

I-131 Radyoablasyon Uygulanmış Düşük Riskli İyi Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Rekürrens Oranının Belirlenmesi ve Takipte Rekombinant Human TSH ve I-131 Tüm Vücut Tarama Sintigrafisinin Öneminin Araştırılması

Recurrence Rate of Tumor and the Value of Diagnostic I-131 Whole Body Scintigraphy and Recombinant TSH in Low-Risk Well Differentiated Thyroid Cancer Patients Who Have Had I-131 Radioablation

Murat ARGON,^a
Ülkem YARARBAŞ,^a
Kamil KUMANLIOĞLU,^a
Hayal ÖZKILIÇ^a

^aNükleer Tıp AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 16.01.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 17.05.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat ARGON
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
muratargon@gmail.com

ÖZET Amaç: Çalışmanın amacı total ya da totale yakın tiroidektomi ve I-131 ile radyoablasyon uygulanmış, ölçülemeyecek düzeyde tiroglobulin (Tg) değeri olan düşük riskli iyi diferansiye tiroid kanserli (İDTK) hastalarda rekürrens oranını, takip I-131 tüm vücut tarama sintigrafisinin (TVTS) ve rekombinant human (rh) TSH'nin etkinliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Düşük riskli İDTK'li ve ortalama takip süresi 12 yıl olan 149 hasta 1. grup (G1), ve rhTSH uygulanmış 50 hasta 2. grup (G2) olarak çalışmaya dahil edilmiştir. G1 hastaların radyoablasyon sonrası 6. ay, 18. ay, 5, 10 ve 15. yılda hipotiroid koşullarda, endojen TSH stimülasyonu altında yapılan tanısal I-131 TVTS ve Tg değerleri ile G2 hastaların 6. ay endojen TSH ve 18. ay rhTSH stimülasyonu altında yapılan I-131 TVTS ve Tg değerleri değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Radyoablasyon sonrası hastaların Tg değerleri 1 ng/mL'nin altına inmiştir. G1 hastaların rekürrens oranı %1,3 olarak hesaplanmıştır. rhTSH enjeksiyonu sonrası serum TSH düzeyi tüm hastalarda 30 µIU/mL üstüne yükselmiştir. G2 hastalarda 6. ay endojen TSH ve rhTSH stimülasyonu altındaki 18. ay ve G1 hastalarda 6, 18. ay, 5, 10, 15. yılda yapılan I-131 TVTS ve Tg değerleri arasında fark saptanmamıştır. **Sonuç:** Total ya da totale yakın tiroidektomi ardından radyoablasyon uygulanmış düşük riskli İDTK'li hastalarda rekürrens oranı çok düşüktür. rhTSH, I-131 TVTS ve serum Tg ölçümü yapılırken hastaları hipotiroidiye sokmadan başarıyla kullanılmıştır. Radyoablasyon sonrası 6. ay I-131 TVTS'si negatif ve serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeyde olan hastalarda takipte yapılan 18. ay, 5, 10, 15. yıl I-131 TVTS taramaları da negatif olup hastanın tedavi sürecini etkileyecek ek bir bilgi sağlamamıştır, bu taramalar uygulanmayabilir, hastaların takipleri rhTSH stimülasyonu altında serum Tg ölçümü ile yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid tümörleri; tiroid kanser, papiller; tiroid kanser, foliküler; tirotropin alfa; tiroglobulin; radyonükleer görüntüleme

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to find out the recurrence rate and to evaluate effectiveness of diagnostic I-131 whole body scintigraphy (WBS) and recombinant human (rh) TSH in low-risk well differentiated thyroid cancer (WDTC) patients who have had I-131 radioablation and have undetectable stimulated serum thyroglobulin (Tg) levels. **Material and Methods:** Study groups consisted of 149 patients (Group 1) using endogenous TSH stimulation and 50 patients (Group 2) using rhTSH. Mean follow-up period was 12 years for Group 1. Postablative 6th, 18th month, 5th, 10th and 15th year endogenous TSH stimulated diagnostic WBS and serum Tg levels in G1; and 6th month endogenous TSH stimulated and 18th month rhTSH stimulated diagnostic WBS and serum Tg levels in G2 patients were evaluated. **Results:** The TSH stimulated Tg values were <1 ng/mL after ablation. The recurrence rate of tumor was 1.3%. Serum TSH levels were ≥30 µIU/mL in all patients. There was no significant difference between 6th month endogenous TSH and 18th month rhTSH stimulated Tg levels and diagnostic WBS in G2 patients and the 6th, 18th month, 5th, 10th and 15th year endogenous TSH stimulated diagnostic WBS and Tg levels in G1 Patients. **Conclusion:** In low-risk WDTC patients who have undergone total thyroidectomy and I-131 radioablation, the recurrence rate of tumor was extremely low. rhTSH was used successfully without hypothyroid state at I-131 WBS and serum Tg measurement. If 6th month WBS was negative and serum Tg level was undetectable, the 18th month, 5th, 10th and 15th years WBSs were also negative in all patients and yielded no additional information that could influence the following therapeutic strategy and therefore may be avoided. In the follow-up of this group of patients, rhTSH stimulated Tg measurement may be considered as an alternative approach.

