



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 değiştirmedeğinin anlaşılması 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 getirmeyen 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 sağlamakta 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 RAİ) kullanımı da dahil olmak üzere önemli pek çok konu tartışılmaya devam etmektedir.

DTK'de cerrahi dışındaki en önemli tedavi seçeneği olduğundan RAİ kullanımı tartışmaların odak noktasında yer almaktadır. Daha en başından bu derlemenin amacının okuyuculara güncel rehberleri aktarmak veya ulusal bir rehber olarak kullanılabilir bir doküman oluşturmak olmadığını belirtmek isterim. Bu incelemenin amacı daha çok kanıtlar ve deneyimlerimiz çerçevesinde olabildiği en geniş bakış açısıyla DTK'de RAİ 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 RAİ 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 RAİ önerilmesi gibi bir refleks doğurmuştur. Gerçekten de meslekte 90'lı yılları hatırlayacak kadar eski olanlar bir zamanlar multidisipliner konseylerde temel tartışmanın kimin RAİ alıp almayacağından çok, kime hangi dozda RAİ verilmesi gerektiği üzerine olduğunu hatırlayacaktır.

Bir dönem DTK hastalarında daha sık RAİ 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 RAİ 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

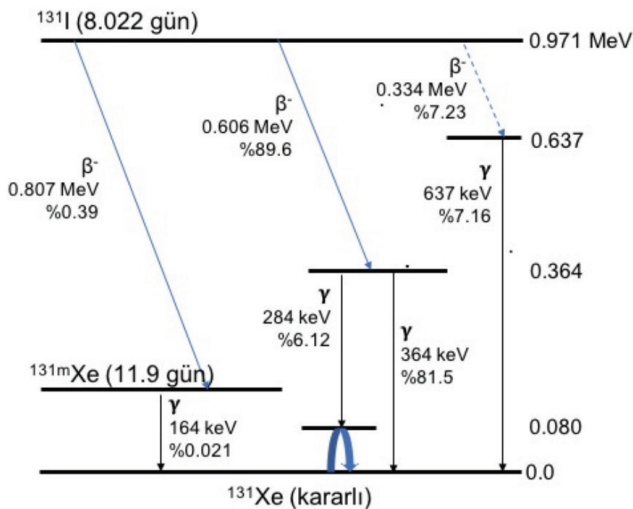
hastaların risk gruplarına ayrılmamış olduğu ve bu nedenle RAİ lehine sonuçların çalışmalarda yüksek risk grubu hastalardan kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

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 ışınlanması 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 izlenmese

bile TSH uyarısına yanıt genellikle vardır. Sonuçta tümör dokusunda organifikasyon defektiftir, Tg iyodinasyonu 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 ilkelerindedir.

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 yanıtının farklılığını 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.

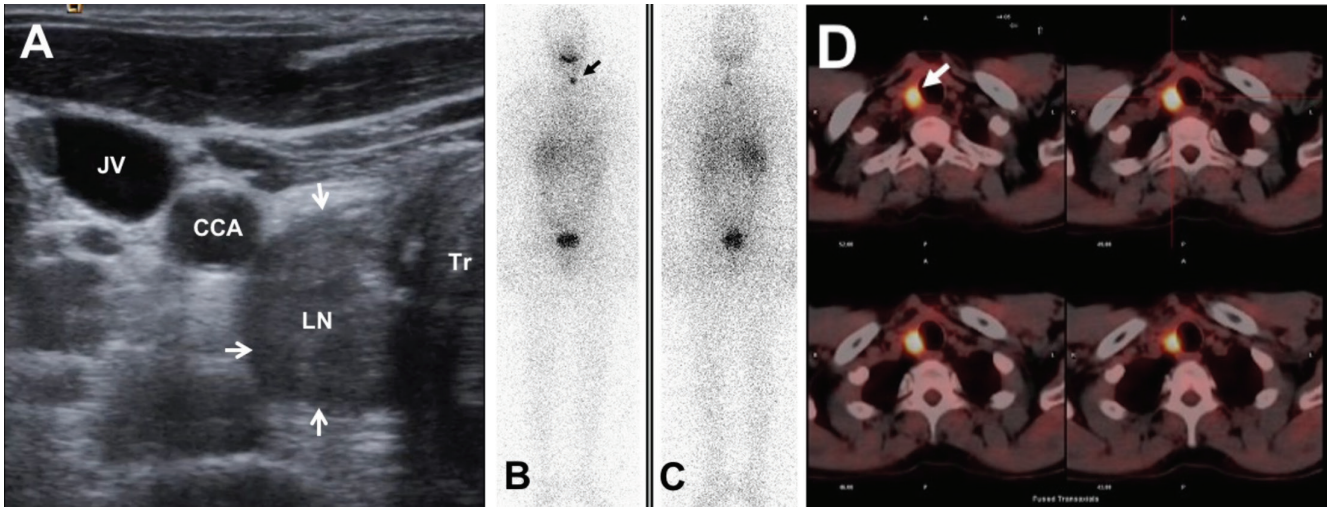
Benzerini bugün bile tekrarlamının çok güç olduğu bu çalışmanın sonuçları diferansiyasyon ile I-131 tutulumu arasındaki ilişkinin lineer olmadığını, diferansiye tümörler arasında da I-131 tutulumunun değişkenlik gösterebileceğini öne sürmektedir. Sonuçlar o tarihlerde geçerli olan histopatolojik sınıflandırmaya

