayanarak, DTK olgularında rekürrens açısından risk gruplarına göre ayrı ayrı TSH hedefi belirlenerek supresyon tedavisi yapılmasını önermiştir (10).

Günümüzde DTK tedavi ve takibinde daha az agresif bir yaklaşım benimsenmektedir. Özellikle son iki dekatta DTK prognozunda TSH supresyonunun etkinliği tartışmalı bir konu haline gelmiştir. ATA'nın DTK tanı, tedavi ve takip önerilerini güncellediği (2015) kılavuzunda rekürren hastalık açısından orta risk grubunda başlangıç TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L aralığında, yüksek risk grubunda ise 0,1 mIU/L'nin altında tutulacak şekilde supresyon tedavisi önerilmektedir (11). Rekürren hastalık yönünden düşük risk grubunda TSH

hedefi; cerrahi prosedür, ablatif tedavi ve postoperatif tiroglobulin (Tg) düzeylerine göre belirlenmektedir. Yeni yaklaşımda uzun dönem supresyon tedavisi gerekliliği ve TSH hedefi, primer tedaviden 6-18 ay sonra yapılan yanıt değerlendirilmesinde belirlenmektedir. İki durumda netlik söz konusudur:

- Başlangıç tedavisine mükemmel yanıt elde edilmiş hastalarda tiroid hormon supresyonu gereksizdir.
- Yapısal veya biyokimyasal inkomplet yanıt saptanan hastalarda tiroid hormon supresyon tedavisi mutlak gereklidir.

Bu iki durum dışında, TSH supresyonu zayıf öneri düzeyindedir ve düşük kalitede kanıta dayalıdır. Supresyon tedavisinde TSH hedefleri belirlenirken osteoporoz, osteopeni, atriyal fibrilasyon (AF), taşiaritmi, menapoz gibi olası komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve hedefler bireyselleştirilmelidir.

Düşük Risk Grubunda Başlangıç ve Uzun Dönem TSH Supresyonu

Ultrasonografinin yaygın kullanımı ile DTK'de erken tanı alan düşük risk grubu tümörlerin sıklığı göreceli olarak artmaktadır. Rekürrens açısından düşük riskli hastaların cerrahisinde total tiroidektomi veya lobektomi tercih edilebilir. Düşük risk grubunda TSH supresyonunun rekürrens riski ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilememiş olmasına rağmen, ATA 2009 kılavuzunda bu grupta TSH'nin düşük-normal seviyelerde, (0,1-0,5 mIU/L aralığında) tutulmasını önermiştir. İngiliz Tiroid Derneği (*British Thyroid Association* 2014) ve Avrupa Konsensüsü (*European Consensus* 2006), rekürrens riski gözletilmeksizin, tedaviye ilk yanıt değerlendirilmesine kadar TSH düzeyinin 0,1 mIU/L altında tutulmasını önermektedir (12,13). 2015 yılında güncellenen ATA kılavuzunda, düşük kanıt ve zayıf öneri düzeyinde olmakla beraber, remnant ablasyonundan bağımsız olarak, Tg saptanamayacak düzeyde olan düşük riskli hastalarda izleme devam edilen süre boyunca TSH düzeyinin alt-normal aralıkta (0,5-2,0 mIU/L) tutulması önerilmiştir (11). Tg saptanabilir düzeyde olan düşük risk grubu hastalarda ise TSH düzeyinin normal limitin hafifçe altında, 0,1-0,5 mIU/L aralığında tutulması önerilmiştir.

Japonya'da randomize, prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmada, AMES skorlamasına göre düşük ve yüksek riskli 433 olgu ortalama 6,9 yıl süreyle takip edildiğinde, TSH'nin normal aralıkta tutulması ile 0,01 mIU/L altında tutulması arasında hastalısız sağkalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir (14). Rekürrens açısından düşük-orta risk grubunda 263 PTK

olgusunun değerlendirildiği güncel bir çalışmada ise, postoperatif birinci yıl TSH düzeyleri $<0,1$ mIU/L, $0,1-0,5$ mIU/L, $0,5-2,0$ mIU/L ve $>2,0$ mIU/L olarak 4 grupta incelendiğinde gerek primer tedaviye ilk yanıtlarda, gerekse 36 aylık süreçte yapısal hastalık riskinde gruplar arasında anlamlı fark gösterilememiştir (15).

Mevcut veriler, rekürrens ve mortalite açısından düşük risk grubunda olan DTK olgularında agresif TSH supresyonunun prognoza etkisinin olmadığına işaret etmektedir. Tedaviye mükemmel yanıt sağlanan düşük riskli olgularda, uzun dönemde TSH düzeyinin $0,5-2,0$ mIU/L tutulması uygun görülmektedir. Yapısal (rezidüel) hastalık varlığında ise TSH düzeyinin $0,1$ mIU/L altına baskılanması önerilmektedir (11).

Yapısal hastalık gösterilemeyen ve biyokimyasal inkomplet veya belirsiz yanıt kategorisinde olan, özellikle düşük risk grubu hastalar "gri zona" oluşturmaktadır. Lamartina ve ark. (16), ilk yanıt değerlendirmesinde biyokimyasal belirsiz/inkomplet yanıt saptanan olguların uzun dönem takibinde %80 oranında mükemmel yanıt geliştiğini göstermiştir. Uzman görüşü düzeyinde bir öneri olmakla beraber bu grupta genel olarak TSH'nin $0,1-0,5$ mIU/L aralığında tutulması önerilmektedir (11). Ancak başlangıç risk grubu, takipte Tg düzeyi ve seyri, tedavi komplikasyonuna yol açabilecek morbiditeler de göz önünde bulundurularak tedavi kişiselleştirilmelidir. Düşük riskli olgularda da Tg düzeyi mükemmel yanıtla yakın düzeyde stabil izleniyorsa TSH düzeyi $0,5-2,0$ mIU/L hedeflenebilir. Ancak Tg yüksekliği ölçülebilir düzeyde ve artış gösteriyorsa, TSH'nin $0,1$ mIU/L'nin altında tutulması uygun olabilir (11).

Düşük Riskli Olgularda Lobektomi Sonrası TSH Supresyonu

Erken evre tümörlerde lobektomi tercih edilen yaklaşım haline gelmiştir. Lobektomi sonrası izlemde TSH'nin $0,5-2,0$ mIU/L aralığında tutulması, postoperatif TSH düzeyi bu aralıkta olan olgularda ise tiroid hormon tedavisi başlanmaması önerilmektedir (11). Lobektomi sonrası takip edilen düşük risk DTK'lerin 5 yıllık takibinde ortalama TSH düzeyi ile rekürrens arasında ilişki bulunmamıştır (17). Bir başka çalışmada lobektomili olgularda TSH düzeyinin $2,0$ mIU/L altında tutulmasının hastalısız sağkalıma katkısının olmadığı, replasman tedavisi almayan olgularda da TSH düzeyi $<2,0$ mIU/L ve $2,0-4,5$ mIU/L aralığının karşılaştırmasında hastalısız sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (18). Ancak bu çalışmaya dahil edilen tüm olgulara lobektomiye ek olarak ipsilateral santral

lenf nodu diseksiyonu da uygulanmış olması sonuçlar değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Lobektomi yapılan hastalarda, ilk TSH kontrolünün 3 ay sonra yapılması uygundur. Supresyon planlandıysa LT4'ün 50 mcg gibi düşük dozlarda başlanmasının olguların %90'ında TSH düzeyinin 2 mIU/L altında tutulmasında yeterli olduğu gösterilmiştir (19).

Aktif İzlem Stratejisi İzlenen Hastalarda TSH Supresyonu

Ülkemizde günlük pratikte halen kabul görmemiş olsa da dünyada artan oranda hasta bu yaklaşımı tercih etmeye başlamıştır. Otopsi serilerinde %5 gibi yüksek oranda latent papiller mikrokarsinoma (mPTK) rastlanması üzerine, mPTK olgularının aktif takibinin yeterli olabileceği öne sürülmüştür (20,21). Japonya'da yapılan klinik çalışmalarda, mPTK takibinde cerrahi girişim ile klinik izlem arasında hastalık seyri açısından anlamlı fark gösterilememiş, aktif sürveyans mPTK'de cerrahiye alternatif yöntem olarak kabul görmüştür (22,23). Aktif izlem altında takip edilen mPTK hastalarında düşük-normal TSH ($0,5-2,0$ mIU/L) düzeyini sağlayacak şekilde replasman tedavisinin progresyonu engellemek açısından yeterli olduğu gösterilmiştir (24,25). Aktif izlemde 120 mPTK hastasında progresyon tümörde %50 volüm artışı olarak tanımlanmış ve progresyonu öngören optimal TSH düzeyi kesim noktası $2,5$ mIU/L olarak saptanmıştır (24).

Orta-Yüksek Risk Grubunda Başlangıç ve Uzun Dönem TSH Supresyonu

Total tiroidektomi ve I-131 ablasyonu sonrası ilk yanıt değerlendirmeye kadar, yüksek risk grubu DTK olgularında TSH'nin $<0,1$ mIU/L, orta risk grubunda ise $0,1-0,5$ mIU/L aralığında baskılanması önerilmektedir (11). İlk değerlendirmede mükemmel veya belirsiz yanıt gösterilen yüksek riskli olgularda, 5 yıl süreyle TSH'nin $0,1-0,5$ mIU/L düzeyinde baskılı tutulması uygundur (11). Güncel bir çalışmada orta-yüksek riskli grupta, preablasyon stimüle Tg düzeyi 1 ng/mL altında ise ilk yanıt değerlendirmeye kadar TSH supresyonunun, beş yıl ve üzeri takipte rekürrens riskini azaltmadığı gösterilmiştir (26).

2015 yılında Amerika Ulusal Tiroid Kanseri Tedavisi Çalışma Grubu (*National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group*) 1987-2012 yılları arası ulusal kanser veri tabanını değerlendirerek tüm evrelerde ortalama TSH'nin alt normal-normal aralıkta tutulmasının hastalısız sağkalım ve genel sağkalım oranlarını olumlu

yönde etkilediğini, agresif TSH supresyonunun ek fayda sağlamadığını raporlamıştır (27). Uzak metastaz varlığında longitudinal olarak TSH'nin saptanamayacak düzeyde baskılı tutulmasının sağkalım açısından avantaj sağlamadığı görülmüştür. Orta derecede TSH supresyonunun ise tüm evrelerde en az üç yıl devamlının sağkalımı anlamlı olarak artırdığı, fakat beş yıldan uzun süreli supresyonun ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (27).

Özellikle biyokimyasal inkomplet yanıt saptanan hasta grubunda ideal supresyonun yoğunluğu ve süresi, veri yetersizliği nedeniyle net olarak bilinmemektedir. Orta risk grubu, belirsiz yanıtı olgularda orta derecede supresyonun (0,1-0,5 mIU/L) 5-10 yıl devamı önerilmektedir (28). Agresif TSH supresyonunun kardiyovasküler ve tüm nedenlerden mortalite riskini artırdığı yönünde veriler de göz önünde bulundurulduğunda uzun dönemde TSH değerinin 0,1 mIU/L altında tutulması tercih edilmemelidir (29,30). ATA 2015 rehberinde; tüm risk gruplarında uzun dönem supresyon gerekliliği ve hedeflerinin, ilk tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında yapılmasını önermektedir.

Bu aşamada osteoporoz, ileri yaş (>60) ve AF varlığında TSH hedefi yükseltilebilir. Komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurularak TSH hedefi kişiselleştirilmelidir. Biondi ve Cooper'dan (31) adapte edilen, ATA 2015 kılavuzunda da yer alan Tablo 1'de ilk yanıt değerlendirme ve risk gruplarına göre hedef TSH önerileri yer almaktadır (11,31).

Tiroid Hormon Replasmanında Hedefler, Preparat ve Formülasyonlar

Hipotiroidi tedavisinde hedefler; hormon eksikliğinden kaynaklanan spesifik semptomların ve kardiyovasküler risk faktörlerinin (dislipidemi, endotelial disfonksiyon, insülin direnci, diyastolik disfonksiyon, vb.) ortadan kaldırılması, biyokimyasal ötiroidinin sağlanması (normal TSH ve sT4) ve aşırı tedaviden kaynaklanan iyatrojenik tirotoksikozun önlenmesidir (32). Bu amaçla tiroid hormonunun sentetik ve kurutulmuş doğal ekstrakt formülasyonları üretilmektedir. Ekstrakt ürünler olası yüksek doz T3 içeriği ve antijenik etkiler nedeniyle tirotoksikoz riski yaratmakta ve bu nedenle rutin kullanımları önerilmemektedir (33).

Tablo 1. Uzun dönem tiroid hormon tedavisinde TSH hedefleri

TSH supresyonu ile risk artışı	Mükemmel	İndetermine	Biyokimyasal inkomplet**	Yapısal inkomplet
Risk yok				
Menapoz				
Taşikardi				
Osteopeni				
Yaş >60				
Osteoporoz				
Atriyal fibrilasyon				

*0,5 mIU/L referans değerlerin alt sınırı olarak verilmiştir, kullanılan teste göre 0,3-0,5 olabilir.

**Biyokimyasal inkomplet yanıt varlığında ATA risk grubu, Tg düzeyi, Tg seyri, TSH supresyonunun riskleri göz önünde bulundurulmalıdır

ATA: Amerikan Tiroid Derneği, Tg: Tiroglobulin, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

Hipotiroidi semptomlarının ve laboratuvar bulgularının düzeltilmesinde etkinliği kanıtlanmış olan ve uluslararası kılavuzların önerdiği tedavi seçimi sentetik levotiroksindir (LT4) (34). Yarı ömrünün uzun olması nedeniyle LT4'ün günde tek doz uygulanabilmesi hasta uyumunu artıran bir faktördür. Tiroksin, deiyodinaz 1 (DIO1) ve 2 (DIO2) aracılığı ile periferik dokularda T3'e çevrilir ve normal T3 düzeyininin sağlanmasında genellikle yeterlidir (35). Metabolik olarak aktif olan hormon T3'tür.

Tiroidektomili hastada normal TSH düzeyinin sağlanması için gereken yaklaşık günlük LT4 dozu 1,6-1,8 µg/kg, TSH baskılanmasını sağlamak için gereken doz ise 2,0-2,2 µg/kg'dır. Yaşlılarda ve kardiyak hastalığı olanlarda LT4'ü 25 µg/gün başlamak ve kademeli olarak 12,5 µg artırmak istenmeyen olay riskini azaltmaktadır.

Replasmanda yaygın olarak kullanılan preparat LT4'ün tablet formudur. Oral alımda %70-80 oranında ve başlıca ince bağırsaktan emilmektedir. Oral doz alımından 2-4 saat sonra serum T4 konsantrasyonu tepe noktasına ulaşır ve yaklaşık 6 saat normalin üzerinde bir seviyede seyrederek. Serum T3 düzeyi ise, sT4-sT3 dönüşümünün yavaş olması nedeniyle oral LT4 alımını takiben anlamlı değişiklik göstermez. Farklı ticari preparatların biyoeşdeğer olduğu kabul edilir ancak biyoyararlanımları arasında farklılıklar söz konusu olabilir. Doz ihtiyacı, beden kitle indeksi, kullanılan ek ilaçlar, besin etkileşimleri, gastrointestinal hastalıklar ve biyoyararlanım başta olmak üzere çok sayıda faktörden etkilenmektedir. Gastrik asidite, tablet formun çözünmesi için esas teşkil etmektedir. Son yıllarda LT4'ün sıvı ve jel kapsül olarak alternatif formülasyonları da üretilmiştir. Atrofik gastrit ve proton pompa inhibitörü kullanımında, bariatrik cerrahi geçiren olgularda, pediatrik hastalarda, enteral beslenenlerde likit ve yumuşak jel kapsüllerin emilimi tablet forma göre daha iyi olmaktadır (36,37,38,39). Tablet formda LT4 alımı sonrası beslenme ve kafein tüketiminin geciktirilemediği, tedavi uyumu düşük olgularda da alternatif formülasyonlar faydalı olabilmektedir (39,40). Ülkemizde LT4'ün jel kapsül ve sıvı formları bulunmamaktadır.

Levotiroksin tedavisi altında hastaların tedaviye ilişkin memnuniyetsizlikleri ve devam eden hipotiroidi semptomları nedeniyle, LT4+liotironin (LT3) kombinasyonu gibi alternatifler gündeme gelmiştir. Levotiroksin replasmanının, TSH düzeyinin normalize olmasında yeterli etkinlik gösterirken, bazı dokularda ötiroidinin sağlanmasında yeterli olmadığı öne sürülmüştür (41). Hayvan deneylerinde LT4 tedavisi ile normal T3 düzeyi sağlanamadığı, LT4+LT3 ile hem daha etkin TSH baskılanması hem de T3 normalizasyonu

sağlandığı gösterilmiştir (42). İnsanlarda yapılan çalışmalarda atirotik olgularda LT4 replasmanı altında sT4/T3 oranında artış olmakta, sT3 düzeyi normalin alt yarısında ve %15 olguda referans değerinin altında seyretmektedir (43,44). Bu durumun Thr92Ala-DIO2 (14q24.2) polimorfizmleri nedeniyle periferik T4-T3 dönüşümünün yetersiz olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (45). Tiroid hormon transporter MCT10, MCT8 mutasyonlarının da tiroid hormonu düzeyleri üzerine etkisi olabileceği gösterilmiştir (46). Deiyodinaz 2 enziminde nükleotid polimorfizmlerinin, D2 aracılığı ile T3 sağlanan beyin gibi dokularda LT4 tedavisi altında lokalize hipotiroidi gelişmesine neden olabileceği öne sürülmüştür (47). İnsan çalışmalarında yapısal, epigenetik varyantlar ve etkileşimde olan alleller nedeniyle Thr92Ala-DIO2 polimorfizminin hipotiroidi tedavisinde önemi üzerine çelişkili veriler elde edilmiştir (48). Homozigot Thr92Ala-DIO2 polimorfizmi varlığında, LT4 tedavisi ile daha düşük seviyede iyilik hali saptanırken, kombinasyon tedavisi ile parametrelerde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (49). ATA tarafından gerçekleştirilen bir anket çalışmasında tedavi memnuniyeti 1-10 arasında puanlandığında LT4 ile ortalama değer 5 olduğu ve LT4+LT3 kombinasyon tedavisi alanlarda memnuniyet skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (50). Ancak kombinasyon tedavisinde de endojen sT4/sT3 oranı yakalanamamakta, sT4 düzeyi normalden düşük seyretmektedir. Farmakolojik olarak LT3/LT4 eşitlik oranı 1:3'tür ve kombinasyonda günde bir kez LT3 kullanılması sT3 düzeyini %40 artırmaktadır (51,52). Konvansiyonel LT3 preparatları ile tedavi fizyolojik sT4/sT3 düzeylerinin sağlanmasına ve sT3 düzeylerinin takibine uygun olmayıp yavaş salınımlı preparatlarla kombinasyon önerilmektedir (53). Kombinasyon LT4+LT3 tedavisinin etkinliği 14 klinik çalışmada araştırılmıştır (49,52,54-66). Çalışmalarda ağırlıklı olarak yaşam kalitesi üzerine odaklanılmıştır ve metabolik parametreler açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Kombinasyon tedavisi ile de endojen ötiroid konsantrasyonda T4/T3 oranı sağlanamamıştır (58).

Mevcut veriler DIO2 polimorfizmi varlığında tiroid hormon replasmanının kombinasyonla devam ettirilmesini destekleyecek düzeyde kuvvetli değildir. Veri yetersizliği ve veri kalitesinin düşüklüğü nedeniyle uluslararası kılavuzlarda LT4+LT3'ün rutin kullanımı önerilmemekle beraber 2019 yılında yayınlanan National Institute for Health and Care Excellence önerilerinde kombinasyon tedavisinin yeri üzerine

açık bir yorum yapılmamıştır (67). 2020 yılında ATA, ETA ve BTA tarafından LT4+LT3 tedavisinin etkinliği üzerine yapılacak klinik çalışmaları dizayn açısından yönlendirmek üzere bir konsensus yayınlanmıştır (48). Randomize kontrollü çalışmalarda LT4+LT3 ile LT4 tedavilerinin özellikle persistan hipotiroidi semptomları ve tedavi memnuniyetsizliği olan olgularda karşılaştırılması önerilmektedir (48). Aynı zamanda tiroid hormon düzeyi ölçümlerinin hücre düzeyinde etkinliği yansıtmayabileceği göz önüne alınarak klinik araştırmalarda metabolik, kardiyovasküler, kas-iskelet sistemi, yaşam kalitesi ve bilişsel parametrelerin dahil edilmesi önerilmektedir (48,67). Kombinasyon tedavisi ile maliyetin LT4 tedavisine göre kayda değer yüksekliği de tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (67). Persistan hipotiroidi semptomları olan olgularda kombinasyon tedavisi düşünülmeden önce yaşam tarzı, komorbiditeler, psikiyatrik hastalıklar gibi hipotiroidi benzeri bulguları olan tüm sebepler ekarte edilmelidir. Demir eksikliği, vitamin d, folat, vitamin b12 eksiklikleri, romatolojik hastalıklar (özellikle fibromiyalji), diyabet, obezite, stres, kronik karaciğer, kalp ve böbrek hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, aşırı alkol tüketimi, anksiyete ve depresyon gibi hastalıklar tiroksin tedavisi alan ötiroid hastalarda iyilik halini olumsuz etkileyen ve sık rastlanan alternatif nedenler arasındadır.

LT3 ile monoterapi kısa yarılanma süresi, günde üç kez kullanım gerekliliğinden kaynaklanan uyum problemleri ve serum T3 düzeylerinde dalgalanmalara yol açması nedeniyle önerilmemektedir. Günümüzde çok nadir görülen miksödem koması ve DTK'lerde kanserlerinde radyoaktif iyot tedavisi öncesi LT4 kesilme dönemi dışında LT3 ile monoterapinin kullanım alanı bulunmamaktadır.

Levotiroksin Gereksinimini Etkileyen Faktörler

Çocuk ve adolesan yaş grubunda LT4 ihtiyacı erişkin yaş grubuna göre daha fazladır. İlerleyen yaşla beraber yağsız vücut kütlelerinde azalma, metabolik hızda ve ihtiyaçta azalma gibi nedenlerle replasman ihtiyacı da azalmaktadır (32). Vücut kompozisyonunda farklılıklar nedeniyle cinsiyetler arasında doz ihtiyacı da farklı olabilir.

Aşırı hipotiroidide subklinik hipotiroidiye göre LT4 gereksinimi daha fazladır. Total- totale yakın tiroidektomi olan olgularda da rezidüel fonksiyonel tiroid dokusu olanlara (otoimmün tiroidit vs.) ve santral hipotiroidiye göre LT4 ihtiyacı daha fazladır (32). Adipoz doku kasa göre tiroid hormonuna daha az duyarlıdır.

Başka bir deyişle, tiroid hormon ihtiyacını esas belirleyen vücut kompozisyonu çıplak vücut kitlesidir. Obezite varlığında kg başına önerilen rutin dozdan daha düşük LT4 dozlarının yeterli olduğu gösterilmiştir (68). Bariatrik cerrahi, malnutrisyon gibi hızlı kilo kaybı ile giden durumlarda LT4 ihtiyacı azaldığından doz azaltılmalıdır.

Gebelikte fizyolojik olarak tiroid hormon ihtiyacı artmaktadır. Postmenapozal dönemde LT4 ihtiyacı premenapozal döneme göre daha azdır. Vücut kompozisyonundaki değişim ile ilişkili olabilir. Büyüme hormonu ve östrojen tedavisi LT4 doz ihtiyacını artıran faktörlerdendir (69).

Tablet formun çözünmesi için normal gastrik asit sekreyonu gereklidir. Gastrik asiditede değişkenlik LT4 doz ihtiyacında değişimlere neden olur. Asiditeyi azaltan ilaçlar kullanıldığında LT4 ile 4 saatlik zaman aralığı bırakılması önerilmektedir. Dozun %20-30 artırılması da replasmanda alternatif bir yöntemdir. Levotiroksinin besinlerle alınması halinde de absorpsiyonu yüksek oranda azalmaktadır. Kahve tüketimi, Çölyak hastalığı, kronik atrofik gastrit, *Helicobacter pylori* gastriti, bakteriyel overgrowth, laktöz intoleransı gibi malabsorpsiyon nedenleri LT4 absorpsiyonunu da azaltır (70,71,72,73). Absorpsiyonu olumsuz etkileyen faktör ortadan kalktığında, LT4 dozu azaltılmalıdır.

Proton pompa inhibitörleri, antasitler, demir preparatları, raloksifen, fosfat bağlayıcılar, safra asidi bağlayıcılar absorpsiyonu olumsuz yönde etkiler. Kalsiyum, statin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, karbamazepin, östrojen, büyüme hormonu, sertraline, tirozin kinaz inhibitörleri, androjen ve amiodaron gibi tiroid hormon metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımında, LT4 dozunun düzenlenmesi gerekir.

Deiyodinaz enzim ve tiroid hormon transport proteinlerinde genetik varyasyonlar hormonun hücre içi geçişini ve etkinliğini değiştirebilmektedir (74). Beyine T3 sağlayan enzim olan DIO2'de Thr92Ala polimorfizminin tiroid hormon ihtiyacını artırıyor olabileceği öne sürülmektedir (74). Tiroksinin deiyodinasyonuna ek olarak, karaciğerde UDP-glukroniltransferazlar tarafından metabolize edilerek safraya ekskresyonu da olmaktadır. İnsanda glukronidasyon UGT1A enzimleri ile sağlanmaktadır. Bu enzimlerdeki polimorfizmlerin de LT4 ihtiyacı üzerine etkisi olabileceği öne sürülmüştür (75). Vasküler tümörler deiyodinaz tip 3 salgılayarak hormon yıkımını artırabilir ve LT4 ihtiyacı artabilir (76). Nefrotik sendromda üriner tiroid hormon ve bağlayıcı globulinlerde kayba bağlı LT4 gereksinimi artar.

Tedaviye uyumsuzluk ve psödomalabsorbsiyon varlığında, altta yatan kardiyak hastalık olmaması koşulu ile total doz haftada bir veya iki seferde verilebilir (77).

Persistan TSH Yüksekliği

Tedavi altındaki olguların %30-50'sinde anormal TSH konsantrasyonu saptanmaktadır (78). Persistan TSH yüksekliği varlığında tedavi uyumu, LT4 dozunun yeterliliği, gıdalarla birlikte kullanımın (özellikle tahıl, soya, süt, alkol, meyve, vb.), birlikte kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi, absorpsiyon kusuruna neden olabilecek sebeplerin, nefrotik sendromun sistematik şekilde ekarte edilmesi gerekmektedir. Tiroksin tedavisine uyumsuzluk hipotiroidili olguların %20-50'sinde bildirilmiştir (79). Yetersiz dozda LT4 uygulanması da sık rastlanılan nedenlerden biridir (80).

Yaygın sebepler ekarte edildiğinde TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormon rezistansı ve tiroid hormonları ile çapraz reaksiyon gösteren antikor varlığı gibi nadir nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm olası nedenler gözden geçirildikten ve düzeltildikten sonra TSH yüksekliği devam ediyorsa tiroksin absorpsiyon testi uygulanarak psödomalabsorbsiyon açısından değerlendirme yapılmalı ve haftalık LT4 uygulaması açısından hasta uygunluğu değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda haftalık doz uygulaması uygun değildir. Laboratuvarında yüksek TSH düzeyine eşlik eden yüksek sT4 düzeyi saptanması tedavi uyumsuzluğu açısından ipucu olabilir. Bu durum tedavi uyumu kusurlu olgularda test öncesi LT4 alımından kaynaklanmaktadır. Replasman altındaki olgularda normal TSH düzeyine rağmen artmış sT4 düzeyi de genellikle tetkik sabahı LT4 kullanımı nedenlidir.

Tiroid Hormonu ile Supresyon Tedavisinin Morbiditeleri

Suprafizyolojik dozlarda levotiroksin tedavisi iyatrojenik tirotoksikoza neden olmaktadır. Sıklıkla subklinik hipertiroidi şeklinde görülen bu durumun kognitif fonksiyonlar, duygudurum, kardiyovasküler sistem ve kemik üzerine olası morbiditeleri tedavi hedefleri belirlenirken göz önünde bulundurulmalı ve TSH hedefi kişiselleştirilmelidir.

Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonu miyokartta direkt inotrop etki göstermektedir. Aşırı hipertiroidi durumunda artan dolaşım ihtiyacını karşılamak ve termogenezi kontrol etmek üzere adaptif değişiklikler oluşur. Periferik

vasküler direnç azalır, kalp hızı ve atım hacmi artar. Sempatik aktivite artarken, vagal tonus azalır. Nabız basıncı genişler.

Tiroidektomili olgularda supresyon tedavisi ile oluşturulan subklinik hipertiroidin de azalmış arter elastisitesi, sistolik-diastolik disfonksiyon ve protrombotik etkiler ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (81,82). Uzun dönem TSH supresyonunun kardiyovasküler ve tüm nedenlerden mortalite riskini, yaş, cinsiyet ve eşlik eden kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak artırdığı öne sürülmüştür (83). Ancak bu bulgu tüm çalışmalarda doğrulanamamıştır (84,85).

Tiroid kanseri olgularında kardiyovasküler riskin 3.822 olguda değerlendirildiği bir çalışmada, TSH supresyonunun postoperatif 1-5 yılda artmış kardiyovasküler risk (hipertansiyon, serebrovasküler olay, kalp hastalığı, arteriyel/venöz/lenfatik hastalıklar) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Bu çalışmada 2005-2012 yılları arasında tanı alan olgularda kardiyovasküler riskin, 1997-1999 arası olgulara göre daha yüksek olmasının TSH supresyonunun yaygınlaşması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Birçok çalışmada DTK olgularında AF insidansında anlamlı artış gösterilmekle birlikte, TSH düzeyi ile AF riski arasında net ilişki gösterilememiştir (87,88). Genetik yatkınlık, sol atriyal dilatasyon gibi risk faktörleri olan bireylerde supresyonun, TSH düzeyinden bağımsız olarak AF'yi tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Güncel bir çalışmada ise supresyon tedavisi altında 901 DTK olgusu değerlendirildiğinde, TSH değeri 0,1 mIU/L altında kardiyovasküler morbiditenin, kardiyovasküler nedenlerle hastane yatışlarının, özellikle AF sıklığının arttığı gösterilmiştir (85). Artmış riskin TSH <0,5 mIU/L düzeylerinde başladığı saptanmış ancak bu düzeyde istatistiksel ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada kardiyovasküler ölüm riskinin DTK grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ve bu sonucun yakın takip nedeniyle kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinin erken dönemde sağlanabilmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Supresyon tedavisi ile ilişkili olası kardiyovasküler komplikasyonların mekanizması net olarak bilinmemektedir. Shargorodsky ve ark.'nın (81) çalışmasında postoperatif uzun dönem TSH supresyon tedavisinin büyük ve küçük çaplı arterlerde elastisiteyi azalttığı ve artmış sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid kanseri tanısı ile opere olan 10 olgunun, postoperatif hipotiroid evrede ve TSH supresyonu altında karotis, arkus aorta, inen, çıkan ve abdominal aortada F-18 Florodeoksiglukoz (F-18 FDG) tutulumları değerlendirildiğinde, supresyon

altında tutulumun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ötiroid bireylerle karşılaştırmada da supresyon altındaki olguların arterlerinde daha yoğun F-18 FDG tutulumu ve yüksek kan CRP düzeyleri saptanmıştır. Çalışma bulguları TSH supresyonu sürecinde arteriyel enflamasyonda artış olduğu ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkide altta yatan mekanizmanın bu enflamatuvar süreç olabileceği yönünde tartışılmıştır (89).

Beta bloker tedavinin supresyon tedavisi alan hastalarda diastolik fonksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olmakla beraber mortalite üzerine etkisine dair çalışma bulunmamaktadır (90). Kardiyovasküler riski yüksek, özellikle AF'si bulunan hastalarda, rekürrens açısından yüksek risk, tedaviye inkomplet yapısal, biyokimyasal ya da belirsiz yanıt varlığında TSH supresyon hedefinin 0,1 mIU/L üzerinde tutulması uygun görülmektedir.

Osteoporoz

Kemik dokuda hem osteoblast, hem de osteoklastlarda TSH ve nükleer T3 reseptörü bulunmaktadır (91,92). Tiroid hormon fazlalığında kemik rezorpsiyonu artmakta, osteomalazi, hiperkalsemi, alkalemi fosfataz yüksekliği, düşük serum parathormon ve 1,25(OH)D'ye ikincil kalsiyum ve fosforun intestinal ve renal reabsorpsiyonunda azalma ortaya çıkmaktadır (93). Aşırı hipertiroide artmış kemik döngüsü, osteoporoz sürecinde hızlanma ve fragilitate fraktürü ile sonuçlanmaktadır (94).

Subklinik hipertiroidi ile osteoporoz ve kırık riski arasındaki ilişki tartışmalıdır (95,96). İleri yaşta ve postmenapozal kadınlarda subklinik hipertiroidin kemik metabolizması üzerine etkilerinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (97). Ekzojen subklinik hipertiroide kemik metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Premenapozal olgular ile yapılan bir çalışmada uzun dönem supresyon alan DTK'lerde kontrol grubuna göre kemik mineral dansitometrisi değerlerinin belirgin düşük olduğu ve bu riskin ön planda kemik döngüsünde artıktan kaynaklandığı saptanmıştır (98). Supresyon tedavisi altında kemik yoğunluğunda anlamlı azalma olduğu ve bu bulgunun postmenapozal kadınlarda ve erken postoperatif ilk yılda daha belirgin olduğu saptanmıştır (99). Güncel bir çalışmada 9398 DTK hastası değerlendirildiğinde kümülatif LT4 kullanımının 7,5 yıldan sonra 3,3 kat artmış osteoporoz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (100). Rekürrens açısından düşük ve orta riskli 771 DTK olgusunda TSH supresyonunun

(<0,4 mIU/L) rekürrens riskini azaltmadığı, ancak osteoporoz riskinde artışla ilişkili olduğu görülmüştür (101). Postmenapozal kadınlarda 4,2 yıl süreyle baskılama sonrası vertebral trabeküler kemik skorlarında anlamlı gerileme gözlenmiştir (102). Uzun dönem TSH supresyonu alan kadın DTK olgularında, TSH düzeyi <0,1 mIU/L olduğunda trabeküler yapıda bozulma ve 10 yıldan uzun süreli supresyonda femoral ve lomber kemik yoğunluğunda azalma gösterilmiştir (103). Ancak ekzojen subklinik hipertiroidin kemik yoğunluğu üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma benzer bir ilişkiyi doğrulamamıştır (104,105).

Kırık riski ile LT4 tedavisi arasındaki ilişki de tam olarak aydınlatılamamıştır. Gözlemsel bir çalışmada LT4 tedavisinin hem TSH yüksek, hem de baskılı olgularda fraktür riski ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (106). Retrospektif bir kohort çalışmada 185.956 DTK olgusu değerlendirildiğinde LT4 dozu ile kırık riski arasında J şekilli, doz bağımlı bir ilişki saptanmış, hem düşük, hem de yüksek doz tedavinin risk artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (107). Lee ve ark. (108) tarafından gerçekleştirilen meta analizlerde kronik TSH supresyonu ile osteoporotik fraktür riski arasında ilişki saptanmıştır (109). Diğer taraftan LT4 supresyonu ile tüm kırıklarda ve kalça kırıklarında risk artışına neden olmadığı, risk artışının endojen subklinik hipertiroidlerde söz konusu olduğuna dair veriler de elde edilmiştir (110).

Özellikle metaanalizlerin ve son dönemde gerçekleştirilen geniş çaplı çalışmaların sonuçları göz önünde bulundurulduğunda supresyon tedavisi ile olası kırık riski artışı göz ardı edilmemelidir. İleri yaş grubunda ve postmenapozal kadınlarda osteoporoz ilişkili fraktürlerin morbidite ve mortalitesi göz önünde bulundurulduğunda, DTK takibinde uzun süreli-ciddi TSH supresyonundan kaçınılması daha uygun görünmektedir. Uygun kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanmalıdır.

Kognitif, Emosyonel Fonksiyonlar ve Yaşam Kalitesi

Tiroid hormonu beyinde özellikle öğrenme, hafıza, sinaptik plastisite gibi fonksiyonlarla ilişkili genlerin ekspresyonunda rol almaktadır (111). Tiroid fonksiyon anomalilerinde hafıza, öğrenme, duygulanım, algı bozuklukları ve psikiyatrik hastalıkların gelişebildiği bilinmektedir (112). Hipotiroidi nedeniyle oluşan kognitif ve emosyonel bozukluklar, replasmanla ötiroidi sağlansa da uzun dönemde devam edebilmektedir. Hem LT4 ile, hem de LT4+LT3 kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda replasman tedavisinin kognitif ve emosyonel

fonksiyonlarda endojen hormon üretimi kadar etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (55,113).

Bazı araştırmalarda uzun dönem TSH supresyon tedavisinin de bilişsel fonksiyonlar, dikkat, duygudurum ve iletişim bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114,115). Her ne kadar yaşlı popülasyonda uzun dönem supresyon tedavisinin kognitif fonksiyonları koruyan bir faktör olabileceği öne sürülmüşse de, birçok çalışmada aksi yönde sonuçlar elde edilmiştir (115,116). Supresyon tedavisi altındaki DTK olgularında, depresyon, yakın dönem hafızada azalma, isimlendirme bozukluklarına kontrol grubuna göre daha sık rastlanmaktadır (117).

Bazı çalışmalarda subklinik hipertiroid olgularda ötiroid olgulardan daha yüksek depresyon skorları saptanırken, bu bulgu tüm çalışmalarda doğrulanamamıştır (118,119). Benign ve malign tiroid hastalığı nedeniyle tiroidektomili olgularla yapılan bir çalışmada supresyon tedavisi altındaki DTK olgularında anksiyete bulgularının tetiklendiği gösterilmiştir (119). Tiroid hormonu katekolamin reseptörü sayı ve aktivitesini artırmaktadır. Artmış sT4 düzeyi ile anksiyete skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (119).

Bilişsel ve emosyonel fonksiyonlarda gerilemeye ek olarak, halsizlik, kas güçsüzlüğü gibi nedenlerle de supresyon tedavisi alan olgularda yaşam kalitesinde azalma bildirilmiştir (119,120,121). Subklinik hipertiroidili DTK'lerde ötiroidlere göre yaşam kalitesi skorları daha düşük bulunmuştur (122,123).

Kilo Artışı, Obezite, İnsülin Direnci

Total tiroidektomi sonrası birçok hasta kilo artışından yakınmaktadır. Tiroid kanseri olgularında uzun dönem TSH supresyonu altında vücut ağırlığında değişimler üzerine veri kısıtlıdır. Radyoaktif iyot hazırlığı tiroid hormon kesilmesi ile yapılan olgularda hipotiroidik evrede kilo artışı olmaktadır. Ancak replasman başladıktan sonraki ilk 12 haftalık dönemde vücut ağırlığında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (124).

Uzun dönem LT4 replasmanı altında vücut kompozisyonu ve ağırlığında değişimler az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Popülasyon bazlı bir çalışmada tiroidektomi sonrası DTK'lerde 1-2 yıllık takipte ortalama 0,94 kg artış saptanmış, TSH düzeyi ile kilo artışı arasında ilişki bulunmamıştır (125). Polotsky ve ark. (126) tiroidektomi sonrası DTK hastalarında 3-5 yıl takipte vücut ağırlığında yaklaşık 3 kg artış göstermişlerdir. Bir başka çalışmada ise 3-4 yıl replasman sonrası kadınlarda anlamlı kilo artışı olduğu saptanmıştır (127).

Tiroidektomi sonrası vücut ağırlığında artışın LT4 tedavisi altında göreceli T3 eksikliğinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (127). Birçok hastada LT4 ile normal sT3 düzeyi sağlanabilse de doku düzeyinde yetersizlik dışlanamamaktadır (43).

Tiroid hormonu hem adipositlerde lipolizi indükleyerek, hem de hepatik glukoz çıkışını artırarak insülin antagonisti olarak etki etmektedir (128). Aşkar hipertiroidide insülin sensitivitesinde azalma olduğu açık olarak bilinmekle birlikte, subklinik hipertiroidi insülin rezistansı ilişkisi net değildir. Endojen ve ekzojen subklinik hipertiroidili hastalarda HOMA-IR ve insülin sensitivite indeksi ile yapılan değerlendirmede insülin duyarlılığının kontrol grubuna göre daha az olduğu saptanmıştır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp metodu obez ve diyabetik olmayan, supresyon tedavisi altında DTK olguları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının DTK grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır (129).

Tiroidektomi Sonrası Tiroid Fonksiyonlarının Takibi

Sentetik LT4'ün yarı ömrü 7 gündür ve kararlı konsantrasyona 6 haftada ulaşmaktadır. Bu nedenle LT4 tedavisi başladıktan sonra ilk TSH değerlendirmesi en erken 6-8 hafta sonra yapılmalıdır. Tiroidektomi sonrası klinik takipte 6 ayda bir TSH düzeyinin ölçülmesi, LT4 dozunda değişiklik yapılması halinde 6-8 hafta sonra TSH kontrolü önerilmektedir (34). Preparat değişimleri sonrasında olası biyoyararlanım farklılıkları açısından 8-12 hafta içerisinde TSH kontrolü önerilir. Uzun dönem supresyon alan hastalarda LT4 doz azaltımı sonrası TSH düzeyinde artışın 6 aydan uzun sürebildiği gösterilmiştir. Normal TSH düzeyi sağlanan olguların bir kısmında sT3 düzeyi normalin alt sınırına yakın ya da hafif düşük seyredebilmektedir. Referans aralıkta sT3 değişikliklerinin klinik önemi olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç

Özetle, tiroidektomize DTK olgularında uzun dönem tirotropin hedefi, rekürrens açısından risk durumu, başlangıç tedaviye yanıt, yaş, eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Koroner arter hastalığı, AF, osteoporoz gibi komorbiditeler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide halen uluslararası kılavuzların önerdiği preparat levotiroksinin oral formudur. Absorbsiyon bozuklukları ve tedavi uyumunda problemler mevcutsa likit ve jel kapsül formlar tercih edilebilir. İlaç kullanımında LT4 ihtiyacını

ve yararlanımını etkileyen çok sayıda faktör söz konusu olduğu unutulmamalıdır. Biyokimyasal olarak ötiroid ancak tekrarlayan hipotiroidi semptomları olan olgularda ve özellikle deiyodinaz 2 polimorfizmi varlığında normal sT4/sT3 oranı sağlanamadığında LT4+LT3 kullanımının özellikle yaşam kalitesi üzerine yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Veri kısıtlılığı nedeniyle kombinasyon LT4+LT3 kullanımı üzerine bu aşamada öneride bulunmak mümkün olmayıp, randomize, kontrollü, çift kör, geniş hasta grupları ile objektif hipotiroidi bulgularının değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Carayon P, Thomas-Morvan C, Castanas E, Tubiana M. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:915-920.
- Roger P, Taton M, Van Sande J, Dumont JE. Mitogenic effects of thyrotropin and adenosine 3',5'-monophosphate in differentiated normal human thyroid cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1158-1165.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4295-4301.
- Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-4323.
- Morgan SJ, Neumann S, Marcus-Samuels B, Gershengorn MC. Thyrotropin Stimulates Differentiation Not Proliferation of Normal Human Thyrocytes in Culture. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:168.
- Williams DW, Wynford-Thomas D, Williams ED. Control of human thyroid follicular cell proliferation in suspension and monolayer culture. *Mol Cell Endocrinol* 1987;51:33-40.
- Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WT, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:171-196.
- McGriff NJ, Csako G, Gourgoutis L, Lori C G, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554-564.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006;16:1229-1242.
- American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
- Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:1-122.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
- Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4576-4583.
- Lamartina L, Montesano T, Falcone R, et al. Is It Worth Suppressing TSH in Low- and Intermediate-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients Before The First Disease Assessment? *Endocr Pract* 2019;25:165-169.
- Lamartina L, Montesano T, Trulli F, et al. Papillary thyroid carcinomas with biochemical incomplete or indeterminate responses to initial treatment: repeat stimulated thyroglobulin assay to identify disease-free patients. *Endocrine* 2016;54:467-475.
- Lee MC, Kim MJ, Choi HS, et al. Postoperative Thyroid-Stimulating Hormone Levels Did Not Affect Recurrence after Thyroid Lobectomy in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34:150-157.
- Park S, Kim WG, Han M, et al. Thyrotropin Suppressive Therapy for Low-Risk Small Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Thyroid* 2017;27:1164-1170.
- Wang Z, Angell TE, Sun W, et al. Analysis of the strategy of LT4 prescribing and TSH monitoring for thyroid carcinoma after lobectomy. *Ann Transl Med* 2020;8:1238.
- Ito Y, Miyauchi A. A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:240-248.
- Miyauchi A. Active Surveillance of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid: Kuma Hospital Protocol and Its Outcomes. *VideoEndocrinology* 2016;3:ve2016.0073.
- Ito Y, Urano T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003;13:381-387.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010;34:28-35.
- Kim TY, Shong YK. Active Surveillance of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Mini-Review from Korea. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017;32:399-406.
- Kim HI, Jang HW, Ahn HS, et al. High Serum TSH Level Is Associated With Progression of Papillary Thyroid

- Microcarcinoma During Active Surveillance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018 Feb 1;103:446-451.
26. Tian T, Huang R, Liu B. Is TSH suppression still necessary in intermediate- and high-risk papillary thyroid cancer patients with pre-ablation stimulated thyroglobulin <1 ng/mL before the first disease assessment? *Endocrine* 2019;65:149-154.
 27. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3270-3279.
 28. Freudenthal B, Williams GR. Thyroid Stimulating Hormone Suppression in the Long-term Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:325-328.
 29. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2610-2615.
 30. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology* 2004;232:491-498.
 31. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:135-146.
 32. Biondi B, Cooper DS. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. *Endocrine* 2019;66:18-26.
 33. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433-512.
 34. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-1751.
 35. Braverman LE, Ingbar SH, Sterling K. Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. *J Clin Invest* 1970;49:855-864.
 36. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016;54:3-14.
 37. Pirola I, Daffini L, Gandossi E, et al. Comparison between liquid and tablet levothyroxine formulations in patients treated through enteral feeding tube. *J Endocrinol Invest* 2014;37:583-587.
 38. Vita R, Saraceno G, Trimarchi F, Benvenga S. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4481-4486.
 39. Santaguida MG, Virili C, Del Duca SC, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine* 2015;49:51-57.
 40. Cappelli C, Pirola I, Daffini L, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Liquid Thyroxine Ingested at Breakfast: Results of the TICO Study. *Thyroid* 2016;26:197-202.
 41. Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest* 1995;96:2828-2838.
 42. Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 1996;137:2490-2502.
 43. Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 2008;299:769-777.
 44. Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2012;167:373-378.
 45. Bianco AC, Kim BS. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018;25:341-346.
 46. van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* 2010;44:1-11.
 47. Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest* 2019;129:230-245.
 48. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR, et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid* 2021;31:156-182.
 49. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarlöv A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *Eur J Endocrinol* 2009;161:895-902.
 50. Peterson KM, Huisinck CE, Girkin C, Owsley C, Rhodes LA. Patient satisfaction with care in an urban tertiary referral academic glaucoma clinic in the US. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:775-781.
 51. Saravanan P, Siddique H, Simmons DJ, Greenwood R, Dayan CM. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, Free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:261-267.
 52. Siegmund W, Spieker K, Weiike AI, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:750-757.
 53. Santini F, Ceccarini G, Pelosini C, et al. Treatment of Hypothyroid Patients With L-Thyroxine (LT4) Plus

- Triiodothyronine Sulfate (T3S). A Phase II, Open-Label, Single Center, Parallel Groups Study on Therapeutic Efficacy and Tolerability. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:826.
54. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999;340:424-429.
 55. Bunevicius R, Jakuboniene N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange AJ Jr. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine* 2002;18:129-133.
 56. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543-4550.
 57. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4551-4555.
 58. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2952-2958.
 59. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract* 2005;11:223-233.
 60. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:805-812.
 61. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Galán JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:412-424.
 62. Valizadeh M, Seyyed-Majidi MR, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh MR. Efficacy of combined levothyroxine and liothyronine as compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Endocr Res* 2009;34:80-89.
 63. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 2010;9:245-252.
 64. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2666-2674.
 65. Kaminski J, Miasaki FY, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine plus liothyronine: a randomized, double-blind, crossover study. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:562-572.
 66. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1982-1990.
 67. Thyroid disease: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London 2019.
 68. Papoian V, Ylli D, Felger EA, Wartofsky L, Rosen JE. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid* 2019;29:1558-1562.
 69. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3888-3921.
 70. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008;18:293-301.
 71. Virili C, Bassotti G, Santaguida MG, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:419-422.
 72. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006;354:1787-1795.
 73. Virili C, Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine* 2015;49:583-587.
 74. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1623-1629.
 75. Santoro AB, Struchiner CJ, Suarez-Kurtz G. L-thyroxine doses required for TSH suppression in patients with differentiated thyroid cancer: Effect of a novel UGT1 marker, rs11563250A > G. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:1402-1403.
 76. Jassam N, Visser TJ, Brisco T, Bathia D, McClean P, Barth JH. Consumptive hypothyroidism: a case report and review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2011;48:186-189.
 77. Rangan S, Tahrani AA, Macleod AF, Moulik PK. Once weekly thyroxine treatment as a strategy to treat non-compliance. *Postgrad Med J* 2007;83:e3.
 78. Okosieme OE. Thyroid hormone replacement: current status and challenges. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2315-2328.
 79. Hepp Z, Wyne K, Manthena SR, Wang S, Gossain V. Adherence to thyroid hormone replacement therapy: a retrospective, claims database analysis. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1673-1678.

80. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS, et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Invest* 2013;36:485-488.
81. Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, Leibovitz E, Harpaz D, Zimlichman R. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006;16:381-386.
82. Smit JW, Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, et al. Reversible diastolic dysfunction after long-term exogenous subclinical hyperthyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6041-6047.
83. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* 2013;31:4046-4053.
84. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313-319.
85. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:303-310.
86. Park J, Blackburn BE, Ganz PA, et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease Among Thyroid Cancer Survivors: Findings From the Utah Cancer Survivors Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2468-2477.
87. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med* 2012;35:152-156.
88. Klein Hesselink EN, Lefrandt JD, Schuurmans EP, et al. Increased Risk of Atrial Fibrillation After Treatment for Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4563-4569.
89. Boswijk E, Sanders KJC, Broeders EPM, et al. TSH suppression aggravates arterial inflammation - an 18F-FDG PET study in thyroid carcinoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1428-1438.
90. Gullu S, Altuntas F, Dincer I, Erol C, Kamel N. Effects of TSH-suppressive therapy on cardiac morphology and function: beneficial effects of the addition of beta-blockade on diastolic dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2004;150:655-661.
91. Rizzoli R, Poser J, Bürgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism* 1986;35:71-74.
92. Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115:151-162.
93. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol* 2012;213:209-221.
94. Vestergaard P, Kristensen K, Bruun JM, et al. Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index--a cross-sectional study. *J Pediatr* 2004;144:614-619.
95. Ugur-Altun B, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A. Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism. *Endocr Res* 2003;29:389-398.
96. Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004;48:299-306.
97. Manolagas SC, Parfitt AM. For whom the bell tolls: distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. *Bone* 2013;54:272-278.
98. Bin-Hong D, Fu-Man D, Yu L, Xu-Ping W, Bing-Feng B. Effects of levothyroxine therapy on bone mineral density and bone turnover markers in premenopausal women with thyroid cancer after thyroidectomy. *Endokrynol Pol* 2020;71:15-20.
99. Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone* 2015;71:101-105.
100. Lin SY, Lin CL, Chen HT, Kao CH. Risk of osteoporosis in thyroid cancer patients using levothyroxine: a population-based study. *Curr Med Res Opin* 2018;34:805-812.
101. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:300-307.
102. Moon JH, Kim KM, Oh TJ, et al. The Effect of TSH Suppression on Vertebral Trabecular Bone Scores in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:78-85.
103. Hawkins Carranza F, Guadalix Iglesias S, Luisa De Mingo Domínguez M, et al. Trabecular bone deterioration in differentiated thyroid cancer: Impact of long-term TSH suppressive therapy. *Cancer Med* 2020;9:5746-5755.
104. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones (Athens)* 2007;6:62-70.
105. Kim EH, Jeon YK, Pak K, et al. Effects of Thyrotropin Suppression on Bone Health in Menopausal Women with Total Thyroidectomy. *J Bone Metab* 2019;26:31-38.
106. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:186-193.
107. Shin DW, Suh B, Lim H, Yun JM, Song SO, Park Y. J-Shaped Association Between Postoperative Levothyroxine Dosage and Fracture Risk in Thyroid Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2018;33:1037-1043.

108. Lee Y, Yoon BH, Lee S, Chung YK, Lee YK. Risk of Osteoporotic Fractures after Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy in Patients with Thyroid Cancer. *J Bone Metab* 2019;26:45-50.
109. Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, Kim SH, Lee YK. Influence of Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *J Bone Metab* 2019;26:51-60.
110. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2657-2664.
111. Davis PJ, Zhou M, Davis FB, Lansing L, Mousa SA, Lin HY. Mini-review: Cell surface receptor for thyroid hormone and nongenomic regulation of ion fluxes in excitable cells. *Physiol Behav* 2010;99:237-239.
112. Placidi GP, Boldrini M, Patronelli A, et al. Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology* 1998;38:222-225.
113. Bononi M, De Toma G, Scarpini M, et al. Terapia ormonale sostitutiva dopo tiroidectomia totale. Il trattamento ormonale combinato può essere considerato efficace strumento di adeguatezza metabolica? Risultati preliminari [Hormone replacement therapy after total thyroidectomy. Can the combined treatment be considered effective to get metabolic adequacy? Preliminary results]. *G Chir* 2010;31:303-307.
114. Jaracz J, Kucharska A, Rajewska-Rager A, Lacka K. Cognitive functions and mood during chronic thyrotropin-suppressive therapy with L-thyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2012;35:760-765.
115. Jin S, Yang YT, Bao W, et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Endocrine* 2019;65:327-337.
116. Moon JH, Ahn S, Seo J, et al. The effect of long-term thyroid-stimulating hormone suppressive therapy on the cognitive function of elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3782-3789.
117. Jung MS, Visovatti M. Post-treatment cognitive dysfunction in women treated with thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Support Care Cancer* 2017;25:915-923.
118. Medici M, Direk N, Visser WE, et al. Thyroid function within the normal range and the risk of depression: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1213-1219.
119. Gülsoy Kirnap N, Turhan İyidir Ö, Bozkuş Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turk J Med Sci* 2020;50:870-876.
120. Singer S, Lincke T, Gamper E, et al. Quality of life in patients with thyroid cancer compared with the general population. *Thyroid* 2012;22:117-124.
121. Vigário Pdos S, Chachamovitz DS, Teixeira Pde F, Rocque Mde L, Santos ML, Vaisman M. Exercise is associated with better quality of life in patients on TSH-suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:274-281.
122. Werneck FZ, Coelho EF, Almas SP, et al. Exercise training improves quality of life in women with subclinical hypothyroidism: a randomized clinical trial. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:530-536.
123. de Oliveira Chachamovitz DS, dos Santos Vigário P, Nogueira Cordeiro MF, de Castro CL, Vaisman M, dos Santos Teixeira Pde F. Quality of life, muscle strength, and fatigue perception in patients on suppressive therapy with levothyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:354-361.
124. Wolf M, Weigert A, Kreymann G. Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *Eur J Endocrinol* 1996;134:168-173.
125. Singh Ospina N, Castaneda-Guarderas A, Hamidi O, et al. Weight Changes After Thyroid Surgery for Patients with Benign Thyroid Nodules and Thyroid Cancer: Population-Based Study and Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2018;28:639-649.
126. Polotsky HN, Brokhin M, Omry G, Polotsky AJ, Tuttle RM. Iatrogenic hyperthyroidism does not promote weight loss or prevent ageing-related increases in body mass in thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:582-585.
127. Sohn SY, Joung JY, Cho YY, et al. Weight Changes in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma during Postoperative Long-Term Follow-up under Thyroid Stimulating Hormone Suppression. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30:343-351.
128. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:630-634.
129. Protzek AO, Rezende LF, Costa-Júnior JM, et al. Hyperinsulinemia caused by dexamethasone treatment is associated with reduced insulin clearance and lower hepatic activity of insulin-degrading enzyme. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;155:1-8.