Key Words: Thyroid neoplasms; thyroid cancer, papillary; thyroid cancer, follicular; thyrotropin alpha; thyroglobulin; radionuclide imaging

doi: 10.5336/medsci.2011-27928

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012;32(6):1693-701

Iyi diferansiye tiroid kanseri (İDTK) total ya da totale yakın tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusunun radyoaktif iyot-131 (I-131) ablasyonu (radyoablasyon) tedavi edilir. Radyoablasyon hastanın takibini kolaylaştırmasının yanı sıra rekürrens sıklığını ve mortaliteyi düşürmektedir.¹⁻⁴

Tiroidektomi ve radyoablasyon sonrası İDTK hastalarının periyodik takibi hipotiroidiyle sağlanan endojen TSH stimülasyonu altında uygulanan tanısal I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi (I-131-TVTS), serum tiroglobulin (Tg) düzeyi ve tiroid ultrasonografisi (US) ile yapılmaktadır.⁵ Bu testlerin amacı total ya da subtotal tiroidektominin ve radyoablasyonun başarısını göstermek, hastada rekürrens gelişirse saptamaktır. Son 10 yıldır hastayı tiroid hormonunun kesmeden ve hipotiroidiye sokmadan rekombinant insan TSH (rekombinant human TSH-rhTSH) enjeksiyonu ile sağlanan egzozen TSH stimülasyonu altında I-131 TVTS ve serum Tg ölçümü yapılmaya başlanmıştır.⁶⁻⁸ Ayrıca hastaların takip protokollerinde I-131-TVTS, Tg, rhTSH'nin yeri ve katkısı tartışılmaktadır ve değişiklik önerileri sunulmaktadır.⁹

Çalışmamızın amacı total ya da totale yakın tiroidektomi sonrası radyoablasyon uygulanmış düşük riskli iyi diferansiye tiroid kanserli hastalarda rekürrens oranını saptamak, bu hastaların takibinde egzozen TSH stimülasyonu (rhTSH) ile endojen TSH stimülasyonunun I-131 TVTS ve serum Tg düzeylerine olan etkilerini karşılaştırarak rhTSH'nin kullanılabilirliğini ve başarılı radyoablasyon sonrası takipte TSH stimülasyonu ile ölçülemeyecek düzeyde Tg değerine sahip olan hastalarda takip I-131 TVTS'nin etkinliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTALAR

Bu retrospektif çalışmaya, total ya da totale yakın tiroidektomi operasyonu geçirdikten sonra, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp 'Anabilim Dalı'nda radyoablasyon uygulanmış, rutin tanısal I-131 tarama sintigrafisi, serum Tg seviyesi ölçümü ve boyun US ile takibe alınmış düşük riskli İDTK'li 199 hasta dahil edilmiştir. Tedavi görmüş düşük riskli