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 μ IU/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) izlenmiştir. 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 kullanılmayan 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 RAİ kullanımını 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 beklediği gibi yeni rehber tiroid kanserinde RAİ kullanımını konusundaki belirsizlikleri azaltamamıştır. RAİ 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 RAİ kullanımı ile ilgili ATA rehber önerileri aslında pratiğimizi pek de kolaylaştıramamıştır.

ATA 2015 rehberi yayınlandığında rehberlere 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 oluşturması 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 RAİ kullanımını 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 Kanser 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 verilirken 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 yapılar 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 öznelliğin 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 RAİ 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 RAİ (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 RAİ 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 RAİ 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.) -RAİ verilmişse taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok -Vasküler invazyon yok -Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastaz ($\leq 0,2$ 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 RAİ 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 mutifokal 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, RAİ: 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 μ U/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/televi 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 değerin 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 itmektir. 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 değiştirmedeğini 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 değiştirmedeğini; Kim ve ark. (39) orta ve yüksek risk gruplarından oluşan 720 hastalık seride erken (<3 ay) ve geç (>3 ay) RAİ uygulamasının hastalısız sağkalımı değiştirmedeğini; Tsirona ve ark. (40) 107 hastalık düşük risk grubundan oluşan seride erken (<4,7 ay) ve geç (>4,7 ay) RAİ uygulamasının rekürrens riskini değiştirmedeğini 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 değiştirmedeğini 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 düzenlemiş 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. RAİ 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 RAİ terapi kararında boyun US ile birlikte non-stimüle Tg değerini kullanmaktır.

Sonuç olarak RAİ 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 RAİ uygulamasına neden olabilir. Başlangıçta histopatolojik olarak düşük risk grubunda değerlendirilen ve RAİ önerilmeyen bir hastada daha sonra uyumsuz Tg yüksekliği veya yapısal hastalık tespit edilmesi de olasıdır. Ancak bu olasılık sadece RAİ uygulamasında bir miktar gecikmeye neden olabileceğinden gereksiz RAİ uygulamasına göre daha az önem taşır. Çünkü birinde eksik olanı telafi etmek mümkün iken diğerinde gereksiz olduğunu düşündüğümüz bir RAİ 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 RAİ kararında etkili olan histopatolojik risk faktörleri tümör boyutu, histopatolojik tipi, vasküler invazyon varlığı, nodal metastaz boyutu ve sayısı, biliniyorsa BRAF mutasyon varlığı ve mikroskopik veya makroskopik ekstratiroidal yayılımdır. 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