Tiroid Kanseri İzleminde Tiroglobulin Ölçümünün Yeri ve Önemi

The Role of Thyroglobulin in the Management of Thyroid Cancers

© Zeynep Burak, © Fatih Tamer, © Mine Gümüş

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Tiroglobulin (Tg) normal tiroid dokusunda sentezlenen bir protein olup diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK), cerrahi sonrasında kalıntı tiroid dokusunu veya nüks/metastatik hastalığı yansıtmaları açısından prognostik öneme sahip en önemli belirteçlerdir. Bu yazıda Tg'nin metabolik özellikleri ve ölçüm yöntemleri hakkında kısa bilgi verilmiş, operasyon öncesinde Tg ölçümünün klinik değeri, ince iğne aspirasyon biyopsi yıkama sıvısında Tg bakılması gibi tanıya yardımcı yöntemler ile cerrahi sonrasında uyarılmış ve tiroksin tedavisi altında elde edilen Tg değerlerinin tedavi kararını belirleme ve ablasyon başarısını ön görmedeki etkinliği özetlenmiştir. Güncel uygulama kılavuzlarında DTK tanılı hastaların yönetiminde Tg'nin yeri yorumlanmış ve farklı cerrahi girişim uygulanabilir veya Tg negatif tümörler gibi klinik tablolar değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroglobulin, diferansiye tiroid kanseri, radyoaktif iyot tedavisi

Abstract

Thyroglobulin (Tg), a glycoprotein that is synthesized in normal thyroid, is a significant biochemical marker of residual thyroid tissue or recurrent/metastatic disease in differentiated thyroid cancers (DTC). In this manuscript, the metabolic characteristics of Tg and various Tg assay methods were briefly described. The value of Tg concentration in presurgical evaluation of DTC patients, the diagnostic performance of Tg measurement in fine needle aspiration biopsy wash-outs from suspicious lesions, and the role of postoperative stimulated and suppressed Tg values in guiding the decision-making process for therapy options and the outcome of ablation were summarized. The value of Tg in clinical management of patients with DTC was analysed according to recent procedure guidelines including debating issues like follow-up of patients with lobectomy or rare clinical pictures like Tg negative tumors.

Keywords: Thyroglobulin, differentiated thyroid cancer, radioactive iodine treatment

Giriş

Tiroid kanserleri endokrin kanserler arasında en sık görülen malignitelerdir (1). Tiroid kanserlerinin yaklaşık %90'ını prognozları iyi olan diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturur. DTK'nin %85-90'ı papiller tiroid kanseri iken %5-10'u folliküler kanserdir. DTK genelde yavaş gelişen bir tümör olup, birçok olguda tesadüfen saptanmaktadır. On yıllık prognoz %90-95 arasındadır. Tedavi sonrasında hastalıksız olanların sağkalımı normal popülasyondan farksızdır (2). Olguların %5-20'sinde izlem sürecinde bölgesel nüks gözlenirken, yaşla birlikte risk artacak şekilde yaklaşık %10 kadarında uzak metastaz ortaya çıkmaktadır.

Tiroglobulin (Tg) normal tiroidte sentezlenen bir protein olup otoimmün tiroid hastalıklarında antijen özelliğinde iken DTK'de tiroidektomi sonrasında rezidü veya metastatik hastalığı göstermede kullanılan bir belirteçlerdir. Tiroid kanserinde nükslerin 2/3'ü ilk 10 yılda Tg yükselişi ve görüntüleme ile saptanabilirken bazı nüksler 45 yıl sonra bile ortaya çıkabilmektedir (3).

Tg yaklaşık 600 k-Dalton molekül ağırlığına sahip bir glikoproteindir (4). Tiroid follikül hücrelerinin endoplazmik retikulumunda sentezlenir, Golgi cisimciğinde modifiye edilir ve follikül lümenine salgılanır. Tg'den sorumlu gen 8. kromozomda yer almaktadır. Her biri 330 k-Dalton ağırlıkta ve glikoproteinden oluşan 2

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Zeynep Burak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: profdrzeynep@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3187-9447

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

polipeptit zincir Tg'yi oluşturur. Matür Tg 660 k-Dalton ağırlıkta olup, bu polipeptid zincirler disülfid bağı ile bağlıdır. Tiroidde mevcut proteinlerin %75'ini Tg oluşturur ve kolloidde depolanır. Fizyolojik açıdan görevi tiroid hormon sentezi için matriks oluşturması ve iyodu tiroid hormonlarının prekürsörleri olan monoyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde depolanmasıdır. Tg iyot için bir reseptör proteinidir. Periferik tiroid hormonları olan triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) üretimi yeterli düzeyde iyot ve Tg varlığına bağlıdır (5). Bunlara ek olarak Tg'nin sodyum iyot-simporter ve tiroid peroksidad gibi diğer tiroid proteinlerinin sentezinde görevli genleri de kontrol ettiği gösterilmiştir (6,7).

Tg'nin serum yarı ömrü 3 ile 30 saat olup metabolize edildiği yer karaciğerdir. Serum Tg seviyesi tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısı ile yükselir. Bir gram normal tiroid dokusunun seruma aktaracağı Tg düzeyi TSH normal iken ~1 ng/mL'dir. TSH suprese iken bu değer 0,5 ng/mL'ye kadar düşer (8). Çoğu sağlıklı insanda T3 ve T4 ile birlikte salgılandığından serumda küçük miktarlarda saptanabilmektedir. Serum Tg değerini etkileyen koşullar; *tiroid bezinin kütlesi, *tiroid bezine hasar veren cerrahi girişim/enflamasyon gibi durumlar, *TSH reseptör uyarısının düzeyi, *iyot eksikliği veya fazlalığı, *tiroidi uyaran immünglobülinlerin düzeyleri vb.'dir (9). Akut veya kronik olarak serum Tg yükselmesine sebep olan birçok benign tiroid hastalığı [guatr, hamilelik, cerrahi girişim, iyot yetmezliği, otoimmün patolojiler, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi gibi] vardır (10). Tg yüksekliğine sebep olan diğer bir neden ise tiroid kanserleridir.

Tg Ölçüm Yöntemleri

Serumda Tg tayini açısından ilk jenerasyon ölçüm yöntemlerinin duyarlılığı 0,5-1 ng/mL iken, ikinci jenerasyon yöntemlerle duyarlılık <0,1 ng/mL düzeyine düşürülmüştür (11). Günümüzde Tg ölçümü için iki yöntem kullanılmaktadır. İmmünoassay ve sıvı kromatografisi/kütle spektrometri (LC-MS/MS)

ölçümüdür. İmmünoassay yöntemi ise Radyoimmün assay (RIA) ve İmmünometrik assay (IMA) olarak ikiye ayrılır. Bu yöntemlerin duyarlılıkları, özgüllükleri ve Anti-Tg antikorları ile etkileşim düzeyleri birbirinden farklılık göstermektedir (12) (Tablo 1).

RIA: Günümüzde yaygın kullanılmayan RIA metodunun duyarlılığı optimal olmamakla birlikte Anti-Tg'ye bağlı Tg'yi tanıyabilecek poliklonal antikorlar içerdiğinden Anti-Tg ile etkileşiminin daha az olduğu iddia edilmektedir (13). Ancak son zamanlarda yürütülen çalışmalarda RIA'da da Anti-Tg etkileşiminin olduğunu ve yöntemin Tg değerlerinin yanlış, yüksek veya düşük saptanmasına yol açtığı gösterilmiştir. Yöntemin uzun sürmesi ve kalifiye personel gerekliliği kullanımını sınırlamıştır.

IMA: Otomatik cihazlarla değerlendirme yapılabildiğinden birçok merkez bu yöntemi kullanmaktadır. Günümüzde kullanılan yeni jenerasyon sistemlerde IMA duyarlılığı <0,1 ng/mL düzeyindedir. Üç bin sekiz yüz on bir olgunun incelendiği bir meta-analizde ikinci jenerasyon Tg ölçüm yöntemleri ile duyarlılığın ve negatif öngörü değerinin (NÖD) yüksek olduğu gösterilmiştir. TSH ile uyarılmış Tg düzeyi >1 ng/mL iken duyarlılık %88, NÖD %97, Tg düzeyi >2 ng/mL iken duyarlılık %97, NÖD %99 bulunmuştur (14). IMA yönteminde de en önemli sorun Anti-Tg antikorları ve Heterofil antikorlar (H-AB) ile etkileşimdir. Anti-Tg antikorları Tg değerini düşük gösterirken, H-AB ise olduğundan yüksek yansıtabilir.

Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometri Ölçümü (LC-MS/MS): Bu yöntem Anti-Tg varlığında Tg değerinin daha doğru ölçülebilmesi için önerilmiştir. LC-MS/MS tekniği, sıvı kromatografinin fiziksel ayırma yeteneği ile kütle spektrometrisinin kütle analizi yeteneklerini birleştiren bir analitik kimya tekniğidir. Sıvı kromatografi, birden çok bileşenli karışımları ayırırken, kütle spektrometresi, yüksek moleküler özgüllük ve algılama hassasiyeti ile ayrılan bileşenlerin yapısal kimliğini saptar. Yöntemin

Tablo 1. Tiroglobulin ölçüm yöntemleri

İnterferans			
Yöntem	Duyarlılık (ng/mL)	Anti-Tg antikorlar	Heterofil antikorlar
RIA	0,5 - 5,0	(+) (Yanlış yüksek/yanlış düşük sonuçlar)	(-)
IMA	0,1 - 0,9	(+) (Yanlış düşük sonuçlar)	(+) (Yanlış yüksek/yanlış düşük sonuçlar)
LC-MS/MS	0,5 - 1	(-)	(-)
RIA: Radyoimmün assay, IMA: İmmünometrik assay, LC-MS/MS: Sıvı kromatografisi/kütle spektrometri ölçümü			

Tg ölçümünde antikor etkileşimi açısından daha güvenli olduğu önerilse de bazı klinik çalışmalar sonuçların IMA'dan farklı olmadığını göstermiştir (15). Ancak LC-MS/MS diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında antikor etkileşiminin en düşük olduğu yöntem olup Tg ölçümünde duyarlılığın artırılmasına yönelik çalışmalar sürmektedir.

Anti-Tg antikorları toplumda %10 oranında mevcut olmakla birlikte DTK'li hastalarda varlığı %30'a kadar çıkmaktadır (16). Ölçüm tekniklerinde yukarıda belirtilen etkileşimler nedeniyle DTK hastalarında Tg ile birlikte mutlaka Anti-Tg değeri de bilinmelidir. Bu sayıda Anti-Tg antikorları ve hasta yönetimi üzerine etkileri konusunda ayrı bir makale bulunduğundan bu yazıda daha fazla detaya girilmemiştir.

Operasyon Öncesi Serum Tg Değerinin Klinik Değeri Var Mı?

Güncel Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association* - ATA) kılavuzunda operasyon öncesinde serum Tg değerine bakılmasının anlamlı olmadığı bildirilmiştir (17). Ancak Oltmann ve ark.'nın (18) yürüttüğü retrospektif bir çalışmada operasyon öncesi Tg değerinin >500 ng/mL olmasının metastatik hastalık işareti olabileceği öne sürülmektedir. Tg, tirotoksikoz gibi birçok tiroid hastalığında yükselebilir, bu yüzden kanser açısından operasyon öncesi belirteç değeri düşüktür (19). Ayrıca tümör boyutu küçük olan olgularda Tg değeri normal popülasyondan farklı saptanmamıştır. Buna karşılık yüksek Tg değerleri ile DTK arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif ve çok merkezli EPIC çalışmasında, Tg değerleri en yüksek grubun en düşük gruba göre 9 kat daha fazla oranda DTK'ye yakalandığı gösterilmiştir (20). Ancak DTK'lerin yavaş gelişen tümörler olmaları ve diğer tanısal yöntemler ile karşılaştırıldığında duyarlılığının ve özgünlüğün düşük olması Tg'nin bir tarama testi olarak anlamlı katkısının olmadığını göstermektedir.

Trimboli ve ekibi sitolojisi kuşkulu nodüllerde serum Tg düzeyine bakılmasının malignite tayininde rolü olduğunu ileri sürmektedir (21). Ancak EPIC çalışması ve daha önce yayınlanan diğer araştırmalar serum Tg değerlerinin malign ve benign olgularda ayırıcı olmadığını göstermiştir (20). Yakın zamanda yayınlanan prospektif bir çalışmada tiroid nodülü olan 92 hastanın TSH, Tg ve Anti-Tg değerleri incelenmiş, sitoloji sonucu belirsiz ve Tg değeri >53 ng/mL olan olguların %76'sında tiroid kanseri tanısı konmuştur (22). Buna karşılık yine prospektif yürütülen başka bir çalışmada operasyon öncesi Tg değerlerinin malign veya benign ayırımında yeri olmadığı ve eşik değerin anlamlı olmadığı gösterilmiştir

(23). Sonuçta operasyon öncesi Tg değeri ölçülmesi konusu halen tartışmalı olup bazı makaleler şüpheli bir nodülün değerlendirmesi için, bazıları ise >500 ng/mL gibi değerler olduğunda olası metastazı yansıttığı için Tg bakılmasını önermekte ise de kanıt değeri düşük olup bir konsensusa varılamamıştır.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sırasında Tg Ölçümü

Lenf bezinde metastaz kuşkusu olan DTK hastalarında, ultrasonografi (US) eşliğinde alınan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) örneklerinde sitolojik incelemeye ek olarak yıkama sıvısında Tg ölçümü tanıya yardımcı bir yöntem olarak öne sürülmüştür. Özellikle sitolojinin tanısal olmadığı (non-diagnostik) olgularda tanıya yardımcı olmaktadır (24,25). Bu konuda 2.865 lenf bezi örnekleme sinin dahil edildiği 24 araştırmayı kapsayan bir meta-analizde yöntemin duyarlılığı %81-100, özgüllüğü %95-100 arasında bulunmuştur (26). Ancak çalışmalar arasında olgu seçimi ve teknik uygulama açısından farklılıklar olduğu gözlenmektedir. İİAB yıkama sıvısında Tg ölçümünün tanısal performansı tiroidi olmayan olgularda daha yüksektir. Normal kişilerde örnekleme alınırken kan bulaşının olması serum Tg değerinin sonucu etkilemesine yol açabilmektedir. Bu nedenle tiroidi olan ve olmayan olgular için farklı Tg eşik değerleri tanımlanmaktadır (27).

Yöntem, sitolojik inceleme için alınan örnek ayrıldıktan sonra iğnenin salin solüsyonu ile yıkanması ve yıkanan kısımda Tg bakılması ile gerçekleştirilmektedir. İİAB örneklerinde doğru yorumlamak için belirlenecek Tg eşik değeri konusunda konsensus sağlanamamıştır; a) negatif lenf bezlerinden alınan örneklerdeki ortalama Tg değerinin artı 2 standart deviasyonu (24), b) alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi ile elde edilen değerler (28), c) yıkama sıvısındaki Tg değerinin serum değerine oranı veya d) serum referans Tg değerinin üst limitinin kabul edilmesi (29) gibi farklı metodolojiler önerilmiştir. Bu konuda yayınlanan en geniş retrospektif seride lenf bezlerinin malign veya benign ayırımında belirlenen eşik Tg değeri 1,0 ng/mL olup, duyarlılık %93, özgüllük %95 bulunmuştur (30). 1 ng/mL'nin altındaki değerler normal kabul edilirken, 1-10 ng/mL bulunanların sitoloji sonucu ile birlikte yorumlanması önerilmektedir. 10 ng/mL üzerindeki Tg değeri ise maligniteyi desteklemektedir. Sonuçların patoloji ile uyumlu bulunmadığı bazı çalışmalarda Anti-Tg antikorları ile etkileşim olabileceği göz önüne alınması gereken bir kavram olup, bu konudaki sonuçlar çelişkilidir.

Tg antikorlarının sonucu etkileme potansiyeli serum düzeylerine bağlıdır, bu konuda gelecekte daha çok araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. ATA, Amerikan Klinik Endokrinoloji Derneği (*American Association of Clinical Endocrinologists*) ve Avrupa Tiroid Derneği (*European Thyroid Association*) kılavuzlarında cerrahi öncesi veya sonrasında kuşku lu lenf bezlerinden İİAB eşliğinde Tg bakılması önerilmektedir (17,31,32). Maliyeti azaltmak amacıyla yıkama sıvısında Tg bakılmasının, histolojik tanısı yetersiz veya belirsiz lezyonlarda tanıyı desteklemek amacıyla uygulanması öne çıkmaktadır.

Tiroidektomi Sonrasında Bakılan Tg Düzeyi ve Önemi

Tiroidektomi sonrasında ölçülen Tg değeri kalıntı tiroid dokusunu veya kalıntı/nüks hastalığı yansıtmaları açısından önemli olup klinik tedavi yaklaşımını etkileyeceğinden prognostik öneme sahiptir. Operasyondan yaklaşık 4-12 hafta sonra en düşük değere ulaşmaktadır (14).

Postoperatif Tg değerini etkileyen faktörler; rezidü dokunun miktarı, Anti-Tg antikor düzeyi, Tg ölçüm esnasındaki TSH düzeyi, Tg ölçüm yönteminin duyarlılığı, analiz için kullanılan eşik değer, hastanın RAI pozitif metastazlarının varlığı, operasyondan sonra geçen süredir (33). TSH stimülasyonu altında ölçülen Tg değeri hastalığın durumunu belirlemek ve tedavi seçeneklerine karar vermek için çok önemlidir. İyi bir cerrahi sonrasında postoperatif Tg değerinin >10 ng/mL olması, persistan hastalık olasılığını, ablasyon başarısının düşük olabileceğini, lokal veya uzak metastaz olasılığını artırarak ek inceleme yöntemlerine başvurulması gerektiğini yansıtır. Ancak ablasyon kararının tek belirteci Tg değeri değildir. Hastaya ait diğer risk faktörleri göz önüne alınmaktadır (9). Örneğin;

- Düşük riskli bir hastada Tg değerinin <1 ng/mL olması nüks olasılığının düşük olduğunu gösterir.
- Orta-yüksek riskli bir hastada ise aynı Tg değeri ufak volümlü bir metastatik odağı ekarte edemez.
- Yüksek riskli bir hastada Tg <1 ng/mL ise, I-131 radyoaktif iyot ablasyon (RAI) kararını etkilemez.

Sonuç olarak ATA kılavuzuna göre RAI ablasyon uygulama kararını belirlemede postoperatif Tg değeri açısından bir eşik değer bulunmamaktadır (17). Ancak birçok yazar TSH ile uyarılmış Tg değeri <1 ng/mL ve suprese değerleri 0,2-0,3 ng/mL olan ve Anti-Tg antikorları negatif olan olgularda ablasyon kararından vazgeçilebileceğini de vurgulamaktadır (34,35). Bir seride tiroidektomi sonrasında Anti-Tg yokluğu ve serum Tg değerinin düşük olması durumunda 5 yıl içinde nüks

olma olasılığı RAI tedavisi verilme bile ancak %1 olarak saptanmıştır (36). Mourão ve ark.'nın (34) yürüttüğü prospektif bir çalışmada, tiroidektomi sonrasında ultrason bulgusu olmayan ve ikinci jenerasyon ölçüm yöntemi ile suprese Tg değeri düşük olup (<0,3 ng/mL) RAI tedavisi almayan mikrokanser dışı 222 olgu 5 sene izlenmiş ve nüks oranı araştırılmıştır. Üçte ikisi multifokal ve <4 cm boyutlu tümör olan olgularda nüks oranı %2 saptanmıştır. Webb ve ark.'nın (37) yürüttüğü yaklaşık 4.000 olguyu içeren bir meta-analizde ise ablasyon öncesi stimüle Tg değeri 10 ng/mL'nin altında olmasının hastaliksız olma açısından NÖD yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre tedavi seçeneği açısından Tg değeri özellikle düşük ve orta riskli hasta grubunda önem taşımaktadır.

RAI Ablasyon Başarısını Öngörmeye Tg ve Tg-TSH Oranı

İlk olarak Trevizam ve ark. (38) tarafından dile getirilen bu yaklaşıma göre Tg değeri ve Tg/TSH oranı ablasyon başarısını öngörmeye kullanılabilir. Bu çalışmaya göre Tg için eşik değer 4,41 ng/mL ve Tg/TSH oranı için eşik değer 0,093 olarak belirlenmiştir. Daha sonra yürütülen başka çalışmalar da bu yaklaşımı desteklemektedir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılan ve 740 hastayı kapsayan bir çalışmada Tg/TSH oranı tek başına Tg'ye göre daha iyi prognostik öneme sahip bulunmuştur ve Tg/TSH oranı 0,126'dan daha yüksek olan olgularda RAI ablasyon başarısızlığının daha yüksek olduğu iddia edilmektedir (39).

Lobektomi Uygulanan Olgularda Tg'nin Rolü

Düşük veya orta riskli birçok olgu, klinik gidiş ve prognoz açısından fark bulunmadığı için komplikasyonları azaltmak amacıyla günümüzde total tiroidektomi yerine lobektomi ile tedavi edilmektedir. Yüksek riskli bulunmayan <4 cm boyutlu DTK'lerin hemitiroidektomi ile operasyonu birçok kılavuzda önerilmektedir (17). Bu olgularda lobektomi sonrasında hasta takibinde Tg değerinin güvenilirliği konusunda şüpheler mevcuttur. Bu nedenle Tg için bir eşik değer verilebilir mi diye araştırmalar yürütülmüştür. Momesso ve ark. (40), normal tiroid bezinin 20-60 ng/mL Tg oluşturduğu prensibini temel alarak bir lobun total Tg değerinin yarısına katkısı olduğunu dolayısı ile lobektomili olgularda eşik değer olarak 30 ng/mL'nin alınabileceğini, Tg değeri 30'un altında ise tedavi yanıtının mükemmel olarak yorumlanabileceğini iddia etmişlerdir. Ne var ki tiroid kanser rezidüsü/nüksünü göstermekteki eşik Tg

değeri konusu belirsizliğini korumaktadır. Tg değerinin <30 olmasının mükemmel yanıt ile uyumlu olduğu kriteri daha sonra yayınlanan bazı çalışmalarla değişmiştir. İki yüz sekiz düşük riskli ve hemitiroidektomili hastanın 6,9 yıl takip edildiği çalışmada, Park ve ark. (41), serum Tg değerlerinin nüks bulgusu olmaksızın yılda %10 düzeyinde artış gösterdiğini, Tg ile TSH değerlerinin nüks gelişen ve gelişmeyenler arasında fark göstermediğini saptadılar. Altmış yedi hastanın dahil edildiği başka bir güncel çalışmada, Tg değerlerinin nüks gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırmada başarısız olduğu saptanmış ve iki grubu ayıracak bir eşik değer belirlenememiştir. Tg değerinin çok yüksek olduğu olgularda bu değerlerin tamamlama cerrahisine yönlendirmesi açısından bir rolü olabileceği bildirilmiştir (42). Nüks olan ve olmayan hastalar arasında fark olmadığı gibi nüks gelişen birçok hastada Tg değerinin <30 ng/mL olduğu gözlenmiştir. Tg değeri, hastaların TSH düzeyi, iyot alımı, rezidü dokunun miktarı, karşı lobda tiroidit olup olmaması gibi birçok faktörden etkilenebileceğinden burada bir eşik değer vermek güçtür. Günümüzde lobektomi uygulanan olgularda Tg değeri nüksü yansıtmaktan uzak olup, bu olgularda Tg yerine düzenli US ile takip daha önde gelen bir uygulama olmaktadır.

Tedavi Yanıtı ve Hastalık Risk Belirlenmesinde Dinamik Tg Verileri

ATA kılavuzuna göre yüksek riskli olan olguların RAI tedavisi almaları ve yine ATA kılavuzuna göre boyutu <1 cm olan düşük riskli olguların ise RAI verilmeden takip edilmeleri konusunda kanıt yüksek ve konsensüs tamdır. Buna karşılık orta riskli olguların veya başka risk faktörleri olan düşük riskli hastaların RAI ablasyon kararı netlik kazanmamış olup hastaya göre karar verilmektedir. Bu konuda Tuttle ve ark. (43) stimüle ve suprese Tg değerlerini kullanarak tedavi yanıtının belirlenmesinde yol gösteren dinamik bir sistem önermişlerdir. Dinamik risk belirleme yöntemi 2015 ATA Kılavuzu'nda da yer alan tiroidektomi ve RAI sonrası ilk 2 yıl içerisinde elde edilen verilere dayanır. Temel olarak boyun US, bazal Tg değeri, Anti-Tg değeri, ile TSH uyarısı ile elde edilen stimüle Tg değeri göz önüne alınmaktadır. Buna göre:

- Suprese Tg değerleri <0,2 ng/mL ve uyarılmış Tg değeri <1 ng/mL olup görüntülemeleri negatif olan hastalar tedaviye mükemmel yanıt vermiş ve nüks riski çok düşük olgulardır.
- "Biyokimyasal olarak inkomplet yanıtı" olgular ise görüntüleme çalışmaları negatif olmakla birlikte tedavi sonrası Tg değerleri stimüle iken >10 ng/mL, suprese iken

>1 ng/mL olanlar ya da Anti-Tg değerleri yükselenlerdir. Bu grupta da mortalite minimal olmakla birlikte olgular lokal nüks gelişme riski barındırırlar.

- Biyokimyasal veya morfolojik açıdan tedavi yanıtının yetersiz olduğu olgularda Tg değerinin veya Anti-Tg yükselişinin risk belirlemede rolü yoktur.
- Yanıtın belirsiz olduğu grup ise biyokimyasal veya morfolojik bulguların benign ya da malign olarak ayırt edilemediği olgulardır. Suprese Tg değerleri <1 ng/mL ve uyarılmış Tg değeri <10 ng/mL olan hastalar bu gruba girerler. Anti-Tg antikoru yokluğunda ve görüntülemeler negatif ise bu grup da tedaviye olumlu yanıt verenler arasında kabul edilmektedir (36).

DTK'de Uzun Dönem Tg Takibi

Nüksler genellikle ilk yıl içerisinde görülmektedir, ancak bazı olgularda ilk tedaviden seneler sonra da nüks olabilmektedir. Genel olarak tedavinin ilk yılında supresyon altındaki hastalarda serum Tg ve Anti-Tg değerleri her 3-6 ayda bir ölçülür. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisi alanlarda, tiroksin tedavisi altında olan Tg değerinin <0,2 ng/mL, stimüle değerinin ise <1 ng/mL olması beklenir. Lobektomili olgularda bu değerler faydasızdır. Bu olgularda ve diğer DTK hastalarında boyun US, izlemde kullanılan ve 6-12 ayda bir uygulanan en önemli modalitedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi/ BT gibi görüntüleme yöntemlerine biyokimyasal veya morfolojik açıdan tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hasta grubunda başvurulmaktadır. Dediferansiye olmamış tümörlerde Tg değerleri takipte nüks hastalığın saptanmasında çok önemli yere sahiptir.

Tedavi sonrası ilk yıllarda düşük ve orta risk grubundaki olgularda, tiroksin tedavisi altında Tg'nin 6-12 ayda bir bakılması, biyokimyasal ve morfolojik yanıt mevcut ise 12-24 ayda bir çıkılması önerilmektedir (17). Ancak bu olgularda TSH düzeyine yılda bir bakılmalıdır. Bunların dışında ATA kılavuzuna göre yüksek riskli olanlar veya biyokimyasal veya morfolojik açıdan kısmi yanıtı olgularda, Tg uzun yıllar 6-12 ayda bir tetkik edilmelidir. Takipte Tg değerlerinin yükseliş trendi nüks hastalığın belirlenmesi için önemlidir. TSH baskısı altında ölçülen serum Tg değerlerinin ikiye katlama süresinin (doubling time) prognoz açısından önemli olduğu gösterilmiştir (44). Takip sürecinde Tg doubling time <1 yıl olanlarda hastalığa bağlı sağkalım %50 iken, 1-3 yıl arasında olanlarda %95 bulunmuştur. Tg doubling-time uzak metastaz ve bölgesel nüks saptanması açısından en güvenilir parametrelerden biri olarak bildirilmiştir.

Metastatik DTK ve Düşük Tg Değeri

Genelde Tg değeri düşük; ancak diğer parametreler ile metastatik olan hasta sayısı çok azdır. Anti-Tg düzeyi düşük ve metastatik olduğu halde Tg değeri yükselmeyen olgular literatürde araştırılmıştır (45,46).

Normal insan Tg'si ile otoimmün tiroid hastalıklarında ortaya çıkan Tg arasında yapısal farklılık olduğu saptanmıştır. Bu bulgudan yola çıkılarak tiroid kanseri hücrelerinin ürettiği Tg'nin de farklılığının saptanabileceği kavramı gündeme gelmiştir (47). Yapısında malign transformasyon sonucu meydana gelen değişiklikler sonucunda Tg'nin iyot içeriğinin azalacağı, aminoasit ve monosakkarit yapılarında değişiklik olabileceği ileri sürülmüş olsa da uzun yıllar yürütülen araştırmalar sonucunda iyodinasyon açısından normal hücre ve tümöral Tg'ler arasında fark olmadığı, ancak aminoasit sekanslarında meydana gelen ufak değişimler olduğunu gösterilmiştir. Buna karşılık yine de bazı tümörlerde Tg yapısında anomali olduğu ve anormal yapıdaki Tg'nin ölçüm yöntemleri tarafından saptanamayabileceği bildirilmiştir (48). Yalancı negatif Tg değeri açısından ilk tartışılan konu ölçüm teknikleri ile ilgili sorunlardır. Ölçüm yönteminin üst limitinin 10-1000 katı kadar yüksek antijen varlığı, antikorun bağlanma kapasitesini aştığı için saptanamayabilir. Düşük Tg'nin en sık görülen nedenlerinden biri az diferansiyasyon kaybına uğramış metastazlarda Tg sentezinin ölçülemeyecek kadar düşük düzeyde olması veya plazmadan hızlı temizlenmesi söz konusudur. Son olarak öne sürülen bir sav ise küçük boyutlu tümörlerin iyot tutma kabiliyetlerini sürdürürlerken Tg salgılama oranlarının yetersiz olmasıdır (46).

Sonuç

DTK'lerde serum Tg değeri, hastaya özgü risk faktörlerinin belirlenmesinde, tedavi seçeneklerine karar verilmesinde ve tedavi sonrasında hasta takibinde kullanılan güvenilir ve kanıtlanmış bir belirteçtir. Yeni jenerasyon ölçüm yöntemlerinin yaygınlaşması ile rezidü/nüks hastalığı gösterme ve prognozu belirleme konusundaki eşik değerler değişmiş ve hastaya özgü dinamik risk yönetimi gündeme gelmiştir. Ne var ki Anti-Tg antikorları yüksek olgularda serum Tg düzeylerindeki değişkenlik ve antikor etkileşimi problemi halen çözülememiştir.

Kaynaklar

1. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Thyroid cancer: ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21:214-219.

2. Links TP, van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:273-280.
3. Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-427.
4. Malthiery Y, Lissitzky S. Primary structure of human thyroglobulin deduced from the sequence of its 8448-base complementary DNA. *Eur J Biochem* 1987;165:491-498.
5. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:2224-2247.
6. Suzuki K, Lavaroni S, Mori A, et al. Autoregulation of thyroid-specific gene transcription by thyroglobulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8251-8256.
7. Sellitti DF, Suzuki K, Doi SQ, et al. Thyroglobulin increases cell proliferation and suppresses Pax-8 in mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:795-759.
8. Grebe SK. Diagnosis and management of thyroid carcinoma: A focus on serum thyroglobulin. *Exp Rev Endocrinol Metab* 2009;4:25-43.
9. Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. Thyroglobulin as a tumor marker in differentiated thyroid cancer— clinical considerations. *Acta Clin Croat* 2018;57:518-526.
10. Pezzino V, Vigneri R, Squatrito S, Filetti S, Camus M, Polosa P. Increased serum thyroglobulin levels in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:653-657.
11. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4589-4599.
12. Algeciras-Schimnich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:205-218.
13. Spencer CA, Lopresti JS. Measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:223-233.
14. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:440-447.
15. Netzel BC, Grebe SK, Carranza Leon BG, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1074-1083.
16. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153:49-55.

17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
18. Oltmann SC, Levenson G, Lin SH, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Markedly elevated thyroglobulin levels in the preoperative thyroidectomy patient correlates with metastatic burden. *J Surg Res* 2014;187:1-5.
19. Suh I, Vriens MR, Guerrero MA, et al. Serum thyroglobulin is a poor diagnostic biomarker of malignancy in follicular and Hurthle-cell neoplasms of the thyroid. *Am J Surg* 2010;200:41-46.
20. Rinaldi S, Plummer M, Biessy C, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: the EPIC study. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:97.
21. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules: a systematic review. *Horm Metab Res* 2015;47:247-252.
22. Hulikal N, Re A, Banoth M, Chowhan AK, Yutla M, Sachan A. Can preoperative serum thyroglobulin levels predict the risk of malignancy? Results from prospective analysis of biochemical predictors of malignancy in thyroid nodules. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2020;40:33-37.
23. Patel A, Shostrom V, Treude K, Lydiatt W, Smith R, Goldner W. Serum Thyroglobulin: Preoperative Levels and Factors Affecting Postoperative Optimal Timing following Total Thyroidectomy. *Int J Endocrinol* 2019;2019:1384651.
24. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, et al. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 2003;13:1163-1167.
25. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, et al. Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2007;157:101-107.
26. Grani G, Fumarola A. Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1970-1982.
27. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1364-1369.
28. Lee YH, Seo HS, Suh SI, et al. Cut-off value for needle washout thyroglobulin in athyrotropic patients. *Laryngoscope* 2010;120:1120-1124.
29. Jung JY, Shin JH, Han BK, Ko EY. Optimized cutoff value and indication for washout thyroglobulin level according to ultrasound findings in patients with well-differentiated thyroid cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:2349-2353.
30. Moon JH, Kim YI, Lim JA, et al. Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1061-1068.
31. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Management Of Thyroid Nodules– 2016 Update Appendix. *Endocr Pract* 2016;22:1-60.
32. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2013;2:147-159.
33. Prabhu M, Samson S, Reddy A, et al. Role of Preablative Stimulated Thyroglobulin in Prediction of Nodal and Distant Metastasis on Iodine Whole-Body Scan. *Indian J Nucl Med* 2018;33:93-98.
34. Mourão GF, Rosario PW, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion to spare radioiodine ablation. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:47-52.
35. Rosario PW, Mourão GF, Siman TL, Calsolari MR. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level excludes the presence of persistent disease in low-risk papillary thyroid cancer patients: implication for radioiodine indication. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:957-961.
36. Vaisman A, Orlov S, Yip J, et al. Application of post-surgical stimulated thyroglobulin for radioiodine remnant ablation selection in low-risk papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2010;32:689-698.
37. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2754-2763.
38. Trevizam PG, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M, Kiy Y, Mazeto GMFS. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ¹³¹I in the differentiated thyroid cancers. *Endocr Res* 2017;42:42-48.
39. Prpic M, Kust D, Kruljac I, et al. Prediction of radioactive iodine remnant ablation failure in patients with differentiated thyroid cancer: A cohort study of 740 patients. *Head Neck* 2017;39:109-115.
40. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic Risk Stratification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated Without Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2692-2700.

41. Park S, Jeon MJ, Oh HS, et al. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2018;28:997-1003.
42. Ritter A, Mizrahi A, Bachar G, et al. Detecting Recurrence Following Lobectomy for Thyroid Cancer: Role of Thyroglobulin and Thyroglobulin Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:152.
43. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-1349.
44. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 2011;21:707-716.
45. Shen CT, Wei WJ, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of post-therapeutic ¹³¹I scintigraphy in stimulated serum thyroglobulin-negative patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine* 2016;51:283-290.
46. Li W, Sun D, Ming H, Zhang G, Tan J. A rare case report of very low thyroglobulin and a negative whole-body scan in a patient with a solid variant of papillary thyroid carcinoma with distant metastases. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:6086.
47. Xavier AC, Maciel RM, Vieira JG, Dias-da-Silva MR, Martins JR. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:66-75.
48. Guastapaglia L, Kasamatsu TS, Nakabashi CCD, et al. The role of a new polyclonal competitive thyroglobulin assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer with structural disease but low levels of serum thyroglobulin by immunometric and LC-MS/MS methods. *Endocrine* 2020 Nov 22.
49. Park EK, Chung JK, Lim IH, et al. Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:172-179.



Laboratuvar Yönüyle Anti-Tg Antikor Yüksekliğinin İzleme Etkileri ve Çözüm Önerileri

Monitoring Effects of Anti-Tg Antibody Increase with Regards to Laboratory Implications and Solution Recommendations

Özlem Gülbahar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanser hastalarının tedavi sonrası takibinde Tiroglobulin (Tg) tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Tg ölçümü günümüzde genellikle immünoimetrik analizlerle (IMA) yapılmaktadır. Ancak, IMA yöntemleri kullanıldığında Tg antikor (TgAb) pozitif olan hastalarda Tg ölçümlerinde yanlış negatiflikle karşılaşılabilir. Bu interferansla baş edebilmek için son yıllarda kütle spektrometresi (MS) yöntemleri geliştirilmiştir. İmmün analizle yapılan Tg ölçümlerinin güvenilirliği açısından Tg testi istenilen her hastadan TgAb ölçümü de yapılmalıdır. TgAb pozitif olan hastalarda IMA ile ölçülen Tg sonuçları güvenilir olmayacağı için bir refleks strateji olarak Tg testi MS yöntemi ile ölçülmelidir. Radyoimmün analiz (RIA) yönteminin TgAb interferansına dirençli olduğu ve MS olmayan laboratuvarlarda bu yöntemle Tg ölçülebileceği söylenmektedir. Ancak RIA yönteminin de farklı interferanslara açık bir analiz olduğu unutulmamalıdır. TgAb pozitif hastalarda RIA veya MS yöntemi ile Tg doğrulaması yapılamayacaksa Tg testi rezidü veya rekürrens değerlendirmesinde kullanılamaz. Bu durumda Tg yerine TgAb vekil tümör belirteci olarak kullanılır ve takipte TgAb değişimine göre yorum yapılır. TgAb ölçümü immün yöntemlerle yapılmakla birlikte bu yöntemlerin çeşitli kısıtlılıkları söz konusudur. TgAb ölçümlerinde günümüzde uluslararası önerilen standartlar kullanılmasına rağmen yöntemler arası sonuçlar birbirinden çok farklı olabilmektedir. Bu farklılıkların sebepleri arasında yöntemlerin duyarlılık/özgüllük gibi analitik performanslarının ve eşik değerlerinin farklı olması ile kanser hastalarında mevcut olan TgAb'lerin heterojen yapıda olmaları sayılabilir. Sonuç olarak, vekil belirteç olarak kullanılan TgAb düzeylerinin takipleri aynı ölçüm yöntemi kullanılarak yapılmalı, sonuçlar değerlendirilirken

Abstract

Thyroglobulin (Tg) is widely used as a biochemical tumor marker in the post-treatment follow-up of differentiated thyroid cancer patients. Tg measurement is usually done by immunometric analyzes (IMA). However false negativity is the disadvantage of IMA methods in Tg antibody positive patients. Recently, methods using mass spectrometry to detect Tg have been developed to overcome this interference. In all cases for whom Tg test is requested, serum antithyroglobulin autoantibodies (TgAb) should also be measured for the reliability of Tg measurements made by immune analysis. Tg results measured by IMA will not be reliable if samples are positive for TgAb, then Tg should be measured using MS method as a reflex strategy. It is suggested that the RIA method is resistant to TgAb interference and Tg can be measured with this method in lack of possibility performing MS method. However, it is crucial to keep in mind that the radioimmun assay (RIA) method is also susceptible to diverse interferences. If there is no possibility for verification of Tg through RIA or MS method in TgAb positive patients, Tg test should not be used to monitor residue or recurrence. In this case, TgAb is used as a surrogate tumor marker instead of Tg, and interpretation is made according to the change of TgAb levels during the follow-up. TgAb measurement is performed by immunoassay, nevertheless, there are various limitations of these methods. In spite of the internationally recommended standards, which used in measurements of TgAb, the results between methods may show inconsistency with each other due to some matters include the analytical performances of the methods such as sensitivity/specificity, the difference in threshold values and the heterogeneous structure of TgAbs present in cancer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Özlem Gülbahar, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: mdzengin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0450-4305

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

referans değerlerden ziyade değerler kullanılmalı, sonuçlar birbiriyle karşılaştırılmamalı ve yöntem değişikliği olduğunda klinisyen mutlaka bilgilendirilmelidir. Ayrıca Tg ölçümlerinde olduğu gibi TgAb ölçümlerinde kullanılan immün yöntemlerde de yanlış negatiflik veya yanlış pozitifliğe sebep olabilecek çeşitli interferanslar söz konusu olabilir. Klinikle uyumsuz sonuçlar için interferans araştırması yapılmalı ve sonuçlar her zaman klinik durumla birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İyi diferansiye tiroid kanserleri, anti-tiroglobulin, interferans

patients. In conclusion, TgAb follow-up should be done with the same measurement method; threshold values should be used for evaluating the test results, the results should not be compared with each other and the clinician must be informed about the method alterations. In addition, there may be various interferences that may cause false negativity or false positivity in immune methods used in TgAb measurements as in Tg measurements. Interference investigation for clinically incompatible results, should be performed and the results always evaluated together with the clinical situation.

Keywords: Differentiated thyroid cancers, anti-thyroglobulin, interference

Giriş

Diferansiye tiroid kanserleri (DTK) en yaygın malign endokrin tümörlerdir ve tüm tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturmurlar (1,2). DTK'lerinde tarama, tanı veya prognostik amaçlı kullanılabilecek biyokimyasal bir belirteç yoktur (3). Bununla birlikte, tiroglobulin, cerrahi ve/veya radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi sonrası DTK hastalarını izlemede kullanılan önemli bir tümör belirteçidir (3). Tiroglobulin (Tg) ölçümü, tümör rezidüsü veya rekürrensini varlığını tespit edebilmek açısından, DTK'li hastaların takibinin vazgeçilmez bir parçasıdır (1). Tg analizi için günümüzde farklı avantajları ve dezavantajları olan 3 yöntem mevcuttur (3). İkisi antijen-antikor bağlanma prensibine dayanan immün analiz (RIA ve IMA) iken bir tanesi son zamanlarda geliştirilen kütle spektrometresi (MS) yöntemidir. Bu yöntemler farklı duyarlılık, özgüllük ve interferans duyarlılığına sahiptirler (1). Günümüzde Tg konsantrasyonları için daha duyarlı olan ve ikinci jenerasyon veya high-sensitive olarak da isimlendirilen IMA yöntemleri kullanılmaya başlanmıştır [fonksiyonel sensitivite (FS) $\leq 0,1$ ng/mL] (3). Hastanın serumunda Tg antikor (TgAb) mevcutsa bu antikorlar özellikle immüno metrik analizler (IMA) kullanılarak yapılan Tg ölçümlerinde interferansa yol açarak yanlış düşük sonuçlara neden olabilmektedir (3). TgAb varlığında Tg konsantrasyonlarının yanlışlıkla tespit edilemeyecek düzeyde çıkması tümör rekürrensini atlanmasına neden olabilir (4). DTK'li hastaların yaklaşık %20-30'u Tg antikorlarına sahiptir (3). Tg ölçümünde kullanılan immün analizlerin TgAb varlığında interfere olması nedeniyle, böyle bir durumda Tg'nin tümör belirteci olarak kullanılmaması gerektiği belirtilir (3). Serumda TgAb varsa ve Tg ölçüm yöntemi olarak son yıllarda geliştirilmiş olan ve TgAb interferansından etkilenmeyen kütle spektrofotometre kullanılamayacaksa, o zaman

Tg yerine TgAb'nin vekil tümör belirteci olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir (3). Pratikte TgAb değişimi DTK hastalarının takibinde kullanılmaktadır. Ancak, TgAb direkt tümör belirteci değildir ve TgAb varlığı benign veya malign hastalıklarda Tg'ye karşı ortaya çıkan immün cevabı yansıtır (5).

TgAb direkt olarak immün analizlerle veya indirekt olarak geri kazanım testleriyle tespit edilebilmektedir (6). Bununla birlikte, rehberler tarafından TgAb taramasının geri kazanım testleri yerine sensitif immün analizlerle yapılması önerilmektedir (1,6). TgAb ölçümü için günümüzde Radioimmunoassay (RIA), Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Chemiluminescence immunoassay (CLIA) ve Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) gibi çeşitli immün yöntemler mevcut olmakla birlikte en yaygın olarak CLIA veya ECLIA yöntemleri kullanılmaktadır (7). TgAb ölçüm yöntemlerinin analitik kısıtlılıkları söz konusudur. Üreticiler tarafından, standardizasyon için rehberlerde önerilen Uluslararası Referans Hazırlama (*International Reference Preparation - IRP*) MRC 65/93 kullanılmasına rağmen, immün yöntemler arasında analitik performanslardaki değişkenliğin yüksek olduğu gösterilmiştir (8). Yöntemler arasında duyarlılık, özgüllük, interferans eğilimi, referans ve eşik değerler açısından farklar vardır (8). Buna ek olarak, hastaların TgAb'lerinin heterojen yapısı ve epitop bölgelerindeki farklılıkların da analizler arası uyumsuzluklara katkısı olabileceği ifade edilmektedir (9). Tüm bu farklılıklar, DTK'li hastaların takibinde TgAb sonuçlarının yorumlanmasını ve yöntemler/laboratuvarlar arası karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır.

Total tiroid ablasyonu yapılan ve TgAb pozitif olan hastalarda, Tg düzeylerinin tespit edilemez seviyelerde ve TgAb düzeylerinin düşme eğiliminde olmasının takipte güven verici değerlendirme kriterleri

olduğu belirtilmektedir (10). Bununla birlikte, DTK'li hastaların takibi uygulanan tedavi şekline, TgAb pozitifliğine ve TgAb ölçümü için kullanılan yöntemlere göre değişebilmektedir. Takipte Tg ve TgAb düzeylerinin kullanımına ilişkin araştırmalar devam etmektedir. Sonuç olarak, günümüzde henüz en yaygın kullanılan Tg ölçüm yöntemleri IMA yöntemleridir ve bu yöntemlerle TgAb varlığında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu nedenle, TgAb pozitif DTK'li hastaların takibinde Tg yerine vekil belirteç olarak TgAb değişimi izlenebilmektedir. DTK'li hastalarda tümör belirteci olan Tg'nin ölçümleri için TgAb interferansından etkilenmeyen MS yöntemleri analitik performansları ve klinik laboratuvarlarda uygulanabilirlikleri açısından yeterli hale gelene kadar TgAb düzeylerinin değişimi izlenmeye devam edecektir. Bu nedenle, DTK'li hastaların takibi sırasında kullanılan TgAb ve dolayısıyla Tg sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi için interferanslar dahil TgAb ölçüm yöntemlerinin temel özelliklerinin iyi biliniyor olması gerekmektedir.

A. TgAb Prevalansı

TgAb'lerin prevalansı ölçüm için kullanılan analiz metoduna, metodun duyarlılık ve özgüllüğüne, eşik değerlerine bağlı olarak değişir (3,8). NHANES III araştırmasında kompetitif bir immün analiz yöntemi kullanılmış ve genel popülasyondaki TgAb prevalansı yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir (4,6). Ama farklı araştırmalarda tiroid antikorlarının genel popülasyondaki prevalansı %10 ile %20 arasında değişen rakamlarda tespit edilmiştir (3). Serum tiroid antikor konsantrasyonu yüksek olan bireylerin prevalansı yaş, cinsiyet ve ırka göre değişmektedir (3,4). Örneğin kadınlarda TgAb pozitifliği daha siktir (3,8). Gebe kadınlarda TgAb %10-20 arasında değişmektedir (3,4). DTK'li hastalarda ise prevalans %20-30 arasındadır (3,4). Ayrıca, TgAb otoimmün tiroid hastalıklarında sıklıkla (yaklaşık %60) görülmektedir (8) ve subakut tiroidit atağından sonra geçici olarak düşük antikor titreriyle karşılaşılabilmektedir (4).

Tiroid otoantikorlarının prevalansı tip 1 diyabet ve pernisiyöz anemi gibi non-tiroid otoimmün hastalıklarda artar. Yaşlanma da tiroid otoantikorlarının görülmesi ile ilişkilidir (6).

B. TgAb Ölçümü

I. TgAb Varlığı Tg Ölçümlerini Nasıl Etkiler?

TgAb pozitifliğinde Tg sonuçlarına güvenilmemesinin ve TgAb'nin vekil belirteç olarak kullanılmasının nedeni serumda TgAb varlığının Tg sonuçlarında yanlış

negatifliğe yol açmasıdır (8,10,11,12). Bu durum 2 farklı şekilde açıklanmaktadır. İlki, yöntemle ilişkilidir (1). İkinci jenerasyon olanlar dahil Tg ölçümünde kullanılan IMA'larda, bir kural olarak, serumdaki TgAb'ler Tg'ye bağlandığı için, Tg'nin kitte bulunan antikorlara bağlanma bölgesi işgal edilir ve Tg bu antikorlara bağlanamaz. Sonuçta ışınım ortaya çıkmasını sağlayan antijen-antikor kompleksini oluşturamazlar (8). İkinci açıklama ise, *in vivo* şartlarda TgAb'lerin TgAb-Tg kompleksi oluşturarak dolaşımdaki Tg'nin klirensini artırmasıdır (1). Hastalık progresyonu ile TgAb konsantrasyon artışı ve Tg'nin paradoksal olarak azalması arasındaki ilişkinin sebeplerinden birisinin bu olduğu belirtilmektedir (1). Bu da metodolojiden bağımsız olarak Tg'nin neden güvenilir bir tümör belirteci olduğunu açıklar (1). Sonuçta, TgAb varlığında yanlış düşük Tg sonuçları hastalık rekürrensini maskeleyebilir ve olumsuz sonuçlara neden olabilir (8).

TgAb pozitif hastalarda immün analizlerle yapılan Tg ölçümlerinde görülebilen bu negatif interferansın üstesinden gelebilmek amacıyla Tg ölçümleri için MS yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde tripsin ile proteinler yıkıldığı için interfere edici antikorlar da yıkılmakta ve böylece interferans elimine edilmektedir (13). Ancak, TgAb varlığında güvenilir Tg ölçümü sağlayan bu MS yönteminin, günümüzde kullanılan ikinci jenerasyon immün analizlere göre dezavantajı ise kantitasyon limitlerinin (LOQ) daha yüksek olmasıdır (1). Sonuç olarak düşük düzeylerdeki Tg'leri tespit edemeyebilir. Klinik olarak aktif olan hastalarda yapılan çalışmalarda immün yöntemlerle tespit edilemez düzeylerde çıkan Tg sonuçlarının sadece %60'ı MS yöntemi ile tespit edilebilmiştir. Ayrıca MS yöntemleri rutin analizde kullanmak için teknik olarak çok daha zor ve uzun yöntemlerdir. MS yöntemlerinin duyarlılığı iyileştirilene kadar immün yöntemler ilk tercih olmaya devam edecektir (13).

Yapılan bir çalışmada, TgAb pozitif hastalarda EIA, RIA ve MS yöntemleri ile Tg düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada Tg konsantrasyonları düşük ve yüksek olacak şekilde sınıflandırılmış ve TgAb pozitif olanlar içinde özellikle düşük Tg düzeylerinde EIA ile MS ve EIA ile RIA yöntemlerinin korelasyonlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu düşük düzeydeki Tg'ler hastaların %40'ında MS yöntemiyle tespit edilemez düzeyde bulunurken RIA yönteminde tespit edilebilmiştir. Bunun 2 sebepten kaynaklandığı ifade edilmektedir. İlki, RIA'da yanlış pozitif sonuçlar olabileceği, ikincisi ise MS yönteminin alt ölçüm sınırı düşük olduğu için yanlış negatif sonuçlar olabileceğidir (14). TgAb pozitif

hastalarda MS yöntemine ulaşamadığı durumlarda RIA yöntemi Tg ölçümü için doğrulama yöntemi olarak kullanılabilir. IMA'da görülen TgAb interferansının RIA'da görülmeceği düşünülmekle birlikte, analizin özelliklerine ve hastadaki TgAb immünojenitesine bağlı olarak bu yöntemle de yanlış düşük veya yanlış yüksek sonuçlar elde edilebileceği unutulmamalıdır (15).

TgAb varlığı ile Tg negatifliği arasındaki ilişkinin derecesine yönelik yapılan araştırmaların birinde, referans yöntem olarak MS kullanılmış ve 4 farklı immün analizin analitik performansı değerlendirilmiştir. Ancak, TgAb konsantrasyonu ile Tg yanlış negatifliğinin derecesi arasında ilişki olmadığı ve interferansın derecesinin yöntemle göre ve TgAb heterojenitesine göre değiştiği gösterilmiştir (1,13). Yüksek TgAb düzeyleri interferansa yol açmayabileceği gibi, çok düşük TgAb konsantrasyonlarında interferans görülebilmektedir (16).

II. TgAb Ölçüm Yöntemleri

Takipte önemli olan TgAb'nin ölçüm metodları Tg metodlarından daha değişkendir (4). Düşük konsantrasyonlarda olsalar bile Tg ölçümlerini interfere edebildikleri için, duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksek tarama yöntemlerine ihtiyaç vardır (4,6). TgAb ölçümü için RIA, ELISA, CLIA veya ECLIA gibi çeşitli immün yöntemler kullanılabilir (7).

RIA:

Günümüzde kullanılan RIA yöntemleri genellikle tek basamaklı yarışmalı yöntemlerdir. Poliklonal veya monoklonal insan TgAb'lerin bağlanmış olduğu tüpler içine TgAb ölçümü yapılacak serum ilave edilir. Ardından tüplere I-125 ile işaretlenmiş insan Tg'si (tracer) eklenir. Serumda yer alan TgAb'ler ve tüplerdeki solid faza bağlanmış poliklonal veya monoklonal insan TgAb'leri, I-125 ile işaretlenmiş insan Tg'sinin (tracer) epitoplarına bağlanmak için yarışır. Radyoaktivite düzeyi ile TgAb konsantrasyonları ters orantılıdır. RIA yönteminin duyarlılığı DTK hastalarının takibinde kullanılan Tg sonuçlarının validasyonunu değerlendirmek için yeterlidir (4).

ELISA:

ELISA metodunda kullanılan mikrotipler Tg antijenleri ile kaplanmıştır. Bu kuyucuklara serum eklenir ve serumdaki TgAb'lerin Tg'lere bağlanması için bir süre beklenir. Ardından enzimle (ALP vb.) işaretli TgAb'ler ilave edilir ve bu işaretli TgAb'lerin bir aşama önce oluşan Tg-

TgAb kompleksine bağlanması için karışım tekrar inkübe edilir. Son olarak enzime uygun substrat (p-nitrophenyl phosphate vb.) eklenir ve ortaya çıkan ürün belirli bir dalga boyunda ölçülür. Serumdaki TgAb ne kadar fazlaysa ortaya çıkan absorbans o kadar fazla olur. ELISA yöntemi Tg ölçümlerinin güvenilirliği açısından TgAb analizi için duyarlılığı ve özgüllüğü uygun olan yöntemlerdir (4).

İmmünometrik Analizler (IMA)

Günümüzde klinik laboratuvarlarda en çok bu yöntemler kullanılmaktadır. Ancak immün analizler farklı formlarda ve dizaynlarda olabilirler. Tipik olarak solid faz, işaretli Tg veya işaretli TgAb içerirler. Kompetitif veya non-kompetitif yöntemler olabilmektedir (4).

Kompetitif yöntemlerde solid faza (paramanyetik boncuklar vb.) kovalent olarak bağlı bulunan antikolar serumdaki TgAb ile sınırlı miktardaki işaretli Tg'ye bağlanmak için yarışır. Tg işareti için akrinyum esteri gibi kemilüminesan bileşikler kullanılırsa yöntemin ismi immunochemiluminescence assays (ICMA) olur, floresan bileşikler kullanılırsa immunofluorescence assays (IFMA) ve radyoizotop madde kullanılırsa immunoradiometric assay (IRMA) olur (4).

Non-kompetitif yöntemler sıralı 2 basamaklı sandviç formatında yaklaşımları kullanabilirler. İlk aşamada, Tg ile kaplı paramanyetik partiküllere veya mikromanyetik boncuklara serum ilave edilince, serumdaki TgAb ile Tg bağlanır. İkinci basamakta, karışıma işaretli Tg/TgAb ve substrat eklenerek ortaya çıkan ürünün sinyali ölçülür. CLIA veya ECLIA yöntemleri kullanılan kimyasalların yarı ömrünün uzun olması, yüksek duyarlılığa sahip olmaları, otomatize olmaları ve radyoaktif atık ortaya çıkmaması gibi avantajlar nedeniyle en çok tercih edilen yöntemlerdir (4).