İDTK'li hastalarda rekürrens oranını araştırmak için 1992 -2001 yılları arasında merkezimizde radyoablasyon uygulanmış 778 hasta dosyası taranmış ve en az 10 yıllık takibi olan 205 hasta ayrılmış, bu hastalar arasından da düşük risk grubuna giren ve izlemelerini aksatmadan sürdüren İDTK'li 149 hasta seçilmiştir ve endojen TSH stimülasyonu ile tetkikleri yapılanlar 1. grup (G1) olarak kabul edilmiştir. Ayrıca Ocak 2008 –Aralık 2010 tarihleri arasında rhTSH ile gerçekleştirilen egzozen TSH stimülasyonu altında tetkikleri yapılan 50 düşük riskli İDTK'li hasta 2. grup (G2) olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Düşük risk grubu kriteri olarak; lokal ya da uzak metastaz bulgusu yokluğu, tüm makroskobik tümör odaklarının cerrahi olarak çıkarılmış olması, tiroid kapsülüne, komşu dokulara invazyonu olmayan tümörün agresif histolojiye sahip olmaması (tall cell, kolumnar hücreli, insüler, diffüz sklerozan karsinoma vs. gibi) alınmıştır. Rekürrens; radyoablasyondan 6 ay sonra yapılan I-131 TVTS'nin negatif olduğu, serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeye indiği ve hastaliksız kabul edildiği bir dönemden sonra tümörün tiroid yatağında, servikal lenf nodlarında ya da uzak metastazla yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Rekürrens kanıtı olarak I-131 TVTS de radyoaktif tutan odak veya odakların gösterilmesi, TSH stimülasyonu altında serum Tg düzeyinin 10 ng/mL'nin üzerinde olması, US'de anormal bulguların varlığı ve ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) malignite bulgusunun saptanması kabul edilmiştir. Başarılı radyoablasyon kriteri olarak radyoablasyon sonrası 6. ayda yapılan I-131 tarama sintigrafisinde tiroid yatağında ve diğer alanlarda aktivite uptake'inin olmaması ve serum Tg düzeyinin ölçülemeyecek düzey olan 1 ng/mL'nin altına inmesi kabul edilmiştir. Radyoablasyondan sonra 6. ayda yapılan I-131-TVTS de tiroid yatağında minimal I-131 uptake'i yetersiz ablasyon olarak kabul edilmiş ve ablasyon tekrarı uygulanmıştır.

RADYOABLASYON VE TAKİP PROTOKOLÜ

Radyoablasyon, operasyon sonrası hastanın hiç tiroid hormonu kullanmadığı birinci aydaki 24. saat I-131 uptake'i %10'un altında ve TSH düzeyinin 30µIU/mL üzerinde olduğu koşullarda 60-100 mCi I-131'in oral yolla verilmesiyle uygulanmıştır. Hastalara ablasyon öncesinde 2 hafta düşük iyot diyeti

uygulanmış, radyoiyot uptake'ini düşürecek ilaç veya radyografik kontrast madde alması önlenmiştir. Ablasyon sonrası 10. günde tedavi sonrası I-131 TVTS uygulanmıştır. Takipte, birinci grup hastalara ablasyon sonrası 6. ay, 18.ay, 5. yıl, 10. yıl ve 15.yılda endojen TSH stimülasyonu altında tanısal I-131 TVTS, serum Tg, anti-Tg antikoru (anti-Tg), TSH testleri gerçekleştirilmiştir. İkinci grup hastalarda, 6. ayda endojen TSH ve 18. ayda egzojen TSH (rhTSH) stimülasyonu altında tanısal I-131 TVTS yapılmış, serum Tg, anti-Tg, TSH düzeyleri ölçülmüştür (Tablo 1).

ENDOJEN TSH STİMÜLASYONU PROTOKOLÜ

Endojen TSH stimülasyonu için hastanın kullanıyorsa L-tiroksin hormonu 6 hafta süreyle kesilmiş, yerine 4 hafta süreyle T3 preparatı kullanılmış, son 2 hafta düşük iyotlu diyet uygulanmış, radyoiyot uptake'ini düşürecek ilaç veya radyografik kontrast madde alması önlenmiş ve endojen-TSH seviyesinin 30 μ IU/mL üstüne yükselmesi sağlanmıştır (Tablo 2).

EGZOJEN TSH (RH TSH) STİMÜLASYONU PROTOKOLÜ

Merkezimizde rhTSH (Thyrogen®, Genzyme Corp.) ablasyon sonrası 6. ayda endojen TSH sti-

mülasyonu altında yapılan birinci tanısal I-131 TVTS'de rezidü doku ve metastaz bulgusu olmayan ve serum Tg seviyesi ölçülemeyecek düzeylerde olan düşük risk grubu hastalara ablasyon sonrası 18. ayda ikinci tanısal I-131 TVTS'de ve serum Tg ölçümü sırasında uygulanmaktadır. rhTSH stimülasyonu uygulaması sırasında hastaların tiroid hormon supresyonu kesilmemiştir. Hastalara ilk iki gün 0,9 mg rhTSH intramusküler enjeksiyon yapılmıştır. Üçüncü gün serum TSH düzeyi ölçülerek 30 μ IU/mL üstüne yükseldiği sorgulanmıştır ve 5 mCi I-131 içirilmiştir. Beşinci gün serum Tg, anti-Tg, TSH ölçümü ve I-131 TVTS çekilmiştir (Tablo 3).