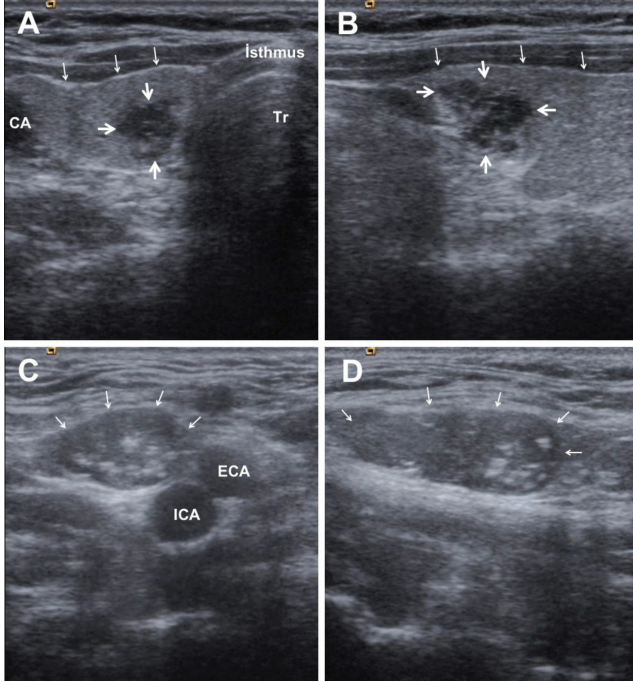
varlığı, lenf nodu diseksiyonu veya cerrahinin boyutu veya uzak metastaz olup olmadığına karar veremeyiz. Tümörün histopatolojik özellikleri dışında preoperatif değerlendirme bulguları ve intraoperatif bulgular da karar sürecinde yer almalıdır. Örneğin, cerrah rekürren sinire invaze metastatik görünümde 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 RAİ ile ilgili değerlendirmeler yapılması mümkündür. Bir örnekle açmak gerekirse santral lenf nodu bilgisi verilmeyen 6 mm çaplı intratiroidal papiller karsinom için RAİ ablasyonu çoğunlukla önerilmezken santral diseksiyon materyalinde makrometastaz tanımlandığında sıklıkla karar adjuvan tedavi şeklinde 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 olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim serimizde de santral lenf nodu pozitifliği T1 tümörlerde %40 üzerindedir. Saydığımız nedenlerle RAİ ablasyon kararının sadece tümör çapı ile ilişkilendirilmesi doğru bir strateji sayılamaz. Bunun tersi de doğrudur. Kağıt üzerinde orta risk grubunda görünen bir hasta kütatif 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 μ IU/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 hastaliksiz izlenmiştir

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. Örneklendirmek 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 cerrahi 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 ayrıntılı 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 motive edilir. 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 değiştirmede göstermektedir. Bu nedenle RAİ konusundaki önerilerimizi hastalar ile paylaşmadan önce cerrahi tedaviye yanıtını 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 RAİ 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, RAİ sürecinde çocuklarının bakımı için alternatifleri olmayanlar gibi hemen aklımıza gelen ve çeşitlendirebileceğimiz senaryolar RAİ önerileri sırasında dikkate alınması gereken konulardır. Hastaya ait bu değişkenler kanıta dayalı biçimde risk oluşturmadığı sürece hem RAİ kararında ve hem de zamanlamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin cerrahi tedavisi tamamlanmış emzirmekte olan bir anneye ablatif veya adjuvan RAİ uygulaması önerilse bile emzirme sürecini tercih ettiği şekilde tamamlamasına izin verilmesi hatta bu konuda cesaretlendirilmeleri uygun olur.

4. Laktasyondaki Kadınlarda RAİ Uygulamaları

Laktasyon RAİ için kontrendikedir. Hangi dozda olursa olsun I-131 uygulaması sonrası emzirmenin kalıcı olarak kesilmesi gereklidir. Laktasyondaki hastalarda RAİ 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 RAİ uygulamalarının geciktirilmesi hem bebek hem de anne için en konforlu seçenek olacaktır. Uygun olan her durumda aktif izleme annenin arzu ettiği süre boyunca emzirmesine izin verilmeli ve RAİ uygulaması ertelenmelidir. Ancak RAİ uygulamasının gecikmesinde sakınca olabileceği değerlendiriliyor veya anne laktasyonu kendi isteği ile sonlandırmak istiyorsa bu durumda meme glandüler dokusunun gereksiz doz almasını önlemek için RAİ öncesi uygun süre boyunca emzirme kesilmiş olmalıdır.