III. TgAb İçin Referans Yöntem ve Standardizasyon

TgAb ölçümü için günümüzde referans yöntem yoktur (4). Ancak, yöntemlerin standardizasyonu için IRP Tıbbi Araştırma Konseyi (*Medical Research Council's* - MRC) 65/93 yaygın olarak kullanılmaktadır (4,6,8). Rehberler tarafından önerilen bu standartların kullanımı sonucu ortaya çıkan gelişmelere ve yöntemler arası korelasyonların iyi olmasına rağmen, analizlerin duyarlılıkları ve özgüllükleri değişkendir (4,6,8). TgAb ölçümünde kullanılan immün yöntemlerin en düşük ölçüm limiti (*limit of detection* - LOD), FS, referans aralık ve eşik değerleri birbirinden farklıdır. Bu değişkenliğin sebeplerinden birisi, MRC 65/93 primer standartının 50 yıldan daha fazladır kullanılıyor

olması ve DTK'li değil otoimmün tiroiditli hastalardan hazırlanmış olmasıdır (16). Ayrıca, üretici firmaların bu primer standartı kullanarak hazırladıkları kendi sekonder kalibratörleri arasında da farklılıklar mevcuttur (16). Üstelik, TgAb ölçüm kitlerinde kullanılan Tg antijenindeki (Tracer) farklılıklar da TgAb ölçüm yöntemleri arasındaki uyumsuzluklara katkıda bulunmaktadır (8). Sonuç olarak, TgAb pozitif olan DTK'li hastalarda yapılan çalışmalarda, yöntemler arası TgAb sonuçlarının farklı olması şaşırtıcı değildir.

Yöntemler arasında farklılıklar görülmesinin sebeplerinden bir tanesi de TgAb heterojenitesidir. DTK hastalarında görülen TgAb heterojenitesi otoimmün tiroid hastalıklarındakine göre daha fazladır (6). Yöntemlerdeki TgAb afinitesi ve epitop özgüllüğündeki kalitatif farklılıklardan dolayı bu heterojen TgAb düzeyleri yöntemler arasında farklı elde edilebilmektedir (6). Bu nedenle özellikle DTK'li hastaların takibi açısından TgAb ölçüm yöntemlerinin özgüllüğünün geniş olması gerekmektedir (6). Ayrıca, Graves ve metastatik DTK'li hastalarda olduğu gibi serumda yüksek düzeyde Tg bulunması TgAb ölçümünü interfere edebilmektedir (6).

Sonuç olarak TgAb yöntemlerinin analitik kısıtlılıkları söz konusudur ve TgAb ölçümünde kullanılan Tg pürifikasyonundaki farklı yaklaşımlar, TgAb'lerin sağlıklı ve hasta bireylerdeki kalitatif farkları gibi nedenlerle ölçüm standardizasyonu hala tam olarak sağlanabilmiş değildir (4,8). Üreticilerin TgAb analitik performanslarını geliştirmeleri için CLSI rehberlerinin protokollerine uygun olarak iyileştirme çalışmalarına devam etmeleri gerekmektedir (8).

IV. TgAb Yönteminde Görülen İnterferanslar

TgAb ölçümünde immün analizler kullanılmaktadır ve bu yöntemler interferansa eğilimli yöntemlerdir (3). İnterferans, örnekte mevcut olan bir yapının test sonucunun gerçek değerini değiştirme etkisi olarak tanımlanır (17). İnterferanslar TgAb sonuçlarının yanlış yüksek veya yanlış düşük çıkmasına neden olabilir. Tg ölçüm sonuçlarında TgAb nedeniyle interferans görülmesine benzer şekilde TgAb ölçümlerinde de başka antikolar veya başka yapılar tarafından interferanslar söz konusu olabilir. TgAb test sonuçlarını doğru yorumlayabilmek için TgAb ölçümünde kullanılan immün analizlerde görülen interferansları iyi anlamak gerekir. Benzer durumlar, Tg ölçümünde kullanılan immün yöntemler için de geçerlidir (4). İmmün analizlerde çok çeşitli interferanslar görülebilmektedir (17).

İmmün Yöntemlerde İnterferans Araştırması ve Çözüm Önerileri

-İnterferans araştırması klinikle test sonucunun uyumsuz olduğu durumda interferanstan "şüphe" edilmesi ile başlar (17). İmmün yöntemler, antijen-antikor bağlanma prensibi kullanıldığı için, doğası gereği özellikle antikolarla interferansa açık yöntemlerdir (18). Heterofil antikolar (HAb), human anti-animal antibody (HAAA), özellikle HAMA: human anti-mouse antibody ve romatoid faktör (RF) gibi endojen antikolar interferansa sebep olabilir (4,17). Endojen antikolarla oluşan interferanslarda yanlış düşük sonuçlar görülebilmekle birlikte genellikle yanlış yüksek sonuçlarla karşılaşılır (17). Benzer durum, ekzojen antikolarla da ortaya çıkabilir (19). DTK hastası olan bir olguda tedavi öncesi serum TgAb testi negatif iken tedavi sonrası pozitifleştiği tespit edilmiştir (19). Hastanın IMA yöntemleriyle çalışıldığında negatif bulunan Tg testi MS yöntemiyle de çalışılmış ve sonucun gerçek negatif olduğu doğrulanmıştır (19). Bunun üzerine TgAb testinde interferans olabileceği düşünüldüğü detaylı araştırıldığında, hastanın yaygın değişken immün yetmezlik ve dermatomiyozit tanıları nedeniyle tedavi amaçlı subkütan IgG kullandığı anlaşılmıştır (19). Sonuçta, TgAb analizinde dışardan alınan IgG sebebiyle bir interferans olduğu ve sonucun yanlış pozitif olduğu düşünülmüştür. Tedavinin azaltıldığı haftalarda TgAb düzeylerinin azalması ile TgAb ölçüm yönteminde interferans olduğu doğrulanmıştır (19).

TgAb ölçümlerinin hastanın serumundaki antikordan etkilenebildiği ve yanlış yüksek sonuçlar ortaya çıkabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Bununla birlikte, TgAb analizlerinde yanlış negatiflikle de karşılaşılabilir. Örneğin, Hashimoto tiroiditi olduğu kanıtlanmış bir tiroid kanserli hastada, rutin TgAb analizi negatifse interferans nedeniyle yanlış negatif çıkmış olabileceği akla gelmelidir.

Endojen antikolarla interferans şüphesi olduğunda yapılması gereken alternatif bir yöntemle ölçüm yapmaktır (17). Çünkü, üreticilerin yöntemlerde kullandığı antikolar serumdaki TgAb'nin farklı epitop bölgelerine karşı oluşturulmuş ve farklı hayvanlardan üretilen antikolar olabilmektedir. Dolayısıyla, kitte bulunan antikora hastanın serumundaki interfere edici antikor bir yöntemde çapraz reaksiyon oluştururken diğerinde oluşturmayabilir (17).

Firmaların iyileştirme çalışmaları sonucu, son yıllarda immün analizlerde görülen endojen antikor kaynaklı interferanslar oldukça azalmıştır ancak tamamen ortadan kaldırılamamıştır (17). TgAb testlerinde beklenmeyen

sonuçlar görüldüğünde HAb, HAAA veya RF gibi endojen antikorlar veya ekzojen antikorlar ile interferans olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. İki bölge IMA yöntemleri diğer immün analizlere göre interferansa daha eğilimli gibi görünmesine rağmen, tüm immün analizlerde böyle bir olasılık vardır (17). Klinikle uyumsuz olan test sonuçları olduğu durumda interferans ihtimali mutlaka düşünülmelidir.

-Endojen antikorların immün analizlerde sebep olduğu interferansları araştırmada, farklı üreticiler ile karşılaştırma dışında yöntemler de kullanılmaktadır (20). Seri dilüsyon (1/2, ¼, 1/8 vb.), heterofil bloke edici tüpler ve/veya kimyasallar kullanma, RF düzeylerini ölçme gibi yöntemler bunlardan bazılarıdır (17). Bununla birlikte, TgAb interferansları ile ilişkili literatürde, incelendiği kadarıyla, bu yöntemlerin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanamamıştır.

-Analiz öncesi faktörlerin dışlanması: TgAb ölçümünde kullanılan yöntemin içeriğinde biotin varsa ve hasta dışarıdan biotin takviyesi alıyorsa interferans ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (17). Serumda bulunan biotin yöntemde kullanılan biotin ile etkileşerek yanlış sonuçlara neden olabilir. Bu durumda yapılması gereken biotin kullanmayan bir yöntemle TgAb ölçümünün tekrarlanmasıdır.

Hook (Kanca) Etkisi

Hook etkisi özel bir tür interferanstır. Ancak burada interferansa yol açan neden serumdaki diğer antikorlar (HAb, HAAA, RF vb.) değil analitin kendisidir (3). Özellikle IMA yöntemlerinde görülen bir durumdur. Hook etkisi TgAb ve Tg gibi analitlerin, çok yüksek konsantrasyonlarda olduğu zaman yöntem tarafından tespit edilememeleri ve yanlış düşük düzeylerde ölçümleri durumudur (3). TgAb çok yüksek konsantrasyonlarda olduğunda, yöntemde kullanılan sınırlı kapasitedeki yakalayıcı antikora TgAb'nin tamamı bağlanamaz ve bir kısmı açıkta kalır. Bu nedenle çok yüksek bulunması gerekirken ya normal miktarda ya da çok düşük düzeylerde bulunabilir (6). Böyle bir hastada, Tg sonucu da tespit edilemeyecek düzeylerde bulunursa, TgAb yanlışlıkla negatif kabul edildiği için interferans yok gibi düşünülebilir ve rekürrens atlanabilir (3). Hook etkisinden şüphelenildiği durumda dilüsyonlu bir şekilde seri ölçümler yapılmalı ve bu ölçümlerde aynı kitler ve aynı cihazlar kullanılmalıdır (3).

Hook etkisini minimize etmek için rehberler tek basamaklı yerine iki basamaklı immün analiz dizaynını önerirler (6). Pratikte kullanılan TgAb yöntemleri genellikle iki basamaklıdır ve hook etkisi çok nadir

görülür. Hook etkisi görülme ihtimali olan TgAb konsantrasyonları üretici firmalar tarafından genellikle paylaşılr ve bu düzeyler hastalarda sık görülmecek kadar çok yüksektir. Buna rağmen, beklenmeyen sonuçlar olduğu durumda hook etkisi ile karşılaşılabilmek ihtimali göz ardı edilmemelidir (6).

V. TgAb Referans Aralığı ve Eşik Düzeyleri

TgAb sonuçları bazı laboratuvarlarda eşik değerleri üzerinden rapor edilebildiği gibi, bazılarında referans aralık verilerek raporlanmaktadır. TgAb referans aralığı ve eşik değerleri metoda, metodun duyarlılık ve özgüllüğüne, hatta bu değerleri bulmak için araştırılan popülasyona bağlıdır (4,6). Dolayısıyla yöntemler arasında çok farklı olabilmektedir. TgAb için eşik veya üst referans sınırını (URL) tanımlamak uygun referans grubu bulmak ve Tg değerlendirmesinde kullanılacak interferansı tanımlamak zor olduğu için tartışmalıdır. Ayrıca, vekil tümör belirtici olarak kullanmak üzere uygun TgAb eşik değerini belirlemek açısından da bu zorluklar söz konusudur (4,8). Referans sınırları veya eşik değerlerini belirlemek için rehberlerin önerdiği protokoller temel alınmalıdır (6).

Üretici firmaların TgAb için önerdiği referans veya eşik düzeyleri DTK için değil otoimmün tiroid hastalıkları için belirlenen değerdir (1,8). Yani, Tg ölçümlerinde interferansa yol açan TgAb düzeylerine göre oldukça yüksek seviyededir (1). Genel olarak TgAb yöntemleri düşük tespit limiti olanlar (<10 kIU/L) ve yüksek tespit limiti (>10 kIU/L) olanlar şeklinde 2 gruba ayrılır (6).

Üreticilerin önerdiği eşik düzeyleri baz alındığında "normal" olarak değerlendirilen düşük konsantrasyondaki TgAb düzeyleri bile Tg ölçümünde klinik olarak anlamlı interferanslara yol açabilir (1,16,21). Yapılan bir çalışmada, TgAb için 4 farklı immün yöntem ve RIA yöntemi karşılaştırılmış ve üreticinin önerdiği eşik değerleri temel alınmıştır (1). Sonuçta, Tg interferansına yol açtığı gösterilmiş olmasına rağmen, örneklerin yüksek bir yüzdesinde (%21-44'ünde: yöntem göre değişen yüzdelere) TgAb düzeylerinin negatif olarak kabul edildiği ifade edilmektedir (1). Sonuç olarak, Tg interferansı açısından TgAb eşik düzeyi olarak yöntemin LOD değerinin kullanılması önerilmiştir (1). Ancak bu çalışmada interferans olduğunu göstermek amacıyla interferans konusunda geçerliliği onaylanmış olmayan bir yöntem olan RIA kullanılmıştır (1). Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

TgAb interferansı için eşik olarak LOD yerine FS (LOQ) kullanılmasını öneren çalışmalar da vardır (1). Bununla

birlikte, LOQ kullanıldığında da analizler arasındaki uyumun optimal olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir (1). Yaygın kullanılan TgAb yöntemleri karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada, potansiyel olarak interfere edici TgAb varlığını göstermek için TgAb analizlerinde referans aralığı yerine LOQ değerleri kullanılması gerektiği ifade edilmektedir (13).

C. TgAb Test Sonuçlarının Yorumlanması ve Öneriler

Düşük konsantrasyonlardaki TgAb değerlerinin klinik önemi çok açık değildir (6). Sağlıklı kişilerde görülebileceği gibi tiroid cerrahisi veya RAİ tedavisine bir cevap olarak veya altta yatan bir otoimmün tiroidite bağlı olabilir (6). Düşük konsantrasyonlardaki TgAb patofizyolojik olarak önemli olmayabilir, ancak Tg testini interfere etme potansiyelinin değerlendirilmesinde düşük düzeylerde de olsa varlığı önemlidir (6). Bu nedenle, DTK hastalarının takibinde kritik olan Tg sonucunun güvenilirliğini değerlendirebilmek amacıyla Tg ve TgAb ölçümleri rutin olarak birlikte bakılmaktadır (22,23).

Günümüzde TgAb ölçümleri için rehberlerin önerdiği referans materyaller kullanıldığı halde immün yöntemler henüz harmonizasyon problemini ortadan kaldıramamıştır. Bu nedenle sonuçlar çok farklı olabilir ve birbirleri ile karşılaştırılmaz (6,8). Yapılan bir çalışmada, sağlıklı 120 kişide TgAb konsantrasyonları 11 farklı immün yöntem kullanılarak karşılaştırılmış ve metodlar arası ikili karşılaştırmalardaki r değerleri 0,17 ile 0,56 arasında bulunmuştur (8). TgAb sonuçlarının yöntemler arası değişkenliği için bakılan interquartiel range değerleri %25 için 0,24-11,5 arası, %75 için 0,59-17,97 arasında bulunmuştur (8). Ayrıca bu 11 yöntemin üretici tarafından belirtilen URL değerleri 4,11 ile 11,5 arasında değişmesine rağmen, çalışmada CLSI rehberlerinin önerdiği direkt metod tekniği ile elde edilen URL değerleri 2,63 ile 4,46 arasında değişmektedir ve birbirinden çok farklıdır (8). TgAb URL'sinin DTK'li hastaların takibinde dikkatli kullanılması gerekmektedir (8). İmmün analizlerle yapılan başka bir çalışmada, yöntemler kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştırıldığında R² değerlerinin 0,2 ile 0,7 arasında değiştiği tespit edilmiştir (13).

Sonuç

TgAb test sonuçları yonteme ve TgAb spesifitesine bağlı olarak değişebildiği için yöntemler arasındaki sonuçlar birbiriyle karşılaştırılmamalıdır. TgAb düşük düzeylerde bile olsa Tg ölçümünde interferansa yol

açabileceği için TgAb sonuçlarını değerlendiren eşik değerler kullanılmalıdır (15). Ayrıca, DTK'li hastaların tedavi yanıtı TgAb düzeyleri ile takip edilebildiği için TgAb ölçümlerinin aynı yöntemle ve mümkünse aynı laboratuvarda yapılması önerilir (1,15). Laboratuvarların, TgAb analizinde değişiklik olması durumunda, yeni yöntemin özellikleri ile ilgili klinisyeni bilgilendirmesi gerekmektedir (6). Eski ve yeni yöntem arasındaki ilişki değerlendirilmeli ve eğer fark >%10 ise hastanın bireysel bazal düzeyinin yeni yöntemde ne olduğu belirlenmelidir (6). Tüm bunlara rağmen klinik ve görüntüleme tetkikleri ile uyumsuz TgAb sonuçları elde edildiğinde interferans olasılığı akla gelmeli ve laboratuvar uzmanı bilgilendirilerek interferans analizi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Algeciras-Schimmich A. Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:205-218.
2. Kim SJ, Lee SW, Pak K, Shim SR. Diagnostic performance of PET in thyroid cancer with elevated anti-Tg Ab. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:643-652.
3. Freedman DB, Halsall D, Marshall WJ and Ellerwick C. Thyroid Disorders. In: Rifai N, Horvath AR and Wittwer C editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. 6th Edition. Missouri: Elsevier; 2018. p. 1572-1616.
4. Hickman PE, Koerbin G editors. *Kaplan and Pesce's Clinical Chemistry: Theory, analysis, correlation*. 5th edition. Elsevier; 2009. p. 1158-1167.
5. Zavala LF, Barra MI, Olmos R, et al. In properly selected patients with differentiated thyroid cancer, antithyroglobulin antibodies decline after thyroidectomy and their sole presence should not be an indication for radioiodine ablation. *Arch Endocrinol Metab* 2019;63:293-299.
6. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B et al. Laboratory support for the diagnosis of thyroid disease: Thyroglobulin. *The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines (NACB)* 2002;55-65.
7. Winter WE, Schatz D, Bertholf RL. The Thyroid: Pathophysiology and thyroid function testing. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis*. 5th Edition. Missouri: Elsevier; 2012. p. 1905-1945.
8. D'Aurizio F, Metus P, Ferrari A, et al. Definition of the upper reference limit for thyroglobulin antibodies according to the National Academy of Clinical Biochemistry guidelines: comparison of eleven different automated methods. *Autoimmun Highlights* 2017;8:1-10.
9. Lupoli GA, Okosieme OE, Evans C, et al. Prognostic significance of thyroglobulin antibody epitopes in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:100-108.

10. Giovannella L. Circulating biomarkers for the detection of tumor recurrence in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2020;32:7-12.
11. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:394-404.
12. de Meer SGA, Vorselaars WMCM, Kist JW, et al. Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: Rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Res* 2017;42:302-310.
13. Katrangi W, Grebe SKG, Algeciras-Schimmich A. Analytical and clinical performance of thyroglobulin autoantibody assays in thyroid cancer follow-up. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1987-1994.
14. Wheeler SE, Liu L, Blair HC, et al. Clinical laboratory verification of thyroglobulin concentrations in the presence of autoantibodies to thyroglobulin: comparison of EIA, radioimmunoassay and LC MS/MS measurements in an Urban Hospital. *BMC Res Notes* 2017;10:725.
15. Spencer CA, Feingold KR, Anawalt B, et al. Assay of thyroid hormones and related substances. *J Clin Endocrinol Metabol* 2017.
16. Spencer CA. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. 2017 Feb 20. In: Feingold KR, Anawalt B, et al. editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905337.
17. Ward G, Simpson A, Boscatto L, Hickman PE. The investigation of interferences in immunoassay. *Clin Biochem* 2017;50:1306-1311.
18. Howanitz JH, Bjerner B, Chace NM, et al. Immunoassay interference by endogenous antibodies (I/LA30A), Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008;28:6.
19. Ogrin C, Ford BA, Stauffer SL, Krasowski MD, Azar AE. Positive Test for Antithyroglobulin Antibodies Due to Administration of Immunoglobulin Replacement Therapy in A Patient with Thyroid Cancer. *Endocr Pract* 2015;21:966-971.
20. Gulbahar O, Konca Degertekin C, Akturk M, et al. A Case With Immunoassay Interferences in the Measurement of Multiple Hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2147-2153.
21. Guber HA, Farag AF. Evaluation of endocrine function. In: McPherson Pincus editors. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22th edition. Philadelphia Elsevier; 2011. p. 365-402.
22. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2020.
23. Yin N, Sherman SI, Pak Y, Litofsky DR, Gianoukakis AG; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The De Novo Detection of Anti-Thyroglobulin Antibodies and Differentiated Thyroid Cancer Recurrence. *Thyroid* 2020;30:1490-1495.



Diferansiye Tiroid Kanserli Hastaların Takibinde Anti-tiroglobulin Antikor Yüksekliğine Yaklaşım

The Management of Anti-thyroglobulin Antibody Elevation in the Follow-up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer

© Alev Çınar¹, © Nuri Arslan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Lefkoşa, KKTC

Öz

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) olan hastalarda anti-tiroglobulin antikor (TgAb) pozitifliğinde tiroglobulin (Tg) ölçümlerinin güvenilirliği azalmaktadır. DTK hastalarında tanı anındaki TgAb pozitifliğinin prognostik önemi konusunda kesin bir yargı bulunmamakla birlikte, takipte TgAb değerinin düşmemesi veya yükselme eğiliminde olması, rezidü veya nüks hastalık ile ilişkili olabileceğinden özellikle radyoaktif iyot ablasyonu sonrası Tg seviyelerinin normal olduğu DTK hastalarında TgAb yüksekliğinin yönetimi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, tiroglobulin, anti tiroglobulin antikor

Abstract

The reliability of thyroglobulin (Tg) measurements in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) decreases in anti-thyroglobulin antibody (TgAb) positivity. Although there is no definite judgment about the prognostic significance of TgAb positivity at the time of diagnosis in patients with DTC, if the TgAb value does not decrease or tends to increase during the follow-up, it may be associated with residual or recurrent disease. The management of TgAb elevation is important especially in DTC patients with normal Tg levels after radioactive iodine ablation.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, thyroglobulin, anti-thyroglobulin antibody

Giriş

Tiroid kanseri endokrin kanserleri içerisinde birinci sırada yer almakla birlikte, tüm kanser türleri arasında %0,5-1,5 oranında görülen göreceli nadir bir kanser türüdür (1). Tiroid kanserlerinin %80-90'ını follikül epitel hücrelerinden köken alan papiller tiroid kanseri (PTK) ile folliküler ve hurthle hücreli tipten oluşan iyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK) oluşturur (1). Bütünyle malignite kriterleri taşımayan folliküler paternli tiroidin borderline tümörleri yavaş seyirli iyi prognoza sahipken, tiroid follikül hücrelerinin yapısal özelliklerinin değişik derecede kayb olduğu, nadir görülen az diferansiye (hurthle hücreli, tall cell, kolumnar hücreli, kribriform

varyant) ve anaplastik tiroid kanserleri DTK'lere göre yüksek lokal nüks oranına ve daha kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda tiroid kanser tanısındaki artışa paralel olarak mikrokarsinomlar ve borderline tümör grubunda artış gözlenmektedir (2). Öte yandan ablasyon tedavisi ve yakın klinik takip gerektiren orta ve yüksek riskli hastaların düşük riskli hastalardan ayırt edilmesi bu süreçte daha da önemli hale gelmiştir.

DTK hastaları için başlangıç tedavi yaklaşımı, lobektomi veya bilateral total tiroidektomi sonrası özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda radyoaktif iyot (RAİ) ablasyon tedavisidir. Başarılı bir RAİ tedavisi için total tiroidektomi yapılması gerekmektedir. Rezidü tiroid

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Alev Çınar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 459 04 22 E-posta: alevcnr@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2156-2446

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

dokusunun ablasyonu, fonksiyonel tiroid dokusunu ortadan kaldırmanın yanı sıra rekürrens tespitinde serum tiroglobulin (Tg) düzeyinin özgüllüğünü de artırmaktadır. RAİ tedavisi sonrası tiroid hormonu supresyonu ile takip edilen hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi ve klinik izlem Amerikan Tiroid Derneği (*America Thyroid Association* - ATA) nüks riski derecelendirmesine göre yapılmakta olup bu amaçla en sık başvuru yöntemler boyun ultrasonografisi (US), serum Tg ölçümleri ve gerektiğinde RAİ ile tüm vücut tarama tetkikleridir (3).

Tiroid hormon sentezinde esansiyel rolü olan Tg, hem normal tiroid follikül hücrelerinde hem de DTK hücrelerince sentezlenen bir glikoprotein olup, tiroid folliküllerinde tiroiyodotironin ve tiroksin yapısında kullanılmaktadır. Cinsiyet ve iyot alım seviyesine göre farklılıklar olsa da 1 gr tiroid dokusuna karşılık plazmada 1 ng/mL Tg bulunur. Dolaşımdaki Tg konsantrasyonunun yarı ömrü 65 saattir (4). Serumdaki Tg konsantrasyonu, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör stimülasyonuna bağımlı olduğundan Tg'deki değişikliklerin TSH düzeyi ile birlikte yorumlanması ve nüks takibinde TSH >30 mIU/L seviyesinde iken ölçülen Tg değeri ile yapılan karşılaştırmalar önem taşımaktadır (4). Öte yandan tiroid glandı otoimmün hastalıkların da sık görüldüğü bir organdır. Tiroid glandındaki çeşitli proteinlere karşı antikor (Ab) üretilmekle birlikte üretilen Tg miktarının fazlalığı göz önüne alındığında anti-tiroglobulin antikoru (TgAb) oluşumuna daha sık rastlanması beklenen bir durumdur. Hashimoto hastalığı ve postpartum tiroidit olgularının %90'ında, Graves hastalarının ise %60-85'inde TgAb yüksek titrede pozitif bulunmaktadır (4).

Tg'nin ablasyon tedavisi sonrası DTK hastalarında biyokimyasal tümör belirteci olarak kullanılması ile birlikte serum TgAb testi de sadece bir tiroid otoimmünite testi olmaktan çıkmıştır. TgAb ile olası bir etkileşimi ortaya koymak için Tg ile eşzamanlı olarak TgAb ölçümü de yapılmalıdır. Kalitatif TgAb ölçümündeki pozitif veya negatif TgAb test sonucu, TgAb için kullanılan sınır değere göre değişmekle birlikte TgAb konsantrasyonları Tg sentezleyen fonksiyonel tiroid doku hacmi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (5). TgAb testinin düşük duyarlılığı, üreticilerin TgAb ölçümü ile Tg ile etkileşimini saptamak yerine otoimmün tiroid hastalığını teşhis etmek için belirlediği uygunsuz derecede yüksek sınır değerler TgAb testinin klinik değerini olumsuz etkilemektedir (6). Ayrıca, yüksek endojen Tg konsantrasyonlarından kaynaklanan etkileşim ve endojen Tg'deki farklı Tg epitoplarının Tg reaktiflerinden ayırt edilmesine yönelik yöntemlerin özgüllük değerlerindeki farklılıklar da ölçüm yöntemlerini karmaşıktırmaktadır (6). Özgüllük

değerlerindeki bu farklılıklar nedeniyle DTK hastalarında TgAb izleminin yalnızca aynı yöntem kullanılarak yapılması önerilmektedir.

DTK Yönetiminde TgAb'nin Klinik Önemi

TgAb seviyelerindeki düşüş tiroid kanserli hastalarda prognostik belirteç olarak kullanılabilir. Total tiroidektomi ve RAİ ablasyonunun ardından, serum TgAb'nin saptanamayan seviyelere düşmesi beş yıla kadar uzayabilir. RAİ ablasyonu sonrası TgAb düzeyinde ilk üç yıl içinde %50'den fazla azalma varlığında nüks hastalık riski %3'ten az iken, stabil TgAb değerlerinde %20 ve yükselen değerlerde ise %40'a varan oranda nüks hastalık riski söz konusudur (7,8,9,10). Bununla birlikte total tiroidektomi öncesi otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda TgAb seviyelerinin çok daha uzun süre yüksek kalabileceği dikkate alınmalıdır. Tiroidektomiden önce TgAb pozitifliği olan 116 hastayla yapılan bir çalışmada, postoperatif dönemde saptanabilir tiroid dokusu bulunmamasına karşın 20 yıla kadar uzayan TgAb yüksekliği saptanmış, otoantikorların ortalama yok olma süresi üç yıl olarak bulunmuştur (5).

TgAb Prevalansı

DTK teşhisi konan hastalarda TgAb prevalansı %8-36 arasında değişkenlik göstermekte olup normal popülasyona (%10) oranla DTK'de yaklaşık 2 kat daha sık (%24,9) TgAb yüksekliğine rastlanmaktadır (3,4,11,12,13,14). TgAb prevalansı ileri yaşta, kadınlarda, folliküler tiroid kanserlerine kıyasla PTK'de, iyot takviyesine bağlı olarak iyot eksikliği olan popülasyonda, ve otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) prevalansındaki artış ile birlikte artış göstermektedir (1,4,15,16). TgAb pozitifliği ile lenfositik tiroidit arasındaki güçlü ilişki göz önüne alındığında, Hashimoto tiroiditi ile özellikle PTK arasında öngörülen ilişki yakın zamanda yayınlanan meta-analiz ile de doğrulanmıştır (3,16). Son 25 yılda PTK tanısı ile tiroidektomi yapılan ve histolojik olarak Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların ortalama %27,6'sında TgAb pozitifliği saptanmakla birlikte göreceli risk 1,5 ve 1,15- 4,16 (4,17), Hashimoto tiroiditinin DTK yatkınlığına neden olduğu ve PTK için bir risk faktörü oluşturduğunu destekleyecek bir sonuca ulaşılmamıştır (göreceli risk 0,69, 0,39-1,00) (6,17). Dolayısıyla, lenfositik tiroidit ile PTK arasındaki olası herhangi bir ilişkinin Hashimoto tiroiditinden çok kronik TSH stimülasyonuna, iki hastalık arasındaki biyomoleküler ortak noktalara veya kronik enflamasyon ile ilgili bir sürece bağlı olabileceği düşünülmektedir (6,13,17).

Tanı Anında TgAb Pozitifliğinin Prognostik Önemi

Tiroid otoantikör pozitifliği histopatolojik olarak doğrulanan lenfositik tiroidit ile de güçlü korelasyon göstermekle birlikte; tiroidektomi sırasında TgAb pozitifliği tespit edilen hastaların uzun süreli takibinde kalıcı veya tekrarlayan hastalık riskinin daha yüksek olduğu, ayrıca TgAb düzeyi ile korele olarak nüks riskinin de arttığını gösteren pekçok çalışma mevcuttur (5,7,8,9,10,16,17). Ancak, bu bulgular PTK ile lenfositik tiroidit ile birlikteliğinde prognozun daha iyi olduğunu ortaya koyan çalışmalar ile çelişmektedir (3,4,11,12,13,14,18). Bu sonuçların çok değişkenli analiz ile elde edilmemiş olmasının yanı sıra Hashimoto tiroiditine bağlı yaygın lenfositik infiltrasyon ile tümöre karşı immün yanıtı bağlı gelişen non-spesifik tümör infiltran lenfositler arasında bir ayırım yapılmamış olmasına dikkat edilmelidir (18,19).

PTK ve lenfositik tiroidit arasındaki bağlantının neden ya da sonuç ilişkisi mi olduğu ve lenfositik tiroiditin kendi başına sonuç üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç olsa da lenfositik tiroidit ve TgAb pozitifliği arasındaki ilişki hasta yönetiminde önemli bazı pratik sonuçlar doğurmaktadır. PTK ve histopatolojik olarak doğrulanan lenfositik tiroidit varlığında; total tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusu varlığında serum Tg düzeyi lenfositik tiroiditi olmayan PTK olgularına kıyasla daha düşük (hatta saptanamaz) olma eğilimi gösterir (20). Lenfositik tiroidit ile TgAb pozitifliği arasındaki güçlü korelasyon ve TgAb ölçümündeki problemler dikkate alındığında, bu olgularda Tg “negatif” olarak bildirilse bile TgAb’nin serum Tg ölçümleriyle etkileşimi söz konusudur. Bu nedenle total tiroidektomiye ait patoloji raporunda lenfositik tiroidite ait histopatolojik bulgu varlığında, düşük veya saptanamayan Tg IMA değerlerine neden olacak potansiyel TgAb’lerin hasta yönetimini olumsuz etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır (12).

Tümör Belirteci Olarak TgAb Değerinin Kullanımı

TgAb konsantrasyonlarının Tg salgılayan tiroid doku hacmindeki değişikliklere yanıt verdiği kabul edilirse, Tg ölçüm sonucuna TgAb varlığının etki edip etmediğini anlamak için yalnızca kalitatif olarak (pozitif veya negatif) TgAb’yi ölçmekten çok, DTK’de tümör belirteci olarak TgAb konsantrasyonundaki değişikliklerin izlenmesinin daha fazla klinik değere

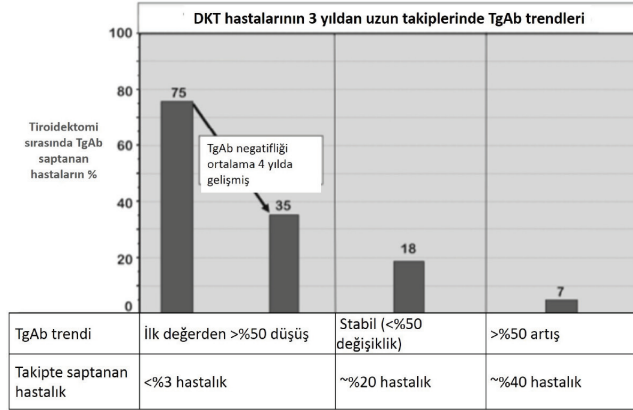
sahip olduğu açıktır (1). Kalitatif olarak kullanıldığında “pozitif” bir TgAb sonucunu tanımlamak için kullanılan sınır değeri büyük önem taşır. İlave bir koşul olarak, DTK hastalarını izlemek için postoperatif ilk yıldan sonra 12 ile 18 aylık takip aralıklarında tümör belirteci olarak TgAb düzeyi kantitatif olarak kullanıldığında, TgAb testinin incelemeler arası kesinliğinin (% varyasyon katsayısı) %10’un altında olması gereklidir (21).

Erken Postoperatif Dönemde TgAb Değişimleri (Postoperatif İlk Yıl)

Tiroidektomiden 4 ila 8 hafta sonra herhangi bir RAI tedavisi yapılmamış hastaların yaklaşık %40’ında TgAb’nin geçici olarak (yaklaşık iki kat) artışı veya yeniden pozitifleşmesi gözlenebilir (22). Bu artış, preoperatif Tg veya TgAb konsantrasyonu veya rekürrens riski ile ilişkisiz görünmekte olup muhtemelen cerrahi travma ile büyük miktarda Tg antijeninin akut salımına karşı gelişen immün yanıtı bağlıdır. Daha sonra ortaya çıkan TgAb’deki değişimin büyüklüğü ise prognostik öneme sahiptir. Postoperatif birinci yılda TgAb değerinde %50’den daha az azalma veya artış gösterenlere kıyasla, TgAb konsantrasyonları başlangıç değerlerinin %50’sinin altına düşen hastalarda, sonraki beş yıllık takipte rekürrens tespit edilme riski (<%3) oldukça düşüktür (23). Post-op dönemde TgAb düzeyleri 3-5 yıl süre ile analiz edildiğinde (a) TgAb düşme eğilimi (başlangıç değerinin <%50); (b) stabil TgAb (%5 den az değişiklik) veya (c) herhangi bir anda TgAb yükselme eğilimi (>%50 artış) gözlenebilir (Şekil 1) (5). TgAb düzeyinde >%50 azalma olumlu prognostik öneme sahip olmakla birlikte postoperatif ilk 1 yıl içinde olguların sadece %30’luk küçük bir kısmında görülmektedir (23).

Uzun Süreli Takipte TgAb Trendleri

Azalan TgAb Trendi: Uzun süreli takipte, TgAb pozitif hastaların yaklaşık %75’i tedaviye (total tiroidektomi ± RAI tedavisi) yanıt olarak azalan bir TgAb trendi sergiler (22). Bu hastaların sadece yarısı TgAb negatif duruma ulaştığı halde; tekrarlayan veya kalıcı hastalık riski daha düşüktür. Devam eden TgAb üretimi anatomik görüntülemeyle saptanan hiçbir hastalık tespit edilmemesine rağmen Tg salgılayan tiroid dokusunun varlığının gerekli olduğu düşünülmektedir. (17,23,24). Tedaviye yanıt olarak TgAb negatif duruma ulaşma olasılığı başlangıçtaki TgAb konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Bu nedenle, ilk cerrahi sırasında yüksek



Şekil 1. RAI ablasyon tedavisi sırasında TgAb pozitifliği olan DTK hastalarında; takipte TgAb konsantrasyonlarındaki değişim trendi ile kalıcı veya tekrarlayan hastalık riski arasındaki ilişki (5)

RAİ: Radyoaktif iyot, DTK: Diferansiye tiroid kanserleri, TgAb: Anti-tiroglobulin antikoru

TgAb konsantrasyonuna sahip hastalarda TgAb'nin saptanamaz hale gelme olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte, RAI tedavisi rezidü tiroid dokusunun tamamını ortadan kaldırmayabileceği gibi maksimum etkiye ulaşması zaman (yıllar) alacağından, TgAb'nin tamamen yok olmadan uzun süre düşük seviyelerde kalmasının az miktardaki normal kalıntı doku kaynaklı mı yoksa mikrotümör odağına bağlı Tg antijeninden mi kaynaklandığını belirlemek genellikle zordur (22).

Stabil TgAb Trendi

Hastaların yaklaşık %20'sinde tiroidektomiye takip eden bir yıl içinde TgAb düzeyi küçük bir miktar azalır ve daha sonra anatomik görüntüleme ile hastalık kanıtı olmaksızın plato yaparak devam eder. TgAb pozitifliğinin devamı, az miktardaki rezidü doku tarafından üretilen Tg antijen salınımı, anatomik görüntüleme ile saptanamayan mikrotümör odakları veya uzun ömürlü antikor üreten plazma hücrelerinden kaynaklanabilir (25,26). Stabil, ancak önemli ölçüde yüksek TgAb konsantrasyonuna sahip hastalar, TgAb'nin yıllar içinde giderek azaldığı hastalara göre daha yüksek bir rekürrens riskine (~%20) sahip olmaları nedeniyle daha yakından takip edilmelidirler (22,25,26).

Artan TgAb Trendi

RAİ tedavisi veya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonrası ilk birkaç ay içerisinde, hasarlı hücreler tarafından salınan Tg antijenine yanıt olarak 1-8 ay sürecek geçici TgAb düzeyi artışı veya yenilenen TgAb pozitifliği sık

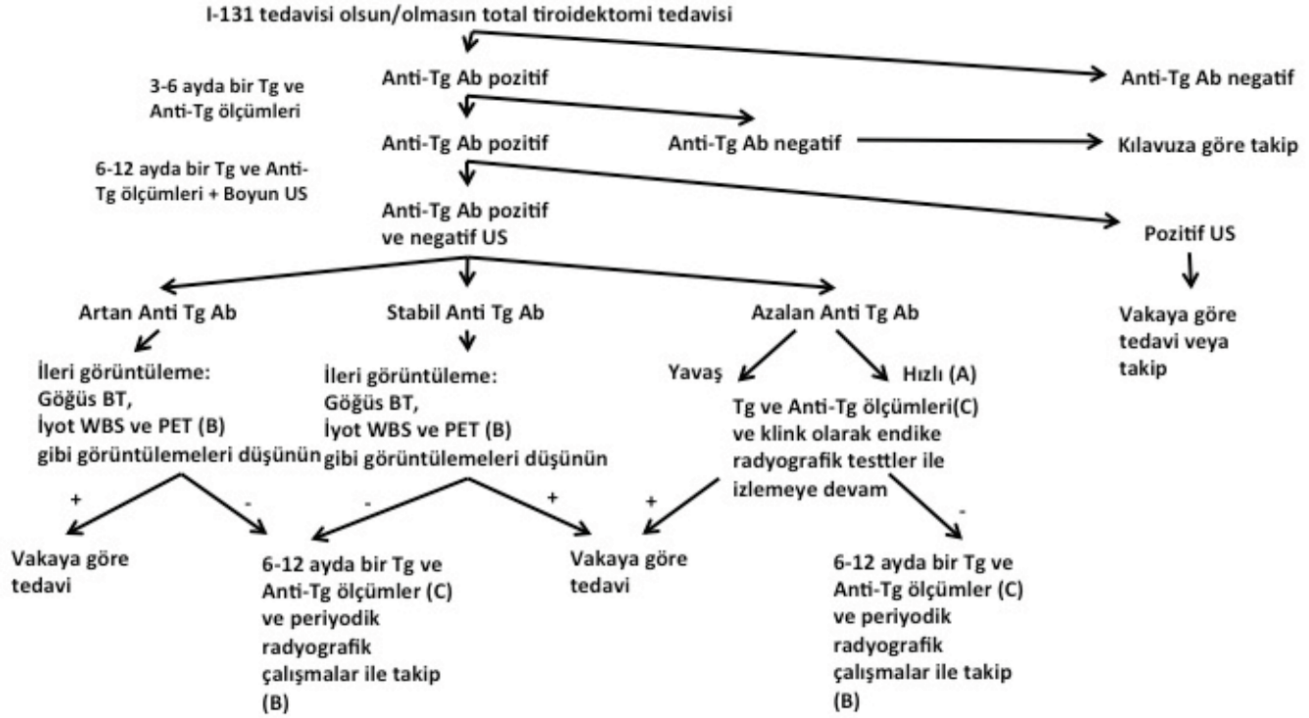
görülür (11,12,23,27). Geçici olma eğilimindeki bu bulgu rekürrens erken göstergesi olabileceğinden, sürekli progresif bir TgAb artışından veya yenilenen TgAb pozitifliğinin sürekli kalıcı hale gelmesinden ayırt edilmelidir (22,25,27).

Serum Tg ve TgAb Düzeyine Göre Hasta Yönetimi

Total tiroidektomi sonrası rezidüel tiroid dokusunun ablasyonundan sonra TgAb pozitifliği olan hastalarda, tek başına serum Tg konsantrasyonlarının, kalıcı veya tekrarlayan hastalığı saptamak için bir tümör belirtici olarak kullanılması ancak serum Tg'de bir artışla veya Tg'de bir değişiklik olmadan TgAb'deki bir artış ile mümkündür. Ernaga-Lorea ve ark.'nın (28) 105 PTK'li hastanın tiroidektomi sonrası TgAb değişimlerini incelediği çalışmada; çok değişkenli analiz sonucunda yaş, boyut ve TNM evresi gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak, tek başına TgAb değişim yüzdesinin persistan veya nüks hastalık riski ile önemli bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Trimboli ve ark.'nın (29) 215 DTK tanılı hasta ile yaptıkları diğer bir çalışmada ise 28 hastadaki TgAb pozitifliğinin ileri evre ve nüks hastalık ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Takipte US ve I-131 tüm vücut tarama ile yapısal patoloji saptanmayan ancak TgAb negatifken baskılanmış Tg değeri 1 ng/mL ve üzeri veya stimule Tg değeri 10 ng/mL üzerinde olan veya TgAb düzeyleri artış gösteren DTK'li olguların yönetiminde, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi gibi ek görüntüleme yöntemlerine başvurulması gerekmektedir. Görüntüleme yöntemlerinde spesifik morfolojik patoloji saptanmayan, RAI tüm vücut taramada tiroid yatağındaki düşük düzeyde tutulum dışında ek patolojik iyot tutulumu olmayan olgular; stabil veya azalan TgAb düzeyi ile birlikte stimule Tg değeri <10 ng/mL veya non-stimule Tg değeri <1 ng/mL ise sıkı takip edilmelidir. Bu hastalarda takipte tedavi gerektiren yapısal hastalık gelişebileceği gibi non-spesifik değişiklikler ile birlikte stabil hastalık elde edilebilir veya tüm bulgular tamamen gerileyebilir (30,31).

DTK'li olgularda RAI ablasyon tedavisi sonrası takipte en sık kullanılan tanı yöntemleri US, tüm vücut RAI tarama, boyunda morfolojik patoloji saptanması durumunda ise İİAB ve Tg washout testidir. Orta riskli hasta grubunda, tedrici Tg veya TgAb artışı var ise öncelikle boyun US yapılması, US'de morfolojik patoloji saptanamaz ise düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama değerlendirmesi önerilmektedir (31,32). Yüksek riskli hastalarda ise



Şekil 2. TgAb yüksekliği tespit edilen hastalarda; TgAb düzeyi ve hastanın belirlenmiş risk grubuna göre Tg ve TgAb testinin ölçüm sıklığı veya görüntüleme yöntemlerinin planlanması için önerilen algoritma (31)

TgAb: Anti-tiroglobulin antikor

Tg >10 ng/mL veya düşmeyen TgAb varlığında, düşük doz I-131 ile tüm vücut tarama yapılması ve seçilmiş olgularda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT ile değerlendirme yararlı olacaktır. F-18F FDG PET/BT görüntülemesinde, patolojik FDG tutulumu saptanan doku miktarı düşük sağkalım ile korelasyon göstermektedir (33). Yüksek Tg seviyesi bulunan metastatik 239 DTK tanılı hastayla yapılan bir çalışmada, FDG PET'nin duyarlılığı %49, I-131 ile tüm vücut taramanın duyarlılığı %50 olarak bulunmuştur (33). Rekürren veya metastatik DTK'nin bazılarında FDG ve iyot tutan odakların birlikte bulunabileceği, bu nedenle hastalık odaklarının optimum düzeyde saptanabilmesi için iki yöntemin birlikte kullanılması gerektiği ve bu şekilde duyarlılığın %95'e kadar çıkartılabileceği vurgulanmaktadır (32).

TgAb yüksekliği olsun veya olmasın, herhangi bir Tg düzeyi ile birlikte morfolojik hastalık kanıtlanmışsa; hastalığın lokalizasyonuna, progresyon hızına, RAI ve FDG duyarlılığına göre cerrahi, RAI, eksternal radyoterapi veya sistemik tedavi gibi tedavi seçenekleri planlanmalıdır.

Sonuç

Tiroid kaynaklı protein olan Tg'nin, tiroid kanserinde başlangıç tedavisinden sonra rezidü ve/veya nüks hastalığı göstermedeki önemi bilinmektedir. Tiroid kanserli hastaların takibinde serum Tg ölçümü ile eş zamanlı TgAb düzeyi de değerlendirilmelidir. Tiroid kanseri hastalarının yaklaşık dörtte birinde pozitif olan TgAb'ler kullanılan yöntemle bağlı olarak serum Tg değerinin olduğundan düşük bulunmasına neden olabilir. Total tiroidektomi ve RAI tedavisi sonrası, TgAb, immün yanıt nedeniyle geçici olarak yükselebilir. Folliküler hücrelerin yok edilmesi ve böylece antijenik uyarının ortadan kaldırılması, TgAb seviyelerinde düşüşe ve nihayetinde bu antikorların tamamen kaybolmasına neden olacaktır. Öte yandan kalıcı olarak pozitif TgAb düzeyleri fonksiyonel iyi veya kötü huylu tiroid hücrelerinin varlığının kanıtı olarak görülmektedir. TgAb düzeyinin erken düşmesi ve pozitifliğinin kaybolması, DTK'li hastalarda olumlu bir prognostik bulgudur. Tg seviyelerinin normal olduğu DTK hastalarında, kalıcı olarak pozitifleşen veya tedrici

artış gösteren TgAb düzeyi rezidü ve/veya metastatik hastalığın bir belirtici olarak kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM. A low postoperative nonstimulated serum thyroglobulin level does not exclude the presence of radioactive iodine avid metastatic foci in intermediate-risk differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2013;23:436-442.
2. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783-2795.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
4. 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;96:1283-1291.
5. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:701-712.
6. Taylor KP, Parkington D, Bradbury S, Simpson HL, Jefferies SJ, Halsall DJ. Concordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem* 2011;48:367-369.
7. La'ulu SL, Slev PR, Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays. *Clin Chim Acta* 2007;376:88-95.
8. Zhao L, Liu M, Gao Y, et al. Glycosylation of sera thyroglobulin antibody in patients with thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 2013;168:585-592.
9. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, et al. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:335-346.
10. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NI, Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest* 1973;52:1320-1327.
11. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5566-5575.
12. Pickett AJ, Jones M, Evans C. Causes of discordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem* 2012;49:463-467.
13. Weigle WO, High GJ. The behavior of autologous thyroglobulin in the circulation of rabbits immunized with either heterologous or altered homologous thyroglobulin. *J Immunol* 1967;98:1105-1114.
14. Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, et al. Can preoperative thyroglobulin antibody levels be used as a marker for well differentiated thyroid cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45:31.
15. Pedersen IB, Knudsen N, Carlé A, et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:120-126.
16. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2013;168:343-349.
17. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:474-482.
18. Lun Y, Wu X, Xia Q, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:396-402.
19. Kim EY, Kim WG, Kim WB, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:581-586.
20. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2380-2387.
21. Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Premawardhana LD, Lazarus JH. Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. *Clin Chem* 2005;51:729-734.
22. Görges R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2005;153:49-55.
23. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-4689.
24. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-351.
25. Ozkan E, Soydal C, Araz M, Aras G, Ibis E. The additive clinical value of 18F-FDG PET/CT in defining the recurrence of disease in patients with differentiated thyroid cancer who

- have isolated increased antithyroglobulin antibody levels. Clin Nucl Med 2012;37:755-758.
26. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. Immunity 1998;8:363-372.
 27. Polyzos SA, Anastasilakis AD. Alterations in serum thyroid-related constituents after thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. Thyroid 2010;20:265-271.
 28. Ernaga-Lorea A, Hernández-Morhain MC, Anda-Apiñániz E, et al. Prognostic value of change in anti-thyroglobulin antibodies after thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. Clin Transl Oncol 2018;20:740-744.
 29. Trimboli P, Zilioli V, Imperiali M, Giovanella L. Thyroglobulin autoantibodies before radioiodine ablation predict differentiated thyroid cancer outcome. Clin Chem Lab Med 2017;55:1995-2001.
 30. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19:1167-1214.
 31. Ringel MD, Nabhan F. Approach to follow-up of the patient with differentiated thyroid cancer and positive anti-thyroglobulin antibodies. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3104-3110.
 32. Hung GU, Lee KW, Liao PY, Yang LH, Yang KT. The influence of I-131 therapy on FDG uptake in differentiated thyroid cancer. Ann Nucl Med 2008;22:481-485.
 33. Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131I-negative papillary thyroid carcinoma. J Nucl Med 2000;41:1010-1015.



Tiroid Kanseri Takibinde Radyoaktif İyot Taramanın Yeri SPECT/BT Çağında Yeniden Değerlendirilmeli Midir?

Should the Place of Radioactive Iodine Whole Body Scintigraphy in Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer Reevaluated in the Era of SPECT/CT?

✉ Mine Araz, ✉ Nuriye Özlem Küçük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyoaktif iyot (RAİ) tarama, diferansiye tiroid kanserinde (DTK) uzun yıllardır kullanılan oldukça spesifik bir görüntüleme yöntemidir. Ancak boyun ultrasonografisi ve serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin (TgAb) ölçümlerinin kombinasyonu, hastalığın saptanması için yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca nispeten ucuz, pratik ve kolay ulaşılabilir olması, radyasyon maruziyetinin bulunmaması nedeniyle bu yöntemler, DTK takibinde rutin klinik pratikte kendine önemli bir rol edinmiştir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografinin tüm dünyada yaygınlaşması ile RAİ taramanın yeri yeniden sorgulanır hale gelmiştir. Hem dozimetrik uygulamalarda, hem de RAİ tedavisi sonrası erken dönemde ve uzun dönem takiplerde RAİ ile tüm vücut tarama, daha yüksek tanılabilirlik oranları ve kanıtlanmış prognostik önemi ile klinik pratikte daha sıklıkla kullanılır hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyoaktif iyot, I-131, I-123, radyonüklit görüntüleme, tiroid kanseri

Abstract

Radioactive iodine scan is a quite specific method used for many years in differentiated thyroid cancer (DTC). However, combination of neck ultrasonography and serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin has a high sensitivity in detection of disease. Furthermore, this method has gained an important role in routine clinical practice in follow-up of DTC, because it is a relatively cheap, practical and easily achievable method, with no radiation exposure. With the spread of the single photon emission computed tomography/computed tomography in the whole world, the place for radioiodine scan has been questioned again. Radioiodine scan has become a more frequently used method in clinical practice both in dosimetric applications, at early period after radioactive iodine therapy and long term follow-up with higher accuracy rates and proven prognostic importance.

Keywords: Radioactive iodine, I-131, I-123, radionuclide imaging, thyroid cancer

Giriş

Radyoaktif iyot (RAİ), diferansiye tiroid kanseri (DTK) nedeniyle uzun yıllardır tedavi ve tedavi sonrası takiplerde tüm vücut tarama (TVT) amacıyla kullanılmaktadır. RAİ tarama, iyotun vücutta en çok diferansiye fonksiyonel tiroid dokusunda konsantre edilmesi, yüksek hedef/geri plan aktivitesi ve özgüllüğü nedeniyle DTK takibinde klinikte en çok kullanılan

radyonüklit görüntüleme yöntemidir (1). Ancak tedavi amaçlı verilen RAİ'nin radyasyon dozunun yüksek olması ve yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesini düşürebilmesi ve kümülatif yüksek doz uygulanan hastalarda sitopeni ya da lösemi başta olmak üzere sekonder malignite olasılığını artırdığına dair yayınlar bulunması nedeniyle rutin takiplerde kullanımı tartışmalı bir hal almıştır. Son yıllarda serum tiroglobulin (Tg) ve Anti-tiroglobulin (TgAb)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 666 73 13 E-posta: minesoylu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ölçümlerinin yüksek doğrulukla ölçülebilir hale gelmesi, bu belirteçlerin en az RAİ tutulumu kadar DTK için özgül olması, ultrasonografinin (USG) minimal radyasyon ile DTK'nin metastazlarının en sıklıkla görüldüğü boyun bölgesini başarıyla tarama imkanı sağlaması tartışmayı kuvvetlendirmiş ve özellikle düşük riskli hasta grubunda kullanımı artık sınırlanmıştır (2).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT), planar görüntülerden sonra ilgili bölgeden elde edilen tomografik görüntüler ile BT görüntülerinin füzyonu son yıllarda yaygınlık kazanmış bir teknolojik olanaktır. İyot taramalarda en çok hataya sebep olan nedenler, fizyolojik tutulum alanlarının patolojik lezyonları maskeleymesi, küçük odakların TVT rezolüsyonu dışında kalması ve patolojik olarak değerlendirilen aktivite tutulumlarının doğru lokalize edilememesidir. Bu handikaplar, SPECT/BT'nin anatomik korelasyon ve BT bazlı atenüasyon düzeltme gibi avantajları sayesinde ortadan kalkmış, tüm vücut iyot tarama tetkikinin doğruluk oranını konvansiyonel planar görüntülemeye göre önemli ölçüde artmıştır (3). SPECT/BT özelliği bulunan hibrid gama kamera sistemlerinin tüm dünyada yaygınlık kazanması bir nevi yeni bir çağın başlangıcı olmuştur.

Bu makalede, RAİ TVT görüntüleme tekniği ve DTK hastalarında endikasyonları SPECT/BT'nin katkıları ve ilgili uygulama kılavuzlarındaki yaklaşım da göz önünde bulundurularak anlatılacaktır.