I-131 TÜM VÜCUT TARAMA SİNTİGRAFİSİ, SERUM TG, ANTI TG, TSH DÜZEYİ

Radyoablasyondan sonra 10. günde, endojen TSH ve rhTSH stimülasyonu sonrası 48. saatte anterior ve posterior projeksiyonda I-131 TVTS çekilmiştir. Ablasyon sonrası takipte hastalara endojen TSH ve rhTSH stimülasyonu sonrası 5 mCi I-131 oral yoldan verilmiştir. Serum Tg, TSH ve anti Tg ölçümü immunoradyometrik assay yöntemiyle yapılmıştır. Anti-Tg değeri yüksek olmayan hastaların Tg değeri güvenli olarak kabul edilmiştir.

TABLO 1: Olguların tiroidektomiden yaklaşık bir ay sonra başlayan takip protokolü.

	Radyoablasyon öncesi		Radyoablasyon sonrası süre										
			6. ay		18. ay		5. yıl		10. yıl		15.yıl		
	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	G1	G2	
I-131 Uptake	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tiroid sintigrafisi	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TSH, Tg, anti-Tg,	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	
I-131 TVTS 10. gün	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
e-TSH sti. I-131 TVTS	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	
rh-TSH sti. I-131 TVTS	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
Tiroid US	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	



(+): Uygulanmıştır, (-): Uygulanmamıştır; G1: Grup 1; G2: Grup 2; TVTS: Tüm Vücut Tarama Sintigrafisi; e-TSH sti: Endojen TSH Stimülasyonu Altında; rh-TSH sti: Rekombinan Human; TSH Stimülasyonu Altında; US: Ultrasonografi.

TABLO 2: Tiroid hormonu kesilmesi ile sağlanan endojen TSH artışı protokolü.

1. Gün	1.gün	30. gün	45.gün	47.gün
T4 kesilmesi	T3 başlanması	T3 kesilmesi Düşük iyotlu diyet başlanması	Serum Tg, anti-Tg, TSH ölçümü ve 5mCi I-131 uygulaması	I-131 Tüm vücut tarama sintigrafisi

Tg: Tiroglobulin; Anti-Tg:Anti-Tiroglobulin.

TABLO 3: rh-TSH uygulama şeması.

1.Gün	2.Gün	3.gün	4.Gün	5.Gün
0,9 mg rh-TSH İM enjeksiyonu	0,9 mg rh-TSH İM enjeksiyonu	Serum TSH ölçümü, 5 mCi I-131 uygulaması	-----	Serum Tg, anti-T, TSH ölçümü, I-131 Tüm vücut tarama sintigrafisi
				

rh-TSH: Rekombinan human TSH; İM: İntramüsküler; Tg: Tiroglobulin; Anti-Tg: Anti-Tiroglobulin.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz yöntemleri SPSS programına kodlanan veriler ile yapılmıştır. Hastaların tanımlayıcı özellikleri ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden nonparametrik testler uygulanmıştır. Gruplar arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Cochran testi ve farklılığın kaynağını saptamak amacıyla ikili karşılaştırmalar için Mc-Nemar testleri kullanılmıştır. Tüm analizler için, $p < 0,05$ olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1. grup hastaların tümör histopatolojisi: Yüz yedi klasik papiller karsinom, 15 iyi diferansiye foliküler karsinom ve 27 papiller karsinomun foliküler varyantıdır. Hastaların yaş ortalaması $= 41,67 \pm 10,53$ yıl, tümör çapı $= 2,13 \pm 1,40$ cm'dir. On üçü erkek 136'sı kadın olan hastaların ortalama takip süresi $= 12,46 \pm 2,12$ (medyan=12, min=10 - maks=20) yıldır.

2. grup hastaların tümör histopatolojisi: Kırk iki klasik papiller karsinom, 8 papiller karsinomun foliküler varyantıdır. Hastaların yaş ortalaması: $39 \pm 6,5$ yıl, tümör çapı: $2,05 \pm 1,24$ cm, 6'sı erkek 44'ü kadın, ortalama takip süresi: $3,43 \pm 0,71$ (medyan=3,6, min=2 - maks=4,5) yıldır.