Gebelik sırasında tanı alan yüksek risk grubundaki olgularda cerrahi tedavi sonrası RAİ 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. RAİ 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 akümülyasyonu 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 RAİ 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 RAİ konusundaki önerileri de etkiler. Örneğin; ekipte tiroid kanseri konusunda deneyimli bir sonografist var ise Tg'nin ölçülemeyecek kadar düşük olmasını sağlamak üzere ablatif/adjuvan RAİ uygulamaları konusunda daha esnek davranılabilir. Ancak izlem daha çok serum Tg ölçümüne ve RAİ taramalara dayalı yapılacaksa daha önce tartıştığımız nedenlerle ablatif/adjuvan RAİ uygulaması izlem kolaylığı sağlar. Benzer şekilde merkezin cerrahi deneyimi de RAİ 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 RAİ gereksiniminin azalması olasıdır. Reoperasyonlar konusunda deneyimi daha az olan merkezlerde ise adjuvan/ablatif RAİ 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

diferansiyel 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 verileden 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 taramasının 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 tanısız I-131 tarama yapmaktır. PTK'de karar sürecinde daha az rolü olan tanısız 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 tanısız 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 reflekstir. 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.

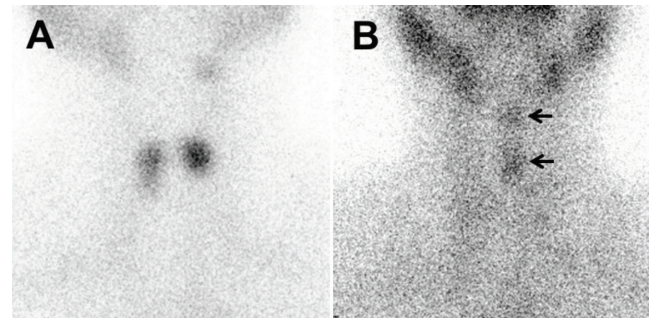
8. Rezidüel Tiroid Dokusu RAI Terapisi Gerektirir mi? Değerlendirmesi Nasıl Yapılmalıdır?

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 yanı sıra rezidüel tiroid dokusu olarak değerlendirilebileceği gibi var olan dokunun tanınmasını da güçleştirir. 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 kullanılacak 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.

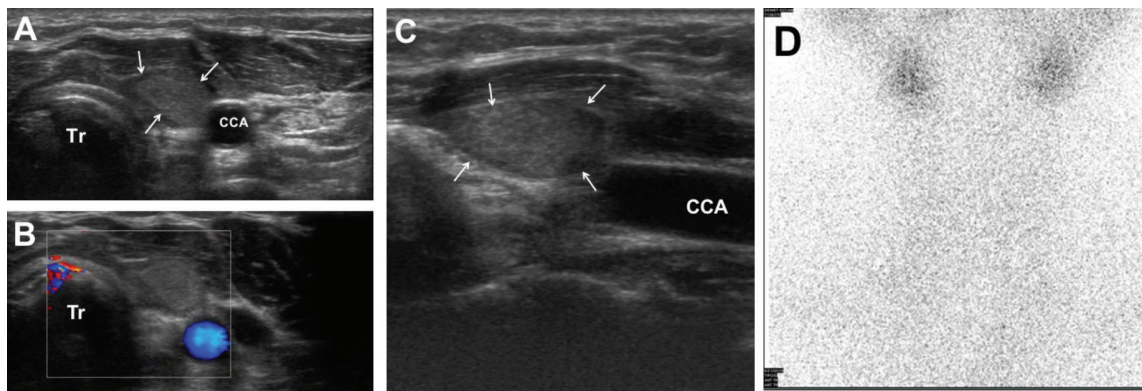
Tiroid sintigrafisi ve/veya US ile yapılan değerlendirmede gerçekten de rezidüel tiroid dokusu tespit edildiğinde hastanın bu şekilde izlenmesi, reoperasyon veya RAİ ablasyonu arasında yapılacak tercih başka birçok faktöre bağlı olacaktır. Hastanın risk grubu, yapılacak izlemde tercih edilecek yöntemler,

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

Orta/yüksek risk grubunda olan ve yüksek doz RAİ 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 RAİ ile ablasyon yapıp daha sonra yüksek doz RAİ tedavisi uygulanabilir.