Radyoaktif İyot Tüm Vücut Tarama Çekim Protokolü

Hazırlık:

i). Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) Stimülasyonu

Tanısal RAİ TVT'nin yüksek duyarlılıkta yapılabilmesi için tiroid uyarıcı hormon (TSH) stimülasyonu gerekir. RAİ verilmeden önce serum TSH değeri >30 mU/L olmalıdır (4). Endojen TSH stimülasyonu için 4 hafta süreyle T4, 2 hafta süreyle T3 kesilir (4,5). Ancak uzun hipotiroidi süresinin yaşam kalitesini etkilemesi, böbrek fonksiyonlarını bozarak RAİ atılımını azaltması ve buna bağlı olarak tüm vücut radyasyon dozunun yüksek olması nedeniyle zaman içerisinde alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, T4 kesilmeden ekzojen rekombinan TSH enjeksiyonu ile TSH uyarısının sağlanmasıdır. Ardışık iki gün 0,9 mg rekombinan insan TSH'nin (rhTSH) im enjeksiyonunu takiben 24. saatte I-131 oral olarak uygulanır. I-131 uygulamasından 48 saat sonra TVT ve serum Tg, TgAb ölçümü yapılır (6). Pitüiter yetmezlik

olan hastalarda da rhTSH endikedir. Ancak rhTSH'nin kısa yarı ömrü nedeniyle rhTSH ile sağlanan uyarının kısa süreli olması, renal fonksiyonların korunması, sodyum-iyot simporter (NIS) ekspresyonunun yeterince artırılamaması ve buna bağlı olarak RAİ tutulumunun düşük olması, rhTSH'nin ek maliyeti gibi dezavantajları RAİ tarama hazırlığında göz önünde bulundurulmalıdır (7). Uzun süreli hipotiroidinin dezavantajlarını minimize etmek için rhTSH'den sonra ikinci seçenek olarak 4 haftadan daha kısa süre T4 kesilmesinin etkinliği araştırılmıştır. İki-üç hafta süreyle T4 kesilen hastalar kontrol grubu olarak 4-6 hafta süreyle T4 kesilen hastalar ile kıyaslandığında, hipotiroidi ilişkili şikayetlerin büyük ölçüde azaldığı ve çalışma grubunda her hastada hedeflenen serum değeri olan TSH >30 mU/L ulaşıldığı gösterilmiştir (8). Bazı araştırmacılar rhTSH enjeksiyonu öncesinde de ağır hipotiroidi semptomlarına sebep olmayacak kadar kısa süreli T4 kesilmesinin ekzojen iyot alımının etkisini minimize edeceğini göstermişlerdir (9). Ancak bu yaklaşımın RAİ TVT'nin duyarlılığı üzerine etkisi hakkında bir veri bulunmamaktadır (4).

Hangi hastada hangi TSH stimülasyon yönteminin seçileceği tartışmalı olup, hasta bazında karar verilmelidir. Normal tiroid dokusunda NIS ekspresyonunun sağlıklı olması nedeniyle uzun süreli TSH stimülasyonu gerekli değildir. Bu nedenle fonksiyone rezidü dokunun gösterilmesinin öncelikli hedef olduğu durumlarda rhTSH yeterli olacaktır. Ancak metastatik dokuda NIS ekspresyon miktarı ve fonksiyonelliği zayıf olduğundan, kuvvetli TSH stimülasyonu metastatik dokuda iyot tutulumu ve retansiyonunu artıracaktır. Bu durum, taramanın doğruluğu açısından önem taşımaktadır. rhTSH ile ve T4 kesilerek RAİ taramasının başarısının karşılaştırıldığı bir çalışmada, rhTSH uyarısı ile rezidü dokuların %17'sinin, metastatik odakların ise %29'unun atlandığı, buna karşın aynı hastalarda T4 kesilerek tekrarlandığında bu lezyonların görüntülenebilir hale geldiği gösterilmiştir (10). Ayrıca endojen stimülasyon ile Tg uyarısı rhTSH ile kıyaslandığında 3-5 kat daha yüksek olup, rhTSH ile hastalık değerlendirmesi suboptimal olabilmektedir (5).

ii). İyot Kısıtlaması

Rezidü veya metastatik dokuda RAİ tutulumunun artırılabilmesi için uygulamadan önce 2 hafta süreyle iyottan fakir diyet önerilir. Tiroid hormon preparatları ve iyot içeren diğer ilaçlar ve multivitamin preparatlar 4-6 hafta süreyle kesilmelidir. Gerekli görülürse idrar iyot ölçümü ile iyot maruziyetinin etkisinin ortadan kalktığı kesinleştirilebilir (11,12,13). RAİ uygulamasından 1-3

gün sonra tiroid hormon replasman tedavisi başlanabilir (14,15).

Her ne kadar iyot içeren kontrast madde maruziyeti sonrasında idrari iyot ölçümlerinin 4-6 hafta içinde normale döndüğü gösterilmiş olsa da, iyot tutulumu gösteren dokularda kontrast tutulumu diğer dokulara göre daha uzun olabileceği için, iyotlu kontrast kullanılarak yapılan radyolojik tetkiklerden en az 2 ay sonra RAİ uygulanması önerilmektedir (4,11,12,13). Nükleer Tıp Topluluğu'nun (*Society of Nuclear Medicine - SNM*) son kılavuzunda ise bu süre 3-4 hafta olarak verilmiştir. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 6 ay olan Amiodaron için önerilen süreler çok daha uzundur (5).

iii). Hazırlıkta Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Durumlar

RAİ uygulamasından önce gebelik dışlanmalıdır. On iki-55 yaş kadınlarda RAİ uygulaması öncesinde gebelik testi ile konfirmasyon önerilmektedir (5). Emzirme, I-131 uygulamasından en az 6 hafta, tercihen 3-6 ay öncesinde kesilmiş olmalıdır (5,16,17,18). Böylelikle meme dokusunun alacağı radyasyon dozu minimize edilebilir. Eğer I-123 uygulandıysa, emzirmenin kesilmesi için 72 saat yeterlidir (5). Tanısal amaçla düşük doz I-131 uygulanan hastalarda 4 ay süreyle kontrasepsiyon önerilir (4). Tanısal I-131 TVT için kullanılan düşük dozlarda dahi serebral veya spinal metastazı olan hastalarda profilaktik kortikosteroid uygulaması düşünülebilir. İyot emiliminin optimal olabilmesi için oral uygulama öncesinde 4 saat, sonrasında 1 saat açlık önerilir (4).

Radyofarmasötikler

i). I-131

Gama enerjisi (364keV) ile birlikte beta ışınımı da bulunduğundan tanı ve tedavi amacıyla kullanılır. Yarı ömrü yaklaşık 8 gündür. Tarama amacıyla kullanılan doz 37-185 MBq (1-5 mCi) arasında değişmektedir. RAİ tedavisi öncesinde tarama yapılacaksa stunning etkisini en aza indirebilmek için 37-74MBq (1-2 mCi) kullanılmalıdır. Endojen hipotiroidi ile TSH stimülasyonu yapılıyorsa, benzer şekilde 37-74MBq (1-2 mCi) yeterli sensitiviteyi sağlayabilmektedir. rhTSH ile stimülasyon yapılan hastalarda ise 148-185MBq (4-5 mCi) gibi daha yüksek dozlar önerilmektedir (5).

ii). I-123

Beta ışınımı olmayan bir ajan olarak I-131'in aksine sadece tanısal amaçlı kullanılır. Yarı ömrü 13,2 saat,

gama enerjisi 159 keV'dir. Oral olarak uygulanır. I-131'e göre efektif tüm vücut radyasyon dozunun düşük olması, enerjisinin gama kameralarda görüntülemeye daha uygun olması ve beta ışınımı olmadığından stunning'e sebep olmaması nedeniyle tanısal amaçla kullanım için ideal görüntüleme ajanı olsa da, yüksek maliyet ve elde edilebilirliğinin sınırlı olması, kısa yarı ömür nedeniyle dağıtımının güç ve görüntüleme aralığının dar olması, I-131'e göre sensivitesinin düşük olması gibi önemli dezavantajları nedeniyle kullanımı I-131'den daha yaygın değildir (19,20,21). Takiplerde Tg yüksekliğinin odağının araştırılması için tarama amacıyla en az 74-148 MBq (2-4 mCi) uygulanması önerilmiştir (5,22). I-131 ile benzer şekilde, kullanılacak stimülasyon yöntemine göre doz değişikliğine gidilebilir (5). I-131 tedavisi öncesinde rezidüel tiroid dokusunun değerlendirilmesi amacıyla ise 10-40 MBq I-123 kullanılabileceği bildirilmiştir (4).

Görüntüleme Tekniği

Tanısal amaçlı I-131 TVT için oral I-131 uygulamasından 24-72 saat sonra, I-123 uygulamasından sonra 6-24. saatte görüntüleme yapılması önerilir (5). I-131 ile TVT'de erken görüntülemenin avantajı, eğer RAİ tutulumu gösteren bir odak saptanırsa erken dönemde yüksek RAİ tedavi dozu uygulanarak stunning etkisinin önlenemesidir. Yetmiş iki saate kadar alınan geç görüntüler ise, geri plan aktivitesinin azalarak patolojik odakların daha görünür hale gelmesi ve fizyolojik gastrointestinal sistem aktivitesinin zaman içerisinde hareket ettiğinin ve temizlendiğinin gözlenerek karın içerisindeki olası patolojik odakların net ayırt edilebilmesini sağlar (4).

Hipotiroid hastalarda iyot klirensi yavaşladığından, özellikle yüksek doz RAİ uygulanan tedavi hastalarında tarama erken dönemde yapılırsa geri plan aktivitesinin yüksek oluşu nedeniyle küçük rezidüel veya metastazlar tanınamayabilir. Tedavi sonrası tarama için önerilen optimal görüntüleme zamanı literatürde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda 2-10 gün arasında bildirilmiştir (23). Eğer tedavi rhTSH eşliğinde verilmişse, renal klirens etkilenmeyeceği için görüntüleme 48 saat sonra yapılabilir (4,5).

Enstrümantasyon

I-131 TVT, large FOV çift başlı gama kamerada yüksek enerjili paralel kolimatör ile yapılır. Enerji piki 364 keV, %20 pencere aralığı seçilir. I-123 ile TVT ise, mümkünse medium enerji kolimatör ile yapılmalıdır. 159 keV fotopikte, %15-20 pencerede görüntülenir (4,5).

Görüntüleme

Hasta supin pozisyonda yatarken, baş hafif ekstansiyonda iken görüntüleme yapılır. Anterior ve posterior tüm vücut görüntüleri için tarama hızı 8-13 cm/dk, 512X512 veya 1024X256 matrikste olabilir. Pinhol kolimatör ile ayrıca boyun bölgesinden statik görüntüleme yapılabilir. Boyunda tükrük bezleri gibi anatomik noktalar radyoaktif kaynakla işaretlenebilir. Metastaz açısından şüpheli alanlardan 256X256 matrikste 500.000 sayımlık veya 10-20 dk ek statik görüntüler alınabilir (4,5,23). I-123 için ise 256X1024 matriks kullanılabilir (5).

SPECT/BT

Tüm vücut SPECT/BT, yüksek radyasyon dozu, çekim süresinin çok uzun olması ve sensitiviteye önemli bir katkısının bulunmaması nedeniyle önerilmez. Bunun yerine, TVT'de fizyolojik tutulum yerleri dışında aktivite birikimi izlenen alanlardan ve/veya boyun-toraks gibi metastaz olasılığı yüksek vücut alanlarından bölgesel SPECT/BT çalışması yapılması önerilmektedir. SPECT parametreleri 364 keV enerji pikinde %10 pencere aralığında, 128X128 matrikste, 360°, 20-30 sn/görüntü olacak şekilde toplam 64 görüntü alınması önerilmektedir. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltme için kullanılacağından, kontrastsız ve düşük doz (130-140 keV, 80 mAs, 3 mm collimation, 0,8 pitch) BT görüntüleme yapılır. SPECT görüntüleri 3-dimensional ordered subset expectation maximization (OSEM) (8 iterations, 4 subsets) kullanılarak rekonstrüksiyon yapılır. Daha sonra iş istasyonlarında işlenerek multiplanar füzyon görüntüleri elde edilir (5,23).

Girişimler

Görüntüleme öncesinde mesanenin boş olması istenir. Oral kavite veya özofagus aktivitesinin temizlenebilmesi için hasta su içtikten sonra ek görüntüleme yapılabilir. Gastrointestinal sistem aktivitesinden ayırt edilemeyen olgularda, fizyolojik aktivitenin temizlendiğinden emin olmak için geç görüntüleme veya laksatif uygulaması kullanılabilir. Kontaminasyon varlığını teyit edebilmek için uygun temizlik ve kıyafet değişikliği sonrası geç görüntüleme, lateral pozisyonda statik görüntüleme yapılabilir (5).

Dozimetri

Oral uygulamadan sonra RAİ hızla emilir. Primer atılım yolu üriner sistemdir. Kritik organ RAİ için mesane duvarı olup, 74-148 MBq doz uygulandığında; I-123 için mesane

duvarının aldığı doz 0,097 mGy/MBq, I-131 için ise 0,66 mGy/MBq'dir. Efektif tüm vücut radyasyon dozu ise I-123 için 0,01 mSv/MBq, I-131 için 0,058 mSv/MBq'dir (5).

Endikasyonlar

ii). Preoperatif Dönemde İyot Tarama

Preoperatif dönemde I-131 veya I-123 ile TVT endikasyonu yoktur. I-123 ile tiroid sintigrafisi preoperatif dönemde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (18). Bu amaçla Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi daha ucuz, kolay ulaşılabilir ve hasta için daha az zahmetli bir protokol ile değerlendirmeye olanak sağladığından, sıklıkla tercih edilen radyofarmasötiktir (24).

ii). Radyoaktif İyot Tedavisi Öncesinde

Total tiroidektomi sonrasında RAİ tedavisi planlanan hastalarda evreleme amacıyla RAİ tarama endikasyonunun bulunup bulunmadığı uzun süre tartışılmıştır. RAİ ablasyon dozu verilmeden önce bilinmeyen metastazların tanınal iyot tarama ile gösterilip, ablasyon dozu yerine direkt yüksek doz RAİ verilmesi, iyot taramada rezidü doku bulunmazsa ablasyon amaçlı radyoaktif iyot tedavisinden (RAİT) vazgeçilmesi veya beyin metastazı gibi beklenmedik olgularda gerekirse steroid eşliğinde yüksek doz I-131 uygulamasına gidilmesi gibi katkılarının olabileceği varsayımı ile bu endikasyonda kullanımını öneren araştırmacılar mevcuttur. Ancak I-131'in stunning etkisi ortaya çıkmadan yüksek doz tedavisinin günler içinde verilebilmesi her zaman mümkün olmayacağından, eğer evreleme elzem ise bunun mümkünse I-123 ile yapılması görüşü günümüzde kabul görmektedir. Üstelik, yapılan bazı çalışmalarda rezidü tiroid dokusundaki yüksek RAİ tutulumu nedeniyle metastatik odakların beklenildiği gibi gösterilemeyebileceği ve bu nedenle tedavi öncesi taramanın tedavi sonrası yüksek doz iyot ile yapılan taramaya göre sensitivitesinin düşük olduğu rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda da RAİT öncesinde evrelemenin klinik olarak RAİT verilip verilmemesi kararını önemli ölçüde etkilemediği ortaya konmuştur. Yüksek riskli hastalıkta stimüle Tg ve TgAb detekte edilemezken iyot tarama normal olsa dahi okült metastazlara yönelik adjuvan RAİT endikasyonu bulunmaktadır. Düşük ve orta riskli hastalıkta da benzer şekilde iyot tarama normal olsa dahi minimal veya belirgin Tg yüksekliği ve/veya TgAb pozitifliği olan hastalarda RAİT verilmesi gerekmektedir. Çok düşük riskli hastalıkta ise iyot taramanın takiplerde dahi endikasyonunun sınırlı olması ve serum Tg ve TgAb

normal olduğu sürece zaten RAİT endikasyonunun bulunmaması nedeniyle sadece evreleme amacıyla I-123 ile yapılsa dahi RAİ ablasyonu öncesinde rutin olarak tarama önerilmemektedir (18). Dolayısıyla rezidü tiroid dokusunun büyüklüğünün araştırılması için Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi çok daha basit uygulanabilen, ucuz, pratik bir yöntem olup, Tc-99m perteknetatın erişilebilirliği daha kolaydır (25). Amerika Tiroid Derneği'nin (*American Thyroid Association - ATA*) 2015 yılında yayınladığı kılavuzda tiroid sintigrafisi için I-123 kullanılması önerilmiş olsa da, Avrupa ve Amerika'da Nükleer Tıp otoritelerince bu yaklaşım kabul görmemiştir (18,24). Ancak, dozimetri amacıyla RAİ tedavisi öncesi tarama endikasyonu bulunmaktadır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin önerdiği yöntem ile kan ve kemik iliği dozu göz önünde bulundurularak hasta bazında doz hesaplaması yapılır. RAİ uygulamasından sonra en geç 24. saatten itibaren başlayarak, bir efektif yarı ömür boyunca tekrarlayan TVT'ler ve kan örneklemeleri gerekmektedir (26). Yapılan çalışmalarda, dozimetrik yöntemle RAİ tedavisi verilen hastalarda elde edilen tam yanıt oranları ampirik doz uygulaması ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olup, ampirik dozlara göre çok daha yüksek dozlar uygulanmasına rağmen yan etki profilinde önemli bir farklılık olmadığı da gösterilmiştir (27,28).

Dozimetrik uygulamalarda SPECT/BT kullanıldığı takdirde, mutlak kuantifikasyon yapılabilir. Yani, hedef volüm içindeki aktivite miktarı kesin olarak kuantifiye edilebilir. I-131'in yüksek gama enerjisi nedeniyle kullanılan yüksek enerjili kolimatörlerde uzaysal rezolüsyon, düşük enerjili kolimatör ile görüntülenen radyofarmasötiklere kıyasla çok daha kötüdür. Bu nedenle, SPECT görüntülerinde kuantifikasyonda hata olasılığı daha yüksektir. SPECT/BT ile dozimetri çalışmalarının büyük çoğunluğu fantom çalışması olmakla birlikte, *in vivo* çalışmaların eklendiği yayınlarda, gerçeğe yakın kuantifikasyon başarısının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (29,30). Sistemin uzaysal rezolüsyonunun yarısı veya daha küçük boyutlarda tümöral odaklar için ise parsiyel volüm etkisinin azaltılabilmesi için başka kompensasyon yöntemleri de gerekmektedir (31).

iii). Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Tarama

Ablasyon, adjuvan veya tedavi amacıyla RAİ uygulanan her hastada mutlaka tedavi sonrasında TVT yapılmalıdır. Yüksek doz RAİ uygulaması sonrası yapılan taramanın hastalık evrelemesindeki duyarlılığı çok yüksektir. Tedavi sonrası taramada hastaların %10-20'sinde preablatif tanısal I-131 TVT ile karşılaştırıldığında ek metastatik odak

gösterilebilmiştir (32). Hastaların %10'unda hastalığın evresinde, %9-15'inde tedavi sonrası takiplerde cerrahi, tekrar RAİ tedavisi verilmesi veya takip gibi klinik yaklaşımda değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (33,34). Ayrıca rezidü tiroid dokusundaki tutulum oranı primer tiroid cerrahisinin başarısı ve dolayısıyla DTK takibinde rekürrensi veya persistansı öngörmede önemli bir belirteçtir (35).

iv). Tanısal RAİ Tarama

Tedavi sonrası uzun dönem takiplerde ilk tercih edilecek radyolojik görüntüleme her zaman boyun USG'dir. DTK hastalarının takibinde düşük maliyetli oluşu, göz ardı edilebilir radyasyon maruziyeti, kolay ulaşılabilirliği ve tecrübeli ellerde yapıldığı takdirde yüksek tanısal gücü nedeniyle boyun USG, kontrol amacıyla veya nüks/persistans düşünülen hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemidir. RAİ tarama ise radyasyon maruziyetinin yüksek oluşu, düşük dozlarda dahi benign de olsa tükrük bezi hasarı gibi yaşam kalitesini etkileyebilecek yan etkilerinin bulunması, serum Tg ölçümü gibi duyarlılık ve özgüllüğü iyot taramadan daha yüksek bir tümör belirtecinin kullanımının yaygınlaşması, iyot taramanın yayınlanmış çok sayıda yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik nedenlerinin bulunması nedeniyle takiplerde belirli aralıklarla rutin kullanımı artık önerilmemektedir (18). Ancak yine de DTK'de oldukça spesifik ve sensitif bir yöntem oluşu nedeniyle uygun endikasyonda hasta yönetiminde önemli katkıları bulunmaktadır. İyot taramanın değerlendirilmesinde fizyolojik tutulum ile patolojik tutulumların daha önce bahsedilen ek görüntüleme yöntemleri ve SPECT/BT ile ayırımının yapılması tetkikin doğruluk oranını önemli ölçüde artırmaktadır (36). Bu nedenle tıpkı USG gibi, tüm vücut iyot tarama görüntülerinin değerlendirilmesinde de, gerekli hastada uygun ek görüntülemenin yapılması ve doğru şekilde yorumlanması açısından mesleki tecrübe kritik öneme sahiptir.

Ablasyon sonrası yaklaşık 6. günde yapılan taramada rezidü tiroid dokusunda veya metastatik odakta RAİ tutulumu varsa, 6-12. ayda tanısal amaçla düşük doz RAİ ile tarama yapılabilir. Takiplerde yapılan bu ilk tanısal TVT ile ablasyonun başarısından emin olunurken, tedavi sonrası taramada rezidü dokuda yoğun aktivite tutulumu nedeniyle maskelenmiş olabilecek metastatik odaklar detekte edilebilir hale gelebilir. Ayrıca RAİ ablasyon dozu sonrası 6-12. ayda RAİ dozunun tedavi edici etkinliği kesinleştikten sonra tarama ile eş zamanlı ölçülen serum stimüle Tg ve TgAb değerleri takiplerde önemli ölçüde yol göstericidir. 6-12.

ayda RAİ TVT normal hastalarda rekürrens ve mortalite oranlarının taraması pozitif olanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla DTK takibinde erken dönemde önemli bir prognostik veri sağlamaktadır (37,38). Dinamik risk stratifikasyonu gerektiren DTK takibinde, 6-12. ayda stimüle Tg ve TgAb değerleri detekte edilemiyorsa ve tarama normalse, ablasyon başarılı kabul edilir ve hasta düşük risk grubuna dahil edilerek takipleri planlanır. Tersine, RAİ tedavisi sonrası 6-12. ayda TVT’de tam remisyon elde edilemediyse, uzun dönem takiplerde rekürrens ve mortalitenin tam remisyon elde edilen hastalara göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (39). Bu aşamada tekrar RAİ tedavisi verilip verilmeyeceği, opere edilebilir bir odak varsa cerrahisinin mümkün olup olmayacağı, cerrahi sonrası tekrar RAİ tedavisine gerek olup olmadığı veya sadece yakın izlem stratejisinin yeterli olup olmayacağına, hasta bazında değerlendirilerek, eş zamanlı Tg ve TgAb değerleri, diğer radyolojik görüntüleme sonuçları ve hastanın eşlik eden diğer hastalıkları da göz önünde bulundurularak karar verilir.

Düşük riskli hastalarda (TNM evrelemesine göre T1-2/NOMO ve ekstrasitroidal yayılım yok) eğer RAİ tedavisi verildiyse, tedavi sonrası taramada boyun yatağı dışında tutulum yoksa, RAİ sırasında stimüle Tg <1 ng/mL ise, kısa süreli takiplerde suprese Tg ve TgAb değerleri normalse ve Boyun USG’de şüpheli bir odak bulunmuyorsa, 6-12. ayda dahi iyot taramanın gerekli olmadığına dair görüş yaygın olarak kabul görmeye başlamıştır (40). Ancak yüksek volümde iyot tedavisi uygulayan ve DTK hasta takibi yapan çoğu merkezde halen ablasyon başarısından emin olunması için endojen TSH stimülasyonu ile olmasa bile en azından rhTSH ile veya 2-3 hafta T4 kesilerek kısa süreli stimülasyon ile düşük doz RAİ ile TVT yapılmaktadır. Orta ve yüksek riskli hastalıkta bu aşamada RAİ tarama halen endike kabul edilmektedir. Ancak literatürde bu hastalarda da boyun USG ile eş zamanlı sadece stimüle Tg ve TgAb ölçümünün risk stratifikasyonu ve ablasyon başarısının değerlendirilmesi açısından yeterli olduğunu savunan yayınlar bulunmaktadır (41,42,43,44,45,46,47).

Tedavi amaçlı uygulanan yüksek doz RAİ’nin eliminasyonu en az 3 ay içinde tamamlanmaktadır. Üçüncü aydan önce yapılan RAİ taramanın yanlış pozitiflik oranının çok yüksek olduğu bildirilmiştir (48). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için en az 6 ay geçmesi gerekmektedir. RAİ 6-12. ayda tam olarak ne zaman tarama yapılması gerektiği halen tartışmalı olup, özellikle 37-74 MBq (1-2 mCi) gibi düşük dozlar

ile tarama yapılacaksa bu sürenin mümkünse 8-12. aya kadar geciktirilmesi önerilmektedir (48,49,50). Ablasyon başarısının değerlendirilmesi amacıyla tarama için rhTSH kullanılacaksa ve tedavi sırasında eğer endojen stimülasyon kullanıldıysa, rhTSH ile ölçülen stimüle Tg değerlerinin endojen stimülasyona göre daha az olduğu göz önünde bulundurularak tedavi yanıtı hakkında değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi yanıtının başarısının kontrol edilmesi için bir başka metod da stimüle Tg ve TgAb değerleri ile değerlendirme yapmak ve eğer herhangi bir yükseklik saptanırsa odak araştırılması amacıyla I-131 dozu uygulayarak TVT’nin de eklenmesidir. Böylelikle TSH stümülasyonu ile Tg ve TgAb halen detekte edilemiyorsa, hastaya gereksiz RAİ uygulanmamış olacaktır. Bu yaklaşım, RAİ TVT’nin persistans veya rekürrensin saptanmasında sensitivitesinin serum Tg ve TgAb ölçümleri ile kıyaslandığında daha düşük olması gerçeğine dayanmaktadır. Ancak rhTSH ile stimülasyon yapıldıysa, bu yaklaşımın güvenilirliği halen tartışmalıdır (47).

Ablasyon sonrası takiplerde daha önce bahsedildiği üzere rutin RAİ taramanın yeri yoktur. Nüks veya persistan hastalık gelişen hastalarda odak araştırılması amacıyla iyot tarama kullanılabilir. Düşük radyasyon dozu ve gama kameralarda görüntülemeye daha elverişli oluşu nedeniyle I-123 tercih edilen radyofarmasötik olmakla birlikte, maliyet, kısa yarı ömür ve erişilebilirlik açısından I-131 daha yaygın olarak kullanılmaktadır (18).

RAİ tedavisi sonrası takiplerde tanısal RAİ TVT’lerde boyunda rezidü dokuda aktivite tutulumunun devam etmesinin prognostik önemi belirsizdir. Rezidü dokuda normal fonksiyone tiroisitlerde malign dejenerasyon olasılığı rekürrens riskini artırılabilir (51). Eğer rezidü doku büyükse, takiplerde hem tanısal iyot TVT’lerde olası metastatik odakların atlanabilecek olması hem de Tg negatifleşmediğinden her ikisinin de rekürrens tanısında sensitivitesi düşmektedir. Bu hastalarda tekrar RAİT, cerrahi veya RT düşünülebilir. Bu tedavilerden herhangi birinin yanıtının değerlendirilmesinde de iyot tarama endikedir (5). Uygulanan tedavi sonrasında geriye kalan dokular için adjuvan RAİ tedavisi planlanıyorsa, lezyonların iyot aviditelerinin değerlendirilmesinde de TVT kullanılabilir. Ancak I-131 ile stunning etkisi nedeniyle yüksek doz tedavi dozunun ertelenmesi gerekecektir. Bu durumda tarama I-123 ile yapılabilir veya Tg yüksekliği devam eden olguda tarama yapılmadan direkt tedavi dozu da verilebilir. Histolojik olarak nisbeten az diferansiye veya agresif varyant olup iyot tutma kapasitesinin düşük olabileceği öngörülebilir veya daha önce yapılan taramalarda düşük miktarda

RAİ tutulumu gösterdiği biliniyorsa, yine RAİ TVT gerekli değildir, direkt yüksek doz tedavi verilebilir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilebilmiş odakların RAİ aviditesinin değerlendirilmesinde tanısal RAİ tarama endikedir (4).

TgAb pozitifliği bulunan hastalarda Tg hasta takibinde güvenli bir belirteç olmaktan çıkar (52,53). Dolayısıyla boyun USG halen en önemli görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, RAİ TVT’de diğer hastalara göre TgAb pozitifliği olan hastalarda RAİ tutulumu gösteren odakların takibinde daha büyük önem taşır. Tanı anında tiroiditi olan hastalarda RAİ tedavisi sonrasında 12-18 ay içerisinde TgAb seviyelerinin zaman içinde azalarak negatifleşmesi beklenir (54,55,56,57,58). TgAb düzeylerinin azalma göstermemesi, pozitifliğinin devam etmesi veya artış göstermesi, TgAb’nin antijeninin yani Tg’nin ve Tg üreten fonksiyone tiroid dokusunun varlığına işaret eder. Bu durumda TgAb, bir tümör belirteci olarak kabul edilerek odak arayışına gidilir. Boyun USG’den sonra yine ilk sırada RAİ TVT gelmektedir. Özellikle 6-12. ayda tarama normal olduğu halde takiplerde TgAb yükselişe geçtiyse ve boyun USG’de rezidü/nüks saptanmadıysa tarama uzak metastazların araştırılmasında kullanılabilir (54). Tarama normalse, Toraks BT, F-18 FDG PET/BT veya MR ile ileri tetkik edilmelidir (52,59). Eğer 6. ayda tarama normalse ve TgAb düşüştüyse bu durumda takiplerde RAİ TVT elzem değildir.

SPECT/BT’nin Katkısı

İmkanlar dahilinde, fizyolojik aktivite tutulumları ve/veya kontaminasyon ile metastatik odakların ayırıcı tanısında en faydalı yol süperpozisyonun sorununun ortadan kaldırılması için SPECT ile lokalizasyon veya SPECT/BT ile anatomik korelasyondur (4). Tedavi sonrasında özellikle rezidü doku, fizyolojik tiroid bezi aktivitesi ve metastatik lenf nodu aktivitesinin ayırıcı tanısında yüksek tanısal güce sahiptir. Tedavi sonrası taramada SPECT/BT’nin sensitivitesi %78, spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir (60). Özellikle boyun bölgesi ve mediastende metastatik lenf nodlarının gösterilmesinde SPECT/BT’nin sensitivitesinin planar görüntülemeye üstün olduğu bildirilmiştir (36). Tedavi sonrası takiplerde planar sintigrafinin spesifitesi %78 iken, SPECT/BT ile bu oran %98’e yükselmektedir. Planar görüntüleme SPECT/BT eklenmesinin, hastaların %45-88’inde daha doğru sonuçlar verdiği, yaklaşık %25’inde ise takip ve tedavi stratejisinde değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (61,62,63,64,65).

Sonuç

RAİ tarama, DTK’de spesifik bir görüntüleme yöntemi olup, gerekli olgularda SPECT/BT eklendiği takdirde sensitivitesi önemli ölçüde artmaktadır. Radyasyon maruziyeti, hipotiroidi ve nisbeten karmaşık prosedürlü bir tetkik oluşu nedeniyle özellikle düşük riskli hasta grubunda rutin takiplerde kullanımı önerilmez. Postablatif 6-12 ayda ablasyon başarısının değerlendirilmesi ve prognostik bilgi elde edilmesi amacıyla, uzun dönem takiplerde boyun USG’nin negatif olduğu olgularda rekürren veya persistan hastalığın gösterilmesinde kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Goldsmith SJ. Targeted Radionuclide Therapy: A Historical and Personal Review. *Semin Nucl Med* 2020;50:87-97.
2. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29:461-470.
3. Lee SW. SPECT/CT in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2017;51:297-303.
4. Verburg FA, Schmidt M, Kreissl MC, et al. [Procedural guideline for Iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma (version 5)]. *Nuklearmedizin* 2019;58:228-241.
5. Bartel Chair TB, Magrefteh S, Avram AM, et al. SNMMI Procedure Standard for Scintigraphy for Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med Technol* 2020;48:202-209.
6. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-3885.
7. Giovanella L, Duntas LH. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol* 2019;181:133-145.
8. Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1218-1223.
9. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006;27:627-632.
10. Caresia AP, Castell Conesa J, Obions Alfonso G, et al. Estudio comparativo entre la utilización de TSH recombinante y la estimulación endógena con TSH. Valoración en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides

- [Comparison of administration of rhTSH with withdrawal of thyroid hormone. Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma]. *Rev Esp Med Nucl* 2006;25:236-241.
11. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res* 2015;193:731-737.
 12. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012;22:926-930.
 13. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. *Thyroid* 2014;24:872-877.
 14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
 15. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
 16. Bakheet SM, Hammami MM. Patterns of radioiodine uptake by the lactating breast. *Eur J Nucl Med* 1994;21:604-608.
 17. Hammami MM, Bakheet S. Radioiodine breast uptake in nonbreastfeeding women: clinical and scintigraphic characteristics. *J Nucl Med* 1996;37:26-31.
 18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
 19. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic ¹³¹I and ¹²³I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:783-788.
 20. Lundh C, Lindencrona U, Postgård P, Carlsson T, Nilsson M, Forssell-Aronsson E. Radiation-induced thyroid stunning: differential effects of (¹²³)I, (¹³¹)I, (^{99m})Tc, and (²¹¹)At on iodide transport and NIS mRNA expression in cultured thyroid cells. *J Nucl Med* 2009;50:1161-1167.
 21. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, et al. The role of ¹²³I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to ¹³¹I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:515-521.
 22. Gerard SK, Cavalieri RR. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 2002;27:1-8.
 23. Song HC, Chong A. Post-therapeutic I-131 whole body scan in patients with differentiated thyroid cancer. *Ali G editor* 12. 2011:231-250.
 24. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1001-1005.
 25. Tsai CJ, Cheng CY, Shen DH, et al. Tc-99m imaging in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients immediately before I-131 treatment. *Nucl Med Commun* 2016;37:182-187.
 26. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1405-1412.
 27. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3217-3225.
 28. Verburg FA, Hänscheid H, Biko J, et al. Dosimetry-guided high-activity (¹³¹)I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:896-903.
 29. Israel O, Iosilevsky G, Front D, et al. SPECT quantitation of iodine-131 concentration in phantoms and human tumors. *J Nucl Med* 1990;31:1945-1949.
 30. Riggs SJ, Green AJ, Begent RH, Bagshawe KD. Quantitation in ¹³¹I-radioimmunotherapy using SPECT. *Int J Cancer Suppl* 1988;2:95-98.
 31. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med* 2013;54:2182-2188.
 32. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-634.
 33. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-577.
 34. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29:795-798.
 35. Schneider DF, Ojomo KA, Chen H, Sippel RS. Remnant uptake as a postoperative oncologic quality indicator. *Thyroid* 2013;23:1269-1276.
 36. Mustafa M, Kuwert T, Weber K, et al. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1462-1426.

37. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33-37.
38. Verburg FA, Stokkel MP, Düren C, et al. No survival difference after successful (131I) ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:276-283.
39. Thies ED, Tanase K, Maeder U, et al. The number of 131I therapy courses needed to achieve complete remission is an indicator of prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2281-2290.
40. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19-24.
41. Bachelot A, Lebouilleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:376-379.
42. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-178.
43. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
44. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-1501.
45. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-3247.
46. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-112.
47. de Meer SG, Vriens MR, Zelissen PM, Borel Rinkes IH, de Keizer B. The role of routine diagnostic radioiodine whole-body scintigraphy in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011;52:56-59.
48. Winter M, Winter J, Heinzel A, et al. Timing of post 131I ablation diagnostic whole body scan in differentiated thyroid cancer patients. Less than four months post ablation may be too early. *Nuklearmedizin* 2015;54:151-157.
49. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-1685.
50. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-1673.
51. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-2412.
52. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3615-3527.
53. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013;23:1211-1225.
54. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-351.
55. Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:215-221.
56. Kim TY, Kim WB, Kim ES, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1440-1445.
57. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-4689.
58. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:373-380.
59. Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of (18)F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin* 2013;52:1-6.
60. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2011;164:961-969.
61. Wong KK, Zanzhovsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Incremental value of diagnostic 131I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1785-1794.
62. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med* 2009;50:18-23.
63. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid

- carcinoma: incremental value versus planar imaging. J Nucl Med 2009;50:184-190.
64. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. J Nucl Med 2012;53:754-764.
65. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with ¹³¹I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Radiology 2012;265:902-909.



Tiroid Kanserlerinde Ultrasonografi ve I-131 Tarama Dışı Görüntüleme Teknikleri

Non-ultrasonographic and Non-radioiodine Imaging Techniques in Thyroid Cancer

© Murat Tuncel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Tiroid kanseri görüntülemesinde en sık kullanılan ve en etkili görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Özellikle yüksek çözünürlüklü ultrasonografi primer tümörü ve lokal hastalığı değerlendirmede en başarılı yöntemdir. I-131 sintigrafisi de tüm vücut değerlendirmede faydalı bir yöntemdir, ancak anatomik detay yoksunluğu ve tiroid kanserinde %30-40 arasında değişen radyoaktif iyot tutmama özelliği tetkikin güvenilirliğini azaltmaktadır. Özellikle ileri evre ve agresif alt tipteki tümörlerde bu görüntüleme yöntemleri tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu makalede tiroid kanseri evreleme ve takibinde ultrasonografi ve I-131 sintigrafisi dışında rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri, bunların ek katkıları, üstünlükleri ve kısıtlılıklarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, kontrastlı bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, F-18 FDG, F-18 DOPA, Ga-68 DOTATATE

Abstract

Ultrasonography is the most commonly used and most effective imaging modality in thyroid cancer imaging. It is the most successful method for evaluating primary tumor and local disease. I-131 scintigraphy is also a useful method in evaluating the whole body, but lacks anatomical detail. The absence of radioiodine uptake in 30-40% of patients also reduces the reliability of the test. These imaging methods alone are insufficient, especially in advanced stage and aggressive thyroid cancer subtypes. In this article, the additional roles, advantages and limitations of the several other imaging techniques, which are used for thyroid cancer staging and follow-up, will be discussed.

Keywords: Thyroid cancer, Contrast-enhanced computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, F-18 FDG, F-18 DOPA, Ga-68 DOTATATE

Giriş

Diferansiye tiroid kanserinde (DTK) erken evre lokalize hastalıkta ultrasonografi (USG) ve I-131 sintigrafisi dışında ek görüntülemeye sınırlı hastada ihtiyaç duyulmaktadır. Kesitsel görüntülemeye çoğunlukla lokal ileri evre ve bilateral yaygın servikal lenf nodu metastazları olan hastada ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ihtiyaç, özellikle medüller, anaplastik ve az farklılaşmış tiroid kanserleri gibi daha agresif ve metastaz yapma olasılığı daha yüksek tiroid kanseri tiplerinde artmaktadır.

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT görüntüleme bu amaçla kullanılan kesitsel yöntemlerdendir. DTK ve anaplastik tiroid kanserinde moleküler kesitsel görüntüleme aracı olarak F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT tercih edilmektedir. Medüller tiroid kanserinde (MTK) ise bu yöneme ek olarak neuroendokrin kökenden dolayı F-18 DOPA veya Ga-68 DOTATATE PET/BT de kullanılmaktadır (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Murat Tuncel, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 13 36 E-posta: muratmtx@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2352-3587

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

İlk Evreleme

Tiroid kanseri çoğunlukla lokalize kalan bir hastalıktır. Son yıllarda artan USG ve ince iğne biyopsi kullanımı hastalığın erken evrede yakalanması sıklığını artırmıştır. Bu nedenle çoğu hastada USG yeterli olmaktadır. Ancak bazı özel durumlardaki hastalarda USG harici diğer görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. Bu gerekliliğe hastanın klinik seyrine ve USG bulgularına göre karar verilmektedir.

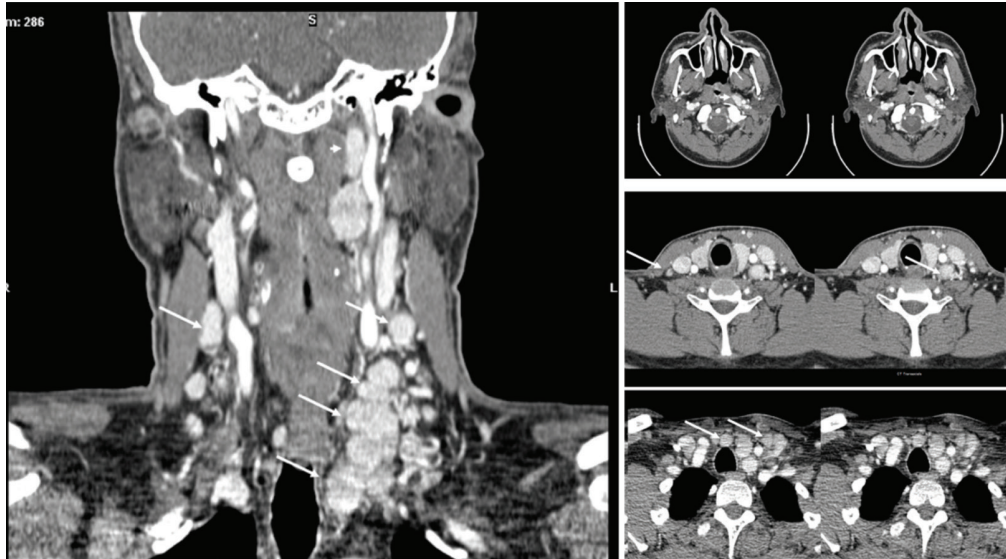
Ultrasonografik olarak substernal guatr saptanan, morbid obez veya boyuna USG ile değerlendirme için yeterli ekstansiyon yapılamayan hastalarda kesitsel görüntüleme gerekmektedir. Yine USG'nin değerlendirme alanı sınırında çok sayıda "bulky" metastazı olan hastalarda; örneğin seviye 2 üst bölgelerinde, seviye 6-7, substernal, infraklavikular ve retro/parafaringeal bölgelerde lenf nodu metastazı olan hastalarda hem bu bölgelerin hem de bu bölgelere komşu diğer lenf nodu bölgelerinin doğru değerlendirilmesi için kesitsel görüntülemeden yararlanılır (Şekil 1). Yine seviye 6 ve 7'de yaygın hastalığı olan hastalara mediastinal lenf nodu tutulumu değerlendirmek için kesitsel görüntüleme önerilmektedir (2).

Tanı anında %10-15 hastada invaziv DTK rapor edilmiştir (3). Bu grup hastalarda, kesitsel görüntüleme ameliyat öncesi planlama amacıyla doğru bir şekilde laringeal, trakeal, özofagus veya vasküler tutulumu

değerlendirmek için kullanılır. Lokal invazyon varlığından, vokal kord paralizisine bağlı ses kısıklığı, progresif disfaji ve odinofaji, hemoptizi, stridor, pozisyonel dispne, hava yollarına fikse kitle ve hızlı büyüme gösteren kitleleri saptanan hastalarda şüphelenebilir. Ultrasonografik olarak trakea, özofagus ve büyük damar invazyon şüphesi varsa, posterior yerleşimli özellikle posterior kapsülü aşan primer tümör varsa ve yine "bulky" hastalık varsa USG'ye ek olarak kesitsel görüntüleme tercih edilmelidir.

Lokal invaziv hastalıkta ses dalgalarının trakea veya tiroid kartilaj posterioruna geçmemesi değerlendirme açısından sorun yaratmaktadır. Bu nedenle bu bölgelerde hastalık şüphesinde kesitsel görüntüleme yararlı olacaktır. Yapılan çalışmalarda kartilaj ve trakeal invazyonun değerlendirilmesinde MRG, BT'den üstün olarak bulunmuştur (Hassasiyet %66 vs. 88) (Şekil 2). Klinik veya ultrasonografik şüphe varlığında kıkırdak yapısı ilgilendiren lokal invazyonda MRG ilk kullanılması gereken tetkiktir (4).

Lokal invazyonda MRG kullanacağız, peki diğer bölgeler için hangi kesitsel görüntüleme yöntemlerini seçeceğiz? İdeal olarak BT/MRG gibi kesitsel tetkikleri intravenöz kontrastlı uygulamak gerekmektedir. Böbrek fonksiyonu bozukluğu veya kontrast allerjisi olan hastalarda kontrastlı tetkikleri kullanmamak gerekmektedir. Kontrast madde kullanılmadığında BT'nin katkısı düşüktür, sadece kartilaj ve trakea



Şekil 1. Tiroid papiller kanseri, difüz sklerozan alt tip tanılı 35 yaşında erkek hasta. Cerrahi öncesi arterial fazda çekilen kontrastlı BT görüntüleri; yüksek oranda kontrast madde tutulumu gösteren bilateral seviye 2-6 lenf nodu metastazlarını (oklar) gösteriyor. Metastatik lenf nodlarının standart diseksiyon alanı dışında parafaringeal bölgeye kadar uzanması dikkat çekmektedir (ok başı)

BT: Bilgisayarlı tomografi

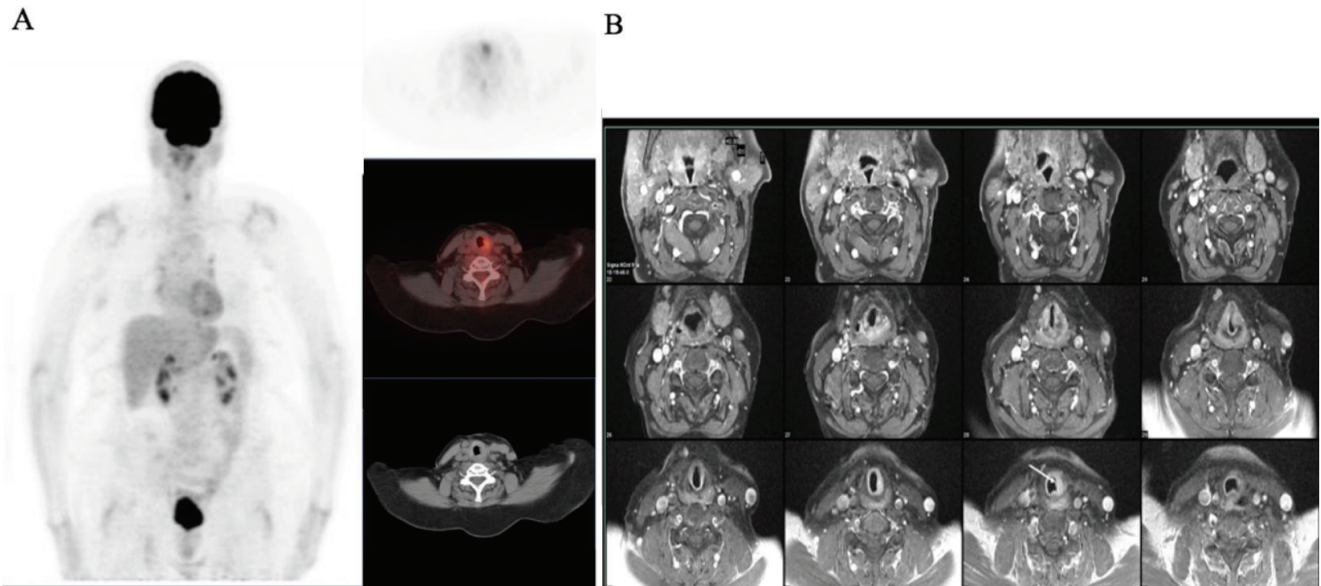
destrüksiyonunu, varsa akciğer veya kemik metastazlarını saptamada yararlı olabilir ancak kontrast olmadığı için lenf nodu ve lokal nüks değerlendirmede başarısı düşüktür. Sadece lenf nodunda belirli bir boyutun üstünde olursa, kalsifikasyon veya kistik değişim gözlenirse metastazdan şüphelenilebilir (Şekil 3). MRG özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve kısa T1 "version recovery-echo" planar görüntüleme sekansı sayesinde kontrast olmadan da lenf nodu lokal değerlendirmeye yardımcı olabilir ancak bu yöntemde de yutkunma ve solunum nedeniyle santral bölgede artefaktlar görülebilir (5,6).

BT özellikle DTK'ye özgü kalsifikasyonları ve kontrast tutulumunu gösterebilmesi nedeniyle lenf nodu değerlendirmesinde üstündür. Yapılan çalışmalarda tiroid kanserlerinin metastazlarının özellikle kontrast verilmesi sonrası erken dönemde yüksek kontrast tutulumu gösterdiği saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda BT'nin hassasiyet ve özgüllük değerleri heterojendir. Bunun sebebi olarak verilen kontrast miktarı, çekim zamanı ve kesit kalınlığı gibi çeşitli faktörler öne sürülmektedir. Yapılan bir meta analizde kontrastlı BT'nin hassasiyeti %55 [(%95 güven aralığı (GA), %47-63)], özgüllüğü %87 (%95 GA, %90-95) olarak bulunmuştur (7). Bu hassasiyet ve özgüllük

uygun protokol (25-saniyelik gecikme ve 75 mL) ve kontrastlanma için lenf nodu atenüasyon değeri olarak 99 HU eşik değeri kullanıldığında %87 ve %97,9 değerlerine çıkmaktadır (8) (Şekil 1).

Total tiroidektomi ve boyun diseksiyonuna gidecek hastalarda santral ve lateral lenf nodu değerlendirmede operasyon öncesi BT ve USG'nin ayrı ayrı kullanıma kıyasla birlikte kullanımın hassasiyeti daha yüksek olarak bulunmuştur (%77 vs. 62, $p=0,002$), Ayrı ayrı bakımda ise tetkikler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (9). Başka bir çalışmada pre-operatif BT ve USG yapılan 299 hastada USG, evreleme ve lateral kompartman değerlendirmesinde de BT'ye üstün olarak bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$ ve $p=0,041$)(10). Ancak diğer bir çalışmada USG ve BT birlikteliği özellikle santral kompartmanda sadece USG kullanımına üstün olarak bulunmuştur (11).

Esas olarak klinik rutinde özellikle ileri evre hastada USG ile kontrastlı BT birlikte kullanılmalı ve kontrastlanan lenf nodlarına dikkat edilmelidir. Burada kullanılan kontrast maddedeki iyot radyoaktif iyot tedavisinde anlamlı bir gecikmeye yol açmaz. Mishra ve ark. (12,13) yaptığı çalışmada, cerrahi öncesi kontrastlı BT uygulanan grupta idrardaki iyot atılımı cerrahi sonrası 5-7 günde kontrol gruba göre anlamlı yüksek



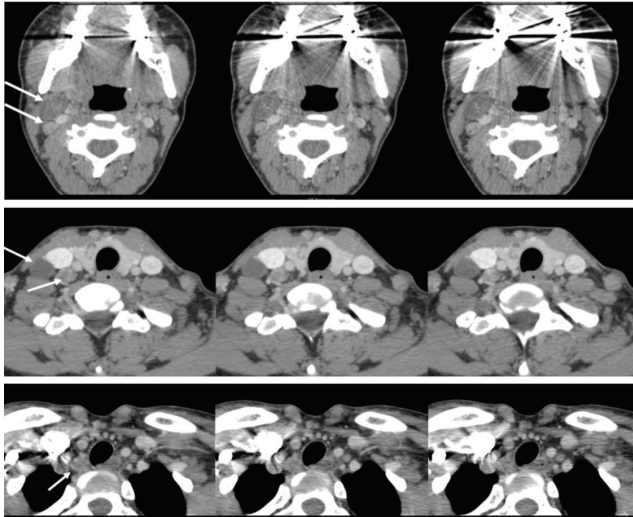
Şekil 2. Lokal invaziv folliküler tiroid kanseri olan 59 yaşında kadın hasta. A) İlk cerrahi sonrası F-18 FDG PET/BT'de trekea solunda rezidü hastalıkla uyumlu olabilecek, FDG tutulumu (SUVmaks: 3) gözleniyor. PET/BT'de rezidü hastalık şüphesi var ama invazyonu değerlendirmek mümkün değil

B) Aksiyel yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı MRG sekansları trakeada invaziv rezidü lezyonu net olarak gösteriyor (ok)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

olduğunu bulmuştur (924 ve 329 µg/L; p=0,001). Ancak bu değerler arasında 4. ve 6. haftada anlamlı fark kalmamıştır (225 ve 252 µg/L; p=0,505). Bu nedenle hastaların 4-6 hafta sonrasına radyoaktif iyot almasında sakınca yoktur (12,13).

Özet olarak kesitsel görüntüleme yöntemleri USG'de net değerlendiremediğimiz bölgelerde özellikle USG'de o bölgeye kadar giden hastalık varsa kullanmak gerekmektedir. Yine kontrastlı BT, USG olarak tam emin olamadığımız lenf nodlarında özellikle medüller tiroid karsinomlu hastaların lenf nodlarında yol gösterebilir.



Şekil 3. Papiller tiroid kanseri tanılı 31 yaşında kadın hasta. Kontrastlı BT görüntülerinde sağda seviye 2-6'da ve inferiorda sağ paratrakeal bölgeye uzanan, kistik bazıları kontrast madde tutan yaygın lenf nodu metastazları izleniyor (oklar)

BT: Bilgisayarlı tomografi

Moleküler Kesitsel Görüntüleme Ne Zaman?

BT ve MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ileri evre hastada faydalı olmakla birlikte temel olarak anatomik detaylara bağlı oldukları için başarıları düşüktür. Moleküler görüntüleme yöntemleri için kullanılan radyofarmasötikler canlı tümör hücresindeki metabolizma ve reseptör varlığı gibi özellikleri kullanarak tüm vücut değerlendirme imkanı sağlarlar. Bugüne kadar bu amaçla farklı mekanizmaları hedefleyen radyofarmasötikler kullanılmıştır (Tablo 1). Ancak PET radyofarmasötikleri [F-18 FDG, F-18 DOPA ve Ga-68 somatostatin analogları (SSA)] gama kamera ile görüntü elde edilen geleneksel nükleer tıp tekniklerine kıyasla daha yüksek hassasiyet sunar ve bu nedenle bu derleme PET/BT görüntülemeye odaklanacaktır.

Diferansiye Tiroid Kanserinde F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET/BT, DTK'de ilk evrelemede güncel kılavuzlarda önerilmemektedir (6). Bu tetkikin lenf nodu metastazını saptamadaki hassasiyeti MRG gibi düşük olup, %30-40 arasında değişmektedir. PET/BT, BT bileşeni sayesinde akciğer ve kemik metastazlarını da saptayabilir ancak, USG ile kıyasla lenf nodu metastazını değerlendirmede başarıları düşüktür. F-18 FDG PET/BT'nin lenf nodu değerlendirmede hassasiyetinin yanı sıra özgüllüğü de sınırlıdır. Hastalarda, özellikle jugulodigastik bölgede olmak üzere yanlış pozitif değerlendirmeye yol açabilecek enflamatuvar-reaktif lenf nodu tutulumu görülebilir (14).

Kim ve ark. (15), tiroidektomiden önce F-18 FDG PET/BT uygulanan düşük veya orta riskli DTK'li 60 hastayı geriye dönük olarak analiz etmiştir. Lenf nodu

Tablo 1. Tiroid kanserinde kullanılan radyofarmasötikler

Görüntüleme hedefi	PET radyofarmasötiği	SPECT radyofarmasötiği
Tutulum mekanizması		
Glukoz metabolizması GLUT taşıyıcı	F-18 FDG	
L-tip aminoasit taşıyıcı	F-18 DOPA	
Tümör reseptörü		
Somatostatin reseptör	Ga-68 DOTATATE Ga-68 DOTANOC	In-111-pentetreotide, Tc-99m -depreotide
Noradrenalin reseptör	I-123/131-MIBG	
Osteoblastik reaksiyon	F-18 NaF Ga-68 DOTA-zoledronate	Tc-99m MDP, HDP
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, MIBG: Meta-iyodobenzilguanidin		

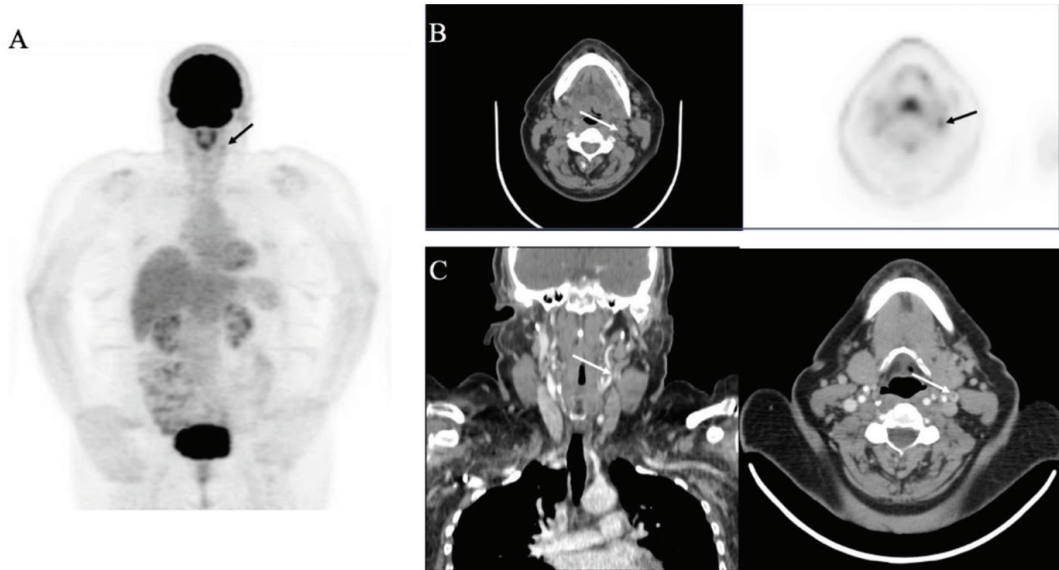
metastazlarını saptamada hassasiyet, negatif öngörü değeri (NÖD) ve özgüllük sırasıyla %10, %50 ve %90 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada büyük tümörler ve santral lenf nodu metastazı olması artmış FDG tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (15). F-18 FDG PET/BT'nin doğruluğunu, boyun USG'si ve kontrastlı BT ile karşılaştıran bir çalışmada PET/BT'nin tüm boyun seviyelerini (Seviye 1-6) değerlendirmede duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %30,4 ve %96 idi; ultrasonda bu oranlar sırasıyla %41,3 ve %97,4, kontrastlı BT'de ise %34,8 ve %96,2 olarak bulundu. PET/BT'nin lateral servikal lenf nodlarını (Seviye 1-5) değerlendirmedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %50 ve %97 idi; USG'de bu değerler %53,9 ve %97,9; ve kontrastlı BT'de %42,3 ve %96,6 olarak bulunmuştur (16). Yapılan çalışmalarda boyun USG, FDG PET/BT ve kontrastlı BT'den üstün olduğu kanıtlanmıştır ve nodal durumun preoperatif değerlendirmesi için en iyi metodoloji olarak kabul edilmiştir (17). F-18 FDG PET/BT beraberinde kontrast verildiğinde daha başarılıdır (Şekil 4). Çok merkezli bir çalışmada F-18 FDG PET/BT kontrast kullanarak yapılmış ve standart kontrastlı boyun BT ile karşılaştırılmıştır. Kontrastlı F-18 FDG PET/BT'nin doğruluğu %81,2 iken standart kontrastlı boyun BT'nin %68,2 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmada kontrastlı F-18 FDG PET/BT'nin boyun BT'den daha hassas olduğu ve (%65,8

vs. %44,7), daha yüksek NÖD değerine (%77,2 vs. %66,1) sahip olduğu bulunmuştur (18).