Hastaların serum Tg medyan değerleri, radyoablasyon sırasında; G1=2,8 ng/mL (0,1-30), G2: 1,2 ng/mL (0,1-24), ablasyon sonrası 6. ayda; G1=0,3

TABLO 4: 1. Grup ve 2. Grup hastaların serum tiroglobulin düzeyleri (ng/mL).

		n*	Medyan ng/mL	Minimum ng/mL	Maksimum ng/mL
G1 (n=149)	Ablasyon sırasında	89	2,8	0,1	30
	6. ay	91	0,3	0,1	1
	18. ay	90	0,3	0,1	7,5
	5. yıl	98	0,3	0,1	10
	10. yıl	105	0,3	0,1	5
G2 (n=50)	15. yıl	13	0,4	0,1	0,6
	Ablasyon sırasında	50	1,2	0,1	24
	6. ay	50	0,2	0,1	2
	18. ay (rhTSH)	50	0,3	0,1	1,5

n*: istatistiksel hesaplamaya katılan hasta sayısı. (1. Grup hastaların tüm sonuçları dosyasından bulunamadığı için hasta sayıları toplam hasta sayısından düşük gözük-mektedir.)

G1: 1. Grup hastalar; G2= 2. Grup Hastalar. rh-TSH: Rekombinan Human TSH.

ng/mL (0,1-1,0), G2=0,2 ng/mL (0,1-2,0), 18. ay Tg değeri, G1=0,3 ng/mL (0,1-7,5), G2=0,3 ng/mL (0,1-1,5) dir. 1. grup hastaların Tg değerleri 5. yılda=0,3 ng/mL (0,1-10), 10. yılda=0,3 ng/mL (0,1-5), 15. yılda =0,4 ng/mL (0,1-0,6) olarak ölçülmüştür (Tablo 4).

Hastaların Tg değerleri kıyaslandığında, her iki grubun 6. ay ve 18. ay Tg değeri radyoablasyon sırasında ölçülen Tg değerine oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p < 0,0001$). 1. grup hastaların 5.yıl, 10. yıl Tg değerleri radyoablasyon sırasındaki Tg değerinden istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p < 0,0001$). Takip sırasında ölçülemeyecek değer kabul edilen 1 ng/mL'in üzerinde Tg sonucu olan hasta sayısı son derece azdır; bunlardan sadece 1. gruptan bir hastada rekürrens için eşik değer kabul edilen 10 ng/mL'ye ulaşmış-

tır, diğerleri 1-2 ng/mL arasındadır ve sonraki ölçümlerinde 1 ng/mL'nin altına düşmüştür. (Tablo 5 –Tablo 6) 1. Grubun 15. yıl Tg değerleri örnek sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. 1. Grubun 6. ay ile 18. ay, 5. yıl, 10. yıl Tg değerleri (p=0,300) ve 2. grubun 6. ay ile 18. ay değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,250). 1. grup hastaların tüm sonuçları dosyalarında bulunamadığı için hesaplamalar ve istatistiksel karşılaştırmalar kayıtlı Tg değerleri üzerinden yapılmıştır. Bu nedenle ablasyon sırasında, 6. ay, 18. ay, 5. yıl, 10. yıl ve 15.yıl hasta sayısı (n) toplam hasta sayısından düşüktür.

Takip sırasında birinci gruptan sadece bir hastada 9. yılda yapılan US'de saptanan kuşkulu bir lenfadenopatiden alınan ince iğne aspirasyon biyopsisinde metastaz saptanmış ve hasta nüks olarak değerlendirilmiştir. Bu hastada Anti Tg değerinin yüksekliğine bağlı olarak Tg değerleri yükselmemiştir. Diğer bir hastada, 18. ay taramasında stimüle Tg değeri 7,5 ng/mL bulunmuştur, I-131 TVTS de aktivite tutuluşu saptanmamıştır. 5. yıl taramasında tiroid yatağında minimal aktivite tutulumu saptanmıştır ve supresyonsuz Tg değeri 10 ng/mL'ye çıkmıştır. US ve toraks bilgisayarlı tomo-

grafi (BT) nüks olarak yorumlanacak bir bulgu vermemiştir. Ancak nüks kuşkusu nedeniyle yeniden radyoiodot verilen hastanın 10. gün taramasında tiroid yatağı dışında aktivite tutulumu izlenmemiştir. Hastanın sonraki stimülasyonlu Tg değeri 5 ng/mL civarında kalarak 1 ng/mL'nin altına düşmemiştir. Hastaya takip sırasında değişik zamanlarda yapılan,boyun ultrasonografisinde, toraks BT'sinde, kemik sintigrafisinde nüks açısından patolojik bulgu saptanmamıştır. Hasta klinik bulgu ve semptom olmadan hayatını sürdürmektedir.