Düşük risk grubunda izlemi kolaylaştırmak amacıyla rezidüel dokunun ablasyonu düşünülüyorsa RAİ ile ablate edilebilecek remnant volümü için bir sınır yoktur. Başlangıç cerrahisi lobektomi olan olgularda kalan lobun RAİ ile ablasyonu bile geçerli bir seçenek olarak görünmektedir (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 RAİ 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 RAİ 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 izlemine 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 anlaşılana 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 otoantikorlarından en az birinin pozitifliği DTK'de %40, normal popülasyonda ise %14 oranında bildirilmiştir. Tg antikorları 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 antikorları, 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 antikorlarının 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 antikorlarının hızlı negatifleşmesi iyi bir belirti olarak değerlendirilir. Ancak rezidüel/rekürren hastalık olmayanlarda da antikorların negatifleşmesi birkaç yıl sürebilir. Rezidüel tiroid dokusunun RAİ ablasyonu ile ortadan kaldırılması durumunda antijenik uyarının ortadan kalkacağı ve tiroid otoantikorlarının 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 antikoru 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 akıldan 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 referans 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 görünümüne 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 taramasının 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 görülmektedir.

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 olmayacağını 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 ayırılması 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.

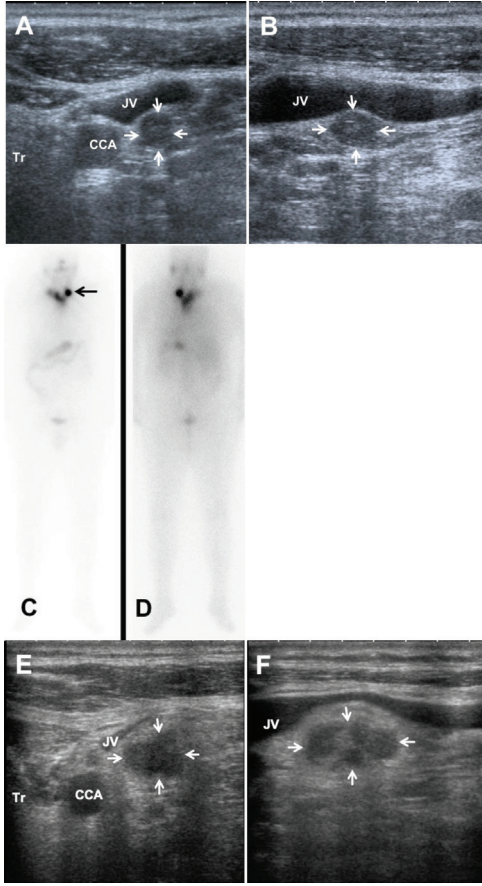
Konu ile ilgili ikinci tespitimiz ise nodal rekürrens tespit edilen olguların neredeyse tamamının daha önce yüksek doz RAİ almış olmasıdır. Sadece bu tespitler bile olası nodal mikrometastazlar için RAİ kullanımı konusunda ciddi şüphe yaratmak için yeterlidir.

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 hastalısız (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 RAİ 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 RAİ tedavisi konusunda görüş birliği olmasına karşın ablatif ve adjuvan RAİ kullanımı konusunda belirsizlikler sürmektedir. Özetle güncel rehberler düşük risk grubu için RAİ önermezken, yüksek risk grubu için rutin olarak RAİ 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 RAİ kararının hasta ve tedavi ekibinin özellikleri ve tercihlerine göre bireyselleştirilmesidir. Her bir olgu özelinde RAİ 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. RAİ'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 RAİ 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 kolaylaştırıcaktır. 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 RAİ 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 RAİ 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 paylaşırken 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 RAİ 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, RAİ tedavisi) ile telafi edilmesi mümkündür. Bu nedenle RAİ konusunda kararsız kalınan durumlarda

kararın ertelenmesi ve izlem sonucuna göre yeniden değerlendirilmesinde sakınca olmayacaktır.

Son olarak rehberlerin takip edilmesinin her zaman optimal sonuçları garantilediği 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 kullanılacağı 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. Tsiroma 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. *Therapy of Thyroid Disease With* 2012;53:1633-1651.
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, Pasiaka 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. Ruegamer 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.