Tiroid kanserlerinde nüks ve uzak metastaz olasılığı DTK için düşüktür. Bu nedenle ileri evre metastaz şüphesi olmayan hastalarda rutin olarak kılavuzlarda bu amaçla ek görüntüleme önerilmemektedir (6,19).

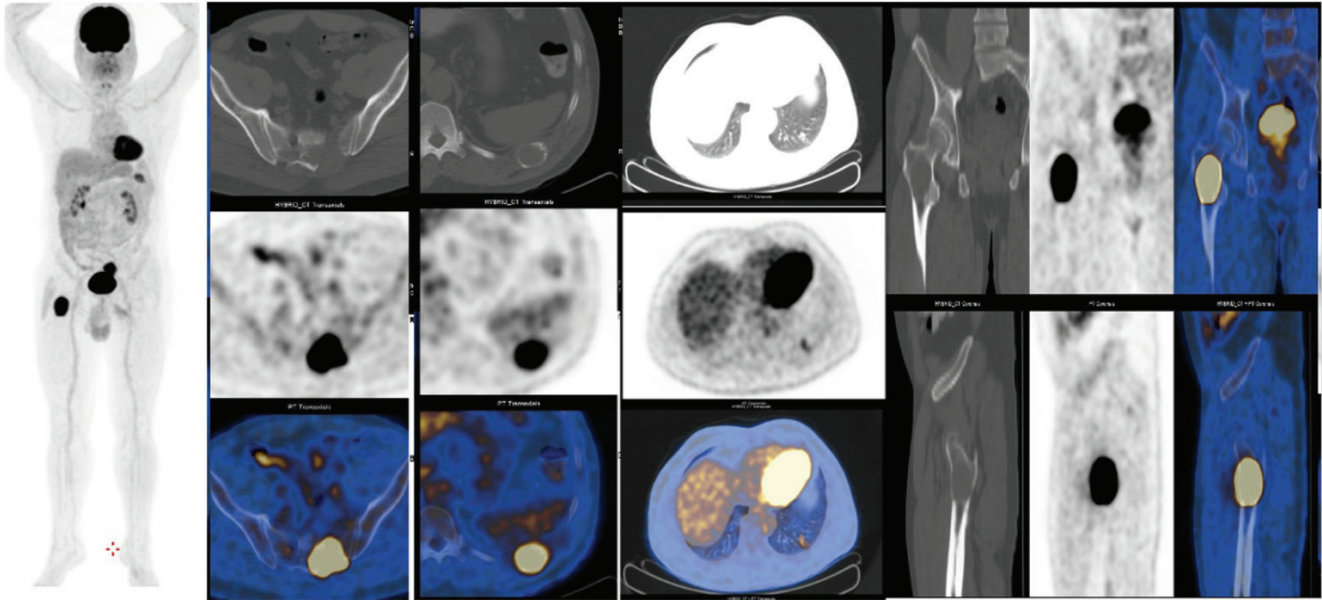
Peki hangi hastalarda ilk evrelemede uzak metastaz araştıracağız? Yapılan çalışmalarda uzak metastaz olasılığını öngören farklı parametreler tanımlanmıştır. Khan ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada uzak metastazları olan hastaların çoğunun erkek olduğunu, lenfovasküler invazyon, nodal metastaz, ekstratiroidal yayılım ve pozitif sınırlar gösterdiği, papiller tiroid kanserin tall cell veya az farklılaşmış varyantına, folliküler veya hurthle hücreli kanserlere ve büyük tümör hacmine sahip olduğunu bulmuştur ($p<0,05$) (20) (Şekil 5). Yine başka bir çalışmada Barbosa ve ark. (14) uzak metastazı en iyi öngören faktör olarak bilateral lateral servikal lenf nodu metastazı varlığı olarak bulmuştur. Bu hastalarda özellikle en sık uzak metastaz yeri olan akciğer için ek kesitsel görüntüleme düşünülebilir.

F-18 FDG PET/BT düşük risk DTK'li hastalarda ilk evrelemede önerilmez (6). Ancak anaplastik tiroid kanserlerinde, agresif seyir, artmış metastaz olasılığı ve yüksek FDG tutulumu nedeniyle primer evreleme amacıyla kontrastlı BT/MRG ve USG'ye ek olarak güncel



Şekil 4. Tiroid papiller kanseri, olan 65 yaşında kadın hasta. Boyun diseksiyonu sonrası artan Tg seviyeleri ile başvuruyor. Ultrasonografisi normal olarak değerlendirilen hastanın F-18 FDG PET/BT'sinde (A, B) seviye 2A lenf nodunda düşük düzeyde (SUVmaks: 1,5) non-spesifik olabilecek FDG tutulumu izleniyor (ok). Hastanın kontrastlı BT'lerinde (C) aynı lenf nodunda metastaz ile uyumlu patolojik kontrast tutulumu gözleniyor (ok)

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 5. Elli yaşında folliküler tiroid kanserli erkek hasta. F-18 FDG PET/BT, sol akciğer alt lobda parankimal, sol 10. kosta posteriorda (SUVmaks: 7,8), sağ femur proksimalde-intertrokanterik (SUVmaks: 15,4), ve sakrum sol yarısında (SUVmaks: 12,7) yumuşak doku bileşeni de olan litik kemik metastazlarını gösteriyor

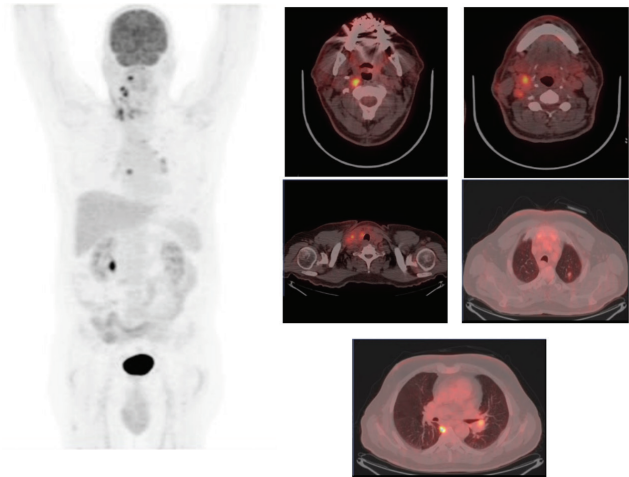
FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

kılavuzlarda yer almaktadır (19) (Şekil 6). Bu iki grup arasındaki DTK'lerin agresif tümör alt tiplerinde (uzun hücreli, difüz sklerozan, solid trabeküler, hobnail ve insülar varyantlar gibi) de bölgesel ve uzak metastaz daha fazladır. Bu hastalarda, F-18 FDG PET/BT'nin rolü daha iyi değerlendirilmeli ve prospektif çalışmalar yapılmalıdır. F-18 FDG PET/BT'nin faydalı olabileceği diğer bir grup hastada BRAF mutasyonu olan hasta grubudur. Santhanam ve ark. (21) yaptığı derleme ve meta analizde BRAF^{V600E} mutasyonu olan hastalarda FDG avid tümör olma olasılığını daha yüksek olarak bulmuştur [risk oranı (RO): 2,12 (GA: 1,53-3,00; p<0,01)]. Ortalama SUVmaks değeri de BRAF^{V600E}-pozitif olanlarda daha yüksek olarak bulunmuştur [(ortalama fark: 5,1 (GA: 4,3-5,8)] (21).

DTK'lerde kemik, karaciğer ve beyin metastazı nadirdir. Ancak agresif kötü prognozlu hastalık seyrinde bu olasılığın arttığı görülür. Karaciğer ve beyin metastazlarının incelenmesinde MRG tüm yöntemlerden üstündür. Çoğunlukla litik olan kemik metastazlarının değerlendirilmesinde FDG PET/BT veya MRG kullanılabilir (1).

Medüller Tiroid Kanseri

MTK, tiroidin nöroendokrin C-hücrelerinden kaynaklanır ve tiroid kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur



Şekil 6. Anaplastik tiroid kanseri tanısı olan 67 yaşında erkek hasta, primer cerrahi sonrası F-18 FDG PET/BT çekiliyor. PET/BT, sağ parafaringeal, seviye 2-6 lenf nodu, sol prevasküler, sol hiler lenf nodu ve akciğer metastazlarını gösteriyor

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

(22). MTK genellikle agresiftir; ilk başvuruda, hastaların sadece yaklaşık yarısında (%48) lokalize hastalık varken,%35-50'sinde tiroidin ötesinde çevre dokulara veya bölgesel lenf nodlarına ve %13'ünde tipik olarak

akciğere, kemiğe ve karaciğere olmak üzere uzak metastaz bölgelerine yayılım görülmektedir (22,23).

MTK evrelemesi diğer kanser tiplerine göre daha komplekstir. İlk evrelemede USG ve serum tümör belirteçleri ilk yapılacak tetkiklerdir. Bu hastalarda mutlaka genetik analiz yapılır. Ailesel MTK düşünülüyorsa klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile hiperparatiroidizm ve feokromasitomanın ekartasyonu gerekmektedir. MTK'de lenf nodu metastazlarının USG görünümü DTK'deki kadar tipik değildir. Metastatik lenf nodları hafif bir kortikal kalınlaşma veya küçük bir mikrokalsifikasyonla kendini gösterebilir. Tanıdaki USG, düşük hassasiyet ve yüksek lenf nodu metastazı yapma özelliği nedeniyle hastalara kalsitonin seviyelerine bağlı olarak lenf diseksiyonu önerilir (24). Bazal kalsitonin seviyeleri <400-500 pg/mL olan 300 hastanın hiçbirinde uzak metastaz saptanmamıştır (25). Bu nedenle kesitsel görüntüleme özellikle yüksek kalsitonin (>400 ng/mL) ve CEA seviyeleri, yüksek tümör yükü, boyunda yaygın hastalık olan hastalarda tercih edilir (26).

Kılavuzlarda, kesitsel görüntüleme olarak BT akciğer ve mediastinal metastazları yakalamak için en hassas yöntemdir. Karaciğer ve beyin metastazları için MRG tercih edilir. Kemik metastazları için ise konvansiyonel kemik sintigrafisi ve MRG uygulanabilir. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) kılavuzu (19), moleküler kesitsel görüntüleme yöntemlerinden Ga-68 DOTATATE-PET/BT kullanılabileceğini söylemekle birlikte Avrupa Nükleer Tıp Derneği Kılavuzu daha yüksek doğruluğu nedeniyle F-18 DOPA-PET/BT önermektedir (27).

MTK'de tek başına yeterli bir görüntüleme yöntemi yoktur. Moleküler görüntüleme tetkikleri çoğunlukla nüks hastalıkta kullanılmakta olup, ilk evrelemede kullanım başarısını gösteren kısıtlı çalışma mevcuttur. Rasul ve ark. (28) cerrahi öncesi kontrastlı F-18 DOPA PET/BT'nin primer evrelemede MTK'li hastada değerini araştırmıştır. Bu çalışmada 32 hastanın 28'inde primerde artmış F-18 DOPA tutulumu görülmüştür (hassasiyet %88 SUVmaks: 10,5). Tutulum saptanamayan hastalar çoğunlukla küçük pT1a tümörler olarak bulunmuştur. Araştırmacılar santral ve lateral boyun metastazı için F-18 DOPA PET/BT'nin hassasiyetini sırasıyla %53 ve %73, USG için ise %20 ve %39 olarak bulmuştur. Yine bu çalışmada multivaryant analizde cerrahi sonrası persistan tümör riskini öngören tek parametre F-18-DOPA PET/BT N1b durumu olarak bulunmuştur ($p=0,016$, relatif risk 4,02) (28).

Nüks Hastalıkta Görüntüleme

Kontrastlı BT veya MRG gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri nüks şüphesi olan hastalarda lokal invazyon ve hastalık yaygınlığını değerlendirmek için kullanılır. BT boyunda USG'nin değerlendirmede zorlandığı bölgelerde ek katkı vermektedir. Toraks BT, akciğer parankim değerlendirmede en yüksek hassasiyete sahiptir. Karaciğer ve beyin değerlendirmede ise multiparametrik MRG tüm diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür.

Moleküler kesitsel görüntüleme yöntemlerine bakacak olursak bu yöntemlerden en sık kullanılanı FDG PET/BT'dir. MTK'de ise F-18 DOPA ve Ga-68 DOTATATE kullanım alanı bulmuştur.

Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Nüks Hastalık Görüntüleme

F-18 FDG PET/BT

DTK'li hastalarda %30-40 hastada tümöral dokuda görülen iyot tutma eksikliği, I-131 tüm vücut taraması (TVT) ile metastatik yayılmanın saptanmasını ve takibinde I-131 tedavisini olanaksız hale getirir. Bu hastalarda mümkünse bu lezyonların saptanması ve cerrahi eksizyonu önemli hale gelmektedir. F-18 FDG PET/BT için ana endikasyon, yüksek veya artan tiroglobulin (Tg) seviyeleri, ancak negatif veya şüpheli USG ve negatif tanı ve tedavi sonrası I-131 TVT olmasıdır. Bu endikasyonlarda F-18 FDG PET/BT'nin tanısal doğruluğu üzerine yapılan meta-analizlerde, hassasiyet %82-88,5 ve özgüllük %83-84,7 olarak bulunmuştur (29,30).

F-18 FDG PET/BT'nin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biri tetkik sırasında tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısı olup, olmamasıdır. TSH uyarısı I-131 tutulumunu artırdığı gibi FDG tutulumunu da artırır (31,32,33). I-131 TVT başarısını artırmak için yapılan TSH uyarısı F-18 FDG PET/BT çekilecek bu hastalarda da denenmiştir. Chao ve ark. (34) yaptığı toplamda 168 hastalık meta-analizde TSH ile uyarılmış F-18 FDG PET/BT görüntülerinde uyarı olmayana göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla gerçek-pozitif lezyon (OR: 2,45, %95 GA: 1,23-4,90) ve daha yüksek tümör-zemin aktiviteleri saptanmıştır. Karşılaştırmalı çalışmalarda TSH uyarısı, klinik yönetimi 12/130 (%9) hastada değiştirmiştir (OR: 2,40, %95 GA: 1,11-5,22) (34). Bu sebeple eğer mümkünse özellikle Tg yüksekliği nedeni ile odak aradığımız hastalarda F-18 FDG PET/BT'yi TSH uyarısı altında yapmak gerekmektedir.

Mevcut "Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association - ATA*)" Kılavuzu, uyarılmış Tg seviyeleri >10

ng/mL olduğunda F-18 FDG PET/BT'nin yapılmasını önermektedir. F-18 FDG PET/BT pozitiflik oranı Tg seviyesi yükseldikçe artmasına rağmen, Tg seviyeleri <10 ng/mL olan DTK hastalarının %10-20'sinde de gerçek pozitif bulgular bildirilmiştir (35,36). Tg seviyeleri tek başına değil ancak ikilenme zamanıyla bakıldığında daha değerli olmaktadır. Giovanella ve ark. (37) biyokimyasal nüksü olan hastalarda Tg ikiye katlama süresinin, bağımsız olarak pozitif F-18 FDG PET/BT taramasını öngördüğünü öne sürmüşlerdir (37). Yazarlar yaptıkları çalışmada F-18 FDG PET/BT pozitif olanlarda Tg değerlerini negatif olanlara kıyasla daha yüksek olarak bulmuşlardır (medyan: 6,7 ng/mL, aralık: 0,7-73,6 ng/mL) vs (medyan: 1,8 ng/mL, aralık: 0,5-4,9 ng/mL; $p<0,001$). Gerçek pozitif 44/49 (%94) hastada Tg ikilenme zamanı <1 yıl iken, negatif olarak rapor edilen 40/42 hastada (%95) stabil veya artan Tg ikilenme zamanı rapor edilmiştir ($p<0,001$). Yazarlar F-18 FDG PET/BT başarısı için LT4 tedavisi altında serum Tg seviyelerinin >5,5 ng/mL ve Tg-DT <1 yıl olmasını optimal değer olarak bulmuştur.

Tanısal I-131 TVT'nin düşük duyarlılığı göz önüne alındığında, en önemli konulardan biri tedavi sonrası I-131 TVT'nin F-18 FDG-BT ile karşılaştırılmasıdır. Leboulleux ve ark. (38) yüksek serum Tg seviyeleri olan hastalarda tedavi sonrası I-131 TVT'nin F-18 FDG PET/BT'ye karşı duyarlılığını değerlendirdi. DTK nüksünü tespit etmedeki duyarlılık, F-18 FDG PET/BT için sırasıyla %88 ve tedavi sonrası I-131 TVT için %16 idi ($p<0,01$). F-18 FDG PET/BT, 22 hastada anormaldi, bunlardan sadece beşinde anormal tedavi sonrası I-131 TVT vardı. Yazarlar, ablasyon sonrası normal bir I-131 TVT'den sonra Tg seviyelerine dayalı nüks şüphesi olan hastalarda, F-18 FDG PET/BT'nin, yüksek doz tedavi sonrası I-131 TVT'ye göre hastalığı daha iyi lokalize edebildiği sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde Kim ve ark. (39) ilk tedaviden sonra yüksek uyarılmış Tg ve negatif F-18 FDG-PET/BT olan 39 hastada ikinci ampirik I-131 terapisinin ve tedavi sonrası I-131 TVT'nin ne tanısal ne de terapötik olarak yararlı olmadığını bildirmiştir.

Diğer bir konu, serum Tg ölçümünü etkileyen ve çoklukla yanlış negatif yapan anti-Tg otoantikörlerinin (TgAb) varlığı ile ilgilidir. DTK hastalarının takibi sırasında artan serum TgAb seviyeleri, saptanamayan serum Tg seviyeleri ile kalıcı veya tekrarlayan DTK için iyi bir biyobelirteç gibi görünmektedir (40). Progresif ve/veya kalıcı (>2 yıl) olarak yüksek TgAb düzeyleri ve negatif I-131 TVT olan DTK hastalarında tekrarlayan ve/veya metastatik hastalıkları saptamada F-18 FDG PET/BT faydalı olabilir. Yapılan bir meta-analizde bu hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllük değerleri

sırasıyla %84 ve %78 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada F-18 FDG PET/BT'nin pozitif olabilirlik (Likelihood ratio) oranı 3,8 (%95 GA; 2,5-5,7) ve negatif olabilirlik oranı 0,21 (%95 GA: 0,14-0,30) olarak saptanmıştır (40).

F-18 FDG PET/BT prognostik bilgi de sağlamaktadır. Bu alandaki en önemli klinik makale, 400 DTK hastasında FDG tutulumunu retrospektif olarak analiz eden Robbins ve ark. (41) çalışmasıdır. Yazarlar, cinsiyet, yaş, serum Tg düzeyleri, evre, histoloji, radyoiodot aviditesi, F-18 FDG-PET pozitifliği, FDG-avid lezyonların sayısı ve en aktif lezyonların glikolitik oranı gibi klinik parametrelerin prognostik değerini incelemişlerdir. Çok değişkenli analizde, sadece yaş ve F-18 FDG PET/BT sonuçlarının hayatta kalma ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Dahası, sağkalım ile hem en aktif lezyonların glikolitik oranı hem de FDG-avid lezyonların sayısı arasında önemli ters ilişkiler bulunmuştur (41). FDG PET aynı zamanda I-131 tedavisinin başarısını da öngörmektedir. Yapılan çalışmada FDG pozitif olan metastazların I-131 tutsa bile tedaviye iyi cevap vermediği ve negatif olanlara kıyasla bu metastazların daha kısa sürede progrese olduğu bulunmuştur (42).

Medüller Tiroid Karsinomda Nüks Hastalık

MTK erken dönemde yakalanmadığı sürece sıklıkla metastatik olarak seyreden bir hastalıktır. Sınırlı hastalığı olan hastalar cerrahiye iyi yanıt verse de, hastaların %50'den fazlasında lenf nodu veya uzak metastazlar mevcuttur (43). Mevcut klinik kılavuzlara göre, nüks hastalık olan bu tür olgularda genellikle servikal lenf nodu metastazları olduğundan, <150 pg/mL düzeylerinde serum kalsitonini olan hastalarda klinik muayene ve boyun USG gereklidir. Postoperatif kalsitonin >150 pg/mL ve/veya kısa sürede kalsitonin/CEA değeri iki katına çıkan hastalarda USG, BT ve MRG ve kemik sintigrafisi önerilir (28). MTK nükslerini veya metastazlarını ortaya çıkarmak için tek başına yeterli bir tanısal görüntüleme yöntemi yoktur. Bu nedenle, birçok görüntüleme yönteminin eşzamanlı kullanımı gereklidir. Günümüzde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri USG, kontrastlı BT, MRG ve moleküler görüntülemedir (Sintigrafi veya PET/BT) (1).

Gama kamera ve PET/BT cihazlarında, moleküler görüntüleme amacıyla, farklı radyofarmasötikler kullanılmıştır (Tablo 1) (44). Günümüzde daha yüksek hassasiyetleri nedeniyle PET radyofarmasötikleri tercih edilmektedir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (European Society for Medical Oncology - ESMO) ve ATA kılavuzları PET/BT kullanımını rutin önermese de (6,24). NCCN

kılavuzu nüks hastalıkta kalsitonin seviyeleri 150 pg/mL'den yüksek olan hastalarda Ga-68 DOTATATE PET/BT'yi önermektedir (19). Daha yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, F-18 DOPA, ise MTK'li hastalar için kullanılması gereken ilk radyofarmasötik olarak Avrupa Nükleer Tıp Birliği Kılavuzu tarafından önerilmiştir (27). Bununla birlikte, F-18 DOPA, bir siklotron ihtiyacı nedeniyle her PET merkezinde bulunmaz ve düşük bir sentez verimine (<25) sahiptir. Bu nedenle alternatif olarak yaygınlığı ve ulaşılabilirliği açısından Ga-68 DOTATATE sıklıkla kullanılmaktadır. Teranostik bir tedavi seçeneği sağlama yeteneği Ga-68 DOTATATE'nin en büyük avantajıdır. Hassasiyeti düşük olmakla birlikte özellikle agresif formlardaki başarısı nedeniyle F-18 FDG PET/BT de alternatif bir seçenektir.

F-18 FDG PET/BT

MTK'li hastalarda F-18 FDG PET/BT ile ilgili makalelerin çoğu genel olarak, tekrarlayan MTK'li hastalarda rapor edilmiştir. Retrospektif yapılan çalışmalarda hasta bazlı duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %17 ile 93 ve %68 ile 92 arasında değişmektedir (27). Bu tür heterojen bulgular, muhtemelen farklı teknik protokoller ve çalışmalarda benimsenen farklı hasta dahil etme kriterleri ile ilişkilidir. Yine yapılan meta-analiz çalışmalarına dayanarak, tekrarlayan MTK'de F-18 FDG PET/BT'nin hasta bazlı tespit oranı %59 (%95 GA: %54-63) ile %69 (%95 GA: %64-74) arasında değişmektedir (45,46). Sonuç olarak, tümör belirteçleri yüksek MTK'li hastalarda negatif F-18 FDG PET/BT oranı %30-40 hastada bildirilmiştir. Ancak, F-18 FDG PET/BT'nin genellikle önceki negatif kesitsel anatomik çalışmalardan sonra kullanıldığı dikkate alınmalıdır. Serum kalsitonin ve CEA seviyeleri ile F-18 FDG PET/BT duyarlılığı arasında pozitif bir ilişki vardır. F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı, daha kısa serum kalsitonin ve CEA ikiye katlanma süreleri olan hastalarda artar ve bu da F-18 FDG PET/BT'nin, yavaş ilerleyen hastalığı olanlara kıyasla daha agresif hastalığı olan hastalarda yararlılığını teyit eder (47,48).

Ga-68 DOTATATE

MTK'deki değişken somatostatin reseptör ekspresyonu nedeniyle diğer NET'lere kıyasla MTK'de Ga-68 DOTATATE tutulumu daha düşüktür (44,49). Tekrarlayan MTK'yi tespit etmede Ga-68 SSA, %25 ile 100 arasında değişen bir hasta bazlı hassasiyet aralığı göstermiştir (27). Ga-68 DOTATATE PET/BT, birçok merkezde bulunması nedeniyle, alternatif bir radyofarmasötik olarak kullanılmış ve MTK'nin

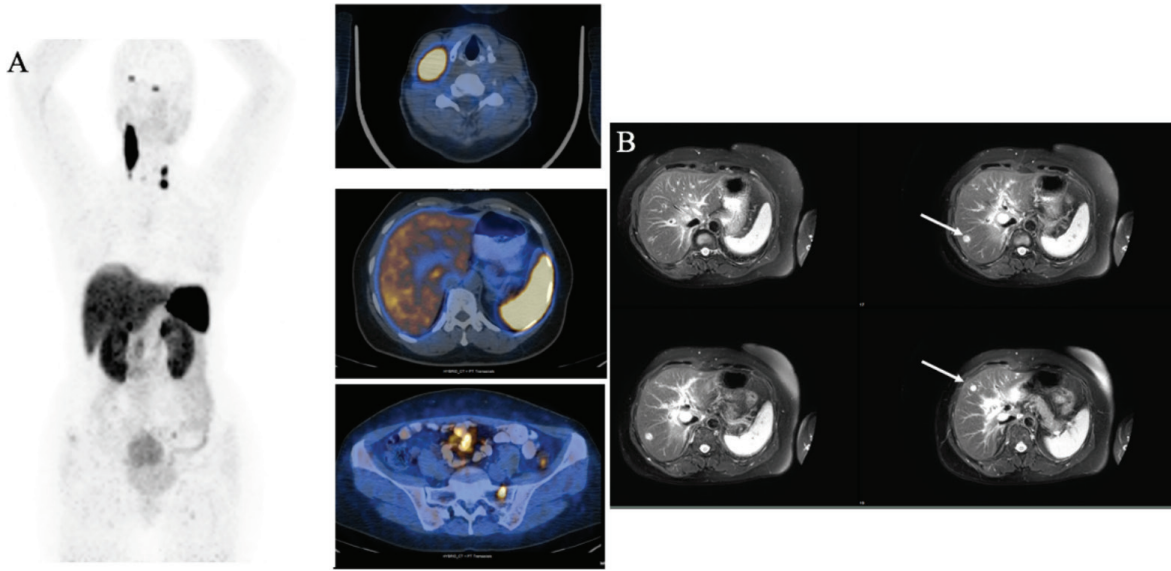
saptanmasında kabul edilebilir etkinlik göstermiştir. MTK'li sınırlı sayıda hastada Tran ve ark. (50) Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin diğer modalitelerde görülen aktif hastalığın varlığını doğruladığını veya daha önce şüphelenilmeyen lezyonları tespit ettiğini saptamıştır. Bu çalışmada en az 3 olguda Ga-68 DOTATATE PET/BT, diğer görüntüleme yöntemlerinin toplamından çok daha fazla lezyon göstermiştir (50). Bizim yaptığımız çalışmamızda da Ga-68 DOTATATE PET/BT, kemik ve lenf nodu metastazlarını tespit ederek 14/38 (%37) hastada konvansiyonel görüntülemenden daha iyi performans göstermişti. Ga-68-DOTATATE tutulum değeri MTK (medyan SUVmaks: $2 \pm 7,39$) hastalarında düşük olmasına rağmen, kemikler ve lenf düğümlerindeki düşük arka plan aktivitesi nedeniyle PET/BT'nin duyarlılığı azalmamaktadır (51). PET'nin kemik metastazlarının saptanmasındaki üstünlüğü de çeşitli çalışmalarla doğrulanmıştır. Castroneves ve ark. (52) Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin kemik taramasına (%44) kıyasla kemik metastazları için daha yüksek duyarlılığa (%100) sahip olduğunu ve diğer modalitelerin yerine geçmek için de kullanılabileceğini göstermiştir (52). Karaciğerdeki artmış fizyolojik aktivite Ga-68 DOTATATE PET/BT'nin duyarlılığını azaltır. Bizim çalışmamızda da konvansiyonel görüntülemenin Ga-68 DOTATATE PET/BT'den daha iyi performans gösterdiği hastaların çoğunda hepatik metastaz vardı. MRG, karaciğer metastazı şüphesi olan hastalarda tercih edilen yöntemdir ve tüm PET radyofarmasötiklerinden üstündür (51,53) (Şekil 7): LN metastazının saptanması için USG tercih edilir, ancak duyarlılığı USG uzmanının deneyimine ve kullanılan malignite kriterlerine bağlı olarak %29 ile 100 arasında değişir. Hasta grubumuzda 5/38 hastada Ga-68 DOTATATE PET/BT konvansiyonel yöntemlerle gözden kaçan lenf nodu metastazlarını tespit ederek tekrarlayan boyun cerrahisinin, PET/BT kılavuzluğunda ve peri-operatif izaretleme ile, gerçekleşmesini sağlamıştır (47,54).

Tirozin kinaz inhibitörleri, kemoterapi ve radyasyon tedavisi bu hastalar için mevcut tedavi seçenekleridir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalar için alternatif seçenekler arasında peptid reseptör radyonüklit tedavisi (PRRT) yer alır. ESMO kılavuzlarının (24) bahsettiği gibi, yüksek Ga-68 DOTATATE tutulumu gösteren hastalarda PRRT seçilmiş MTK olgularında bir tedavi seçeneğidir (55). Gerek ek metastatik odak saptayarak gerekse de PRRT'ye imkan vermesi nedeniyle MTK'li hastalarda Ga-68 DOTATATE PET/BT tedavi kararını değiştirmektedir. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen tüm bu özellikler değerlendirildiğinde Ga-68 DOTATATE PET/BT 13/38 (%34) hastada tedavi yönetimini değiştirdi (51).

F-18 DOPA

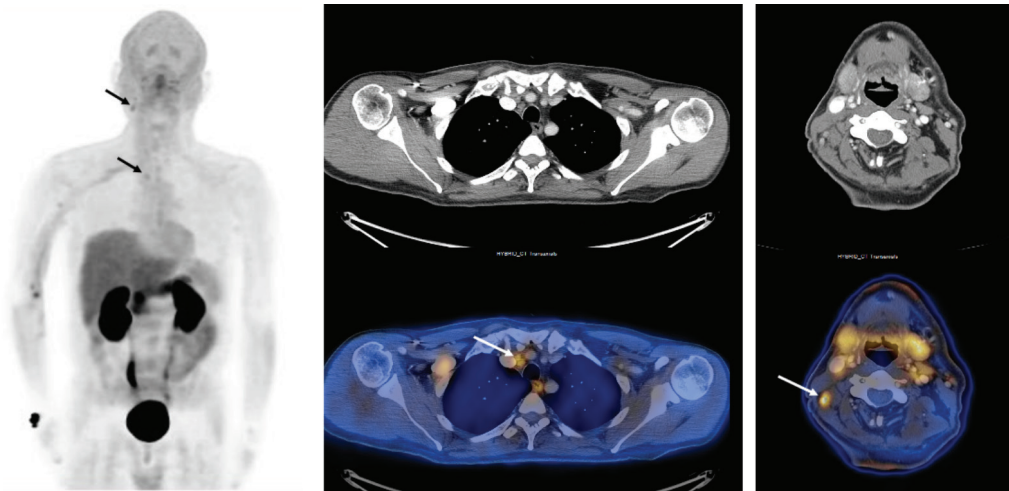
Yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, F-18 -DOPA MTK'li hastalar için ilk tercih edilecek radyofarmasötik olarak yakın zamanda Avrupa Nükleer Tıp Birliği kılavuzları tarafından nüks hastalıkta önerilmiştir (27) (Şekil 8). Yapılan çalışmalarda nüks hastalıkta rapor edilen

hassasiyet %45-93 arasında değişmektedir. Bir meta analizde F-18 DOPA PET/BT'nin hassasiyeti %72 (%95 GA: %58-74) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada nüks/ metastatik hastalık saptama oranları yüksek serum kalsitonin seviyeleri [≥ 1000 ng/L (%86)] ve kısa kalsitonin ikilenme zamanı [< 24 ay (86%)] ile ilişkili olarak rapor



Şekil 7. Kalsitonin düzeyleri yüksek 50 yaşında MTK'li hasta. Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntülerinde cerrahi sonrası bilateral servikal lenf nodu ve kemik metastazlarında yüksek Ga-68 DOTATATE tutulumu gözleniyor. Karaciğerde sağ lobda zemin aktiviteden net ayrılamayan metastaz şüphesi mevcut (A). T2 ağırlıklı SPIR MRG görüntüleri karaciğerdeki metastazları PET/BT'deki şüpheli lezyona ek lezyonlar da saptayarak daha başarılı gösteriyor (B) (oklar)

PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MTK: Medüller tiroid kanseri



Şekil 8. Nüks MTK'li 46 yaşında hasta kalsitonin seviyeleri 400 pg/mL. F-18 DOPA görüntüleri seviye sağ 2 ve sağ seviye 7-paratrakeal bölgede metastatik lenf nodlarını gösteriyor (SUVmaks: 3) (oklar)

MTK: Medüller tiroid kanseri

edilmiştir (56). Golubić ve ark. (57) nüks MTK'li 28 hastada yaptıkları çalışmada F-18 DOPA PET/BT, 16/28 (%57) hastada çoğunlukla boyun ve mediastinal lenf nodu bölgesinde olmak üzere nüks lezyon bulmuştur. Bu yöntem altı hastada diğer yöntemlerle o zamana kadar saptanmamış kemik metastazı göstermiştir. Kalsitonin seviyeleri ile pozitiflik artmakla birlikte 4 hastada <49,9 pmol/L değerlerde bile F-18 DOPA PET/BT odak saptayabilmiştir. Bu çalışmada pozitif olan hastalarda F-18 DOPA PET/BT klinik yönetimi değiştirmiştir (57).

F-18 DOPA PET/BT'yi diğer radyofarmasötiklerle kıyaslayan sınırlı sayıda yapılmış çalışma bulunmaktadır. On sekiz nüks MTK'li hastada yapılan çalışmada, fokal patolojik tutulum F-18 DOPA ile 15 hastada, F-18 FDG ile ise 11 hastada saptanmıştır. Sekiz hastada her iki yöntemde aynı sayıda lezyon, 5 hastada sadece F-18 DOPA PET/BT'de lezyon, 2 hastada ise F-18 DOPA PET/BT ile FDG PET/BT'den daha az lezyon saptanmıştır. Bir hastada ise F-18 DOPA PET/BT negatif iken sadece FDG-PET/BT'de anormal tutulum saptanmıştır. F-18 FDG PET ile SUVmaks değerleri F-18 DOPA değerlerine göre daha yüksek olarak bulunmuştur (ortalama 12,7+/-4,1 vs. 5,5+/-2,1, p<0,05). Bu çalışmada kalsitonin seviyeleri PET-pozitif hastalarda negatiflere göre daha yüksek olarak bulunmuş ama radyofarmasötikler arasında fark saptanmamıştır (58). Diğer bir çalışmada F-18 DOPA ve F-18 FDG hassasiyeti %66,7 vs. 50; (p<0,01) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tek başına FDG'nin saptadığı hasta olmamıştır. Hasta başına hassasiyet hem F-18 DOPA hem de F-18 FDG için kalsitonin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Kalsitonin seviyeleri ≥ 150 pg/mL vs. <150 pg/mL olan hastalarda hassasiyet F-18 DOPA için %90,9 vs. %28,6 (p=0,013), F-18 FDG PET/BT için %72,7 vs. %14,3 (p=0,025) olarak rapor edilmiştir. CEA ≥ 5 ng/mL olan hastalarda saptama oranı F-18 DOPA için %81 ve F-18 FDG PET/BT için %72,7 olarak bulunmuştur (59). Sadece bir çalışmada 3 radyofarmasötik karşılaştırılmıştır. Treglia ve ark. (60) 18 hastada F-18 DOPA, Ga-68 SSA ve F-18 FDG PET hassasiyetini sırasıyla %72,2, 33,3 ve 16,7 (p<0,01) olarak bulmuştur. Bu çalışmada toplamda PET-BT ile 72 lezyon saptanmıştır. Bu lezyonların %85'i F-18 DOPA ile, %20'si Ga-68 SSA PET/BT ile ve %28'i F-18 FDG PET/BT ile bulunmuştur (60). Bu radyofarmasötiklerin (F-18 DOPA, F-18 FDG and Ga-68 SSA) hastaya verdiği radyasyon dozu da benzer olarak bulunmuştur (27). Özetleyecek olursak F-18 DOPA PET/BT özellikle kontrastlı BT eşliğinde yapılırsa MTK'de USG'ye ek olarak ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Yapılan çalışmalarda özellikle agresif ve daha kötü diferansiye tümörlerde F-18 PET/BT'nin de ek katkı sunabileceği gösterilmiştir.

Sonuç

Özellikle ileri evre ve agresif tipteki tiroid kanserlerinde USG ve I-131 TVT görüntüleme yöntemleri tek başına yetersiz kalmaktadır. Kontrastlı BT, USG'nin göremeyeceği pek çok yerde kontrast tutan metastazları gösterebilmesi nedeniyle tercih edilmesi gereken bir yöntemdir. MRG, lokal invazyon değerlendirmesinde, karaciğer, ve beyin metastazı şüphesinde tercih edilmelidir. PET radyofarmasötikleri standart görüntülemelerin yetersiz kaldığı pek çok tiroid kanserinde tüm vücut hastalık yaygınlığını görüntüleme imkanı verir ve prognostik bilgi sağlar.

Kaynaklar

1. Kushchayev SV, Kushchayeva YS, Tella SH, Glushko T, Pacak K, Teytelboym OM. Medullary Thyroid Carcinoma: An Update on Imaging. J Thyroid Res 2019;2019:1893047.
2. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. Ann Surg 2020;271:21-93.
3. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. Am J Surg 1995;170:467-470.
4. Cho SJ, Lee JH, Suh CH, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI for detection of cartilage invasion for primary tumor staging in patients with laryngo-hypopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2020;30:3803-3812.
5. Zhang Y, Liang BL, Gao L, Zhong JL, Ye RX, Shen J. Clinical significance of diffusion-weighted MRI with STIR-EPI in differential diagnosis of cervical lymph nodes. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2007;29:70-73.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26:1-133.
7. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Diagnostic performance of CT in detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2019;29:4635-4647.
8. Park JE, Lee JH, Ryu KH, et al. Improved Diagnostic Accuracy Using Arterial Phase CT for Lateral Cervical Lymph Node Metastasis from Papillary Thyroid Cancer. AJNR Am J Neuroradiol 2017;38:782-788.
9. Ahn JE, Lee JH, Yi JS, et al. Diagnostic accuracy of CT and ultrasonography for evaluating metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer. World J Surg 2008;32:1552-1558.

10. Choi JS, Kim J, Kwak JY, Kim MJ, Chang HS, Kim EK. Preoperative staging of papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound imaging and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:871-878.
11. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients. *Head Neck* 2014;36:191-202.
12. Yoon JH, Kim JY, Moon HJ, et al. Contribution of computed tomography to ultrasound in predicting lateral lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1734-1741.
13. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res* 2015;193:731-737.
14. Barbosa MP, Momesso D, Bulzico DA, et al. Metastatic lymph node characteristics as predictors of recurrence/persistence in the neck and distant metastases in differentiated thyroid cancer. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:584-589.
15. Kim BS, Kim SJ, Kim IJ, Pak K, Kim K. Factors associated with positive F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography before thyroidectomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012;22:725-729.
16. Jeong HS, Baek CH, Son YI, et al. Integrated 18F-FDG PET/CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:402-407.
17. Morita S, Mizoguchi K, Suzuki M, Iizuka K. The accuracy of (18) [F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography, ultrasonography, and enhanced computed tomography alone in the preoperative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2010;34:2564-2569.
18. Chong A, Ha JM, Han YH, et al. Preoperative Lymph Node Staging by FDG PET/CT With Contrast Enhancement for Thyroid Cancer: A Multicenter Study and Comparison With Neck CT. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017;10:121-128.
19. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1429-1440.
20. Khan U, Al Afif A, Aldaihani A, et al. Patient and tumor factors contributing to distant metastasis in well-differentiated thyroid cancer: a retrospective cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;49:78.
21. Santhanam P, Khthir R, Solnes LB, Ladenson PW. The Relationship of Brafv600e Mutation Status To Fdg Pet/Ct Avidity In Thyroid Cancer: A Review And Meta-Analysis. *Endocr Pract* 2018;24:21-26.
22. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-217.
23. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2013;18:1093-1100.
24. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30:1856-1883.
25. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2655-2663.
26. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567-610.
27. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:61-77.
28. Rasul S, Hartenbach S, Rebhan K, et al. [18F]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:2159-2169.
29. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K, et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30:639-650.
30. Miller ME, Chen Q, Elashoff D, Abemayor E, St John M. Positron emission tomography and positron emission tomography-CT evaluation for recurrent papillary thyroid carcinoma: meta-analysis and literature review. *Head Neck* 2011;33:562-565.
31. Deichen JT, Schmidt C, Prante O, Maschauer S, Papadopoulos T, Kuwert T. Influence of TSH on uptake of [18F] fluorodeoxyglucose in human thyroid cells in vitro. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:507-512.
32. Tuncel M, Aydin D, Yaman E, et al. The comparative effects of gene modulators on thyroid-specific genes and radioiodine uptake. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:281-288.
33. Tuncel M. Thyroid Stimulating Hormone Receptor. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26:87-91.
34. Chao Ma, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163:177-183.
35. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2011;41:121-138.
36. Giovanella L, Ceriani L, De Palma D, Suriano S, Castellani M, Verburg FA. Relationship between serum thyroglobulin

- and 18FDG-PET/CT in 131I-negative differentiated thyroid carcinomas. *Head Neck* 2012;34:626-631.
37. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, et al. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive 18F-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:874-880.
 38. Leboulleux S, El Bez I, Borget I, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22:832-838.
 39. Kim WG, Ryu JS, Kim EY, et al. Empiric high-dose 131-iodine therapy lacks efficacy for treated papillary thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin, but negative cervical sonography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1169-1173.
 40. Kim SJ, Lee SW, Pak K, Shim SR. Diagnostic performance of PET in thyroid cancer with elevated anti-Tg Ab. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:643-652.
 41. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498-505.
 42. Wang D, Bai Y, Huo Y, Ma C. FDG PET Predicts the Effects of 131I and Prognosis for Patients with Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res* 2020;12:13223-13232.
 43. Leboulleux S, Baudin E, Travaglini JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:299-310.
 44. Treglia G, Giovanella L, Rufini V. PET and PET/CT imaging in thyroid and adrenal diseases: an update. *Hormones (Athens)* 2013;12:327-333.
 45. Rubello D, Rampin L, Nanni C, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:581-586.
 46. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, et al. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4590-4597.
 47. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of different positron emission tomography tracers in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: our experience and a review of the literature. *Recent Results Cancer Res* 2013;194:385-393.
 48. Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovanella L. PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Imaging* 2012;2012:324686.
 49. Treglia G, Muoio B, Giovanella L, Salvatori M. The role of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in thyroid tumours: an overview. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1783-1787.
 50. Tran K, Khan S, Taghizadehasl M, et al. Gallium-68 Dotatate PET/CT is superior to other imaging modalities in the detection of medullary carcinoma of the thyroid in the presence of high serum calcitonin. *Hell J Nucl Med* 2015;18:19-24.
 51. Tuncel M, Kılıçkap S, Süslü N. Clinical impact of 68Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 2020;34:663-674.
 52. Castroneves LA, Coura Filho G, de Freitas RMC, et al. Comparison of 68Ga PET/CT to Other Imaging Studies in Medullary Thyroid Cancer: Superiority in Detecting Bone Metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3250-3259.
 53. Pühr-Westerheide D, Cyran CC, Sargsyan-Bergmann J, et al. The added diagnostic value of complementary gadoteric acid-enhanced MRI to 18F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma. *Cancer Imaging* 2019;19:73.
 54. Tuncel M, Süslü N. Radioguided occult lesion localization in patients with recurrent thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276:1757-1766.
 55. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
 56. Treglia G, Cocciolillo F, Di Nardo F, et al. Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 dihydroxyphenylalanine positron emission tomography: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2012;19:1290-1299.
 57. Golubić AT, Pasini Nemir E, Žuvić M, et al. The value of 18F-DOPA PET/CT in patients with medullary thyroid carcinoma and increased calcitonin values. *Nucl Med Commun* 2017;38:636-641.
 58. Marzola MC, Pelizzo MR, Ferdeghini M, et al. Dual PET/CT with (18F)-DOPA and (18F)-FDG in metastatic medullary thyroid carcinoma and rapidly increasing calcitonin levels: Comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:414-421.
 59. Romero-Lluch AR, Cuenca-Cuenca JJ, Guerrero-Vázquez R, et al. Diagnostic utility of PET/CT with 18F-DOPA and 18F-FDG in persistent or recurrent medullary thyroid carcinoma: the importance of calcitonin and carcinoembryonic antigen cutoff. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2004-2013.
 60. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, et al. Comparison of 18F-DOPA, 18F-FDG and 68Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:569-580.



Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Rezidüel veya Rekürren Nodal Hastalıkta Seçeneklerimiz ve Yardımcı Cerrahi Teknikler

Options and Auxiliary Surgical Techniques in Residual or Recurrent Nodal Disease in Differentiated Thyroid Cancers

● Mustafa Özdeş Emer¹, ● Semra İnce²

¹Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Çok iyi prognozlarına karşın diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) hastaların yaklaşık %30'unda rezidüel veya rekürren nodal hastalık görülebilmektedir. Nodal hastalık en sık boyunda görülür ve cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi ve lokal tedavi yöntemleri ile genellikle düşük morbiditeyle tedavi edilebilir. Günümüzde düşük volümlü nodal hastalığın daha az agresif tedavisine yönelik artan bir eğilim olduğunu görmekteyiz. Bu derlemenin amacı DTK'de rezidüel veya nüks servikal lenf nodu metastazlarına güncel yaklaşımı özetlemek ve yardımcı cerrahi teknikler ve lokal tedaviler hakkında bilgi sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Diferansiye tiroid kanseri, rekürrens, lenf nodu metastazı

Abstract

Despite their very good prognosis, residual or recurrent nodal disease can be seen in approximately 30% of patients in differentiated thyroid cancers (DTC). Nodal disease is most common in the neck and it can be treated with surgery, radioactive iodine therapy and local treatment methods, usually with low morbidity. Nowadays, we see an increasing trend towards less aggressive treatment of low-volume nodal disease. The purpose of this review is to summarize the current approach to residual or recurrent cervical lymph node metastases in DTC and to provide information about auxiliary surgical techniques and local treatment methods.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, recurrence, lymph nodes metastasis

Giriş

Diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) servikal lenf nodu metastazı sık görülmesine karşın, net bir prognostik belirteç olmaması nedeniyle nodal metastazların yönetiminde literatürde görüş ayrılıkları mevcuttur (1). Yeni tanı alan DTK'lerin çoğu düşük risk grubunda intratiroidal tümörlerden oluşmasına karşın bir kısmında tanı anında zaten bölgesel lenf nodlarında tutulum vardır. Nodal metastaz prevalansı, DTK'nin çeşitli histolojik alt tipleri arasında değişkenlik gösterebilir. DTK'li hastalarda

postoperatif dönemde rezidüel veya rekürren (nüks) nodal hastalık oranı %30 civarında bildirilmiş olup olup, nükslerin %66'sı ilk tedaviden sonraki 10 yıl içinde tespit edilmektedir (2).

Tanımlar

DTK'de başlangıç tedavisi sonrası tespit edilen nodal metastazın persistan veya rekürren hastalık ayırımını yapmak zordur. Klinik pratikte tespit edilen nodal hastalığın önemli ölçüde rezidüel hastalık olduğu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Semra İnce, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: drsemra@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-9633-052X

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kabul edilir. Tanım olarak başlangıç tedavisi sonrası 1 yıl hastalıksız dönemin ardından yapısal veya biyokimyasal hastalık tespit edilmesi gerçek “rekürrens” olarak tanımlanır. Biyokimyasal hastalık serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinde artış veya Tg antikorlarının sonradan pozitifleşmesi şeklinde olabilir. Tiroid yatağında veya rezidü tiroid dokusunda hastalık saptanırsa “lokal rekürrens”, santral veya lateral servikal lenf nodlarında saptanırsa “rejyonel rekürrens” olarak sınıflanır. İlk cerrahi sonrası 1 yıl içinde yapısal veya biyokimyasal hastalığın tespit edilmesi ise “persistan” hastalık olarak tanımlanır (1).

Rezidü/Nüks Nodal Hastalık İçin Risk Faktörleri

DTK’de öneri hastaların ömür boyu takip edilmesidir. Nüks gelişme riski düşük olan hastaları daha yüksek riskli hastalardan ayırmak zaman ve maliyet açısından oldukça önemlidir. Amerikan Tiroid Derneği’nin (*American Thyroid Association* - ATA) 2015 yılında revize edilen rehberinde hastalar nüks riskini tahmin etmek için düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılmıştır (3). Nodal hastalık durumu da risk sınıflandırmasında önemli özelliklerden birisidir. Buna göre; klinik N0 veya 5 ve daha az lenf nodunda mikrometastaz (<0,2 cm) düşük risk grubunda, klinik N1 veya 5 ve daha fazla lenf nodu metastazı (<3 cm) orta risk grubunda, ≥3 cm metastatik lenf nodu varlığı ise yüksek risk grubunda sınıflandırılmıştır. ATA risk sınıflamasına göre düşük risklilerin %3’ünde, orta risklilerin %21’inde ve yüksek risklilerin %69’unda nüks hastalık görülmektedir (3). Ekstratiroidal uzanım (ETE) varlığı bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemekle birlikte, nüks hastalık riskini artırdığı belirtilmiştir. Ayrıca ilk cerrahi sonrası makroskopik tümör invazyonu, gross rezidüel hastalık varlığı ve 4 odaktan fazla vasküler invazyon görülmesi de nüks hastalık gelişimi için yüksek riskli grupta değerlendirilmiştir.

Cerrahi sonrası ilk değerlendirmeye göre rezidüel/nüks hastalık risk analizi yapan ATA kılavuzundan farklı olarak, 2010 yılında Memorial Sloan- Kettering Kanseri Merkezi tedaviye yanıt değerlendirmesine göre nüks hastalık risk tahmini yapan bir sınıflandırma önermiştir (4). Buna göre, başlangıçtaki risk tahmininden bağımsız olarak ilk 2 yıl içinde tedaviye mükemmel yanıt (klinik, biyokimyasal ya da yapısal hastalık olmaması) veren hastalar, tedaviye inkomplet yanıt (biyokimyasal veya yapısal hastalık varlığı) verenlere göre daha düşük nüks hastalık gelişme riskine sahiptir (4,5). Cerrahi rezeksiyonun tam yapılması rezidüel/nüks hastalık riskini

ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. İlk cerrahi sırasında tespit edilemeyen veya tam olarak çıkarılamayan nodal hastalık, I-131 tedavisinden ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) supresyonundan bağımsız olarak rezidüel veya rekürren hastalığın en sık nedenidir (5).

Tanı Yöntemleri

Son birkaç dekatta rezidüel/rekürren hastalığı tespit etmek için kullanılan yöntemlerde önemli değişiklikler olmuştur. İzlemde I-131 tüm vücut taramalarının (TVT) kullanımında net bir düşüş izlenirken, serum Tg ölçümü ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. USG taramalarında Tg seviyesi normal olgularda dahi şüpheli nodal hastalık tanınabilmekte ve USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve Tg yıkama ile tanı konulabilmektedir. Serum Tg düzeyi, total tiroidektomi ve I-131 tedavisinden sonra rezidüel veya rekürren hastalık araştırılmasında kullanılan en hassas belirteç olarak kabul edilmektedir (6). ATA kılavuzu da cerrahi sonrası 3-4. haftalarda en düşük değere ulaşan Tg ölçümünün primer tedaviye yanıtı değerlendirmede ve prognoz tahmininde kullanılmasını önermektedir (3). Takiplerde artan Tg değeri progresif hastalık olarak yorumlanırken Tg değerleri stabil seyreden nodal hastalıkta acil cerrahi müdahale gerekmebilir (1). Düşük riskli DTK hastalarında rezidüel veya rekürren hastalığı tespit etmek için USG’nin (%94) TVT’den (%50) daha doğru ve duyarlı olduğu yapılan çalışmalarla teyit edilmiştir (6). ATA 2015 rehberi risk ve Tg durumuna göre, 6-12 aylık sürelerle santral ve servikal lenf nodlarına yönelik boyun USG yapılmasını önermektedir (3). Sonografik olarak servikal lenf nodlarında yağlı hilus kaybı, yuvarlaklaşma, tiroid bezine benzer eko artışı, kistik dejenerasyon, patolojik kanlanma ve mikrokalsifikasyon varlığı malignite için şüpheli kabul edilir (7). Takipte Tg yüksekliği olan fakat USG ile rezidü/rekürren hastalık tespit edilemeyen hastalarda I-131 tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT) planar görüntülemeye göre lezyon lokalizasyonunu artırmaktadır. Bunun dışında nüks nodal hastalığı saptamada seçili hastalarda BT, manyetik rezonans görüntüleme ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT’den ve diğer SPECT ve PET ajanlarından yararlanılabilir.

Rezidüel/Rekürren Nodal Hastalıkta Tedavi Seçenekleri

Rezidüel veya rekürren nodal hastalık en sık servikal lenf nodlarında izlenir (%74). Nodal metastaz

ile sağkalım arasında net bir ilişki olmamakla birlikte bu durum tedavi edilmeleri ile ilişkili olabilir. Küçük ve stabil nodal hastalığın tedavi edilmese de prognozu olumsuz yönde etkilemediği gösterilmiştir (8). Rezidüel veya rekürren nodal hastalık tespit edildiğinde en uygun yaklaşım hastaya bağlı değişkenlik göstermekle birlikte tedavi seçenekleri arasında; santral/lateral lenf nodu diseksiyonu, aktif izlem, I-131 tedavisi, eksternal radyoterapi ve cerrahi dışı ablasyon teknikleri [perkütan etanol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon (RFA), perkütan lazer ablasyon (LA)] yer almaktadır.

1. Cerrahi

Boyunda rezidüel/rekürren nodal hastalık tespit edildiğinde cerrahi temel tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Ancak reoperasyonlar rekürren sinir yaralanması ve paratiroid hasarı başta olmak üzere daha fazla riskler taşıdığından tedavi seçiminde merkezin deneyimi çok öne çıkar. Ancak cerrahi tercih edilecekse kütatif bir cerrahi olup olamayacağı en önemli konudur. Nadiren uzak metastazlı olgularda da kritik organlara invazyonu önlemek amacıyla palyatif cerrahiler yapılabilir.