Yüz kırk dokuz hastanın 13'ünde (%8,7) yapılan tanısal ilk I-131 tarama sintigrafilerinde tiroid lojunda minimal düzeyde (zemin aktiviteden hafifçe yüksek) rezidü dokuya ait aktivite uptake'i izlenmesi üzerine yeterli ablasyon olmadığı kabul edilerek ikinci bir ablasyon uygulanmış ve sonraki taramalarında 2. dozdan sonra yeterli ablasyon sağlandığı tespit edilmiştir ve Tg değerleri ölçülebilen seviye olan 1 ng/mL'nin altına düşmüştür (Resim 1). Bu hastaların gruptan farklı olan tek özelliği tümör boyutlarının daha fazla olmasıdır (G2=3,58±2,36 cm - G1=2,13±1,40 cm p=0,036). İlk dozdan sonra rezidü doku ablasyon yüzdesi %91,3, ikinci dozdan sonra ablasyon oranı %100'dür.

TABLO 5: 1. grup hastaların ablasyon sırasındaki Tg değerleri ile 6.ay, 18. ay, 5. yıl, 10. yıl Tg değerlerinin karşılaştırmaları ve ölçülemeyecek değer kabul edilen 1 ng/mL'in üzerinde ve altında Tg değeri olan hastaların dağılımı.

	6. ay Tiroglobulin		18. ay Tiroglobulin		5. yıl TTiroglobulin		10. yıl Tiroglobulin	
	≤1 ng/mL (n)	>1 ng/mL (n)	≤1 ng/mL (n)	>1 ng/mL (n)	≤1 ng/mL (n)	>1 ng/mL (n)	≤1 ng/mL (n)	>1 ng/mL (n)
Ablasyon sırasında Tg*	27	0	27	1	24	1	26	1
	45	0	43	2	47	3	47	0

*Binomial dağılım McNemar Test. p<0,0001 (karşılaştırmalar medyan değer üzerinden yapılmıştır).

(n): karşılaştırma yapabilmek için hem ablasyon sırasında ve hem de tarama sırasında Tg sonucu bulunan hasta sayısıdır.

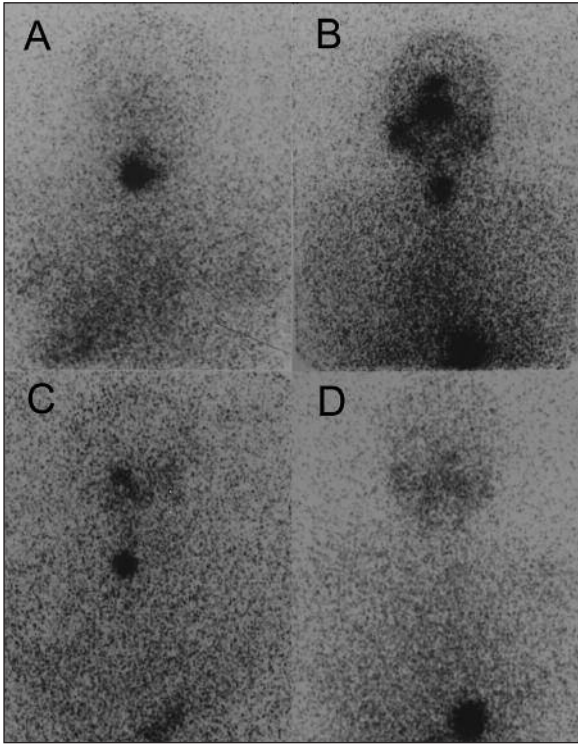
15. yıl da hasta sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılmamıştır.

TABLO 6: 2. grup hastaların radyoablasyon sırasındaki tiroglobulin değerleri ile 6. ay, 18. ay (rhTSH) Tg değerlerinin karşılaştırmaları ve ölçülemeyecek değer kabul edilen 1 ng/mL'in üzerinde ve altında tiroglobulin değeri olan hastaların dağılımı.

	6. ay tiroglobulin		18. ay tiroglobulin	
	≤1 ng/mL (n)	>1 ng/mL (n)	≤1 ng/mL (n)	>1 ng/mL (n)
Ablasyon sırasında tiroglobulin	23	1	24	0
	23	3	25	1

*Binomial dağılım McNemar Test. p<0,0001(karşılaştırmalar medyan değer üzerinden yapılmıştır).