ATA rehberi en kısa çapları santral kompartmanda ≥ 8 mm ve lateral kompartmanda ≥ 10 mm olan şüpheli lenf nodlarının araştırılmasını ve doğrulanan nodal hastalık için cerrahi uygulanmasını önermektedir. Nodal metastazın tedavi kriterleri olarak belirlenmiş olan bu eşik değerlerin özel bir nedeni bulunmamaktadır.

Servikal nodal metastaz şüphesi olduğunda cerrahi planlanıyorsa mümkün olan her durumda öncesinde hastalık teyit edilmelidir (9). Ancak görüntüleme yöntemleri yüksek olasılıkla nodal metastaza işaret eden ancak biyopsi için uygun yerleşimde olmayan olgularda doğrudan cerrahi uygulanabilir.

Nodal nükslerin %20'den fazlası santral kompartman (seviye VI) lenf nodlarında görülmektedir. Santral alan prelaringeal (Delphian), pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarını içermekte olup, santral kompartmanda nodal hastalık en sık paratrakeal alanda izlenir. Santral nodal metastazda hastalık yüküne göre tek taraflı veya bilateral reoperatif santral lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Santral kompartman reoperasyonlarında en sık komplikasyonlar rekürren larengeal sinir hasarı ve kalıcı hipoparatiroididir (9). Lateral boyunda tespit edilen nodal hastalık için ise kompartman bazlı diseksiyonlar tercih edilir. Bu yöntemle Tg seviyelerine göre %19-73 remisyon oranları bildirilmiştir (10). Genel olarak servikal/lateral kompartman boyun diseksiyonu

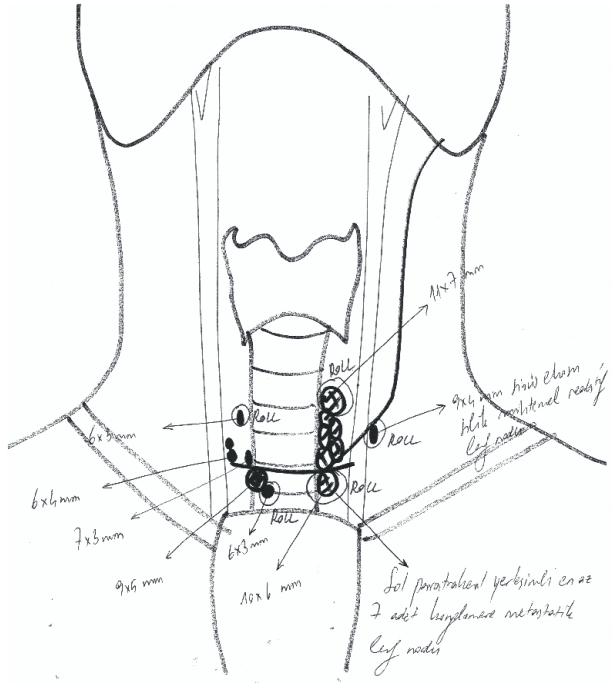
Tg'yi %90'a yakın oranda düşürmekte ve nodal yapısal hastalık yükünü %80 azaltmaktadır. Yalnız hastalıklı lenf nodlarının seçilerek çıkarıldığı "berry picking" yöntemi ise mikrometastazları gözden kaçırdığı düşünüldüğünden büyük ölçüde tercih edilmemektedir. Ancak daha önce opere edilen kompartmanlarda tüm görüntüleme yöntemleri sınırlı nodal hastalığa işaret ediyorsa sınırlı cerrahiler yapılmasında sakınca yoktur. Ancak bu yöntem indolent tümörlerde işe yarayabileceğinden, agresif veya hızlı progrese olan olgularda bölgesel diseksiyonların yerini alamaz. Ayrıca cerrahi sırasında USG ile tespit edildenden daha fazla lenf nodunda metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Reoperasyon başarısını artırmak ve nüks cerrahinin komplikasyon oranlarını azaltmak için tekrar cerrahilerde yardımcı cerrahi tekniklere sık başvurulur. Bunlar arasında preoperatif boyun haritalaması, gama prob uygulamaları (ROLL ve sistemik radyofarmasötiklerin kullanımı), ROLL ve boyun haritalama kombinasyonu ve diğer işaretleme teknikleri sayılabilir.

a. Boyun Haritalama ve ROLL Tekniği

Yardımcı cerrahi teknikler içinde en sık kullanılanları preoperatif USG ile boyun haritalaması ve ROLL tekniği ile minimal invaziv cerrahidir (11). ROLL tekniği radyofarmasötik (Tc-99m MAA) doğrudan lezyon içine verildiğinden sistemik dolaşımda aktivite bulunmaz. Cerrahi gama prob uygulaması geri plan aktivite olmadığından sistemik uygulamalara kıyasla çok daha kolaydır. Merkezimizde 2007 yılından bu yana uygulanan ROLL tekniği deneyimi olan merkezlerde rezidüel/rekürren nodal hastalıkta rutin olarak kullanılmaktadır. USG ile preoperatif dönemde yapılan boyun haritası üzerinde lenf nodlarının bilinen topografik işaretler ve anatomik yapılar ile (cerrahi insizyon skarı, karotid arter, juguler ven vb.) ilişkileri gösterilir (11). Ameliyat sabahı boyun haritası üzerinde gösterilmiş olan (Şekil 1) lenf nodlarına boyut ve yerleşim özelliklerine göre 3,7-14,8 MBq (0,1-0,4 mCi) Teknesyum-99m işaretli (ortalama 80-100 bin partikül içeren) makroagregat albümin 0,1-0,2 mL hacim içinde 22 gauge iğne ve tüberkülin enjektörü yardımı ile USG eşliğinde lezyon içi enjekte edilir. Enjeksiyon yapılan lezyonlar çizilen boyun haritası üzerine işaretlenir. ROLL yapılan lezyonlar intraoperatif gama prob ile insizyon öncesi deri üzerinden lokalize edilebilir ve insizyon seviyesi lezyonların yerleşimine göre belirlenebilir. Boyun haritası eşliğinde ROLL yapılan lezyonlar ve topografisi harita üzerinde belirtilen diğer lezyonlar daha kolay bulunabilir. Sayım oranları enjekte edilen aktiviteye ve lezyonun lokalizasyonuna bağlı

olarak değişmekle birlikte genelde 1000-10000 sayım/sn arasında değişebilir. Tekniğin en önemli katkısı ROLL ile işaretlenmiş lenf nodlarının eksizyon sonrası gama prob ile sayılarak preoperatif olarak tespit edilen lenf nodunun çıkartıldığından emin olunabilmesidir (Şekil 2). ROLL tekniği ile çok düşük dozda ($<0,1$ mCi) enjeksiyonlarda bile geri plan aktivitenin olmaması



Şekil 1. Nüks nodal hastalık nedeniyle cerrahi yapılacak hastaya preoperatif USG ile yapılan boyun haritalama izlenmektedir. Referans noktalarının gösterildiği bir şema üzerine malign lezyonlar ve ROLL tekniği ile enjeksiyon yapılan lenf nodları işaretlenmiştir
USG: Ultrasonografi



Şekil 2. Nüks nodal hastalık nedeniyle operasyona alınan hastada ROLL yapılan lezyonlardan gama prob ile insizyon öncesi deri üzerinden alınan sayım izlenmektedir. Ayrıca ROLL ile işaretlenmiş lenf nodundan eksizyon sonrası gama prob ile sayım alınarak preoperatif işaretlenen lenf nodunun çıkartıldığından emin olunması sağlanmıştır

sebebiyle enjeksiyon alanı kolayca saptanabilmektedir. Bu teknikte ile hem hastanın hem de operasyonu yapan cerrahın termoluminesans dozimetre ile ölçülen kümülatif radyasyon dozunun oldukça düşük olduğu ($<0,1$ mSv) ve yüzey veya cerrahi aletlerde anlamlı bir kontaminasyon olmadığı bildirilmiştir (11).

ROLL tekniğinin kullanılabilmesi için metastatik odağın anatomik olarak görüntülenebilmesi ve girişim için uygun yerleşimde olması gereklidir. Bazı metastatik lenf nodlarında güvenli bir girişim açısı bulunamayabilir. Ayrıca özellikle 1 cm'den küçük lezyonların işaretlenmesinde intralezyoner olarak yapılan enjeksiyon kısmen çevre dokulara sızabilir. Ancak sıklıkla lezyon içerisindeki aktivite çevre dokulardaki geri plan aktiviteye kıyasla belirgin yüksek olacaktır.

b. Sistemik Radyofarmasötikler ile Gama Probe Kullanımı

Cerrahi gama prob uygulamaları için radyofarmasötikler sistemik olarak da uygulanabilir. Kullanılan radyofarmasötikler arasında radyoaktif iyot ($I-131$ veya $I-123$), Tc-99m sestamibi ve 18-F FDG sayılabilir (11). Preoperatif görüntülemelerde hangi radyofarmasötik metastatik odakta daha yüksek lezyon/geri plan aktivite oranına ulaşıyor ise cerrahi için o ajan tercih edilebilir. Sistemik uygulamalarda geri plan aktivitesi metastatik odağın bulunmasını zorlaştırabilir.

c. Diğer İşaretleme Teknikleri

Metastatik lenf nodlarının işaretlenmesinde lenf nodlarında renk değişimi yapan başka ajanlar da (Metilen mevisi, charcoal) kullanılabilir (12). Bu tekniklerde işaretlenmiş lenf nodları insizyondan önce ve deri üzerinden yapılamaz. Preoperatif olarak işaretlenmiş lenf nodları ancak diseksiyon sırasında lezyona ulaşıldığında tanınabilecektir. Gama prob gibi bir rehber olmadığından cerrahi sırasında işaretlenmiş ancak atipik yerleşimli lezyonların bulunamaması olasıdır.

Non-palpabl meme lezyonlarının kullanılan tel işaretleme de (hook needle) kullanılabilecek teknikler arasındadır. Ancak özellikle vasküler yapılara yakın yerleşimli lezyonlarda damar yaralanmaları olabilir. Tel işaretlemede cerrahın teli lezyona dek takip etmesi gereklidir. İşlem sırasında telin yerinden oynaması veya çıkması olasıdır.

2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Bilinen rezidüel/rekürren nodal hastalık $I-131$ tutulumu gösterse bile ilk tedavi her zaman cerrahi olmalıdır. $I-131$ tedavisi cerrahi sonrası iyot tutan

metastazların tedavisinde cerrahiye ek olarak kullanılmalıdır. Bununla birlikte radyoaktif iyot tutulumu gösteren metastatik nodal hastalıkta yüksek doz I-131 tedavisinin (>8000 cGy) de tedavide tek başına etkin olarak kullanılabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13). Özellikle cerrahi açısından yüksek riskli hastalarda, önceden boyun bölgesine eksternal radyoterapi alanlarda, önceden opere olan ve yaygın skar gelişmesi nedeniyle reoperasyon yapılamayan durumlarda ve düşük hacimli nodal hastalıkta tek başına I-131 rezidüel/rekürren nodal hastalıkta alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Buradaki temel tartışma verilecek I-131 dozunun belirlenmesidir. Düşük radyasyon dozlarında (<3500 cGy) tedavi yanıt oranlarının düşük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte malign lenf nodunda absorbe edilen terapötik radyasyon dozunu artırmak için daha yüksek I-131 dozu kullanmak hastada yan etkilerin de artmasına neden olacaktır (5). ATA 2015 rehberi ampirik veya dozimetrik yaklaşımların birbirine üstünlüğü olmadığını belirtirken (3), nüks nodal hastalıkta Avrupa Tiroid Konseyi (EC) rehberi 100 mCi (14), Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (*National Comprehensive Cancer Network*) 100-200 mCi (15), Amerika Nükleer Tıp Birliği (*The Society of Nuclear Medicine*) 150-200 mCi (16) ampirik I-131 dozu uygulanabileceğini önermişlerdir.

3. Aktif izlem

Son 20 yılda DTK'lerde takip standartları da önemli ölçüde değişti. Yapılan çalışmalar daha çok lökorejyonel rekürrens riskini saptamaya yöneldi. Bu risk tahminine göre de uzun dönem takipte ek tedavi veya aktif izlem seçenekleri tartışılmaya başlandı. Her hasta kendi özelinde değerlendirilmekle birlikte, yüksek rekürrens riski olan hastalara adjuvan I-131 tedavisi, TSH supresyon tedavisi, orta riskli hastalara kişiselleştirilmiş adjuvan tedavi seçenekleri önerilirken, düşük riskli hastaların agresif TSH supresyonu yapılmadan ve adjuvan tedavi uygulanmadan takip edilebileceği görüşü ağırlık kazanmıştır (1). Santral ve lateral boyunda rezidü/rekürren nodal hastalık varlığında optimal tedavi kararını vermede göz önünde bulundurulması gereken faktörlerden biri tedavinin sağlayacağı avantaj ile bu tedavinin komplikasyonları arasındaki dengenin sağlanmasıdır.

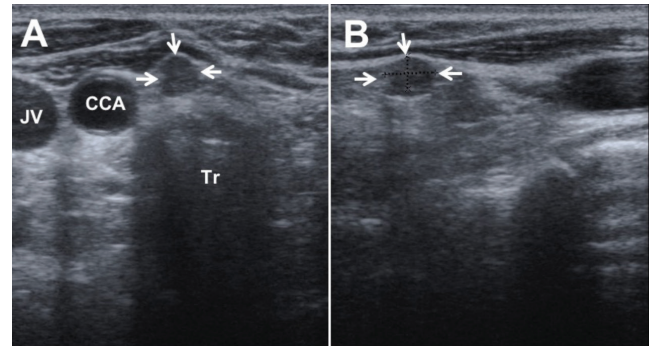
Küçük (<11 mm) postoperatif santral alandaki nodal rezidü/nüksler, cerrahi sonrası hastaların üçte birinde görülmekte olup, bunların çok küçük bir kısmı progresse olmaktadır. Benzer şekilde lateral boyundaki rezidü/nüks lenf nodlarında yapısal hastalık progresyon riski de oldukça düşüktür (ortalama 3,5 yılda sadece %9'unun 5

mm'den fazla büyüdüğü saptanmış) (8). Seçilmiş hasta grubunda seri Tg ölçümleri ve şüpheli veya bilinen malign lenf nodlarının USG ile yakın takibi uygun tedavi seçeneği olabilir. Bu aşamada optimal tedaviye karar vermede hastanın tercihi de önem vermek gerekir. 2016 ATA Kılavuzu'na göre asemptomatik, stabil ya da minimal progresif, nodal metastazlı DTK'lerde hızlı ilerleyen, klinik olarak anlamlı komplikasyonlar gelişmesi çok muhtemel değildir (3). Bu hastalar 3-12 ayda bir seri Tg ve USG görüntülemelerle ve TSH supresyon tedavisi ile izlenebilir.

Kötü prognostik histopatolojik tipler hariç olmak üzere DTK'li olgularda reoperasyon riskli bulunuyor veya hasta cerrahi kabul etmiyor ise sınırlı nodal hastalıkta aktif izlem geçerli bir seçenektir. TSH supresyonu altında lenf nodu boyutlarında ve serum Tg düzeylerinde artış olmadığı sürece izleme devam edilebilir (Şekil 3).

4. Cerrahi Dışı Ablasyon Teknikleri

Reoperasyon riskinin yüksek olduğu geniş skar dokusu bulunan, komorbidite nedeniyle genel anestezi için uygun olmayan veya ameliyatı reddeden ve kötü prognoz gösteren histopatolojik alt gruba (tall cell varyant, kolumnar varyant, diffüz sklerozan varyant, hurtle hücreli varyant) sahip olmayan DTK'li hastalarda, kanıtlanmış santral veya lateral rezidüel/rekürren nodal hastalık varlığında cerrahi dışı ablasyon teknikleri kullanılabilir. Bu teknikler içerisinde günümüzde en sık



Şekil 3. Tiroid papiller karsinom tanısı ile başka merkezde opere edilen ve ardından yüksek doz RAİ uygulanan 57 yaşında kadın hasta. Supresyon altında hafif Tg yüksekliği (0,482 ng/mL) ile tetkik edilirken Kasım 2015 tarihinde sağ santral kompartmanda 5,9x3,8 mm boyutlarında şüpheli metastatik bir lenf nodu saptanarak nodal metastaz İİAB ve Tg yıkama ile doğrulanmıştır. Tg değerleri izlem boyunca 0,152-0,519 ng/mL arasında stabil seyreden olgu 6 yıldır aktif izlemde. Son kontrolünde serum Tg değeri 0,193 ng/mL ve lenf nodu boyutu 4,8x4,8 mm ölçülmüştür

RAİ: Radyoaktif iyot, Tg: Tiroglobulin, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsi

kullanılanları, perkütan etanol enjeksiyonu, RFA ve LA tedavileridir.

a. Perkütan Etanol Enjeksiyonu

Perkütan etanol enjeksiyon tedavisi, %99,9'luk etanol çözeltisinin tiroid içerisindeki benign kistler ve adenomlar gibi servikal lenf nodu metastazlarına enjekte edildiği bir tekniktir. Bu teknik 1980'lerde küçük hepatosellüler kanserlerin palyatif tedavilerinde kullanılmaya başlanmış ve günümüzde diğer tümörlerde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Etanol (C_2H_6O) iki karbonlu bir monoalkoldür. Etanol uçucu, renksiz bir sıvıdır. Proteinleri denatüre edici etkisi nedeniyle temas ettiği hücrelerin membran bariyerlerini ortadan kaldırarak hücre ölümüne neden olur. Dolayısıyla enjekte edildiği malign lezyon içerisinde bulunan tümör hücrelerinin de membranlarını parçalayarak hücre lizisine neden olmaktadır.

Etanol enjeksiyonu sırasında sıklıkla 22 gauge'luk (siyah uçlu) ve uygulanacak volüme göre tüberkülin enjektörü veya 2-5 mL'lik standart enjektörler kullanılır. İşlem öncesinde enjeksiyonun uygulanacağı lenf nodunun boyutları ölçülerek volümü hesaplanır ve cm^3 olarak not edilir. USG eşliğinde lezyon santraline ulaşarak lezyonun genel ekojenitesi azalana kadar lezyon volümü ile aynı miktarda %99,9'luk etanol yavaş bir şekilde enjekte edilir. Lezyon dışına sızıntı görülür veya hastada şiddetli ağrı meydana gelirse enjeksiyon sonlandırılır. İzlemde Tg düzeylerinde azalma ve lezyon çapında %50'den fazla gerileme tedavi başarısı olarak yorumlanır.

Perkütan etanol enjeksiyonunun avantajları, cerrahiye göre çok daha az invaziv bir prosedür olması ve ciddi komplikasyon olmaksızın tekrarlanabilmesidir (17,18). Perkütan etanol enjeksiyon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda %79-100 başarı oranları bildirmiştir. Bununla birlikte, bu tür çalışmaların çoğunda takip süreleri kısadır (18-65 ay) (19,20,21). Perkütan etanol enjeksiyonu küratif bir uygulama olmamasına rağmen, cerrahi riski yüksek olgularda lokal kontrolü sağlamak için kullanılabilir. Lenf nodlarının boyutlarında anlamlı gerileme sağlayabilir (22,23). Doppler görüntülerinde nodal perfüzyon kaybolana dek 3-6 aylık periyotlar halinde tedavi tekrarlanabilir.

Cerrahi ile kıyaslandığında perkütan etanol enjeksiyonunda rekürrens oranları daha yüksektir. Ancak yan etki profili reoperasyonlardan daha iyidir (19). Perkütan etanol enjeksiyonu da rekürren laringeal sinir hasarı, deri nekrozu, trakea nekrozu ve etanol ekstrevasiyonuna bağlı ağrı gibi yan etkilere sahiptir (24).

b. Radyofrekans Ablasyon

RFA, iğne şeklindeki transducer'lar kullanılarak USG eşliğinde lezyona girilerek radyofrekans dalgalarıyla hedef dokuda ısının 60-100 °C arasına yükseltilmesi işlemidir. Bunun sonucunda proteinler koagüle olarak hücre içi enzimlerinde ve nükleer DNA'da irreversible hasar oluşmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir.

Perkütan etanol enjeksiyonunda olduğu gibi tedavinin amacı hedef lezyonun, boyutunun küçültülmesi, Doppler incelemede vaskülarizasyonun kaybolması ve serum Tg düzeylerinde düşüş sağlanmasıdır.

RFA, özellikle karaciğer kanseri olmak üzere çeşitli tümörler için daha yaygın kullanılmaktadır. Tiroid hastalıkları için de, RFA kullanımı kabul görmüştür (25,26,27,28). Yakın tarihli bir meta-analize göre lokal rekürrens saptanan tiroid kanserinde USG eşliğinde RFA tedavisinin, terapötik başarısı %100 bulunmuş ve serum Tg'de %71,6 azalma saptanmıştır (29). Revize edilmiş ATA Kılavuzu, USG eşliğinde RFA'yı metastatik tiroid kanserinin cerrahi rezeksiyonuna faydalı bir alternatif olarak önermektedir (3).

RFA'nın rekürren laringeal sinirde termal hasar sonucu geçici veya kalıcı ses değişikliği, deri yanıkları, hematoma ve hedef lezyon rüptürü gibi komplikasyonları bildirilmiştir (25).

c. Lazer Ablasyon

Uzun yıllardır lazer tıp alanında kullanılmaktadır. *In situ* karaciğer kanserinin kanser hücrelerini tedavi etmek için hastalara Neodimyum: Yttrium - Alüminyum - Granat - Lazer (Nd: YAG) uygulanmıştır (30). 1971'de, kuvars elyafının başarılı bir şekilde geliştirilmesi sayesinde, Nd: YAG lazerin tıbbi alanlarda kullanımı hızla gelişmiştir. LA kavramı ilk olarak İngiliz bilim adamı Bown tarafından önerilmiş olup lazer ışığı enerjisinin ısı enerjisine dönüştürülmesi fikrine dayanır. Böylece LA, lokal biyolojik dokunun pıhtılaşmasına ve ayrıca nekroz, karbonizasyon ve gazlaşmaya uğramasına neden olur (31).

LA, karaciğer, tiroid, metastatik lenf nodları, paratiroid adenomları, meme, böbrek, prostat ve diğer vücut organ ameliyatları gibi birçok cerrahi alanda kullanılmaktadır (32,33,34,35). USG eşliğinde LA, minimal invaziv bir termal ablasyon tekniğidir. Prosedür etkilidir, güvenlidir, hastalar tarafından iyi tolere edilir. Fiber optiğin inceliği, hedef nodüle kolay ve doğru bir şekilde ulaşmak için ince bir iğne kullanılmasını mümkün kılar ve lazerin termal enerjisinin neden olduğu nekroz, kontrol edilebilir ve hassas bir şekilde üretilebilir. Tedavide amaç, hedef lezyonun boyutunda gerileme, Doppler incelemede lezyonda kanlanmanın kaybolması ve serum

Tg düzeylerinde düşüştür. Bununla birlikte LA tedavisi için majör ve minör komplikasyonlar bildirilmiştir (36). Majör komplikasyon ses değişikliklerini içerirken minör komplikasyonlar; hematoma, deri yanıkları ve vazovagal reaksiyona bağlı öksürük ve ateş (37,5-38,5 °C) olarak sayılabilir.

Sonuç

DTK'li hastalarda saptanan lokorejyonel rezidüel veya nüks nodal hastalığın prognostik önemi ve ideal tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. Cerrahi, I-131 pozitif nodal hastalık da dahil olmak üzere en etkin tedavi seçeneğidir. Reoperasyonlar ilk cerrahiye göre daha önemli riskler içerdiğinden yardımcı cerrahi tekniklerin kullanımı tercih edilir. Boyun haritalaması ve ROLL kombinasyonunu reoperasyonlar için oldukça faydalı buluyoruz. Cerrahi mümkün olmayan durumlarda radyoaktif iyot tedavisi, aktif izlem ve lokal ablasyon tekniklerinin kullanımı, her hasta özelinde ve merkez deneyimine göre farklılıklar gösterebilir.

Kaynaklar

1. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, et al. Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance. *Thyroid* 2015;25:15-27.
2. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
4. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 2010;20:1341-1349.
5. Ersoy R, Dirikoç A, Ögmen B. Diferansiye Tiroid Kanseriinde Lokorejyonel nüks. In: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid kanseri Güncel Yaklaşım. 1st. Edition. Çakır B, Editor. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p.295-312.
6. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-3673.
7. Le Boulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-3594.
8. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Domínguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2706-2713.
9. Urken ML, Milas M, Randolph GW, et al. Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck* 2015;37:605-614.
10. Steward DL. Update in utility of secondary node dissection for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3393-3398.
11. Ilgan S, Öztürk E, Yıldız R, et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med* 2010;35:847-852.
12. Harari A, Sippel RS, Goldstein R, et al. Successful localization of recurrent thyroid cancer in reoperative neck surgery using ultrasound-guided methylene blue dye injection. *J Am Coll Surg* 2012;215:555-561.
13. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-941.
14. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
15. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:873-898.
16. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med* 2012;53:1633-1651.
17. Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2013;25:20-26.
18. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, et al. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2750-2755.
19. Fontenot TE, Deniwar A, Bhatia P, Al-Qurayshi Z, Randolph GW, Kandil E. Percutaneous ethanol injection vs reoperation for locally recurrent papillary thyroid cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:512-518.

20. Vannucchi G, Covelli D, Perrino M, De Leo S, Fugazzola L. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection in papillary thyroid cancer metastatic lymph-nodes. *Endocrine* 2014;47:648-651.
21. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and 131I therapy. *Surgery* 2013;154:1448-1454.
22. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:699-704.
23. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Park SI, Park CS, Chung WY. Controlling recurrent papillary thyroid carcinoma in the neck by ultrasonography-guided percutaneous ethanol injection. *Eur Radiol* 2008;18:835-842.
24. Mauz PS, Stiegler M, Holderried M, Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med* 2005;26:142-145.
25. Bernardi S, Dobrinja C, Fabris B, et al. Radiofrequency ablation compared to surgery for the treatment of benign thyroid nodules. *Int J Endocrinol* 2014;2014:934595.
26. Spiezia S, Garberoglio R, Milone F, et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. *Thyroid* 2009;19:219-225.
27. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al. Ultrasonography Diagnosis and Imaging-Based Management of Thyroid Nodules: Revised Korean Society of Thyroid Radiology Consensus Statement and Recommendations. *Korean J Radiol* 2016;17:370-395.
28. Ugurlu MU, Uprak K, Akpınar İN, Attaallah W, Yegen C, Gulluoglu BM. Radiofrequency ablation of benign symptomatic thyroid nodules: prospective safety and efficacy study. *World J Surg* 2015;39:961-968.
29. Suh CH, Baek JH, Choi YJ, Lee JH. Efficacy and Safety of Radiofrequency and Ethanol Ablation for Treating Locally Recurrent Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* 2016;26:420-428.
30. Hoyer RC, Riggall GC, Ketcham AS. Laser destruction of experimental tumors: state of the art and protection of personnel. *Am Ind Hyg Assoc J* 1968;29:173-180.
31. Bown SG. Phototherapy of tumors. *World J Surg* 1983;7:700-709.
32. Papini E, Rago T, Gambelunghe G, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided laser ablation for benign solid thyroid nodules. Results of a three-year multicenter prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3653-3659.
33. de Freitas RMC, Miazaki AP, Tsunemi MH, et al. Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Prospective Pilot Study With a Preliminary Analysis of the Employed Energy. *Lasers Surg Med* 2020;52:323-332.
34. Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, Valcavi R. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1164-1168.
35. Mauri G, Cova L, Tondolo T, et al. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1203-1207.
36. Pacella CM, Mauri G, Achille G, et al. Outcomes and Risk Factors for Complications of Laser Ablation for Thyroid Nodules: A Multicenter Study on 1531 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3903-3910.



I-131 Tedavisinde Erken ve Geç Dönem Yan Etkiler ve Hasta Yönetimi

Early and Late Side Effects and Patient Management in I-131 Treatment

© Mehmet Reyhan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

I-131 1940'ın ilk yıllarından bu yana hipertiroidizmde ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinde kalıntı tiroid dokusunun ablasyonu veya metastazlarının tedavisi için kullanılan ve en çok deneyimlenen ilk teranostik radyonüklittir. Genel olarak güvenli ve çok iyi tolere edilebilmesine karşın, radyoiodot tedavisinin erken ve geç komplikasyonlar olarak sınıflandırılan bazı potansiyel yan etkileri vardır. Erken yan etkileri arasında bulantı, nadiren kusma, oral mukozit, siyaladenit, tat bozukluğu, gastrointestinal, gonadal ve hematopoietik sistem disfonksiyonu, büyük kalıntı doku durumunda radyasyon tiroiditi bulunur. Geç komplikasyonlar arasında ise ikincil kanserler, pulmoner fibrozis ve kalıcı kemik iliği baskılanması bulunur. Erken komplikasyonlar genelde uygulanan radyoiodot aktivitesine bağlıdır ve geçici vasıftadır; geç komplikasyonlar kümülatif radyasyon dozuna bağlıdır ve nadirdir. Bu makalenin amacı I-131 tedavisinin potansiyel yan etki ve komplikasyonlarını ve klinik yönetimlerini gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, radyoiodot tedavisi, yan etkiler

Abstract

I-131 is the first most experienced theranostic radionuclide that has been used since the early 1940s for the treatment of hyperthyroidism, metastases or ablation of residual thyroid tissue in well-differentiated thyroid cancers. Although generally safe and very well tolerated, radioiodine therapy has some potential side effects classified as early and late complications. Early side effects include nausea, rarely vomiting, oral mucositis, sialadenitis, taste disturbance, gastrointestinal, gonadal and hematopoietic system dysfunction and radiation thyroiditis in the cases with large residual tissue. Late complications include secondary cancers, pulmonary fibrosis, and permanent bone marrow suppression. Early complications are generally due to the radioiodine activity and have transient nature, late complications are due to the cumulative radiation dose and are rare. The aim of this article is to review the potential side effects and complications of I-131 therapy and their clinical management.

Keywords: Thyroid, radioiodine treatment, adverse effects

Giriş

Radyoaktif iyot yaklaşık 80 yıldır hipertiroidizmde ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) kalıntı tiroid dokusunun ablasyonu veya metastazlarının tedavisinde çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Her ne kadar yararlılığı ve güvenilirliği kanıtlanmış olsa da yüksek aktivitelere uygulanması iyonize radyasyonun stokastik ve deterministik yan etki ve komplikasyonları açısından potansiyel risk teşkil eder. Radyoaktif iyot tedavisi (RAİT) genellikle iyi tolere edilmekle birlikte,

yüksek aktivitelere halsizlik, boyun ağrısı, ödem; gastrointestinal ve hematopoetik sistemlerde, tükürük ve nazolakrimal bezlerde, gonadlarda çoğu zaman geçici işlev bozukluğuna yol açabilir; yüksek kümülatif dozlarda nadiren ikinci primer malignitelerle ilişkili olabilir. Bu komplikasyonlar nadiren yaşamı tehdit eder, ancak hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. RAİT'nin yan etkileri hakkında bilgi sahibi olunması, hem hastaların bilgilendirilmeleri açısından, hem de tedaviden önce ve sonrasında gelişebilecek olası yan etki ve komplikasyonların yönetiminde gereklidir. Genel kural

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Mehmet Reyhan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 322 327 27 27 E-posta: drmmreyhan@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8550-3368

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

olarak lezyon dozu en yüksek, yan etki ve komplikasyon açısından en düşük tedavi aktiviteleri seçilmelidir. Ayrıca hedef dışı organ ve tüm vücut radyasyon dozları en düşük düzeyde tutulmalı ve radyoaktivitenin hızlı temizlenmesi için tedbir alınmalıdır.

Komplikasyonlar her ne kadar erken ve geç olarak sınıflandırılrsa da konu dağınıklığına neden olmamak için bazen tek ana başlık altında tartışılmış ve tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Radyoaktif iyot tedavisinde olası erken ve geç yan etkiler ve yönetimleri

Yan etki	Yorum	Yönetim
Erken yan etkiler		
Radyasyon tiroiditi ve geçici tirotoksikoz	Daha çok büyük kalıntı doku varlığında; boyunda hassasiyet, şişlik, ağrı ve yutkunma zorluğu, bazen tirotoksikoz şeklinde kendini gösterir.	NSAI ilaçlara cevap vermeyen olgularda birkaç günlük kortikosteroid tedavisi ile düzelir. T3 yüksekliği öyküsü olan yaşlı hastalarda ek olarak beta bloker ve antitiroid eklenebilir.
Tümör/metastazlarda ödem	Beyin ve vertebral/spinal metastazlar kompresyon/nörojenik semptomlara ve ağrıya neden olabilir.	Birkaç günlük kortikosteroid tedavisi ile şikayetlerde rahatlama sağlanır.
Sialadenit	Daha çok parotis bezlerinde ve çift taraflı izlenir.	Hidrasyon ve siyalojen (asidik şeker, limon ve sakız) kullanımı ile risk azalır.
Gastritis	Parietal hücrelerin irradyasyonu gastrite neden olabilir.	Genellikle geçici ve kendiliğinden düzelir. H2-bloker kullanılabilir.
Kemik iliği baskılaması	Kan sayımı ve böbrek fonksiyonları normal hastada genelde geçicidir. I-131 aktivitesine bağlı olarak lökosit ve trombositlerde azalma izlenir.	Riskli hastalarda kan sayımı yakından takip edilmeli, tedavi araları açılmalıdır.
Fasiyal sinir paralizisi	Şiddetli parotis enflamasyonundan kaynaklanan nadir bir komplikasyondur.	Antienflamatuvar tedavi ile hızlı bir şekilde düzelir.
Rekürren sinir zayıflığı	Siniri çevreleyen büyük kalıntı veya metastatik dokunun enflamasyonuna sekonder gelişen çok nadir bir komplikasyondur.	Steroid tedavisine cevap verir. Çift taraflı olursa trakeostomi gerekebilir.
Alopesi/saç dökülmesi	Hafif genel saç dökülmesi şeklindedir. Lateralden başlayan kaş ve nadiren kirpik dökülmesi eşlik eder.	Ötiroid durumda 3 ay içinde düzelir. Vitamin ve mineral eksikliği varsa tedavi edilmelidir.
Kserostomi/diş problemleri	Yüksek kümülatif aktivitelerde risk artar.	Uygun hidrasyon, ağız ve diş bakımına özen gösterilmelidir.
Tat ve koku almada bozukluk	Yüksek kümülatif aktivitelerde risk artar. Birkaç gün içinde başlar, birkaç hafta devam edebilir.	Genelde geçici ve kendiliğinden düzelir. Uygun hidrasyon önemlidir.
Dakrioadenit	Yüksek kümülatif aktivitelerde lakrimal bezler ve kesede oluşan enflamasyondan kaynaklanır.	Uygun hidrasyon ve göz hijyeni, gerekirse antienflamatuvar ilaç kullanımı.
Epistaksis	Nazal mukozanın yüksek radyasyon dozuna maruz kalması sonucu nadiren gelişir. Dehidratasyon, sigara ve RT öyküsü riski artırır.	Uygun hidrasyon ve nazal bakım önemlidir
Bulantı/kusma	Yüksek aktivitede tedavi gören hastaların neredeyse yarısında bulantı, nadiren kusma şikayeti gelişir. Birkaç saat içinde başlar, birkaç günde geçer.	Antiemetik tedavi (serotonin 5 HT3 antagonistleri) ile kontrol altına alınır. Şiddetli ise steroid eklenebilir.
Hipoparatiroidi/hipokalsemi	Radyoiyot tedavisine bağlı çok nadiren gelişir.	Kalsiyum seviyeleri dikkatle takip edilmelidir.
Hipospermi	Standart tedavi dozlarında geçici olarak sperm sayısında düşme gonadotropinlerde (FSH) artış izlenebilir.	Uygun hidrasyon ve sık işeme riski azaltır.
Menstrüel siklus değişikliği	FSH-LH yüksekliği, sıcak basma şikayetinin eşlik ettiği amenore gelişebilir. Tedaviden birkaç menstrüel siklus sonra başlar, 4-10 ay sonra düzelir.	Uygun hidrasyon ve sık işeme riski gonadal radyasyon dozunu azaltır.
Radyasyon pnömonisi	Yüksek aktivitelerde tedavi edilen diffüz akciğer metastazlı hastalarda nadiren raporlanmıştır.	Steroid tedavisine cevap verir.

Tablo 1. Devamı

Yan etki	Yorum	Yönetim
Sistit	Literatürde birkaç olgu bildirilmiştir.	Hidrasyon ve sık işeme önerilir.
Beyin ödemi, spinal kord basısı	Büyük beyin ve vertebral/spinal metastazların ödemeine bağlı olarak gelişir.	Bu lezyonlarda cerrahi ve/veya RT önceliklidir. I-131 tedavisi verilecekse eş zamanlı steroid tedavisi başlanmalıdır.
Geç yan etkiler		
Pulmoner fibrozis	Akciğer metastatik hastaların <1'inde izlenir. Yoğun radyoiyot tutulumu gösteren diffüz akciğer metastazlarında, kısa aralıklarla, yüksek tek veya kümülatif aktivitelerde risk artar.	Tedavi araları uygun şekilde açılmalı, hastalar solunum fonksiyon testleri ile yakından takip edilmelidir.
İkinci primer malignensi (lösemi ve solid organ tümörleri)	Çoğu olguda kümülatif I-131 aktivitesi 20-30 GBq'den fazladır ve 5 yıldan sonra ortaya çıkar.	Tedavi aktiviteleri klinik yarar sağlanacak düzeylerde tutulmalı, tedavi periyot araları uygun bir şekilde ayarlanmalıdır.
Kalıcı kemik iliği baskılanması	Yaygın kemik metastazlı ve/veya yüksek kümülatif aktivitelerde, eksternal radyoterapi almış veya yaşlı hastalarda uzun süren veya nadiren ciddi baskılanma olabilir.	Tedavi aktiviteleri klinik yarar sağlanacak düzeylerde tutulmalı, hastalar hematolojik açıdan konsülte ve yakın takip edilmelidir.
Kalıcı hipospermi veya azospermi	<14 GBq I-131 kümülatif aktivitelerinde nadiren gelişir. İnfertilite çok nadiren gelişir.	Riskli hastalarda sperm koruması yapılabilir.
Erken menopoz gelişimi	Daha çok ileri yaş premenapoz kadınlarda izlenir.	Uygun hidrasyon ve sık işeme riski azaltabilir.
Kronik kserostomi, tat ve koku bozukluğu	Sık ve yüksek aktivitelerde tedavi edilen hastalarda görülebilir.	Uygun hidrasyon, siyalojen kullanımı riski azaltır. Gerekirse parasempatomimetikler/kolinerjik ajan (pilocarpin) tedavisi verilebilir.
Kronik göz kuruluğu, epifora, nazolakrimal kanal tıkanıklığı	Yüksek aktivitede tedavi gören hastalarda gelişebilir	Obstrüktif olgularda kanal irrigasyonu, nadiren dakriyosistorinostomi gerekebilir.

Erken Yan Etkiler

Akut Radyasyon Hastalığı

Yüksek aktivitede (>7,4 GBq) RAİT verilen hastaların yaklaşık üçte ikisinde baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, sersemlik, mide bulantısı, nadiren kusma şeklinde akut radyasyon hastalığı sendromu ortaya çıkar. Semptomlar genellikle uygulamadan birkaç saat sonra başlar ve 24-36 saat içinde kendiliğinden veya semptomatik tedavi ile geçer. Bu semptomların ciddiyeti radyasyon dozu ile doğru orantılıdır (1).

Boyunda Ödem

Boyun deri altı dokularında yaygın ağrısız ödem hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Tükürük bezi şişmesi ve tiroiditten ayrı bir reaksiyondur. Boyun ödemi genellikle I-131 uygulamasından 1-2 gün sonra başlar ve tedaviden sonra bir hafta içinde kendiliğinden düzelir. I-131 tedavisine bağlı ödemin patofizyolojisi net değildir. Ödemin derecesi genellikle hafiftir, ancak büyük bir rezidü tiroid dokusu varsa önemli olabilir ve bu durumda hastada akut ağrılı radyasyon tiroiditi gelişebilir. Şiddetli boyun ödemi ağrı dışında yutkunma veya solunum

zorluğuna neden olabilir. Bu durumda günde 20-40 mg/gün metilprednizolon gibi kortikosteroidler şikayetin düzelmesini sağlar (1).

Bulantı, Kusma, Gastrit

Bulantı I-131 tedavisinden sonra en çok görülen yan etkidir. Yüksek radyasyon dozuna (>5,55 GBq) maruz kalan hastaların yarısından fazlasında bulantı şikayeti olur. Çocuk ve genç hastalarda daha sıktır. Bulantı şikayeti genellikle I-131 alımından birkaç saat sonra başlar ve bir-iki gün içinde geçer. Bulantının ortaya çıkma mekanizması midenin paryetal hücrelerindeki radyoiyot konsantrasyonundan kaynaklanan radyasyona bağlı gastrit olabilir. Radyasyon dozu arttıkça mide bulantısının daha olası ve daha şiddetli olması beklenir. Bulantısı olan hastaların yaklaşık %10'unda kusma olur. Aşırı hidrasyon bulantı ve kusmayı tetikleyebilir. Hastaların hem rahatlığı hem de tedavi etkinliği açısından kusmanın engellenmesi önemlidir. Bu açıdan hastalara 15-20 dakika önce antiemetik olarak serotonin 5-HT3 antagonisti (Ondansetron 8 mg p.o 2x1) premedikasyonu yapılır, gerekirse kortikosteroid (Deksametazon 4 mg p.o/gün) eklenebilir. İnatçı bulantı-kusma şikayeti olan

hastaların tedavisine ayrıca H2 bloker veya proton pompa inhibitörü eklenebilir. Laksatifler her ne kadar gastrointestinal ve tüm vücut radyasyon dozunu azaltsa da enflamatuvar etki yaratabileceğinden, konstipasyon şikayeti olan hastalar dışında önerilmez. Hastalara az miktarda ve sık beslenme, aşırı yemeden kaçınma önerilir. Sıcak yemekler bulantıyı artırabileceğinden yiyeceklerin oda ısısında olması şikayetleri azaltabilir. Ayrıca hastalara cips, tost, kraker, yoğurt, meyve ve sebzeler gibi yiyecek yemekleri; yağlı, baharatlı, acı, keskin kokulu yiyeceklerden kaçınmaları önerilir (1,2).

Tükürük Bezi Şişmesi (Siyaladenit)

Hem majör hem de minör tükürük bezleri I-131'i değişik oranlarda (serumdan 20-100 kat daha fazla) konsantre eder ve tükürük salgısında sekrete edilir. Radyoiyotun tükürük bezinde tutulum mekanizması tam aydınlatılamasa da başlıca mekanizmalarından biri sodyum-iyodür simporter (NIS) yolağıdır; ancak bazı yayınlar radyoiyotun tükürük birikiminin tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyesinden veya tiroid fonksiyonunun durumundan etkilenmediğini ileri sürmüştür. Radyoiyot esas olarak periduktal kapillerlerden ekstrakte edilir, duktal epitel tarafından konsantre edilir ve intralobüler kanallarının epitelinden tükürüğe ve kanallar aracılığıyla ağız boşluğuna taşınır. DTK tedavisi için uygulanan I-131 dozunun %24'üne kadar tükürüğe geçtiği hesaplanmıştır (3,4,5).

Tükürük bezleri seröz ve müköz hücrelerden oluşur. Temelde parotis seröz, sublingual müköz ve submandibuler bezler miks hücrelerden zengindir. Seröz hücreler amilaz prekürsörü tuz ve zimojen sekrete ederken, müköz hücreler yutmayı kolaylaştıran kayganlaştırıcı ve ağız mukozası için bariyer görevi gören mukus salgılar. Radyoiyot glandüler vaskülatürde endotelial hasarına, kılcal geçirgenlikte artışa, plazma proteinlerinin ve elektrolitlerinin çevredeki interstisyel dokulara sızmasına neden olur. Ayrıca hasarlı intralobüler kanallar, plazma proteinlerinin tükürüğe girmesini filtreleme görevini kaybeder. Bu durumda tükürükte sodyum ve klor miktarında artış, fosfat miktarında azalma, serum amilazında yükselme tespit edilebilir (6,7).

Erken ve geç siyaladenit radyoiyot tedavisinin en sık görülen komplikasyonu olup genellikle çift taraflıdır. Radyasyon dozuna bağlı olarak tüm tükürük bezleri etkilenmekle birlikte radyasyon hasarından en çok parotis etkilenir. Bu tez iki hipoteze dayandırılmıştır. Birincisi parotisin seröz hücrelerinin mukus hücrelerine

göre daha radyosensitif olması ki bu müküs hücrelerinin irradyasyondan sonra daha fazla salgı üretmelerinden ve duyarlılığı azaltmasından kaynaklanıyor olabilir. İkincisi iki tükürük bezinin kinetiğindeki farklılığa dayanır; submandibuler bezler, parotis bezinden daha fazla sürekli uyarılmamış salgı üretir ve bu da muhtemelen duyarlılığı azaltır (1,8,9,10).

Akut siyaladenit tükürük bezlerinin parankimal hücrelerinde radyoiyot konsantrasyonunun oluşturduğu radyasyon hasarı ve hücrelerin enflamatuvar sürecinin aktivasyonu sonucu gelişir. Radyasyon dozuna bağlı olarak gelişen akut enflamasyon, periduktal basınç artışı sonucu kanal daralmasına, tükürük birikimine ve ağrıya neden olur. Özellikle yüksek aktivitede (5,55-7,4 GBq) I-131 tedavisi alan hastaların neredeyse üçte birinde ilk gün majör tükürük bezlerinde şişme ve hassasiyet oluşur. Akut siyaladenit çoğu zaman ilk hafta içinde kendiliğinden düzelmekle birlikte tükürük miktarı ve akımını artırmak ve radyoiyot retansiyonunu azaltmak amacıyla yeterli miktarda hidrasyon, non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar ve ekşi pastiller veya sakız çiğneme hastaların şikayetini düzeltir. Bu önlemler ile çözülemeyen şiddetli semptomatik hastalarda kısa süreli kortikosteroid (örneğin; 20-40 mg/gün metilprednizolon, 20 mg PPI ile) kullanılabilir (1,2,11,12).

Kümülatif I-131 dozu, kalıcı tükürük bezi hasarının gelişmesinde muhtemelen en önemli faktördür. I-131 tedavisini takip eden bir yıl içinde hastalar parotis bezinin gün içinde kısa süreli ağrılı veya ağrısız şişmesinden yakınabilirler. Bu parotid kanalın (Stensen kanalı) hasarlı epitel hücreleri tarafından üretilen salgının viskozitesini kaybetmesi ve çökmesiyle geçici olarak tıkanması sonucu oluşur. Bu şikayet tükürük salgısının arttığı yeme-içme sonrasında belirginleşir. Artan retrograd basınç jel benzeri yumuşak tıkaçın kendiliğinden boşalmasını sağlayabilir. Hasarlı intralobüler kanallardan sodyum ve klorür emilimi bozulacağı için hastalar tuzlu bir tat alabilir (6,9).

Radyoiyot tedavisi alan hastalar sürekli ağız bakımı yapmalı, dehidratasyondan kaçınmalı ve tükürük salgısını azaltacak antikolinerjik ilaç kullanımına dikkat etmelidir. Kendiliğinden geçmeyen şikayetlerde sıcak pansuman ve el ayası ile mekanik masaj, çoğu zaman tıkanıklığın giderilmesini sağlayarak şikayeti düzeltir. Süpüratif tükürük ve/veya ateş şikayeti olan hastalarda antibiyotik tedavisine başlanır. Medikal tedaviye cevap vermeyen kanal stenozu, fibrozis ve müküs tıkaçlarının neden olduğu kronik siyaladenit olgularında girişimsel siyaloendoskopi yapılabilir (13,14).

Rekombinant insan tiroid uyarıcı hormon (rhTSH) ile hazırlık yapılan tedavilerde, tiroid hormonu bırakılarak yapılan tedaviye göre I-131'in kan ve tüm vücut klirensinin daha hızlı, spesifik absorbe edilen radyasyon dozunun daha düşük olduğu düşünüldüğünde tükürük bezi yan etkilerinin de daha az olacağı çıkarımı yapılabilir (15). Rosário ve ark. (16) I-131 ablasyondan sonraki ilk hafta içinde gelişen erken, geçici tükürük bezi semptomlarının, rhTSH ile hazırlıktan sonra daha az görüldüğü, ancak kalıcı ağrı veya kserostomi riskinin her iki grupta benzer olduğu sonucuna varmıştır. Grewal ve ark. (17) ise geç başlayan tükürük bezi şişmesi riskinin rhTSH ile daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar, rhTSH hazırlığı ile yapılan tedavilerde görülen I-131'in kandan ve vücuttan daha hızlı temizlenmesinin, tükürük bezi şişmesi, ağrı, ağız kuruluğu veya tatta değişiklik riskinde bir azalma ile ilişkili olmadığını göstermektedir.

Kronik siyaladenit şikayeti mevcut hastanın I-131 tedavisi almış olması tanıyı kolaylaştırır. Ayırıcı tanıda siyalolit düşünüldüğünde tanı için sonografi yeterlidir. Radyasyon parankimal ve/veya duktal sekretuar hasar yaratabilir. Teknesyum perteknetat sintigrafisi ile parankimal tutulum, kanal sekresyon klirensi gerçek zamanlı olarak tetkik edilebilir. Yapılan çalışmalarda 13,87 GBq I-131 alan hastaların %73'de, 18,5 GBq alanların %80'de ve daha fazla aktivite alanların neredeyse tamamında sintigrafide parankimal ve/veya sekretuar bozukluk tespit edilmiştir (8,10,18,19,20).

Ağrılı ya da ağrısız parotis şişmesi hastaları endişelendirebilir. Özellikle yüksek tek veya kümülatif aktivitede radyoyot tedavisi alan hastaların bu konuda bilgilendirilmesi, gereksiz muayene, müdahale ve antibiyotik kullanımını önler ve daha da önemlisi hastaların nüks endişesini giderir.

Radyasyon siyaladeniti ile bağlantılı olarak tükürük bileşimi değiştiği ve akımı engellendiği için tat bozukluğu, kanal enfeksiyonu, kandidiyazis, kserostomi, kanal stenoza, diş çürüklerinde artış, fasyal sinir tutulumu, bezlerde atrofi ve nadiren neoplazi gelişebilir.

Tat Bozukluğu

I-131 tedavisinden sonra hastalarda tükürük bezi semptomları ile birlikte metalik veya kimyasal olarak tarif edilen geçici ancak rahatsız edici bir tat bozukluğu gelişebilir. Bu şikayet hastaların çoğunda tedaviyi takip eden birkaç gün içinde başlar ve birkaç hafta sürebilir. Tat bozukluğu, 5,55 GBq I-131 tedavisi alan hastaların %16'sında ve 7,4 GBq alanların %27'sinde bildirilmiştir (11,19). Grewal ve ark. (17) radyoyot ablasyonu alan

hastaların %13'ünde tat bozukluğu geliştiğini, %91'inde şikayetin düzeldiğini bildirmiştir. Ancak yüksek terapötik ve kümülatif dozlarda kalıcı tat bozukluğu gelişebilir.

Muayene edildiğinde hastaların dillerinde papillaların silikleştiği ve dilin parlak bir görünüm aldığı görülür. Tat bozukluğu dilde tat tomurcukları içeren sirkümvallat papillaların yakınında bulunan seröz vasıflı Von Ebner bezlerinin radyasyon hasarı sonucu gelişir. Bu bezler tat değişimlerine hızlı adaptasyon için dil yüzeyini temizleyen ve yağ sindiriminin ilk basamağını oluşturan lingual lipaz salgılar ve tat tomurcuklarını uyararak gıda kimyasallarını taşır. Von Ebner bezlerinden gelen tükürük sıvısının azalması tat tomurcuklarının uyarılmasını engeller. Ayrıca majör tükürük bezlerinin radyasyon hasarı sonucu sodyum ve klorür iyonlarını yeterince emilememesi, tuzlu bir tada neden olur; bu da tat karışımında rol oynar. Bu durumda hastalara yeterli miktarda hidrasyon önerilir (1,9).

Ağız Kuruluğu (Kserostomi)

Kalıcı tükürük bezi hasarının gelişmesinde en önemli faktör kümülatif I-131 dozudur. Bir çalışmada toplam 18,5 GBq alan hastaların %80'inde tükürük bezi fonksiyonunun azaldığını göstermiştir (10). Başka bir çalışmada ortalama kümülatif I-131 dozu 13,87 GBq olan hastaların %75'inde tükürük klirensi oranlarının yaklaşık %40 azaldığını göstermiştir (8). Hem majör hem de minör tükürük bezleri etkilenmekle birlikte en çok parotis bezi hasarı semptomatiktir. Parotis bezi etkilenen hastaların çoğunda kserostomi olsa da, diğer tükürük bezleri etkilenmeyen hastalarda ağız kuruluğu şikayeti olmayabilir. Ağız kuruluğu gelişen hastaların bir kısmı yaşam kalitesini azaltan yutma-yutkunma zorluğundan da şikayet edebilir (21).

Kserostomiye azaltmak için hidrasyon ve radyoyotun tükürük bezlerinden geçiş süresini hızlandırmak için siyalojen ajanların kullanımını esastır. Şiddetli kserostomi olgularında tükürük salgısını artırmak için bir parasempatometik (kolinerjik) ajan olan pilokarpin (3x5 mg PO) kullanılabilir (1,22).

Yüksek terapötik doz öncesinde radyoprotektif bir ajan olan amifostin kullanımının siyaladenit ve kserostomi riskini azalttığına dair yayınlar mevcut olmakla birlikte aksi yayınlarda mevcut olup pratikte tercih edilmemektedir (23,24).

Diş Problemleri

Tükürük, ağız sağlığının korunmasında hayati işlevlere sahiptir. Bu nedenle kserostomi sadece yaşam kalitesini

kalıcı olarak bozmakla kalmaz, aynı zamanda çürük ve diş çekimi riskini de artırabilir. Yüksek terapötik ve kümülatif dozlarda radyoiyot tedavisi almış, özellikle kserostomi gelişen hastalarda diş problemlerinde artış saptanmıştır (25). Topikal florür uygulamaları, florürlü ağız gargaları ve diş macunu şeklindeki florür tedavisi, radyasyonla ilgili bu tür çürüklerin başlamasını önleyebilir (1,26). Yüksek terapötik ve kümülatif dozda radyoiyot tedavisi almış ve/veya kserostomi gelişen hastalara yaşam boyu düzenli ağız ve diş bakımı ve yakın takip önerilmelidir.

Oral Enfeksiyonlar ve Stomatit

Özellikle yüksek aktivitede radyoiyot tedavisi alan hastalarda kserostomi ve kötü ağız hijyeni oral bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlar için predispozandır (27). 7,4 GBq I-131 tedavisinden sonra ilk hafta içinde gelişen birkaç oral stomatit olgusu bildirilmiştir (9,28). Radyoiyotun majör ve minör tükürük bezlerinden sekresyonu ve oral kavitede birikmesiyle mukozal irradasyon, daha az bir ihtimalle iyot reaksiyonu sonucu stomatit gelişmiş olabilir. Steril stomatit tedavisinde steroidli veya lidokainli topikal jel veya gargara kullanılabilir. Bakteriyel veya fungal enfeksiyon gelişirse kaynağa özgü tedavi verilmelidir (1).

Dakrioadenit, Göz Kuruluğu ve Nazolakrimal Kanal Obstrüksiyonu

Lakrimal bezler, lakrimal kese ve nazolakrimal kanal NIS içerdiğinden özellikle yüksek aktivitede (>7,4 GBq) tedavi sonrası 3-16 ay içinde oluşabilen, erken dönemde çoğu zaman geçici enflamasyon, geç dönemde nadiren nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile sonuçlanan bir yan etkidir. Hasta epifora veya göz kuruluğundan şikayet eder. Bir çalışmada radyoiyot ile tedavi edilen hastaların kontrol grubuna göre daha düşük bir Schirmer test değerine (daha az gözyaşı üretimine) sahip olduğunu göstermiştir. Nadiren kronik kalıcı göz kuruluğu ve nazolakrimal kanal obstrüksiyonu gelişir. Kuru göz ve kanal tıkanıklığı semptomları I-131'in yüksek terapötik dozları ile ilişkili olup, lakrimal bezlerin ve salgılayıcı sistemin direkt I-131 tutulumu ve indirekt olarak gözyaşıyla akımı sonucu geliştiği söylenebilir. Erken gelişen şikayetlerde yeterli hidrasyonla birlikte göz hijyeni ve antienflamatuvar ilaçlar yardımcı olurken obstrüktif olgularda kanal irrigasyonu, nadiren de girişimsel cerrahi (dakriyosistorinostomi) gerekebilir (1,29,30,31,32).

Kliniğimizde yüksek kümülatif dozda tedavi alan birkaç hastada girişimsel tedavi gerektiren nazolakrimal kanal obstrüksiyonu gelişmiştir.

Epistaksis

Nazal mukozanın NIS içermesi ve I-131 tutulumu nedeniyle yüksek aktivitede radyoiyot tedavisinden sonra ilk bir ay içinde gelişen nadir bir komplikasyondur. Tedavi sonrası tüm vücut taramalarında nazal aktivite izlenir. I-131 tedavisinin burun boşluğunu kaplayan küçük tükürük bezlerinin doğrudan irradasyonu sonucu geliştiği varsayılır. Aşırı nazal kurulukla birlikte geçici basit burun kanaması olur. Dehidrasyon, sigara, burun boşluğuna radyoterapi öyküsü ve radyasyon dozu bu komplikasyonun gelişmesinde önemli risk faktörleridir (1,2). Kliniğimizde birkaç hastada RAIT sonrası ilk bir ay içinde gelişen burun kanaması şikayeti olmuştur.

Fasiyal Sinir Paralizi

Geçici fasiyal sinir paralizi I-131 tedavisinin çok nadir bir komplikasyonudur (29). Parotis bezinin içinden geçen fasiyal sinirin siyaladenite bağlı enflamasyon nedeniyle sıkışması sonucu geliştiği varsayılır. Enflamasyon tedavi edildiğinde düzelir. Kliniğimizin 17 yıllık deneyiminde bir hastada tedavinin ilk gününde gelişen ve hızla düzelen yüz felci gelişmiştir.

Rekürren Laringeal Sinir Zayıflığı

Siniri çevreleyen büyük bir bakiye tiroid veya tümöral dokunun yüksek dozda irradasyonu sonucu olabilen çok ender bir komplikasyondur. Literatürde tirotoksikozis ve tiroidektomi sonrası radyoiyot tedavisine bağlı geliştiği bildirilen sadece birkaç olgu vardır. I-131 tedavisinden hemen sonra nöropraksi sonucu vokal kord disfonksiyonu şeklinde ortaya çıkar. Tek veya çift taraflı olabilir. Ödem ve stridor gelişir. Medikal tedavisinde steroid kullanılabilir. Çift taraflı olursa trakeostomiye ihtiyaç duyulabilir (30,31).

Özofagus Darlığı

Literatürde meme kanseri nedeniyle daha önce göğüs bölgesine radyoterapi almış bir hastada 5,55 GBq I-131 içeren radyoaktif kapsülün proksimal özofagusta kazara 2 saat takılı kalması neticesinde direkt radyasyon maruziyeti nedeniyle gelişen özofagus darlığı olgusu bildirilmiştir (32).

Alopesi-Saç Dökülmesi

Radyoiyot tedavisi gören hastalarda geçici, hafif saç dökülmesi az rastlanan bir durum değildir. Hastalar genel saç dökülmesi ve lateralden başlayan kaş ve daha nadiren kirpiklerinin dökülmesinden şikayet eder. Şikayet tedaviden birkaç hafta sonra başlar ve iki üç ay içinde

normale döner. Bu, hem folikül hücrelerinin radyasyon hasarından, hem de hastaların geçici hipotiroidik durumundan kaynaklanabilir. Tirotoksik hastaların I-131 ile tedavisinden sonra gelişen hipotiroidizm durumunda da benzer şekilde saç dökülmesi gelişebilir. Bunun en iyi açıklaması, folliküller arasında döngüsel normal saç köklerinin düzenli aralıklarla kendiliğinden dökülmesi gerekirken, hipotiroidizm sırasında bu döngünün durmasıdır. Hipotiroidinin neden olduğu vitamin ve minerallerin emilim bozukluğu da saç dökülmesine katkıda bulunabilir. Bu süreç, saç köklerinin normal rastgele döngülerine dönmesiyle yaklaşık üç ay içinde durur. Vitamin-mineral eksikliğinde yerine koyma tedavisi uygulanır (1,11).

Radyasyon Tiroiditi ve Geçici Tirotoksikozis

Bu komplikasyonun görülme sıklığı kalıntı tiroid dokusu miktarı ve uygulanan radyoaktif aktivitesi ile doğrudan ilgilidir. Büyük bir kalıntı dokunun yüksek radyasyon dozuna maruz kalması sonucu gelişen enflamasyon tiroid dokusunda veya boyunda hassasiyete, eritem ve ödeme, yutkunurken ağrı, nadiren hava yolu obstrüksiyonuna ve bazı hastalarda tirotoksik duruma neden olabilir. Semptomlar genelde tedaviden 1-10 gün sonra başlar. Hafif semptomlar genellikle non-steroid antienflamatuvar ilaçlarla geçer. Daha şiddetli olgularda kortikosteroid tedavisi (30 mg/gün prednizon) semptomların hızla düzelmesini sağlar. Tama yakın tiroidektomi yapılamayan hastalarda bu durumdan sakınmak için düşük aktivitede, daha sonra gerekirse yüksek aktivitede I-131 ablasyon uygulanabilir. Ablasyon öncesi tirotoksik durumdaki hastalar olabildiğince ötiroid hale getirilmelidir. Bu durum yaşlı hastalarda daha ciddi problemler yaratabilir. Tiroid fırtınası durumunda kortikosteroid, ciddi adrenerejik semptomlar eşlik ediyorsa beta bloker, gerekirse antitiroid ilaçlar ile semptomlar kontrol altına alınabilir. Nadiren plazmaferez gerekebilir (1,33,34).

Hipoparatiroidi/Hipokalsemi

Tiroidektomiden sonra hipoparatiroidinin en belirgin nedeni, paratiroid dokusunun çıkartılması veya vasküler yapısının zarar görmesidir. Hipoparatiroidi çoğu zaman geçici nadiren kalıcı olabilir. Tiroidektomiden sonra hipokalsemi semptomları ilk 48 saat içinde görülmeyebilir. Hipoparatiroidizm gelişen hastalarda oral kalsiyum ve aktif vitamin D kombine tedavisi genellikle yeterlidir. Radyoaktif tedavi alan çok az hastada hipoparatiroidizm bildirilmiştir. Bundan yola çıkarak bu komplikasyonun

doz bağımlı olmadığı söylenebilir. Glazebrook, hipoparatiroidizm semptomları gösteren RAİT gören 53 hastanın %58'inin azalmış paratiroid rezervi olduğunu raporlamış, bu durumun, zorlu diürezis takiben tuz ve su yüklemesinden kaynaklanan kalsiyum seviyelerinin korunamaması olarak tanımlamıştır. Bu hastaların ablasyon öncesinde kalsiyum değerlerinin diğer hastalara oranla düşük olduğunu saptamış, paratiroid rezervinin önceden var olan gizli bozukluğunun I-131 tedavisi ile ortaya çıktığı sonucuna varmıştır (35,36,37).

Radyoaktif uygulamasının bir sonucu olarak hipoparatiroidizm çok nadir olmakla birlikte hastaların serum kalsiyum seviyeleri dikkatle izlenmelidir.

Gonadal Hasar

Gonadal radyasyonun zararlı etkileri doğrudan gonadlar tarafından absorbe edilen kümülatif doz ile ilgilidir. Standart tedavi dozlarında geçici etkiler izlenirken kalıcı hasar riski kümülatif doz ile doğru orantılıdır. Bu etki ayrıca hastanın cinsiyeti, yaşı, metastatik dokuların gonadlara yakınlığı, hidrasyon, bağırsak ve mesane aktivitesinden etkilenir. Absorbe edilen radyasyon dozu hipotiroidik koşullar altında belirgin olarak yükselir (38). Kadın ve erkeklerde gonadların radyasyona maruziyetini azaltmaya yönelik önlemler arasında yeterli hidrasyon, sık idrara çıkma ve kabızlıktan kaçınma yer alır. Her iki cinsten hastaların radyoaktif uygulamalarından sonra en az 6 ay gebelikten korunması önerilir (1,28,39).

Kadınlarda Menstrüel Siklus Değişikliği, Erken Menopoz, Gebelik

Menstrüel düzensizlikler ve geçici amenore yüksek aktivitelerin uygulanmasından sonra genç kadınların yaklaşık %30 kadarında bildirilmiştir. İodoproteinlerin kan dolaşımı, mesane ve barsakta birikimi ve pelvik metastaz varlığı gonadların indirekt irradyasyonuna ve overyan yetmezliğe neden olabilir. Şikayetler I-131 tedavisinden sonra birkaç menstrüel siklus sonra başlar ve 4-10 ay kadar sürebilir (40,41,42). Raymond ve ark. (42) DTK nedeniyle tiroidektomi olmuş, normal menstrüel döngüye sahip 66 kadın hastayı overyan fonksiyonlar için inceledikleri çalışmalarında I-131 tedavisinden sonraki ilk yıl içinde hastaların %27'sinde FSH-LH artışı ile birlikte sıcak basması şikayetinin eşlik ettiği geçici amenore raporlamışlardır. Bu çalışmada uygulanan I-131 aktivitesi, absorbe edilen radyasyon dozu, tedaviden önce kalıntı tiroid dokusunun radyoaktif iyot tutulumu, oral kontraseptif kullanımı veya tiroid otoimmünitesi arasında hiçbir korelasyon olmadığı bulunmuştur

(42). Daha geniş bir seride benzer sonuçlara ek olarak hiçbir hastada infertilitenin gelişmediğini ve doğumsal malformasyon sıklığının artmadığı bildirilmiştir (40). Her iki çalışmada belirleyici faktörün yaş olduğu ve daha yaşlı premenapozal hastalarda genç olanlara göre daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Ceccarelli ve ark. (43) ortalama 3,7 GBq I-131 uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre erken menopoz geliştiğini raporlamıştır. Ancak Manuel Garcia-Quirós Muñoz ve ark. (44) radyoiyot tedavisi alan 202 hastanın kendi akrabaları ile karşılaştırdıkları serilerinde I-131 tedavisinin menopoz, yenidoğan sağlığı, doğurganlık veya menstrüasyonda önemli bir değişiklik yapmadığını bildirmiştir (43,44). Daha geniş başka bir seride benzer sonuçlar elde edilmiştir (45).

Radyoiyot uygulamaları hamile ve emziren kadınlarda kesin kontrendikedir. Radyoiyot uygulamaları öncesinde doğurgan kadınlarda gebeliğin muhakkak dışlanması gerekir. Tercihen uygulamadan bir gün önce beta-hCG bakılmalı, şüphe halinde bir hafta sonra tekrarlanmalıdır. İmplantasyon gerçekleşmeden (gebeliğin ilk 2 haftası) 100 mGy üzerinde radyasyona maruz kalmak düşük ve embriyonun ölümüne neden olur. Gebeliğin bu evresinde radyasyona maruz kalmanın, hayatta kalan embriyolarda organogenez başlamadığından büyük malformasyonlara veya tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açma olasılığı düşüktür. Erken gebelik sırasında radyasyon hasarının “ya hep ya hiç” etkisi olduğuna inanılmaktadır. Gebelikte organogenez (gebeliğin 2 ile 7. haftaları) ve tiroidogenez evrelerinde (gebeliğin 10 ile 12. haftaları) benzer radyasyon eşiklerinde maruziyet fetal tiroid ablasyonu, doğum kusurları, büyüme-gelişme geriliği, IQ’da azalma ve kanser riskinde artış (stokastik etki) ile sonuçlanabilir (41).

Meme dokusunda TSH’den bağımsız olarak laktojenik hormonlarla (prolaktin) NIS ekspresyonu ve dolayısıyla iyot tutulumu arttığından radyoiyot uygulamaları öncesinde emziren kadınların emzirmeyi 6-8 hafta öncesinde kesmeleri ve daha sonra en az 6-12 ay emzirmemeleri istenir. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi I-131’in anne sütüne geçmesi nedeniyle bebek tiroidinde hasara neden olması, ikincisi ise anne meme dokusunda yoğun radyoiyot tutulumunun yaşam boyu stokastik kanserojen etkisidir (33,46).

Erkeklerde Geçici Hipospermi ve Kalıcı Infertilite

Genç erkeklerde I-131 tedavisinin istenmeyen gonadal etkileri kadınlara oranla daha ciddidir. Bu

spermatogonyanın radyasyona daha duyarlı olmasından kaynaklanır. Spermatogenez 50 cGy dozla geçici olarak baskılanırken, 2 Gy’lik bir dozdan sonra 3 yıla kadar süren azospermi oluşabilir. Daha büyük dozlarda Leydig hücre fonksiyonu etkilenebilir. Etkinin süresi ve şiddeti kümülatif doza bağlıdır. Yüksek kümülatif aktiviteler (500-1000 mCi) ciddi testis hasarına neden olabilir ancak çoğu hasta fertil kalır (1,38,47).

Çoğu çalışmada standart ablasyon ve I-131 tedavi dozlarında (>7,4 GBq) erkeklerin üçte birinde geçici sperm sayısında azalma ve FSH stimülasyonunda artış bildirilmiştir. Bu hastaların testosteron değerlerinde değişiklik tespit edilmemiştir. Ayrıca radyoiyot tedavisi almış erkeklerin çocuklarında düşük riski, doğumsal malformasyon, artışı saptanmamıştır (34,38,48). Yüksek kümülatif aktivitelerde tedavi alacak genç hastalarda sperm koruma işlemi düşünülebilir.

Sistit

Sistit radyoiyot tedavisinin nadir bildirilen bir komplikasyonudur (49,50). I-131 klirensinin ana yolu böbrekler ve mesane yoluyla olduğu için, radyoiyot içeren idrar birikimi bu organda potansiyel olarak enflamasyona neden olabilir. Böbrek ve mesanenin radyasyon dozunu azaltmak için ilk hafta içinde yeterli hidrasyon ve her 1-2 saatte bir işeme önerilir.

Beyin Ödemi

Beyin metastazlarının radyoiyot ile tedavisi ödem, kanama ve nörolojik defisitlere neden olabilir. Nöroşirurjik rezeksiyon veya stereotaktik radyocerrahi geleneksel olarak tedavinin temel dayanağıdır ve sağkalımı artırabilir. Bununla birlikte, RAİT düşünülüyorsa, daha önce stereotaktik radyocerrahi ve TSH ile indüklenen tümör boyutunda potansiyel büyüme ve RAİT’nin enflamatuvar etkilerini azaltmak için eşzamanlı kortikosteroid tedavisi önerilir (1,33).

Spinal Kord Kompresyonu, Radyasyon Miyelopatisi

Vertebral metastatik lezyonlarda RAİT nedeniyle gelişen kord bası semptomları nadirdir, ancak ciddi olabilir. Semptom oluşması durumunda kortikosteroidler ile tedavi edilmelidir. Spinal kord kompresyonu veya sinir kökü sıkışması gibi nörolojik komplikasyonlar için radyoterapi ve/veya dekompresif cerrahi yapılmalıdır (1,33). RAİT verilen spinal kord kompresyonu olan 62 yaşında kadın hastada tedavide 34 ay sonra gelişen bir miyelopati olgusu rapor edilmiştir (51).

Geç Yan Etkiler

Kemik İliği Toksisitesi

Radyoyot uygulamalarında kritik organ kemik iliğidir. Genel olarak güvenli bir radyoyot uygulaması için kabul edilen kan dozu <2 Gy, 24. saat tüm vücut retansiyonu 4,44 GBq ve 48. saat akciğer retansiyonu 2,96 GBq'dır (52,53). Standart aktivitelerde I-131 tedavilerinden 6-10 hafta sonra lökosit ve trombosit sayıları düşebilir ve genellikle 12 haftaya kadar normal aralığa geri döner. Tedavi öncesinde kan sayımı ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bu yan etki nadirdir ve nadiren semptom verir. Kan dozu >2 Gy olan hastalarda bazen enfeksiyon veya kanamalarla giden kemik iliği baskılanması bildirilmiştir (28). Dozimetrik bir çalışmada 3 Gy'in altında kan dozunda kalıcı kemik iliği supresyonu gözlenmemiştir (54). Bununla birlikte yüksek aktivitede tedavi planlanan metastatik hastalarda güvenli olarak kabul edilen kan dozu 2 Gy'nin altında tutulacak şekilde dozimetrik çalışma yapılması önerilir. Yaygın kemik metastazı varlığında ve yüksek kümülatif aktivitede tedavi planlanan hastalarda tedavi öncesinde kan sayımı ve böbrek fonksiyonlarına bakılmalıdır. Özellikle yaşlı veya eksternal radyoterapi almış hastalarda ve yüksek kümülatif aktivitelerde (>22,2 GBq) daha uzun süren veya nadiren kalıcı kemik iliği baskılanması olabileceğinden hastalar dikkatli ve yakından takip edilmeli (39,53,55,56).

Lösemi ve Solid İkincil Kanserler

İyonlaştırıcı radyasyon potansiyel olarak kanserojeniktir ve insanlarda tiroid kanserinin bilinen tek nedenidir. Radyoyotun kan ve organlarda emilim veya atılımı ikincil kanser oluşumu için risk teşkil edebilir. Buna rağmen yarar-zarar oranı göz önünde bulundurularak yaygın metastatik hastalıkta radyoyot tedavisinin belli bir üst limitinin olmadığını söylemek mümkündür (17).

Lösemi radyoyot tedavisinin nadir bir komplikasyonudur. Özellikle sık aralarla veya yüksek kümülatif dozlarda tedavi gerektiren yaygın metastatik hastalıkta lösemi riski artar (35,39,57,58).

İki multisentrik çalışmayı içeren geniş bir meta-analizde I-131 tedavisi alan hastalarda göreceli lösemi riski %2,5 olarak hesaplanmış; mesane, meme, santral sinir sistemi, kolon, rektum, sindirim sistemi, mide, pankreas, böbrek, akciğer veya deri melanoma oluşumunda önemli bir risk artışının olmadığı bildirilmiştir (59).

Ortalama 13 yıl takip edilen 6.841 hastanın geriye dönük kohort araştırmasında tüm kanserler ve lösemi için doğrusal doz-yanıt ilişkisi olduğu ve yaklaşık 3,7 GBq I-131 uygulamasının 10 yıllık takipte 10.000 hastada 53

solid malignensi ve 3 lösemiye neden olacağı tahmin edilmiştir. Ek olarak, yüksek kümülatif aktiviteler ile kemik ve yumuşak doku kanserleri, kolorektal kanser ve tükürük bezi kanseri riski arasında güçlü bir ilişki belirlenmiş, ancak kemik ve yumuşak doku kanserleri ek olarak alınan eksternal radyoterapi maruziyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada genç hastalarda I-131'in kanserojenik etkisi saptanmamıştır (60).

Çoğu kohort çalışmasında I-131 tedavisi ile meme kanseri riski arasında güçlü bir ilişki bulunmamıştır (60,61). Bununla birlikte tiroid kanseri ile meme kanserinin birlikte görülme olasılığı radyoyot tedavisinden bağımsız olarak çift yönlü artar (62,63). Benzer şekilde primer tiroid kanseri olan kişilerde, genel popülasyona kıyasla ikinci bir primer kanser geliştirme riskinin %30 arttığını, diğer taraftan birçok primer kanser türünden sonra gelişen tiroid kanseri riskinin arttığını gösteren geniş kohort araştırmaları mevcuttur (64).

Yüksek kümülatif radyoyot dozlarında ikinci primer kanser riski yeterli hidrasyon, siaojenler ve kabızlık durumunda barsak hareketini artıran laksatif kullanımı ile en aza indirilebilir.

Pulmoner Fibrozis

DTK hastalarında diffüz akciğer metastazları radyoyot tutulumu gösterdiğinde, yüksek kümülatif aktivitelerde tedavi özellikle çocuklarda ve gençlerde daha uzun sağkalım süresine veya tam iyileşmeye yol açar (65). Bununla birlikte bilateral diffüz akciğer metastazlı hastalarda radyasyon pnömonisi ve pulmoner fibrozis için risk teşkil edebilir (39,66,67,68).

Radyasyon pnömonisi daha çok yüksek aktivitelerde tedavinin (>9,25 GBq) nadir bir komplikasyonu olarak bildirilmiştir (66). Bugün kabul edilen görüş diffüz akciğer metastazları I-131 tutulumu gösterdiği ve klinik yarar görüldüğü sürece tedaviye devam edilmesidir. Akciğerde absorbe edilen dozun doğru hesaplanması, akciğerin anatomik yapısı nedeniyle zordur (68). Sabit aktivite yaklaşımı hastanın bireyselliğini dikkate almamakla birlikte, klinik olarak kıyaslandığında daha yaygın olarak benimsenmektedir. Ciddi yaşamsal problemler hızla gelişebileceğinden, radyasyon pnömonisi oluşma riski mevcut hastalar yakından izlenmelidir. Semptomlar ilerleyici veya şiddetli ise steroid tedavisi başlanmalıdır. Ancak semptomu olmayan hastalarda I-131 tedavisinden önce profilaktik steroid kullanımı, ilaç kesildiğinde radyasyon pnömonisinde alevlenme yapabileceğinden önerilmez (1). Son dönem hastalarda akciğer nakli tek uygun seçenek olabilir (69).

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyonlarında Bozulma

Vasil'ev ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada 40,7 GBq ve daha fazlasına kadar olan önemli terapötik aktivitelerde bile hepatoselüler ve böbrek yetmezliğinin klinik belirtileri gözlenmemiştir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında, RAİT sonrası absorptif ve sekretuar hepatositik fonksiyonda azalma, hippuran yarı ömrü periyodunda artış ve toplam renal fonksiyonda azalma görülmüştür. Ortaya çıkan değişiklikler orta düzeyde, durağan ve hem hipotiroidizm hem de radyasyon faktörü ile ilgili olarak bulunmuştur (70).

Sonuç

Sonuç olarak, radyoaktif iyot 1940'lerden bu yana hipertiroidi ve iyi DTK'nin ablasyonu ve metastazlarının tedavisinde çok yaygın ve güvenli bir şekilde kullanılan ve klinik yararlı en çok bilinen teranostik radyonüklittir. Kullanımı iyonize radyasyonun olası stokastik ve deterministik yan etki ve komplikasyonları açısından risk teşkil etse de bu komplikasyonlar nadiren yaşamı tehdit eder. Çoğu iyi tolere edilebilen geçici vasıfta olup nadiren kronik yan etkiye neden olur. Genel kural olarak yaşam kalitesi göz önünde bulundurularak yan etki ve komplikasyon riski en az, lezyon radyasyon dozu en yüksek tutulacak şekilde ve zaman aralığında tedavi planlanmalıdır.

Kaynaklar

- Mazzaferri EL, Amdur RJ. Essentials of thyroid cancer management. Vol 129. Springer Science & Business Media, 2006.sayfa.267-279.
- Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1986;27:1519-1527.
- McCall M, Timm L, Frenkel E. CHEWING TOBACCO AND RADIOIODINE. The Lancet 1967;289:902.
- MYANT NB. Iodine metabolism of salivary glands. Ann N Y Acad Sci 1960;85:208-214.
- Mishkin FS. Radionuclide salivary gland imaging. Semin Nucl Med 1981;11:258-265.
- Maier H, Bihl H. Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function. Acta Otolaryngol 1987;103:318-324.
- Mason DK, Harden RM, Alexander WD. The salivary and thyroid glands. A comparative study in man. Br Dent J 1967;122:485-489.
- Malpani BL, Samuel AM, Ray S. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:535-540.
- Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. Thyroid 2003;13:265-271.
- Albrecht HH, Creutzig H. Funktionsszintigraphie der Speicheldrüsen nach hochdosierter Radiojodtherapie. Laufender Titel: Speicheldrüsenszintigraphie nach Radiojodtherapie [Salivary gland scintigraphy after radioiodine therapy. Functional scintigraphy of the salivary gland after high dose radio-iodine therapy (author's transl)]. Rofo 1976;125:546-551.
- Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1998;39:1551-1554.
- Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, et al. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. Thyroid 2010;20:1113-1119.
- De Luca R, Vicidomini A, Trodella M, Tartaro G, Colella G. Sialoadenitis: a viable treatment for I(131) induced sialoadenitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2014;52:641-646.
- Meng Q, Fang W, Long X, Deng M, Li J, Ke J. Sialoadenitis combined with an internal stent and postoperative massage as a comprehensive treatment of delayed I131-induced parotitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2017;55:674-678.
- Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 2006;47:648-654.
- Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. J Nucl Med 2008;49:1776-1782.
- Grewal RK, Larson SM, Pentlow CE, et al. Salivary gland side effects commonly develop several weeks after initial radioactive iodine ablation. J Nucl Med 2009;50:1605-1610.
- Newkirk KA, Ringel MD, Wartofsky L, Burman KD. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. Ear Nose Throat J 2000;79:460-468.
- Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL. Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. Br J Radiol 1984;57:323-327.
- Sialadenitis following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. J Nucl Med 1985;26:816-817.
- Almeida JP, Sanabria AE, Lima EN, Kowalski LP. Late side effects of radioactive iodine on salivary gland function in patients with thyroid cancer. Head Neck 2011;33:686-690.
- Silberstein EB. Reducing the incidence of 131I-induced sialadenitis: the role of pilocarpine. J Nucl Med 2008;49:546-549.
- Ma C, Xie J, Jiang Z, Wang G, Zuo S. Does amifostine have radioprotective effects on salivary glands in high-dose

- radioactive iodine-treated differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1778-1785.
24. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, et al. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine treatment. Results of a double-blinded, placebo-controlled study in patients with differentiated thyroid cancer. *Strahlenther Onkol* 1999;175:6-12.
 25. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Müller-Brand J, Müller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 2007;48:1620-1625.
 26. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46:261-266.
 27. Bushnell DL, Boles MA, Kaufman GE, Wadas MA, Barnes WE. Complications, sequela and dosimetry of iodine-131 therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1992;33:2214-2221.
 28. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0. *J Nucl Med* 2012;53:1633-1651.
 29. Levenson D, Gulec S, Sonenberg M, Lai E, Goldsmith SJ, Larson SM. Peripheral facial nerve palsy after high-dose radioiodine therapy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1994;120:576-578.
 30. Lee TC, Harbert JC, Dejter SW, Mariner DR, VanDam J. Vocal cord paralysis following I-131 ablation of a postthyroidectomy remnant. *J Nucl Med* 1985;26:49-50.
 31. Cambil T, Gil E, Ponce C, Ruiz JV, Castro J. Paresia bilateral de cuerdas vocales tras tratamiento con radioyodo [Bilateral vocal cords paresis following iodine therapy]. *Rev Esp Med Nucl* 2003;22:97-99.
 32. Lee TH, Yaqub A, Norweck J, Ahmed M. A case of esophageal stricture after iodine 131 ablation. *Endocr Pract* 2012;18:61-64.
 33. Fard-Esfahani A, Mirshekarpour H, Fallahi B, et al. The effect of high-dose radioiodine treatment on lacrimal gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2007;32:696-699.
 34. Hyer SL, Newbold K, Harmer CL. Early and late toxicity of radioiodine therapy: detection and management. *Endocr Pract* 2010;16:1064-1070.
 35. Sweeney DC, Johnston GS. Radioiodine therapy for thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:803-839.
 36. Winslow CP, Meyers AD. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy. *Am J Otolaryngol* 1998;19:401-403.
 37. Glazebrook GA. Effect of decicurie doses of radioactive iodine ¹³¹I on parathyroid function. *Am J Surg* 1987;154:368-373.
 38. Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:227-247.
 39. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
 40. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:92-93.
 41. Hyer S, Pratt B, Newbold K, Hamer C. Outcome of Pregnancy After Exposure to Radioiodine In Utero. *Endocr Pract* 2011 Jan 17:1-10.
 42. Raymond JP, Izembart M, Marliac V, et al. Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:186-190.
 43. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3512-3515.
 44. Manuel García-Quirós Muñoz J, Martín Hernández T, Torres Cuadro A, Cambil Molina T, Castro Montaña J, Sendón Pérez A. Edad de menopausia en pacientes tratadas con I131 por cáncer diferenciado de tiroides [Age of menopause in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioiodine]. *Endocrinol Nutr* 2010;57:105-109.
 45. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36:21-27.
 46. Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:797-826.
 47. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:755-758.
 48. Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, et al. Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994;35:1418-1422.
 49. Balan KK, Raouf AH, Critchley M. Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer; a 23 year review. *Br J Radiol* 1994;67:283-291.
 50. DOBYNS BM, MALOOF F. The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1951;11:1323-1360.
 51. Murakami H, Kawahara N, Yahata T, Yokoyama K, Komai K, Tomita K. Radiation myelopathy after radioactive iodine therapy for spine metastasis. *Br J Radiol* 2006;79:45-49.
 52. BENUA RS, CICALA NR, SONENBERG M, RAWSON RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-182.
 53. Benua RS. A method and rationale for treating metastatic thyroid carcinoma with the largest safe dose of I-131. *Frontiers in thyroidology* 1986:1317-1321.

54. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003;44:451-456.
55. Drouet M, Hérodin F. Radiation victim management and the haematologist in the future: time to revisit therapeutic guidelines? *Int J Radiat Biol* 2010;86:636-648.
56. Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986;59:45-51.
57. Glanzmann C. Subsequent malignancies in patients treated with 131-iodine for thyroid cancer. *Strahlenther Onkol* 1992;168:337-343.
58. Hall P, Boice JD Jr, Berg G, et al. Leukaemia incidence after iodine-131 exposure. *Lancet* 1992;340:1-4.
59. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2009;19:451-457.
60. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
61. Reiners C, Schneider R, Platonova T, et al. Breast Cancer After Treatment of Differentiated Thyroid Cancer With Radioiodine in Young Females: What We Know and How to Investigate Open Questions. Review of the Literature and Results of a Multi-Registry Survey. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:381.
62. Vassilopoulou-Sellin R, Palmer L, Taylor S, Cooksley CS. Incidence of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 1999;85:696-705.
63. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;92:225-231.
64. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1819-1825.
65. Ronga G, Filesi M, Montesano T, et al. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12-19.
66. Rall JE, Alpers JB, Lewallen CG, Sonenberg M, Berman M, Rawson RW. Radiation pneumonitis and fibrosis: a complication of radioiodine treatment of pulmonary metastases from cancer of the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1957;17:1263-1276.
67. Reiners C, Biko J, Haenscheid H, et al. Twenty-five years after Chernobyl: outcome of radioiodine treatment in children and adolescents with very high-risk radiation-induced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3039-3048.
68. Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R. Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20:337-340.
69. Lee J, Sogutlu G, Leard L, et al. Lung transplantation for pulmonary metastases and radiation-induced pulmonary fibrosis after radioactive iodine ablation of extensive lung metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007;17:367-369.
70. Vasil'ev Lla, Rozdil'skiĭ SI, Tkachenko GI. Radionuklidnye issledovaniia funktsii pecheni i pochek pri rake shchitovidnoĭ zhelezy posle radioĭodoterapii [Radionuclide research on liver and kidney function in thyroid cancer after radioiodine therapy]. *Med Radiol (Mosk)* 1987;32:38-41.



İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Tedavi ve İzleminde Rekombinant TSH Kullanımı

Use of Recombinant TSH in the Treatment and Monitoring of Well-Differentiated Thyroid Cancers

Elgin Özkan, Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) ömür boyu takip gerektiren çoğunlukla iyi prognozlu bir endokrin tümördür. Primer tedavisi total tiroidektomi (TT) ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisidir. Tiroid dokusunun TT ve RAİ ile tam olarak uzaklaştırılması, serum tiroglobulin (Tg) düzeylerinin saptanamayacak düzeylere düşmesine neden olur. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri, gerek RAİ hazırlığında gerekse takipte stimüle Tg düzeyleri ile hastalık durumunu tayin etmede önemli role sahiptir. Son yıllarda iyot-131 (I-131) tüm vücut sintigrafisi ve/veya serum Tg ölçümünde ve rezidü doku ablasyonu öncesi hazırlıkta rekombinant TSH (rTSH) kullanımı klinik pratiğimize dahil olmuştur. Bu derlemede rTSH'nin DTK tedavi ve izlemindeki klinik uygulamaları vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: rTSH, tiroid kanseri, tiroglobulin, radyoaktif iyot

Abstract

Differentiated thyroid cancer (DTC) is an endocrine tumour with mostly good prognosis that requires life long follow-up. Primary treatments are total thyroidectomy (TT) and radioactive iodine (RAI) therapy. Complete removal of thyroid tissue with TT and RAI causes serum thyroglobulin (Tg) levels to fall to undetectable levels. Thyroid stimulating hormone (TSH) levels have an important role both in preparation for RAI and detection of disease status with stimulated Tg levels in the follow-up. Recently, recombinant human TSH (rhTSH) usage has been incorporated to our clinical practice in I-131 whole body scintigraphy and/or measurement of serum Tg levels and in preparation for RAI ablation. In this review, clinical applications of rhTSH in the therapy and follow-up of DTC will be focused on.

Keywords: rTSH, thyroid cancer, thyroglobulin, radioiodine

Giriş

Tiroid follikül epitelinden kaynaklanan ve ağırlıklı papiller ve folliküler karsinomları içeren iyi diferansiye tiroid kanserleri (DTK), tüm tiroid kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturmaktadır (1). Günümüzde tanısal yöntemlerin, özellikle de ultrasonografik değerlendirmenin daha yaygın ve etkin hale gelmesi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirmenin tanı doğruluğunun artması özellikle küçük boyutlu tümörlerin daha sıklıkla saptanmasına neden

olmuştur (2). DTK insidansındaki bu artışa rağmen hastalığa bağlı mortalite oranlarının sabit kalması, bireyselleştirilmiş yaklaşımı önemli hale getirmiştir (3).

DTK'nin standart tedavisi total tiroidektomi (TT) ve radyoaktif iyot (RAİ) uygulamasıdır (4). RAİ, bakiye doku ablasyonu, adjuvan tedavi veya bilinen hastalığın tedavisi amacıyla verilmektedir. Kalıntı ablasyonu, postoperatif bakiye benign tiroid dokusunu ortadan kaldırarak başlangıç evrelemeyi ve takibi kolaylaştırır. Tedavi sonrası alınan tüm vücut taramalar ile

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Elgin Özkan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 595 64 45 E-posta: ozkanelgin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8543-0744

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

persistan bakiye doku ve beklenmeyen metastazların saptanmasını da sağlar. Adjuvan tedavi ise artmış nüks riski olan hastalarda kanıtlanmamış rezidü hastalığı ve subklinik tümör odaklarını yok etmek amacıyla verilir (2). Serum tiroglobulin (Tg) sadece tiroisitler tarafından sentezlenen, normal sağlıklı hücreler ve tümör hücreleri tarafından salgılanan bir proteindir (5,6). Tiroid dokusunun TT ve RAI ile tam olarak uzaklaştırılması, serum Tg düzeylerinin detekte edilemeyecek seviyeye düşmesine neden olur. Serum Tg düzeyi, Tg antikoru (TgAb) yokluğunda, persistan hastalık ve rekürrens için en duyarlı ve spesifik belirteçtir (7). Özellikle stimüle edilmiş serum Tg düzeyi <2 ng/mL ve/veya negatif boyun ultrasonografi (USG) ile birlikte detekte edilemeyen bazal serum Tg düzeyleri varsa, uzun dönem takipte hastalık kürünün ve rekürrens için çok düşük riskin güçlü bir göstergesidir (8,9,10,11). Serum Tg düzeyleri DTK takibi yanında tedavi yanıtının sınıflandırılmasında da anahtar rol oynamaktadır. 2015 yılında Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association* - ATA) tarafından yayınlanan kılavuzda tedavi yanıtının risk derecelendirilmesinde bazal ve stimüle serum Tg düzeyleri de yer almaktadır (2). Araştırmalar, operasyon sonrası etkin değerlendirmenin de hastalık yönetimi için son derece önemli olduğunu göstermiştir (12). Bu nedenle, son yıllarda yayınlanan kılavuzların çoğu, RAI ablasyon kararında postoperatif serum Tg değeri ve boyun USG sonucunun her ikisinin dikkate alınmasını önermektedir (2).

Tüm bunlar ışığında, teşhis veya tedavi amaçlı iyot-131 (I-131) uygulamaları ve serum Tg düzeyi ölçümleri DTK yaklaşımında önemli yer tutmaktadır (13,14,15). I-131 uygulamaları ve stimüle serum Tg düzeyleri için tiroid uyarıcı hormon (TSH-tirotropin) stimülasyonu gerekmektedir. TSH stimülasyonu tiroid hücrelerinin I-131 uptake'ini, retansiyonunu ve Tg salınımını indükler (2,16). TSH stimülasyonu için kullanılan iki ana yöntem tiroid hormonu kesilmesi (endojen stimülasyon) ve rekombinant TSH (rTSH) enjeksiyonudur (ekzojen stimülasyon) (2). Endojen stimülasyon için L-tiroksin (LT4) hormonu 3-4 hafta kesilirken, birçok hastada yaşam kalitesini düşüren semptomlar meydana gelmektedir (17,18). Diğer taraftan rTSH ek maliyet doğururken, LT4 çekilmesi ve ona bağlı semptomlar oluşturmaksızın daha düşük radyotoksitesite ile ilişkilendirilebilir (19,20,21).

Bu derlemede rTSH'nin DTK tedavi ve izlemindeki klinik uygulamaları, mevcut endikasyonları ve gelecek perspektifi vurgulanarak, anlatılmaya çalışılmıştır.

Rekombinant Tiroid Uyarıcı Hormon (rTSH) ve İlk Klinik Çalışmalar

Rekombinant TSH, doğal TSH ile benzer biyolojik özelliklere sahip, biyoteknolojik olarak elde edilen bir proteindir (22,23). Çalışmalar, serum L-tiroksin (LT4), L-triiodotiroksin (LT3), Tg salınımı ve tiroid iyot uptake'i için güçlü bir uyarıcı olduğunu göstermiştir (24,25). rTSH iki gün üst üste 0,9 mg dozda intramüsküler olarak enjekte edilir, son enjeksiyondan 24 saat sonra eğer yapılacaksa tanısal I-131 tarama ya da ablasyon/adjuvant tedavi dozu verilir ve yine son enjeksiyondan 72 saat sonra tanısal amaçlı I-131 tüm vücut sintigrafisi (TVS) yapılır ve serum Tg düzeyi ölçülür. Ablasyon ya da adjuvan amaçlı RAI dozu uygulandıysa tedavi sonrası 5-7. günde tüm vücut tarama (TVT) görüntüleri alınır (26,27).

rTSH için ilk çok merkezli Faz-III çalışma sonuçları 1997 yılında yayınlanmıştır (28). Söz konusu çalışma, rTSH enjeksiyonu ve LT4 tedavisi kesilmesi sonrası yapılan I-131 TVT'leri karşılaştırmayı hedeflemiştir. Çalışmaya 128 tiroid kanseri hastası dahil edilmiş, bunların 18'inde endojen TSH uyarısı altında odak gösterilebilirken, rTSH uyarısı altında lezyon detekte edilememiştir. Sonuç olarak, rTSH stimülasyonu altında yapılan I-131 TVT'nin duyarlılığı ilaç kesilmesine göre daha düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel nedeni TSH'nin kısa süreli yükselmesi ve tüm vücut radyasyon retansiyonunun daha düşük olması ile açıklanmıştır. ABD ve Avrupa ülkelerini içeren ikinci çok merkezli Faz-III çalışma sonuçları 1999 yılında yayınlanmıştır (29). Çalışma dizaynı radyoiyot tarama için LT4 kesilmesi ile rTSH'nin iki farklı doz rejimini (ardışık iki doz ve farklı günlerde üç doz) karşılaştıracak şekilde düzenlenmiştir. Çalışmaya tiroid kanseri nüks veya persistansının değerlendirildiği 229 DTK hastası dahil edilmiştir. rTSH'nin iki farklı kolu arasında radyoiyot tarama ve serum Tg stimülasyonu açısından anlamlı fark görülmemesi nedeniyle iki dozluk rTSH uygulamasının tercih edilebileceği bildirilmiştir. Radyoiyotun tüm vücut retansiyonunun rTSH uygulanan hastalarda yarı yarıya azalması nedeniyle, TVT yorumlaması için yeterli sayımın alınmış olduğundan emin olunması gerektiği vurgulanmıştır. Semptomlar açısından kıyaslandığında ise rTSH uygulanan hastaların günlük performans, iş motivasyonu ve genel iyilik hali açısından belirgin düzeyde iyi olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak, persistans veya rekürrens araştırılan DTK hastalarında rTSH uygulamasının, RAI tutulumu ve serum Tg düzeyleri uyarılması için güvenilir bir araç olduğu belirtilmiştir.

Endikasyonları, Avantajları ve Dezavantajları

rTSH, ilk olarak 1998 yılında ABD'de ve 2001'de Avrupa'da iyi DTK'nin takibinde tanı aracı olarak onaylanmıştır. Beraberinde I-131 TVS yapılması opsiyonel bir seçenek olarak sunulmuştur. Ardından 2005 yılında Avrupa'da ve 2007 yılında ABD'de metastatik hastalığı olmayan iyi DTK hastalarında bakiye doku ablasyonu amaçlı RAİ uygulaması ile birlikte kullanılmak üzere onaylanmıştır.

Tüm bunlar ışığında rTSH için güncel endikasyonlar: DTK hastalarının takibinde tanısal I-131 TVS'den bağımsız stimüle serum Tg ölçümü, postoperatif bakiye tiroid dokusu ablasyonu amaçlı RAİ tedavisine hazırlık olarak sıralanabilir (2). Endojen stimülasyon ile yeterli TSH cevabı elde edilemeyen olgular ile önemli tıbbi veya psikiyatrik komorbiditesi olan hastalarda hipotiroidiye bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini azaltmak için de kullanılabilir (27). Bunların dışında, metastatik DTK'de RAİ tedavisi öncesinde, DTK cerrahisi sonrası risk değerlendirimi ve ablasyon kararında, flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme ve toksik multinodüler guatrda I-131 tedavisi öncesi kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmakla birlikte bu endikasyonlara ilişkin güncel onay bulunmamaktadır (27,30,31,32,33).

rTSH'nin başlıca avantajları; daha hızlı TSH yükselişi, renal fonksiyonlarda korunma, periferik radyoiyotun hızlı temizlenmesine bağlı ekstratiroidal dokular ve kanda daha düşük radyasyon maruziyeti, kısa süreli tümör stimülasyonu, değişkenlik göstermeyen yaşam kalitesi ve düşük yan etki profili (bulantı %10,5, baş ağrısı %7,3, kusma %2,1, sersemlik hali %1,6 ve parestezi %1,6) olarak sıralanabilir.

Dezavantajları ise kısa süreli TSH uyarısı nedeniyle tümör dokusunda I-131 retansiyon süresinin kısalması, endojen stimülasyon ile kıyaslandığında I-131'in renal atılımının fazla olması ve ek maliyetler.

Kullanım Alanları

Radyoaktif İyot Ablasyonu ve Adjuvan Tedavi Sırasında Kullanımı

Rekombinan TSH, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışma sonuçlarına dayanarak (34), düşük riskli hastalarda 3,7 GBq I-131 ile bakiye doku ablasyonu amacıyla, ilk kez Avrupa'da (2005) onaylanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, rTSH stimülasyonu ve endojen stimülasyon grupların her ikisi de primer ablasyon başarısına ulaşmıştır (34). Bunu takip eden dönemde

sırasıyla Avustralya (2006), Malezya (2007), Tayland (2007), Singapur (2007) ve yine aynı yıl ABD düşük riskli DTK'de postoperatif remnant ablasyonu amaçlı rTSH kullanımına onay vermiştir. Pilli ve ark. (35) tarafından, 2007 yılında yayınlanan prospektif, randomize kontrollü çalışmada rTSH eşliğinde 30 ve 100 mCi radyoiyot ile yapılan ablasyon sonuçları karşılaştırılmış ve lenf nodu olmasına rağmen rTSH eşliğinde 30 mCi ile yapılan ablasyonun düşük olmayan başarı sonuçları bildirilmiştir. 2008 yılında Avrupa Nükleer Tıp Derneği tarafından yayınlanan radyoiyot tedavi kılavuzunda, rTSH ile elde edilen ablasyon başarı oranlarının endojen TSH stimülasyonu ile elde edilen başarıdan düşük olmadığı, her iki grup için rekürrens oranlarının benzer olduğu, morbiditenin önemli derecede azaldığı ve yaşam kalitesinin arttığı bildirilmiştir (36). Yine aynı kılavuz, rTSH'nin genellikle tercih edilen stimülasyon yöntemi olduğunu, ancak metastatik hastalık için LT4 kesilerek oluşturulan endojen stimülasyonun tercih edilen yöntem olmaya devam ettiğini yayınlamıştır. 2015 yılına gelindiğinde ATA kılavuzu, prospektif randomize klinik çalışma sonuçlarına dayanarak (34,37,38,39,40,41), düşük riskli DTK ile lenf nodu metastazı sınırlı (Nx/N1a) orta riskli DTK hastalarında rTSH ile yapılacak remnant ablasyon veya adjuvan tedavinin kabul edilebilir bir seçenek olduğunu, düşük olmayan başarı oranları, kısa süreli üstün yaşam kalitesi, uzun dönem sonuçlarda anlamlı farklılık olmaması nedeniyle, güçlü öneri ile tavsiye etmiştir. Uzak metastaz olmaksızın, multiple klinik lenf nodu metastazı olan orta riskli DTK hastalarında rTSH eşliğinde RAİ tedavisi alternatif bir yöntem olarak düşük öneri ile tavsiye edilmiştir. Yüksek riskli DTK hastalarında yeterli kanıt olmaması nedeniyle tavsiye bulunmazken, hangi risk grubunda olursa olsun TSH stimülasyonunun mevcut komorbid durumu alevlendirebileceği düşünülen hallerde (ciddi medikal veya psikiyatrik durumlar) ve tiroid hormonu kesilmesi ile endojen TSH yanıtının elde edilemediği durumlarda, rTSH eşliğinde RAİ tedavisi güçlü öneri ile tavsiye edilmiştir (2). Bununla birlikte tümör yükü fazla olan ve hava yolu gibi yaşamsal anatomik yapılarla yakın ilişkili lezyonları olan olgularda, rTSH stimülasyonuna bağlı hızlı doku genişlemesine ikincil gelişebilecek ciddi yan etkiler açısından uyanık olunmalıdır (42,43).

Düşük riskli DTK ve düşük risk özellikleri taşıyan orta riskli DTK hastalarında, rTSH eşliğinde yapılan RAİ remnant ablasyon sonuçlarını araştıran randomize 5 klinik çalışma, ablasyon başarı oranları yanında remnant ablasyon sürecindeki yaşam kalitesi değişikliklerini incelemiştir (34,37,39,40,41). Ablasyon dönemi için bakıldığında,

tiroid hormonu kesilmesine bağlı hipotiroidi semptomları yaşam kalitesini belirgin düzeyde kötüleştirirken, 3 ay veya daha uzun süreli yaşam kaliteleri açısından iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır (39,40,41). Özetle, bakiye doku ablasyonu için rTSH kullanımı, geleneksel tiroid hormonu kesilmesi ile karşılaştırıldığında, benzer ablasyon başarı oranları ve kısa dönem yaşam kalitesinde iyilik ile ilişkilidir (2).

Uzun dönem sonuçların karşılaştırıldığı çalışmalar nispeten sınırlıdır. Bununla birlikte mevcut çalışmalar için genel sonuç, düşük-orta riskli DTK hastalarında rTSH eşliğinde uygulanan RAİ dozunun, tiroid hormonu kesilmesi ile karşılaştırıldığında, uzun dönem takipte hastalık saptanması açısından belirgin farklılık oluşturmadığıdır (44,45,46,47,48). Yakın zamanda yayınlanan randomize, Faz-III, çok merkezli araştırmaya, 752 düşük risk DTK hastası dahil edilmiştir. Hastalar 30 ve 100 mCi RAİ dozlarının herbiri için rTSH ve endojen stimülasyon kollarına randomize edilmiştir. Median 5,4 yıllık takipte hastaların %98'inde hastalık kanıtı saptanmamıştır. Hastalık rekürrensini ablasyonda kullanılan hazırlık stratejisi ile ilişkili olmadığı ve düşük riskli DTK hastalarında postoperatif ablasyon için rTSH sonrası 30 mCi RAİ kullanılabileceği doğrulanmıştır (49). Fransa'dan yayınlanan çok merkezli retrospektif bir başka çalışmaya, T1-3, N1, M0 olan 404 DTK hastası dahil edilmiştir (50). Gruplar yaş (<45/≥45), lenf nodu sayısı (≤5/>5) ve stage'e (pT1-2/pT3) göre eşleştirilmiştir. İki yüz beş hastada rTSH kullanılırken, 199 hastada tiroid hormonu kesilerek ortalama 3,27±1,00 GBq RAİ tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrası 6-18. aylar arasında yapılan ilk değerlendirmede ve 3 yıl sonra yapılan değerlendirmede elde edilen hastalıksız yaşam oranları, rTSH eşliğinde yapılan hazırlığın tiroid hormonu kesilmesinden daha başarısız olmadığını göstermiştir (50).

Düşük-orta riskli DTK hastalarına, rTSH ile uygulanan ablasyon ya da adjuvant tedavi sonuçları tiroid hormonu kesilerek yapılan tedavilerden daha başarısız değildir. Bilindiği gibi rTSH ile kan hücrelerinin aldığı radyasyon dozu tiroid hormonu kesilmesine göre daha düşüktür. Bu da RAİ'ye bağlı olası sekonder malignite ve sialadenit gibi komplikasyonların gelişme riskini azaltmaya yönelik bir potansiyel taşımaktadır.

DTK Takibinde Kullanımı

Birçok olgunun erken aşamada tespit edilmesi ve başlangıç tedavi prosedürlerinin tam olarak uygulanması persistan ya da rekürren hastalık oranlarını

da azaltmıştır. Hastanın rekürrens riskinin çok düşük olup olmadığını değerlendirmek için, başlangıç tedavisi sonrası 9-12. aylarda yeniden evreleme yapmak önemlidir. Daha önce TT ve RAİ ablasyonu uygulanmış olan düşük riskli hastalarda yeniden evreleme, rTSH stimülasyonu altında Tg ölçümü ve boyun USG kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Eğer stimüle Tg <1 ng/mL ve boyun USG negatifse, takipler supresyon altında Tg takibi ve düzenli aralıklarla boyun USG ile yapılmaktadır. Bu hastalarda tiroksin dozu azaltılabilir ve şüpheli bulgu olmadığı sürece rTSH stimülasyon testinin tekrar edilmesine gerek yoktur (9,51,52,53). Ancak 9-12. ayda yapılan rTSH stimülasyonunda düşük pozitif Tg düzeylerine sahip hastalar tekrarlayan rTSH testine tabi tutulurken, kurumsal sınırın üzerinde Tg'ye sahip olanlar tedavi edilmelidir (54). Daha duyarlı Tg ölçüm yöntemleri ile fonksiyonel sensitivite 0,5-1,0 ng/mL'den 0,2 ng/mL düzeylerine inmiştir. Bu yöntemler, rTSH ile stimülasyon ihtiyacını ortadan kaldırarak, LT4 supresyonu altında daha fazla oranda persistan veya rekürren hastalığın saptanmasını sağlamaktadır (55,56,57). Persistan veya rekürrens araştırılan DTK hastalarında rTSH stimülasyonu, RAİ tutulumunun ve serum Tg'nin uyarılmasında güvenilir bir araçtır (29). Yapılan çalışmalarda tanısal amaçlı I-131 TVT'nin önemli bir katkı sağlamadığı anlaşıldığından, tek başına stimüle Tg'nin, boyun USG ile birlikte kullanılmasının klinik takiplerde yeterli olacağı bildirilmiştir (10,54,58). Düşük riskli hastalarda, rTSH ile Tg ölçümü ve boyun USG kombinasyonunun duyarlılığı %96-100 arasındadır (54,58). Bununla birlikte takipte rutin boyun USG kullanımı ile ilgili çekinceler de mevcuttur. Kullanıcıya bağlı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilen boyun USG'nin özellikle düşük riskli DTK hastalarında sınırlandırılması gerektiği, TgAb negatif olgularda, stimüle edilmemiş Tg değeri ≥1 ng/mL ise kullanılmasının daha uygun olduğu bildirilmiştir (59). Sadece bir kez yapılan rTSH stimülasyonunun zaman içindeki doğruluğunu test etmek için yapılan bir çalışmaya 107 DTK hastası dahil edilmiş, bunların 66'sı yüksek risk grubundan (T3-4 veya N1 veya M1) seçilerek 0,9-5 yıl arasında değişen bir dönemde takip edilmiştir (60). Buna göre rTSH ile stimüle edilen Tg değeri >2 ng/mL olan hastalarda nüks oranı %81 iken, <0,5 ng/mL olan hastalarda %98 oranında tam remisyon saptanmıştır. Buradan hareketle tekrarlayan stimüle Tg ölçümleri nüks riski olan özellikle rTSH-Tg>1 ng/mL saptanan hastalar için uygun görünmektedir. Yüksek duyarlı metod ile ölçülen bazal Tg değerlerini kullanarak rTSH stimülasyonunun kullanımını değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada: bazal Tg değeri <0,2 ng/mL olan tüm hastalarda rTSH-Tg

<1 ng/mL ve USG normal saptanmıştır. Bununla birlikte bazal Tg 0,2 ng/mL'ye eşit veya yüksek ise bu hastalar rTSH stimülasyonundan yararlanmıştır (61).

Postoperatif Risk Değerlendirilmesinde Kullanımı

Günümüzde, TT sonrası rutin RAİ ablasyonu özellikle nüks açısından düşük-orta riskli bir grup hastada tartışmalı hale gelmiştir (2). Preablatif stimüle serum Tg'nin, sonraki hastaliksiz durumu tahmin etmedeki değerini belirlemek için yapılan, 3.947 DTK hastasını içeren 15 çalışmanın dahil edildiği metaanaliz sonuçları, düşük preablatif serum Tg değerinin olumlu bir risk faktörü olarak düşünülebileceğini göstermiştir (62). Bununla birlikte düşük preablatif Tg'nin gereksiz RAİ tedavilerini önlenmek amacıyla kullanılabilmesi için ileri çalışmalar gerektiği bildirilmiştir. Yüz yirmi dokuz düşük-orta riskli DTK hastasını içeren prospektif çalışmada, postoperatif suprese Tg değeri <1 µg/L ve T1-3, N0-N1a olan DTK hastaları dahil edilmiştir (63). Operasyondan 3 ay sonra stimüle Tg ölçümü (rTSH stimülasyonu ya da LT4 kesilerek) ve boyun USG yapılmış, buna göre stimüle Tg değeri negatif olan 84 hastaya RAİ ablasyonu uygulanmazken, sTg değeri 1-5 µg/L arasında olan 40 hastanın 8'ine, sTg değeri >5 µg/L olan 5 hastanın hepsine RAİ tedavisi verilmiş. Takipte RAİ verilen 13 hastada sadece 1'i dışında nüks gelişmediği, geri kalan 116 hastada (%90) gereksiz RAİ'nin önlendiği bildirilmiştir (63). 2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzuna göre postoperatif serum Tg değerinin (T4 altında veya TSH stimülasyon ile) persistan hastalığın veya rezidü tiroid dokusunun değerlendirilmesi ve ileride potansiyel rekürrens gelişme olasılığını tahmin etmede yardımcı olabileceğini bildirmiştir (2). Bununla birlikte optimal cut-off değeri (T4 altında veya TSH stimülasyonundan sonra) bilinmemektedir.

PET Görüntüleme Amaçlı Kullanımı

F-18 FDG PET/BT, stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL ve I-131 TVT'si negatif olan yüksek riskli hastalarda öncelikle başvurulacak görüntüleme yöntemidir (2). Bunun dışında, invaziv hurthle hücreli karsinomda ve kötü DTK'de başlangıç evrelemede, metastatik hastada prognoz belirlemede ve metastatik veya lokal invaziv hastalıkta sistemik veya lokal tedavileri takiben yanıt değerlendirmede kullanılabilir (2). FDG PET sensitivitesini etkileyen faktörler içerisinde tümör dediferansiyasyonu, tümör yükü ve daha az oranda TSH stimülasyonu sorumlu tutulmuştur (2). Altmış üç hastayı içeren çok

merkezli prospektif bir çalışmada, rTSH stimülasyonu sonrası yapılan FDG PET'de daha fazla sayıda lezyon saptandığı gösterilmiştir (64). Bununla birlikte rTSH stimülasyonunun en az bir tümör odağı olan hastaların saptanmasında sensitiviteyi artırmadığı bildirilmiştir. Yedi çalışmayı içeren bir metaanalizde, TSH stimülasyonu sonrası yapılan FDG PET/BT'nin hastaların sadece %9'unda klinik yaklaşımı değiştirdiği görülmüştür (65). Sonuç olarak, rTSH stimülasyonu FDG PET sensitivitesini hafifçe yükseltir, ancak bu az sayıda hastanın klinik yaklaşımında değişikliğe neden olmuştur ve rTSH stimülasyonunun FDG PET görüntülemenin prognostik değerini artırdığına dair kanıt bulunamamıştır (2).