(n): karşılaştırma yapabilmek için hem ablasyon sırasında ve hem de tarama sırasında tiroglobulin sonucu bulunan hasta sayısıdır.



RESİM 1: Remnant ablasyonu ikinci dozdan sonra başarılı olmuş birinci gruptan bir hastanın radyoablasyon sonrası ve takip I-131 sintigrafileri; anterior toraks görüntüleri. **A.** Radyoablasyon sonrası 10. gün I-131 sintigrafisi; tiroid yatağında yoğun aktivite tutulumu izlenirken tiroid yatağı dışında aktivite tutulumu izlenmiyor. **B.** 6. ay I-131 tarama sintigrafisi; tiroid yatağında aktivite tutulumu mevcut. **C.** İkinci radyoablasyon sonrası 10. gün I-131 tarama sintigrafisi; sadece tiroid yatağında aktivite tutulumu var. **D.** İkinci radyoablasyon sonrası 6. ay I-131 tarama sintigrafisi; tiroid yatağında aktivite tutulumu izlenmiyor.

İkinci ablasyon dozu verilmeyen 2 hastada sonraki I-131 tarama sintigrafilerinde radyoaktif uptake'yi kaybolmuştur ve geç dönemde ablate oldukları kabul edilmiştir.

Anti Tg değerleri ablasyon sonrası hastalarda düşük düzeyde saptanmış ve Tg değerlerinin spesifitesinden emin olunmuştur.

1. gruptaki hastalarda I-131 tarama sintigrafisi için tiroid hormonu 6 hafta süreyle kesildiğinde, ve 2. grup hastalarda iki gün rhTSH enjeksiyonu sonrası serum TSH düzeyi radyoaktif uygulamaları için eşik değer kabul edilen 30 μ IU/mL üstüne yükselmiştir. rhTSH enjeksiyonu uygulama sonrası 5. gün TSH düzeyi ortalaması 14 μ IU/mL olarak ölçülmüştür.

Birinci gruptaki 149 hastanın ortalama 12 yıllık takibi sonucu sadece bir hastada İİAB ile kanıt-

lanan lenf nodu metastazı saptanmış, diğer bir hastada Tg değeri 10 ng/mL saptanması üzerine rekürrens olarak kabul edilip 2. ablasyon uygulanmış, ve böylece rekürrens oranı %1,3 (2/149) olarak hesaplanmıştır. rhTSH uygulanan ikinci hasta grubunda takip süresinde (takip aralığı= 2-4,5 yıl) rekürrens veya yetersiz ablasyon bulgusu izlenmemiştir. Takip sırasında bir hasta dışında tiroid US ile nüks bulgusuna rastlanmamıştır. Endojen TSH ve rhTSH stimülasyonu sonrası yapılan I-131 tarama sintigrafisinde metastaz bulgusu olarak kabul edilen tiroid yatağı dışında aktivite akümüasyonu hiçbir hastada saptanmamıştır.

TARTIŞMA

İyi diferansiye tiroid kanserinin prognozunu belirleyen birçok faktör vardır. Bunlardan bazıları, tanı anında hastanın yaşı, cinsiyeti, radyasyona maruziyeti, tümörün histopatolojik tipi, tümörün boyutu, çevre dokuya invazyon ya da metastaz varlığıdır. Hastaların %80-85'i, tiroid kanserinden ölme riski düşük olarak sınıflandırılır. Düşük risk grubu olarak lokal ya da uzak metastaz bulgusu yokluğu, tüm makroskobik tümör odaklarının cerrahi olarak çıkarılmış olması, bölgesel dokuya invazyonun yokluğu, tümörün agresif histolojiye sahip olmaması (tall cell, kolumnar hücreli, insüeller, diffüz sklerozan karsinoma haricindekiler), post ablatif 10. gün I-131-TVTS de tiroid yatağı dışında aktivite uptake'inin yokluğu, hastanın 45 yaşından genç olması ve tümör boyutunun 4 cm'den küçük olması kriter alınmaktadır.¹⁰⁻¹² Literatürde düşük risk grubu iyi diferansiye tiroid kanserinde rekürrens oranı % 0,5-0,6 olarak verilmektedir.^{13,14}