Metastatik Hastalıkta Yüksek Doz RAİ Tedavisi Sırasında Kullanımı

Günümüzde, metastatik tiroid kanseri tedavisi için rTSH uygulaması ABD ve Avrupa'da onaylı değildir. 2015 yılında yayınlanan ATA Kılavuzu, bu grup hastada rTSH eşliğinde yapılacak RAİ tedavisi için yeterli kanıt olmaması nedeniyle bu uygulamayı tavsiye etmemiştir (2). Bununla birlikte, komorbiditesi olan hastalarda hipotiroidiye bağlı gelişebilecek komplikasyon riskini azaltmak, hipofiz patolojileri veya tümör yükü nedeniyle endojen TSH cevabı elde edilemeyen olgularda TSH stimülasyonu oluşturmak ve tedavide gecikmenin zararlı olabileceği hastalarda zaman kazanmak için düşük kalitede kanıt ile rTSH uygulamasını önermektedir (2). Uzak metastazı olan DTK hastalarının tedavisinde her iki hazırlık yöntemini karşılaştıran randomize klinik çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, birçok merkez randomize olmayan klinik deneyim sonuçlarını yayınlamaktadır (66,67,68,69). Radyoiyota duyarlı uzak metastaz içeren 175 DTK hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, ya rTSH hazırlığı (58 hasta), ya LT4 kesilmesi (35 hasta) ya da ilk dozda LT4 kesilip sonrasında rTSH eşliğinde ardışık dozlar (82 hasta) uygulanan hasta grupları arasında, 5,5 yıldan fazla hayatta kalma oranları arasında fark saptanmamış. Multivaryant analizde sadece hasta yaşı sonucu tahmin ederken, başlangıçtaki tümör evresi ve tedaviye hazırlık şeklinin etkili olmadığı bildirilmiştir (66). İkinci retrospektif çalışmada, I-131 duyarlı uzak metastazları olan 15 DTK hastasında tedavi rTSH hazırlığı ile uygulanırken, 41 hastada LT4 kesilmesi sonrası verilmiş. Her iki grup için uzak metastaz alanları benzermiş. Ortalama 6 yıllık takip süresi için, tedavi yanıtı oranları ve yan etkiler açısından fark saptanmamış (67). Her iki çalışma tedaviye hazırlık seçenekleri arasında karşılaştırılabilir yanıtlar önermekle birlikte, retrospektif, az sayıda hasta içeren, kısa takip süreli çalışmalar olmaları

nedeniyle kısıtlıdır. Metastatik DTK'li 4 hastayı içeren küçük bir grupta yapılan karşılaştırmalı çalışmada, rTSH eşliğinde yapılan RAI tedavisinde metastatik odaklara uygulanan radyasyon dozunun endojen stimülasyona göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (70). Olgu sunumlarının birçoğunda rTSH eşliğinde yapılan tedavi sonrası hastalık stabilizasyonu veya iyileşmeden bahsedilse de bunun tiroid hormon kesilmesi ile karşılaştırılabilir olup olmadığı bilinmemektedir. Aşırı ve uzun süreli TSH uyarısı, tümör büyümesini ve metastatik kitleleri uyartabilir. Vena kava superior veya spinal kord komşuluğunda veya beyinde yerleşimli metastatik odakların uyarılması ciddi nörolojik sorunlara yol açabilir. Bu bölgelerde yerleşimli metastazların tedavisinde, tümörde gelişebilecek akut ödem ve buna bağlı semptom riskini azaltmak için geçici süre yüksek doz steroid tedavisi önerilir. Deksametazon, rTSH enjeksiyonundan 6-12 saat önce ve LT4 kesilmesinden 10-12 gün sonra, her 8 saatte 2-4 mg dozda başlanıp, tedavi sonrası 1 hafta içinde azalan dozlarda sonlandırılır (71). Kritik bölgelerde yerleşimli metastazı olan hastalarda, azalmış rTSH dozu veya serum TSH düzeyi takibi ile endojen TSH stimülasyon süresinin optimumda tutulması sağlanabilir. Serum TSH düzeyi 30-50 mU/L iken ampirik veya dozimetrik aktiviteler ile tatmin edici sonuçlar alınabilir. LT4 kesilerek hazırlık yapılan olgularda, TSH'nin uzun süre yüksek kalmasını engellemek için, RAI dozu uygulandığında LT4'e başlanabilir (2).

Toksik/Non-toksik Multinodüler Guatrda RAI Tedavisi Sırasında Kullanımı

Son zamanlarda radyoyot tedavisi, toksik olmayan büyük multinodüler guatrlı hastalarda cerrahiye kıyasla daha yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu hastalara rTSH uygulanması radyoyot uptake'ini artırarak, RAI tedavi sonuçlarını iyileştirebilir (72).

Sonuç

DTK tedavi ve takibinde TSH stimülasyonu önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla uygulanan endojen TSH stimülasyonu hem birçok sistemde olumsuz etkiler yapmakta hem de kişilerin yaşam kalitesini kötüleştirmektedir. Günümüzde rTSH enjeksiyonu ile bu sorunun üstesinden gelinebilmektedir. Gerek ablatif ya da adjuvant amaçlı RAI uygulamalarında gerekse takipte serum Tg ölçümlerinde başarılı bir yöntemdir. Metastatik ya da yüksek riskli hastalarda RAI tedavisine hazırlıkta kullanımı onaylı olmamakla birlikte, hipotiroidi semptomlarının mevcut komorbiditeyi alevlendireceği

düşünülen olgular ile yeterli endojen TSH stimülasyonu sağlanamayan olgularda kullanımı önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
3. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015;136:2187-2195.
4. Haugen BR. Initial treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:139-145.
5. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* 2016;388:2783-2795.
6. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:538-551.
7. Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. *Biochimie* 1999;81:463-467.
8. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:82-87.
9. Spencer C, Fatemi S, Singer P, Nicoloff J, Lopresti J. Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010;20:587-595.
10. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3668-3673.
11. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, et al. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3402-3407.
12. Sunny SS, Hephzibah J, Mathew D, Bondu JD, Shanthly N, Oommen R. Stimulated Serum Thyroglobulin Levels versus Unstimulated Serum Thyroglobulin in the Follow-up of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Nucl Med* 2018;17:41-45.

13. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428.
14. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
15. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
16. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787-803.
17. Borget I, Corone C, Nocaudie M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol* 2007;156:531-538.
18. Davids T, Witterick IJ, Eski S, Walfish PG, Freeman JL. Three-week thyroxine withdrawal: a thyroid-specific quality of life study. *Laryngoscope* 2006;116:250-253.
19. Wang TS, Cheung K, Mehta P, Roman SA, Walker HD, Sosa JA. To stimulate or withdraw? A cost-utility analysis of recombinant human thyrotropin versus thyroxine withdrawal for radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1672-1680.
20. Kohlfuerst S, Igerc I, Lind P. Recombinant human thyrotropin is helpful in the follow-up and 131I therapy of patients with thyroid cancer: a report of the results and benefits using recombinant human thyrotropin in clinical routine. *Thyroid* 2005;15:371-376.
21. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008;49:1776-1782.
22. Huber GK, Fong P, Concepcion ES, Davies TF. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1328-1331.
23. Thotakura NR, Desai RK, Bates LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1991;128:341-348.
24. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2836-2839.
25. Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1660-1664.
26. Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:1009-1021.
27. Luster M. Acta Oncologica Lecture. Present status of the use of recombinant human TSH in thyroid cancer management. *Acta Oncol* 2006;45:1018-1030.
28. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-896.
29. Haugen BR, Pacini F, Reinert C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-3885.
30. Matrone A, Gambale C, Piaggi P, et al. Postoperative Thyroglobulin and Neck Ultrasound in the Risk Restrification and Decision to Perform 131I Ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:893-902.
31. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-95.
32. Kuker R, Szejnberg M, Gulec S. I-124 Imaging and Dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2017;26:66-73.
33. Azorín Belda MJ, Martínez Caballero A, Figueroa Ardila GC, et al. Recombinant human thyrotropin stimulation prior to 131I therapy in toxic multinodular goitre with low radioactive iodine uptake. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2017;36:7-12.
34. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926-932.
35. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) 131-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3542-3546.
36. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
37. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2010;20:173-179.
38. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol* 2009;160:431-436.

39. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-1685.
40. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-1673.
41. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:115-123.
42. Dowling E, Kasperbauer J, Morris J, Bayan S. Acute airway compromise after recombinant human TSH administration: A case report and review of the literature. *Laryngoscope* 2020;130:2725-2727.
43. Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5148-5151.
44. Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, et al. Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4171-4179.
45. Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GF. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol* 2013;2013:769473.
46. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, Larson S, Tuttle RM. Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 2012;22:1007-1015.
47. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Lacerda RX, Calsolari MR. Long-term follow-up of at least five years after recombinant human thyrotropin compared to levothyroxine withdrawal for thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *Thyroid* 2012;22:332-333.
48. Pitoia F, Marlowe RJ, Abelleira E, et al. Radioiodine thyroid remnant ablation after recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Thyroid Res* 2012;481568.
49. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:618-626.
50. Leenhardt L, Leboulleux S, Bournaud C, et al. Recombinant Thyrotropin vs Levothyroxine Withdrawal in 131I Therapy of N1 Thyroid Cancer: A Large Matched Cohort Study (ThyrNod). *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1020-1028.
51. Crocetti U, Durante C, Attard M, et al. Predictive value of recombinant human TSH stimulation and neck ultrasonography in differentiated thyroid cancer patients. *Thyroid* 2008;18:1049-1053.
52. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2487-2495.
53. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al. Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:76-81.
54. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-3247.
55. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1352-1359.
56. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1001-1004.
57. Chindris AM, Diehl NN, Crook JE, Fatourehchi V, Smallridge RC. Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2714-2723.
58. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
59. Yang SP, Bach AM, Tuttle RM, Fish SA. Serial Neck Ultrasound Is More Likely to Identify False-Positive Abnormalities Than Clinically Significant Disease in Low-Risk Papillary Thyroid Cancer Patients. *Endocr Pract* 2015;21:1372-1379.
60. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5047-5057.
61. Sandua A, Macias M, Perdomo C, et al. Utility of recombinant human TSH stimulation test in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer depending on basal thyroglobulin results. *Adv Lab Med* 2020; <https://doi.org/10.1515/almed-2019-0017>
62. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid* 2019;29:7-26.

63. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a meta-analysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2754-2763.
64. Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine* 2015;50:130-137.
65. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1310-1316.
66. Ma C, Xie J, Lou Y, Gao Y, Zuo S, Wang X. The role of TSH for 18F-FDG-PET in the diagnosis of recurrence and metastases of differentiated thyroid carcinoma with elevated thyroglobulin and negative scan: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;163:177-183.
67. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2105-2111.
68. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012;22:310-317.
69. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, et al. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001;144:5-11.
70. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3640-3645.
71. Pötzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:519-523.
72. Mojsak MN, Abdelrazek S, Szumowski P, et al. Single, very low dose (0.03 mg) of recombinant human thyrotropin (rhTSH) effectively increases radioiodine uptake in the I-131 treatment of large nontoxic multinodular goiter. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2016;19:3-11.



Pediatric Age Group/İyi Diferansiye Tiroid Kanseri/Tanı-Tedavi ve İzlemede Değişkenlikler

Differentiated Thyroid Carcinoma in Pediatric Age Group/ Differences in Diagnosis, Therapy and Follow-up

© Pınar Özgen Kıratlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanseri çocukluk yaş grubunda nadir olarak izlenmektedir. Kliniği daha agresif olup, erişkinlere göre daha fazla lenf nodu ve akciğer metastazı yaptığı bilinmekle birlikte, mortalite açısından düşük sonuçlar izlenmektedir. Bu derleme, çocukluk ile genç erişkin döneminde izlenen diferansiye tiroid kanserinin genel klinik tablo, tedavi ve takip açısından erişkin yaş dönemine göre farklılıklarını vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pediatri, iyi diferansiye tiroid kanseri, tedavi

Abstract

Differentiated thyroid cancer in childhood is rare. Although its clinical course is quite aggressive with higher rates of lymph node and pulmonary metastases as compared to adults, the final outcome tends to be favorable. This is a review of the clinical picture, response to treatment and follow-up of differentiated thyroid cancer in children and young adolescents with main differences than adult differentiated thyroid cancer.

Keywords: Pediatrics, well differentiated thyroid cancer, therapy

Epidemiyoloji

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) 20 yaş altında, çocukluk çağıının en sık izlenen endokrin sistem malignitesi olup, insidansı %1,8'dir (1). Erişkin yaş grubunda 40 yaş civarında en sık izlenirken, çocukluk çağıında erişkin yaş grubunda artış olmaktadır (2). DTK, 0-4 yaş arasında 0,04/milyon olarak izlenirken, 5-9 yaş arası 0,43/milyon, 10-14 yaş arası 3,5/milyon ve 15-19 yaş arası 15,6/milyon sıklıkta izlenmektedir (3). DTK, kızlarda erkeklere göre 5:1 oranında görülmekte olup, 15-19 yaş arasında kızlarda Hodgkin lenfomadan sonra en sık izlenen kanserdir (4). Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (*Surveillance Epidemiology and End Results*) kayıtlarına göre tiroid kanseri insidansı geçtiğimiz 10 yıl içerisinde her yıl %3,8 oranında artış göstermektedir (3). İzlenen artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel radyasyon maruziyetinin

artması, genetik yatkınlık ve gelişen görüntüleme yöntemleri ile tanısal testlerde olan gelişmeler bu durumu kısmen açıklamaktadır.

Risk Faktörleri, Genetik

DTK hücreleri normal tiroid hücre yapısında olup, yavaş büyür ve diğer tümörlere göre daha az agresiftirler. Pediatrik tiroid kanserlerinin büyük çoğunluğunu (%80) papiller tiroid kanseri (PTK) oluşturmaktadır (3). Bunu (%10-12) folliküler tiroid kanseri (FTK) ve (%8) medüller tiroid kanseri (MTK) izlemektedir. Yaş ilerledikçe, erişkinlere doğru, PTK artmakta, MTK azalmaktadır.

DTK için belirlenmiş histolojik kriterler erişkin ve çocukluk yaş grubu için aynıdır. PTK, tiroid folliküler hücrelerinden gelişir ve kapsülsüzdür. Çocuklarda multifokal olup, hastalarda tanı anında genellikle lokal metastaz yapmış olarak izlenir. Erişkinlerin aksine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: pkiratli@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5181-2311

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

çocuklarda %25 oranında akciğer metastazı izlenmektedir (3). PTK histolojik varyantları arasında klasik, folliküler ve diffüz sklerozan alt tipleri bulunmaktadır.

FTK, PTK aksine, genellikle unifokal izlenmekte olup, hematogen metastaz yapmaktadır. FTK, minimal invaziv FTK ve yaygın invaziv FTK olarak sınıflandırılmaktadır (5). Minimal invaziv FTK'de kapsül invazyonu izlenmez veya mikroskobik düzeydedir, vasküler invazyon ise 4 veya daha az damardadır. Yaygın invaziv FTK ise kapsüller ve vasküler invazyon göstermekte olup, tümöral olarak çevre dokulara yayılım gösterme eğilimindedir. Dört veya daha fazla damara olan invazyon, uzak metastaz ve kötü prognoz için göstergedir (6). FTK alt tipleri içerisinde onkositik (Hurtle hücreli) ve clear cell bulunmaktadır. Genellikle pediatrik FTK, PTK'den daha az agresif olup, uzak metastaz ve rekürrens oranı daha düşüktür.

DTK, genellikle sporadik olup, somatik onkojenik değişiklikler sonrası gelişmektedir. Literatürde tiroid nodülleri ve tiroid kanseri için belirtilen risk faktörleri arasında radyasyona maruziyet, tiroid hastalıkları (örneğin; otoimmün tiroid hastalığı) ve nutrisyonel faktörler (örneğin; iyot eksikliği) bulunmaktadır.

Pediatrik yaş grubunda Hashimoto tiroiditi ile malignite birlikteliği %3 sıklıkla izlenmektedir. Burada olası mekanizma tiroid uyarıcı hormonun (TSH) fazla salgılanması veya kronik enflamasyonun anjiyogenez proliferasyonu ve apoptoziste inhibisyona neden olmasıdır (7).

Radyasyona bağlı DTK insidansı, 16 yaş altı çocuklarda, maruziyet zamanına göre, 5-70 kat fazladır (8). Özellikle boyun bölgesine, baş boyun tümörleri veya Hodgkin lenfoma tedavisi için, uygulanan radyoterapi sonrası risk 10 kat artmaktadır. Benzer şekilde nöroblastom hastalarında iyot-131 (I-131) meta-iyodobenzilguanidin tedavisi sonrası tiroid kanseri için risk 10 kat artmaktadır (9). Radyasyon tedavisi, özellikle 10 yaş altı çocuklarda sonradan ortaya çıkan PTK'nin gelişmesinde en sık belirlenen nedendir (10). Çocukluk yaş döneminde tiroidin hücresel aktivite proliferasyonunun erişkinlere göre yüksek olması bunun en önemli sebebidir (11). Radyasyona bağlı tiroid kanseri gelişme riski 30Gy üzeri dozlarda, radyasyonun yüksek dozlarda hücre öldürme etkisi nedeniyle azalma göstermektedir (12).

DTK gelişmesine yönelik diğer faktör ise genetik yatkınlık olarak belirlenmiştir. Bu da genel olarak 2 ana kategoride incelenebilir.

1. Sendrom eşlik etmeyen ailesel tiroid kanseri, belirgin bir klinik fenotip ilişkisi olmayan ve eşlik eden tiroid dışı kanserlerin gelişme riski bulunmayan tiptir.

Ailesel medüller olmayan tiroid kanseri, iki veya daha fazla birinci dereceden akrabanın PTK veya FTK olması ve otozomal dominant yolla geçiş göstermesi ile ortaya çıkar. Sporadik olarak izlenen DTK'ye göre daha erken yaşta ve daha invaziv olarak izlenmektedir (13). Bu grupta henüz güvenilir bir *germline locus* bulunamamıştır.

2. Sendromik form, pek çok gende mutasyonun olduğu ve neticesinde tiroid kanseri gelişme riskinin yüksek olduğu gruptur. Otozomal dominant olarak geçiş göstermektedir. Örneğin; ailesel adenomatozis polipozis kolide 30 yaş altında kadınlarda erkeklere nazaran 10 kat daha sık PTK (kribriform morular varyantı) gelişmektedir (14). PTEN Hamartom sendromunda, 20 yaş altındaki hastaların %35'inde multinodüler guatr zemininde DTK gelişmektedir (15). DICER1 sendromunda ise DTK görülmesi 16 kat yüksektir (16).

Diğer hastalarda ise DTK sporadik olarak belirli bir risk faktörü olmaksızın izlenmektedir. Bu hastalarda tiroid tümörögenezi ve progresyonu, BRAF, RAS, DICER1 ve PTEN'de somatik nokta mutasyonlar ile birlikte olmaktadır (17). Aynı zamanda RET, NTRK ve ALK'de gen füzyonları olup, MAPK ve PI3K ve AKT sinyal yollarında aktivasyon gelişmektedir (17). Bu değişiklikler sonucu RET/PTC, NTRK rearanjmanı ve BRAF nokta mutasyonu PTK'de sık izlenir. Öte yandan DICER1 mutasyonu ile PAX8-PPAR μ rearanjmanı FTK'de siktir. RAS, DICER1 ve PTEN mutasyonları tiroid tümörlerinde geniş bir spektrumda izlenmektedir (18). Pediatrik hastalarda RET/PTC ve NTRK füzyon genleri invaziv hastalık için artmış risk içermektedir. Ancak bu değişiklikler ile hastalığa bağlı artan mortalite arasında veri bulunmamaktadır (17). Yine benzer şekilde çocuklarda, erişkinlerin aksine, BRAF mutasyonu ile radyoaktif I-131 (RAI) tedavisinde dirençli hastalık ilişkisi bulunmamaktadır.

Klinik

Hastalar boyunda kitle, nodül, nefes alma güçlüğü veya hipertiroidi ile klinisyene başvurmaktadırlar. Tiroid nodülleri erişkinlerde sıklıkla (%19-68) izlenmekle birlikte nadiren malignite gösterirler, oysa çocukluk yaş grubunda nodül insidansı düşük olmakla birlikte (%4-7), soliter tiroid nodülü olan çocukların %26'sında malignite çıkmaktadır (2). Tiroid nodülü eşlik eden servikal lenfadenopati varlığında (özellikle sert, immobil ve seviye III, IV'te lokalize ise) malignite için önemli bir belirteçtir.

Tiroid nodülünün benign veya malign karakterde olması laboratuvar testleri ile kesin olarak belirlenemez. Genellikle hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldir,

ancak yine de boyunda kitle ile başvuran çocuk hastalarda, serum TSH ve T4 seviyelerine bakılmalıdır. Suprese TSH seviyesi otonom fonksiyon gösteren nodül varlığını öngörebilir. Bu durum, erişkinlerde olduğu gibi çocuk hastalarda da malignite için düşük risk taşımaktadır (19).

Risk Sınıflaması

2015 yılında yayınlanan Amerikan Tiroid Derneği Kılavuzu (*American Thyroid Association - ATA*), pediatrik olgular için düzenlemeler getirmiş ve hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olarak (Tablo 1) gruplandırmıştır (20).

Düşük Risk Grubundaki Hastalar: Bu grupta hastalık tiroid bezine lokalize, servikal lenf nodlarına bilinen veya bilinmeyen yayılım göstermemiş (N0 veya Nx) veya insidental olarak santral kompartmanda (N1a) 5 veya daha az lenf nodunda metastaz göstermektedir. Primer tümörün invazyon potansiyelinin olmaması (minimal invaziv FTK) veya düşük olması (enkapsüle folliküler varyant PTK) veya düşük invazyon özelliğine sahip olması ve somatik onkogeni olan DTK (RAS, DICER1, PTEN) bu grup içerisinde. Bu hastalar uzak metastaz için düşük riskli olmakla birlikte, cerrahi sırasında santral lenf nodu diseksiyonu yapılmamışsa rezidüel servikal hastalık riski vardır.

Orta Risk Grubundaki Hastalar: Mikroskobik veya belirgin ekstratiroidal hastalığı olan, unilateral veya bilateral boyun lenf nodu metastazı olan (N1b) veya yaygın (6-10 adet) (N1a) nodal tutulum olan hastalardır. Bu hastalar uzak metastaz için düşük riskli olmakla birlikte ekstratiroidal uzanım varken yetersiz lenf nodu

rezeksiyonu yapılmışsa, persistan servikal hastalık için risk taşımaktadırlar (21).

Yüksek Riskli Hastalar: Bilateral lenf nodu (N1b) tutulumu veya lokal invaziv hastalığı (T4 tümör) olan, uzak metastazı olan veya olmayan hastalardır. Bu gruptaki hastalara yeterli rezeksiyon uygulanmamışsa, persistan hastalık ve uzak metastaz için en yüksek riske sahip olan gruptur.

Görüntüleme

Tiroid ve boyun ultrasonografisi (US), tiroid morfolojisini ve lenf nodlarının durumunu en iyi değerlendiren radyolojik görüntüleme yöntemidir. Hem ATA, hem de Tiroid Görüntü Raporlama ve Veri Sistemi (*Thyroid Imaging Reporting and Data Systems - TI-RADS*) kriterleri (Tablo 2) kullanılarak ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gibi daha ileri değerlendirme yapılacak nodüller tespit edilmektedir (22).

Hastalarda tespit edilen büyük, sert fikse nodüller malignite düşündürmelidir. US olarak malignite için şüpheli bulgular; 1 cm'den büyük nodüller, nodül sınırlarının irregüler olması, hipoekojenite, artmış vaskülerite, mikrokalsifikasyon ve eşlik eden patolojik adenopatidir. Solid nodüller kistik olanlara kıyasla daha fazla malignite riski taşımaktadırlar. Tiroid nodülü olan hastalarda mutlaka US ile boyun laterali de anormal lenf nodu varlığı açısından değerlendirilmelidir.

İİAB'ye gidecek nodüllerin seçiminde erişkinler için kullanılan kriterlerin çoğu pediatrik hastalar için de geçerlidir. Ancak çocuklarda TI-RADS kriterleri kullanılarak yapılan iki retrospektif çalışmada, bu yöntemin pozitif öngörü değeri (%71) ve negatif öngörü değeri (%80)

Tablo 1. Risk seviyesine göre cerrahi sonrası hasta tedavi ve takibi (20)

Risk seviyesi	Tanımı	Cerrahi sonrası sınıflama	TSH seviyesi (amaçlanan)	Hasta takibi
Düşük	Hastalık tiroid bezine lokalize N0/Nx veya N1a (santral boyun lenf nodlarına 5'ten az, mikroskobik metastaz)	Tg seviyesi	0,5-1,0 mIU/L	US, post-op 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca her yıl, Tg ölçümü, ilk 2 yıl boyunca 3-6 ay aralıkla sonra yıllık takip
Orta	Yaygın N1a veya minimal N1b hastalık	TSH-stimüle Tg seviyesi ve tanısal I-123 görüntüleme	0,1-0,5 mIU/L	US, post-op 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca 6-12 ay aralarla Tg ölçümü, 3 yıl boyunca 3-6 ay aralarla, sonra yıllık takip RAI tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ölçümü ve I-123 1-2 yıl içinde
Yüksek	Yaygın N1b veya lokal invaziv hastalık (T4 tümör), uzak metastazdan bağımsız olarak	TSH-stimüle Tg ve tanısal I-123 görüntüleme	<0,1 mIU/L	US, post-op 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca 6-12 ay aralarla Tg ölçümü, 3 yıl boyunca 3-6 ay aralarla, sonra yıllık takip RAI tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ölçümü ve I-123 1-2 yıl içinde

TSH: Tiroid uyarıcı hormon, US: Ultrasonografi, RAI: Radyoaktif I-131

ile değerlendirme şartlarının hastaların tamamına uygulanmasının yeterli olmadığı gösterilmiştir (23,24). Örneğin; lenf nodunun boyutu pediatrik hastaların İİAB seçimi için uygun değildir. O nedenle ATA'nın pediatrik kılavuzunda boyuttan ziyade vaskülarite, kalsifikasyon, solidite, perikapsüler nodül ve klinik ile değerlendirilmesi gerektiği ve bu şekilde hastaların İİAB kararının verilmesi gerektiği bildirilmiştir (25). Ayrıca, PTK'nin invaziv formu olan diffüz sklerozan alt tipinde tümörün, nodül oluşturmaksızın, diffüz mikrokalsifikasyon göstermesi ve boyun lenf nodlarına makroskopik metastaz yaptığı da akılda bulundurulmalıdır.

Tiroid fonksiyon testleri çocuk hastalarda genellikle normal izlenmekle birlikte, TSH supresyonu izlenen pediatrik olgularda hiperaktif nodüllerin varlığında malignite çıkması (%15-30) ve erişkin yaş grubuna göre daha fazla olması nedeniyle pediatrik hastalar tiroid sintigrafisi ile de değerlendirilmelidir (26).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İİAB sonuçları, sitopatolojik olarak Bethesda Sistemi ile değerlendirilmekte olup (27), şu tanısal kategorileri kullanmaktadır:

- I. Non-diagnostik
- II. Benign
- III. Önemi bilinmeyen atipi (ÖBA)
- IV. Folliküler neoplazi
- V. Malignite şüphesi
- VI. Malign

Pediatrik yaş grubunda ÖBA olarak değerlendirilenlerin %20'si, malignite için şüpheli olan olguların %58'i malign çıkmıştır. Yani Bethesda III ve IV olarak değerlendirilen pediatrik olguların malign çıkma olasılığı erişkinlere göre fazladır (28).

Non-diagnostik olarak sınıflandırılan biyopsilerin tekrarı en az 3 ay sonra, İİAB sonrası reaktif hücresel atipi etkisini bertaraf etmek için, yapılmalıdır.

Malignite tanısı alan veya malignite riski yüksek olan hastaların cerrahiye gitmeden önce, mutlaka boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi yapılmalıdır. Genellikle bu amaç için boyun bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmakla beraber, kontrastlı yapılan tetkiklerde kullanılan iyot içerikli kontrastın daha sonra tedavi yönetiminde sıkıntı yaratma ihtimali nedeni ile boyun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirme önerilmektedir.

Ayrıca bazal serum Tiroglobulin (Tg) ve Tg antikor seviyesinin bakılması da önem taşımaktadır. Tg, normal tiroid hücresi ile tiroid kanser hücrelerinden salınmaktadır.

Son zamanlarda pediatrik hastalarda onkogen panelleri ve gen ekspresyon testleri de sıklıkla cerrahi öncesi kullanılmaktadır. Onkogen panelleri malignite riskini 19 yaş altındaki hastalarda yüksek doğrulukta göstermektedir. Endetermine İİAB materyalinde tiroid onkogen mutasyonu veya füzyonu (BRAF, RET/PTC, NTRK füzyonu) PTK için %100'e yakın doğrulukla sonuç vermektedir (29).

Cerrahi Yaklaşım

Pediatrik yaş grubunda tiroid cerrahisi yapan cerrahın olası komplikasyonları minimize etmek için deneyimli olması gerekmektedir. Deneyim olarak öngörülen ise yılda en az 30 pediatrik tiroid cerrahisi uygulamış olmasıdır. Her ne kadar yılda yapılan cerrahi sayısı cerrahın kalitesinin birebir göstergesi olmamakla birlikte, en azından cerrahın çocuk hastalarda nasıl bir klinik tablo ile karşılaşacağını ve hastalık ile ilgili yaşa göre nasıl yaklaşım yapacağını öngörmesi açısından önemlidir.

Tablo 2. TI-RADS değerlendirme kriterleri

	Sonografik patern	US özellikleri
TI-RADS 1	Normal	Nodül yok
TI-RADS 2	Benign	Saf kist Tamamen süngerimsi nodül
TI-RADS 3	Düşük risk	Oval, düzgün sınırlı izoekoik veya hiperekoik
TI-RADS 4	Orta risk	Oval düzgün sınırlı, hipoekoik, TI-RADS 5'te belirtilen diğer şüpheli bulguların hiçbirinin olmaması
TI-RADS 5	Yüksek risk	En az aşağıdakilerden birisi: -oval olmayan şekil -düzensiz sınır -mikrokalsifikasyon Belirgin hipoekojenite (ve solid)

TI-RADS: Tiroid görüntü raporlama ve veri sistemi, US: Ultrasonografi

Amaç kalıcı olabilecek cerrahi komplikasyonların sayısını minimize etmek ve %1-3'ü geçmemesini sağlamaktır (30,31). Operasyon öncesi yapılan tam ve doğru radyolojik görüntüleme ile her servikal seviyede en az 1 anormal lenf noduna ait doğru İİAB, cerrahiye planlamada ve yetersiz diseksiyon sonrası reoperasyon gereksinimini önlemek için çok önemlidir. PTK, lenf nodu metastazı tipik olarak önce seviye 6, sonra seviye 2, 3, 4 ve nadiren seviye 5'e yaptığı bilinmektedir. Genellikle cerrahi öncesi US ile boyun değerlendirmesi yeterli olmaktadır. İyi değerlendirilemeyen alanların BT veya MRG ile görüntülenmesi önerilmektedir (31).

Cerrahi sırasında paratiroid hormon seviyesine bakılması hipoparatiroidizmin önceden anlaşılmasını sağlayarak, erken dönemde kalsiyum ve kalsitrol başlanmasıyla olanak tanır. Böylece hastaların semptomatik olarak hipokalsemik hale gelmeleri engelleneceği gibi, hastanede kalış süreleri de kısalmaktadır.

ATA pediatrik kılavuzuna göre, PTK hastalarına total veya totale yakın tiroidektomi önerilmektedir (20). Bu önerinin nedeni hastalığın sıklıkla bilateral ve multifokal izlenmesindendir. Baumgarten ve ark.'nın (32) yaptığı bir çalışmada 172 kişilik pediatrik hasta grubunda hastaların %40'ında hastalığın bilateral olduğu ve cerrahi öncesi yapılan US'de %23 hastada bu durumun tespit edilmediği bildirilmiştir. Lobektomi yapılan hastalarda rekürrens %30 iken, total tiroidektomi olan hastalarda bu oran %6'dır (33). Lobektomi ile cerrahi remisyon, sadece non-invaziv veya mikroskopik invaziv hastalarda düşünülmelidir. Profilaktik boyun santral lenf nodu diseksiyonu, sitolojik olarak şüpheli pozitif veya Bethesda sınıflamasına göre IV veya V. kategoride olan hastalarda yapılması önerilmektedir (20). Tedaviye yönelik santral boyun diseksiyonu ise, cerrahi öncesi değerlendirmede santral veya boyun lateral lenf nodu metastazı saptanan hastalara yapılmalıdır. Lateral boyun diseksiyonu, sadece İİAB ile metastatik lenf nodu olduğu gösterilen hastalara yapılmalıdır, bu hastalarda diseksiyon yaparken tüm kompartmanın diseke edilmesi önerilmektedir (20). Yetersiz cerrahi, rekürrens riskini 10 kat artırmaktadır.

FTK'ye cerrahi yaklaşımda; minimal invaziv FTK için lobektomi cerrahi remisyon için yeterlidir, ancak yaygın invaziv FTK için total tiroidektomi ve mutlaka RAI tedavisi önerilmektedir. Tıpkı erişkinlerdeki gibi, FTK tanısı alan çocukluk yaş grubunda sitoloji sıklıkla Bethesda III veya IV olmaktadır. O nedenle hastalara öncelikle tanısız lobektomi yapılmalıdır. Frozen değerlendirme bu grupta çok anlamlı olmamaktadır. Zira nodül kapsülünün

değerlendirilmesi, vasküler veya kapsüler invazyon varlığı açısından önem taşımaktadır (34).

Operasyon Sonrası Evreleme

Cerrahi sonucunda elde edilen veriler eşliğinde hastalar persistan hastalık ve rekürrens riski açısından gruplandırılmaktadırlar. ATA kriterlerine göre cerrahi sonrası düşük riskli hastalar TSH suprese iken ölçülen serum Tg değeri (Tg antikoru negatif halde iken) ile takip edilebilirler ve serum Tg'de izlenen artışlarda olası rekürrens açısından boyun US, toraks BT ve/veya tüm vücut iyot tarama (TVT) ile değerlendirilmelidirler. Tg antikoru pozitif olan olgularda Tg'de izlenen değişim daha az güvenilirdir. Bu değer yanında Tg antikorundaki değişikliklerin takibi de önerilmekle birlikte daha az duyarlı bir yöntem olduğu akılda tutulmalıdır.

İntermediate veya yüksek riskli hastalarda TSH stimüle Tg ve gerekli durumlarda TVT ile RAI tedavisi gerekliliği belirlenmelidir.

Radyoaktif İyot Tedavisi

RAI tedavisi, cerrahi sonrası persistan hastalığı olan DTK hastalarda etkinliği yüksek, hedef odaklı bir tedavi yöntemidir. Son 50 yılda sıklıkla kullanılmıştır. Günümüzde RAI tedavisi tüm cerrahi sonrası iyi diferansiye tiroid kanserli hastalara uygulanmayıp, rekürrens riski olan veya persistan hastalığı olanlara, yani orta ve yüksek riskli hastalara uygulanmaktadır.

Düşük riskli hastalarda postoperatif dönemde, TSH suprese durumdayken bakılan Tg değerleri ile boyun US'leri kontrol için yeterli olacaktır. Ancak US ve diğer anatomik görüntüleme yöntemlerinde belirgin bir anomali izlenmeksizin, serum Tg seviyesinde beklenmeyen bir artış olması durumunda stimüle Tg ile TVT yapılması önerilmektedir (35,36). Düşük riskli hastaların takibinde serum TSH seviyesi 0,5-1,0 mIU/L olarak sağlanmalıdır. Hastalık olmaması durumunda takipte postoperative dönemde önce 6. ayda, sonra 5 yıl boyunca yılda bir defa US yapılmalı, Tg seviyesi T4 replasmanı altında iken 2 yıl boyunca her 3-6 ayda bir bakılmalı, daha sonra yılda bir takip edilmelidir (Tablo 1).

İntermediate veya yüksek riskli hastalarda ise; TSH stimüle Tg seviyesi ve tüm vücut I-123 tarama sintigrafisi, rezidü veya metastatik hastalık tespiti için önerilmektedir. RAI tedavi kararı bu tetkiklerin sonucuna göre verilmelidir. Stimüle TSH sırasında ölçülen Tg seviyesinin <2 ng/mL olması postoperatif hastalık olmadığını %95 doğrulukla öngörmektedir (37). Tg seviyesinin 2-10 ng/mL olması durumunda, yapılan I-123 testinde hastaların

tiroid lojunda aktivite olması, tümörün invaziv histolojiye sahip olması (diffüz sklerozan varyant PTK, solid varyant PTK, ileri invaziv FTK), ektranodal veya ekstratiroidal uzanım olması, lokal ileri hastalık olması gibi durumlarda RAI tedavisi düşünülmelidir. Eğer Tg >10 ng/mL ise RAI tedavisi endikasyonu bulunmaktadır (Tablo 1).

Hastalarda eğer makroskopik rezidü hastalık veya 1 cm'den büyük lenf nodu varsa hastaların RAI tedavisi öncesi reoperasyona gitmesi sağlanmalıdır.

RAI tedavisi pulmoner metastazı olan veya rezeke edilemeyen küçük hacimli rezidüel servikal hastalıklarda kullanılmaktadır (38). Kimi merkezlerde yaygın lokal hastalığı olan hastalara (N1a ve N1b) ek tedavi verilmemektedir (39). Uzak metastazı olan çocuk hastaların 1/3'de RAI tedavisi sonrası persistan ama stabil hastalık varlığında progresyonsuz sürvi olduğu bildirilmiştir (40).

Hastalık olmaması durumunda orta riskli hastaların takiplerinde hasta TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L olması sağlanmalı, postoperative dönemde ilki 6. ayda olmak üzere, 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir boyun US, sonrasında daha az sıklıkla takip edilmelidir. Serum T4 replasmanı alırken 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir Tg bakılmalıdır. Daha sonra bu sıklık yılda bire indirilmelidir. RAI tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ile tanısı I-123 tüm vücut görüntülemesi 1-2 yıl yapılmalıdır.

Yüksek riskli hastalarda, hasta TSH düzeyinin 0,1 mIU/L altında olması sağlanmalı, postoperative dönemde ilki 6. ayda olmak üzere, 5 yıl boyunca 6-12 ayda bir boyun US, sonrasında ise daha az sıklıkla takip edilmelidir. Serum T4 replasmanı alırken 3 yıl boyunca her 3-6 ayda bir Tg bakılmalıdır. Daha sonra bu sıklık yılda bire indirilmelidir. RAI tedavisi alan hastalarda TSH stimüle Tg ile tanısı I-123 tüm vücut görüntüleme 1-2 yıl yapılmalıdır (Tablo 1).

RAI tedavisi hasta hipotiroid iken verilmektedir. İki hafta düşük iyotlu rejim sonrası serum TSH seviyesi >30 µIU/mL iken tedavi uygulanmalıdır.

Tedavi amacıyla verilen RAI dozu ampirik olarak veya kemik iliği için doz sınırlayıcı dozimetri yapılarak verilebilir. Ampirik olarak tedavi verileceği zaman 2 seçenek vardır;

1. Erişkin vücut ağırlığına orantı yapılması sonrası hastalığın yaygınlığına göre belirlenen erişkin dozu ile çarpılması.

2. Lokal veya uzak hastalık olmasına göre mCi/kg olacak şekilde hesaplanır (1,0-3,0 mCi/kg).

Dozimetri uygulamasının, 10 yaş altındaki çocuklarda, diffüz akciğer metastaz varlığında ve daha önce

başka maligniteler nedeniyle radyoterapi almış olan hastalarda yapılması önerilir (41). RAI tedavi sonrası 5-7. günde yapılan tüm vücut taramanın, tanısı tüm vücut görüntülemeye nazaran hastalığı görüntülemek için daha duyarlı bir yöntem olduğu gösterilmiştir.

Bazı klinik durumlarda hastaların TSH seviyelerini stimüle etmek için geçen süre uygun olmamaktadır. Bu durumlarda hastalarda rekombinan TSH (rTSH) kullanılmaktadır. Hastalara 24 saat arayla 2 defa 0,9 mg rTSH i.m. olarak uygulanmakta, 3. günde p.o RAI sonrası 5. günde TVT yapılmaktadır. Maksimum Tg seviyesi ikinci enjeksiyondan 48-72 saat sonra izlenmektedir. rTSH yan etkileri arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, ateş sayılabilir.

Çocukluk çağı kullanımında farklı bir dozaj uygulanmamakta olup, yeterli güvenlikle kullanıldığı gösterilmiştir (42).

RAI Tedavisinin Yan Etkileri

Yaklaşık 5 dekattır kullanılan RAI tedavisinin akut ve kronik yan etkileri bulunmaktadır. Her tedavi planlamasında olduğu gibi hastalar ve aileleri bu tedavinin yararları ve riskleri konusunda bilgilendirilmelidir. Akut dönem yan etkileri; bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkilerin yanı sıra, sialoadenit, kserostomi, göz kuruluğu, nazolakrimal kanal tıkanıklığıdır. Yan etkileri azaltabilmek için, yeterli hidrasyon ile I-131 klirensinin artırılması önemlidir. Şeker ve limon stimülasyonunun tedavi sonrası 24. saatten itibaren yapılması önemlidir. Literatürde rTSH kullanımının yan etkileri azalttığına yönelik bir veri bulunmamaktadır. Hastaların beyaz küre (%57) ve trombosit (%44) sayılarında azalma tedaviden 1 ay sonra izlenmektedir, daha az olmakla birlikte eritrosit (%10) sayısında azalma 2. ayda olmaktadır. Genellikle ek bir tedavi verilmesine gerek kalmadan 3. ayda düzelmektedir. Uzun dönem kemik iliği depresyonu toksik dozlara çıkılmadığı sürece oldukça nadirdir (43).

RAI-131 tedavisi alan ve her yaştaki hastaların bir arada olduğu bazı çalışmalarda tedavi sonrası ikincil malignite gelişme riskinin özellikle çocukluk çağında yüksek olabileceği bildirilmiştir. Hay ve ark. (33) radyasyon tedavisi (radyoterapi, radyum implantı ve RAI) alan çocukluk çağındaki hastalarda genel popülasyona göre daha fazla ikincil kanserlerin (lösemi, mide, mesane, kolon, meme, tükürük bezi) geliştiğini göstermişlerdir. Rubino ve ark. (44) ikincil kanser gelişmesi için hastaların kümülatif 200 mCi (7,4 MBq), Rivkees ve ark. (43) ise

300 mCi (11,1 MBq) doz alması gerektiğini söyledikleri çalışmalar bulunmaktadır.

Pulmoner fibrozis gelişme riski ise nadir bir yan etkidir, diffüz pulmoner lezyonları olan hastalarda dahi düşük olup, 80 mCi retansiyon gösteren hastalarda bile %1'in altındadır.

RAİ tedavi sonrası gonadal hasarın hem kadınlarda hem de erkeklerde olduğu belirtilmiştir. Kırk yaş altı kadınlarda %17 oranında menstürel irregüleriteden bahsedilmekle birlikte uzun dönem fertilité bozukluğu bildirilmemiştir (45). Erkeklerde testisler postpubertal dönemde iyonizan radyasyona prepubertal döneme göre daha hassastırlar. Hastalarda doza bağlı geçici oligospermi ve yüksek folikül uyarıcı hormon seviyeleri izlenmektedir (46). Yan etkiler geçici olmakla birlikte, 400 mCi üzeri kümülatif doz alacak hastaların sperm bankasına başvurmaları önerilmektedir. Hem kadınlarda hem de erkeklerde radyasyona maruziyet iyi hidrasyon, sık idrara çıkma ve konstipasyonun önlenmesi ile azaltılabilir.

Radyoaktif İyot Tedavisi Regülasyonları

RAİ tedavisi ile ilgili olarak hasta ve hasta yakınlarını bilgilendirirken, hastaların bu tedaviyi hastanede yatarak alacakları ve üzerlerindeki aktivitenin 30 µSv/saat (600 MBq) altına inince taburcu olabilecekleri belirtilmelidir. Hasta yakınlarının 5mSv (500 mRem) ve toplum üyelerinin 1 mSv (100 mRem) radyasyon maruziyeti olabileceği bildirilmiştir. Son çalışmalarda yeterli bilgilendirme ve kurallara uyum ile hastaların 75-150 mCi (2800-5600 MBq) tedavi alırken radyasyon maruziyetinin çok az olduğu gösterilmiştir.

Levotiroksin (TSH Supresyon) Tedavisi

DTK'nin TSH stimülasyonu sırasında Tg salınımı yapması ve büyüme göstererek yanıt vermesi tam tersi şekilde TSH supresyonu ile cerrahi sonrası hastalık kontrolünün sağlanabileceğini düşündürmüş ve bu hastaların takibinde kullanılması gerekliliğini getirmiştir. ATA Kılavuzu'na göre hastaların risk gruplarına göre (Tablo 1) TSH seviyeleri levotiroksin ile sağlanmalıdır. Buna göre TSH seviyeleri, düşük risk grubundaki hastalar için 0,5 to 1,0 mIU/L, orta risk grubunda 0,1 to 0,5 mIU/L, yüksek risk grubunda 0,1 mIU/L olmalıdır. Takip boyunca hastalık tekrarı izlenmemesi durumunda serum TSH seviyesi normal sınırlara çekilebilir.

Pediyatrik hastaları uzun süre TSH supresyonunda tutulması halinde bazı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bunlar, büyümede hızlanma, ileri kemik yaşı, azalan

kemik mineral içeriği yanı sıra akademik performansta azalma, taşikardi ve hipertiroididir.

Çocukluk Yaş Grubunda Mikropapiller Tiroid Kanseri

Erişkinlerde tespit edilen subsantimetrik tiroid nodüllerinde US olarak da düşük risk olması durumunda DTK için oldukça düşük risk içermektedirler ve insidental olarak tespit edilen bu nodüller için genellikle İİAB gerekmemektedir. Ancak risk papiller mikrokarsinomları (PMK) kaçırma riski. Tanım olarak PMK ≤1 cm tümörlerdir. Erişkinlerde %3,5'i büyür ancak 40 yaş altında bu oran %8,9'dur. Lenf nodu metastazı ise PMK'de 19 yaş altında çok fazladır (%72) (47). Bu nedenle subsantimetrik tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi çocukluk yaş grubunda önemlidir.

Persistan ve Tekrarlayan Hastalık

RAİ tedavisi verilen hastalar genellikle tedaviye iyi yanıt vermekle birlikte, çocukluk yaş grubunda sıklıkla hastalığın nüksü veya persistan olduğu bildirilmiştir. Servikal lenf nodları tekrarlayan ve persistan hastalık için en sık lokasyondur. Eğer makroskopik hastalık tespit edildiyse cerrahi önceliklidir. Çocuklarda iyot duyarlı, küçük hacimli servikal hastalık varlığında hasta bazında RAİ tedavisi önerilebilir (48). Alternatif olarak lokasyon ve lenf nodu boyutuna göre US eşliğinde perkütan etanol veya radyofrekans ablasyon da boyun metastazı tedavisinde önerilebilir (48). Bu yöntemlerin başarısının %70-98 olduğu gösterilmiştir (48,49).

Akciğerler hem uzak metastaz varlığında, hem de persistan ve tekrarlayan hastalık söz konusu olduğunda en sık etkilenen organlardır (40,49,50). İyot duyarlı akciğer metastazlarında, daha önce tedaviye yanıt veren, ancak persistan hastalık gösteren çocuklarda, yeniden RAİ tedavisi planlanacaksa bunun son RAİ tedavisi üzerinden en az 12 ay sonra yapılması önerilmektedir (40). Ayrıca bu hastalarda yeniden tedavi uygulanacaksa serum Tg seviyesinde azalma izlenmiş olmalıdır. Akciğer metastazı olan çocuk hastaların 1/3 de RAİ tedavisine yanıt vermeyen persistan veya progresif hastalık izlenmektedir (50).

İyot Tedavisine Dirençli Diferansiye Tiroid Kanseri Hastalarda Sistemik Tedavi

Pediyatrik hastaların küçük bir kısmında RAİ tedavisine direnç izlenmektedir. RAİ tedavisine refraksiyon geliştiğini söylemek için; metastazlarda RAİ tedavisi sırasında veya

sonrasında tutulum olmaması, metastazların bir kısmında tutulum olurken bir kısmında olmaması, metastazlarda RAI tutulumu olmasına rağmen progresyon olması gerekmektedir.

Erişkinlerde sistemik tedavi başlatmak için gereken kriterler şunlardır; tümörün 1-2 cm olması ve tümör yükünün fazla olması, RECIST kriterlerine göre 12 ay içerisinde progresyon olması ile semptomatik hastalık ve lokal komplikasyon riski olmasıdır (51,52).

Pediyatrik hasta grubunda sistemik tedaviyi başlatmak için yaşa özel kriterler bulunmamaktadır. Erişkinlerde kabul edilen kriterler bu yaş grubu için de geçerlidir.

Sistemik tedavide kullanılan ajanlar, tirozin kinaz reseptörlerini veya MAPK ve PI3K sinyal yolağındaki protein kinazları hedef almaktadırlar. Tirozin kinaz inhibitörleri vasküler endotelial growth faktör reseptörü, epitelial growth faktör reseptörü, fibroblast growth faktör reseptörü, trombosit growth faktör reseptörü ve RETi hedef alırlar. Hali hazırda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından DTK tedavisi için kabul edilen ilaçlar sorafenib ve lenvatinib'tir (53). Bu ilaçlar hastalık progresyonunu yavaşlatıp, tümör yükünü azaltmaktadırlar. Erişkinlerde etkileri geçici olup, pek çok yan etki göstermektedirler (52). Çocuklarda ise birkaç olgu takdimi dışında literatürde tedavinin ne zaman başlanacağı veya hangi tedavilerin verileceğine dair yeterli veri henüz bulunmamaktadır (54,55). Yeni onkogen spesifik hedef inhibitörleri daha az toksisite ve daha fazla etkinlik ile moleküler değişiklik yapma mekanizması ile kullanılmaya başlanmıştır. RET, NTRK ve ALK füzyon genleri ile BRAF mutasyonu içeren tümörlerde Larotrectinib selektif NTRK inhibitörü olup, pediyatrik hastalarda kullanımı başlamıştır.

Sonuç

Pediyatrik yaş grubunda DTK nadir izlenmektedir, ancak mortalitesi düşük olmakla birlikte uzun süre morbidite problemleri ile uğraşmak gerekmektedir. Bu nedenle hastalığın çocukluk yaş grubuna özel farklılıklarının bilinmesi hem tanıda hem de tedavide önemlidir.

Kaynaklar

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review. 1975-2014 Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014.
2. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of Differentiated Thyroid Cancer in Children: Focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med* 2016;46:147-164.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. (Eds.) SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA, 2019.
4. Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009;156:167-172.
5. Dionigi G, Kraimps JL, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014;399:165-184.
6. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J* 2013;60:637-642.
7. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's Disease and Thyroid Cancer in Children: Are They Associated Front. *Endocrinol* 2018;9:565.
8. Ahn HS, Auvinen A, Bauer AJ, et al. Thyroid health monitoring after nuclear accidents. Lyon France WHO, 2018;1-129.
9. Clement SC, van Eck-Smit BL, van Trotsenburg AS, Kremer LC, Tytgat GA, van Santen HM. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with 131I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1833-1838.
10. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol* 2009;27:2356-2362.
11. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation a pooled analysis of 7 studies. *Radiat Res* 1995;141:259-277.
12. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res* 2012;178:365-376.
13. Capezone M, Marchisotta S, Cantara S, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1075-1081.
14. Martayan A, Sanchez-Mete L, Baldelli R, et al. Gene variants associated to malignant thyroid disease in familial adenomatous polyposis: a novel APC germline mutation. *J Endocrinol Invest* 2010;33:603-606.
15. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Life time cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-407.
16. Stewart DR, Best AF, Williams GM, et al. Neoplasm Risk Among Individuals with a Pathogenic Germline Variant in DICER1. *J Clin Oncol* 2019;37:668-676.
17. Bauer AJ. Molecular Genetics of Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:389-403.
18. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid Cancer in the Pediatric Population. *Genes (Basel)* 2019;10:723.
19. Ly S, Frates MC, Benson CB, et al. Features and Outcome of Autonomous Thyroid Nodules in Children: 31 Consecutive

- Patients Seen at a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3856-3862.
20. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015;25:716-759.
 21. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017;27:751-756.
 22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
 23. Martinez-Rios C, Daneman A, Bajno L, van der Kaay DCM, Moineddin R, Wasserman JD. Utility of adult-based ultrasound malignancy risk stratifications in pediatric thyroid nodules. *Pediatr Radiol* 2018;48:74-84.
 24. Lim-Dunham JE, Toslak IE, Reiter MP, Martin B. Assessment of the American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System for Thyroid Nodule Malignancy Risk Stratification in a Pediatric Population. *AJR Am J Roentgenol* 2019;212:188-194.
 25. Jatana KR, Zimmerman D. Pediatric thyroid nodules and malignancy. *Otolaryngol Clin North Am* 2015;48:47-58.
 26. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:823-830.
 27. Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions Criteria and Explanatory Notes. New York, Springer 2010.
 28. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2012;120:342-350.
 29. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1697-1700.
 30. Baumgarten HD, Bauer AJ, Isaza A, Mostoufi-Moab S, Kazahaya K, Adzick NS. Surgical management of pediatric thyroid disease: Complication rates after thyroidectomy at the Children's Hospital of Philadelphia high-volume Pediatric Thyroid Center. *J Pediatr Surg* 2019;54:1969-1975.
 31. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid* 2015;25:3-14.
 32. Baumgarten H, Jenks CM, Isaza A, et al. Bilateral papillary thyroid cancer in children: Risk factors and frequency of postoperative diagnosis. *J Pediatr Surg* 2020;55:1117-1122.
 33. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* 2010;34:1192-1202.
 34. Lin JD, Chao TC, Chen ST, Huang YY, Liou MJ, Hsueh C. Operative strategy for follicular thyroid cancer in risk groups stratified by pTNM staging. *Surg Oncol* 2007;16:107-113.
 35. Lazar L, Lebenthal Y, Segal K, et al. Pediatric Thyroid Cancer: Postoperative Classifications and Response to Initial Therapy as Prognostic Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1970-1979.
 36. Pires BP, Alves PA Jr, Bordallo MA, et al. Prognostic Factors for Early and Long-Term Remission in Pediatric Differentiated Thyroid Carcinoma: The Role of Sex, Age, Clinical Presentation, and the Newly Proposed American Thyroid Association Risk Stratification System. *Thyroid* 2016;26:1480-1487.
 37. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2013;153:828-835.
 38. Brink JS, van Heerden JA, McIver B, et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery* 2000;128:881-886.
 39. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:773-803.
 40. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on (131I) therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:651-655.
 41. Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, Luster M. The use of dosimetry in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:107-115.
 42. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ. Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. *Intern Med J* 2006;36:564-570.
 43. Rivkees SA, Mazzaferri EL, Verburg FA, et al. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. *Endocr Rev* 2011;32:798-826.
 44. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-1644.
 45. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002;78:92-93.
 46. Wallace WH. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 2011;117:2301-2310.

47. Pazaitou-Panayiotou K, Iliadou PK, Mandanas S, et al. Papillary thyroid carcinomas in patients under 21 years of age: clinical and histologic characteristics of tumors ≤ 10 mm. *J Pediatr* 2015;166:451-456.
48. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C, Reading CC, Charboneau JW. Long-term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected "recurrent" neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and ^{131}I therapy. *Surgery* 2013;154:1448-1454.
49. Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Long-term outcomes of ethanol injection therapy for locally recurrent papillary thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:3497-3501.
50. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following ^{131}I treatment: a systematic review. *Thyroid* 2010;20:1095-1101.
51. Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:209-223.
52. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
53. Rao SN, Cabanillas ME. Navigating Systemic Therapy in Advanced Thyroid Carcinoma: From Standard of Care to Personalized Therapy and Beyond. *J Endocr Soc* 2018;2:1109-1130.
54. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to Lenvatinib in Children with Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2018;28:1450-1454.
55. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2009;19:407-412.