Tiroid operasyonundan sonra rezidü tiroid dokusunun radyoaktif ortadan kaldırılması hastaların rutin takibinde kullanılan I-131 TVTS'nin ve serum Tg testinin yorumlanmasını ve tümör rekürrensini saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Rutin uygulamada radyoablasyondan sonra 10. günde yapılan I-131 TVTS'inde tiroid yatağı dışında aktivite uptake'i yani metastaz saptanmayan hastalara T4 supresyon tedavisi başlanır. Ablasyonun başarısını gösterme ve metastaz taraması için 6. ayda tanısal I-131 TVTS yapılır. Rezidü veya metastaz saptanmaması durumunda takip I-131 TVTS sıklığı

prognostik faktörlere, serum Tg düzeyine, tiroid US bulgularına ve merkezlere göre değişmektedir.^{15,16}

Son yıllarda rutin uygulamalardan farklı olarak tiroid remnant ablasyonu yapılmış ve radyoablasyondan sonra 10. günde yapılan post terapötik I-131-TVTS de tiroid yatağı dışında aktivite uptake'i izlenmeyen, negatif tiroid ultrasonu ve TSH supresyonu altında ölçülemeyecek düzeyde Tg'si olan (<1 ng/mL) düşük riskli iyi diferansiye tiroid kanseri hastalara ablasyondan yaklaşık altı ay-bir yıl sonra endojen TSH ya da rhTSH stimülasyonu altında sadece serum Tg ölçülerek hastanın tümörsüz olduğundan emin olunabileceği öne sürülmektedir. Bu grup hastalara sonraki yıllarda yapılan tanısal amaçlı I-131 TVTS'nin nüks veya metastaz saptama sensitivitesinin çok düşük olması nedeniyle yapılmasının hastaya hastalığının takibinde ek bir katkı sağlanamayacağı savunulmaktadır.^{17,18}

Tiroglobulin normal ve kanserli hücrelerden sentezlenen ve salınan büyük molekülü bir glikoproteindir. Tiroid dokusunun tiroidektomi ve radyoablasyonla yok edilmesinden sonra kanda ölçülemeyecek düzeylere inmesi beklenir (<1 ng/mL). Serum Tg'nin TSH stimülasyonu altında yükselmesi (>2 ng/mL) tümör rekürrensünün göstergesi olarak kabul edilip, I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi, boyun manyetik rezonans görüntüleme, toraks BT gibi tetkiklerin yapılması gerektiği ve sensitif bir test olduğu bildirilmiştir. Ancak Tg ölçüm metodlarındaki farklılıklar nedeniyle merkezlerin farklı eşik değerler kullanabilecekleri de belirtilmektedir. Ayrıca bazı yazarlarca stimüle Tg değerinin 10 ng/mL üstünde olması rekürrens göstergesi olarak ve I-131 tüm vücut tarama sintigrafisi negatif olsa bile ampirik yüksek doz I-131 tedavisi için eşik değer kabul edilmektedir.^{9,19,20} Biz de merkezimizde Tg ölçüm metodlarındaki farklılıklar ve ölçüm sırasındaki olası hatalar nedeniyle takip sırasında rekürrens göstergesi ve yeniden yüksek doz I-131 tedavisi için 10 ng/mL'yi eşik değer olarak kabul ediyoruz.

I-131 TVTS ve serum Tg düzeyi ölçümlerine ait sensitivitenin yüksek olabilmesi için serum TSH düzeyinin 30 µIU/mL üstünde olması istenir. Rutin uygulamalarda TSH düzeyi tiroid hormon alımı 4-

6 hafta kesilerek yükseltilmektedir. TSH yüksekliği rezidüel normal tiroid dokusu ya da metastatik tiroid dokusunda Tg sentezini artırır ve I-131 uptake'ini yükseltir. Ancak hipotiroidiye bağlı ağır klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Tiroid hormonunun kesildiği andan tiroid hormon düzeyinin normale dönmesine kadar yaklaşık 10 hafta kadar hipotiroidi semptomları devam etmektedir.²¹ Hasta konforunu oldukça bozan hipotiroidi tablosu oluşturulmadan TSH düzeyini yükseltebilmek için yakın zamanlarda rhTSH kullanılması yaygınlaşmaktadır.²²

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında tedavi ve takibi olan düşük riskli İDTK'li hastaların I-131-TVTS, serum Tg sonuçları değerlendirilmiş ve rekürrens oranı saptanmıştır. Aynı grup hastalara uygulanan rhTSH ile endojen TSH stimülasyonu arasındaki uyum araştırılarak takipte hastayı hipotiroidiye sokmadan rhTSH stimülasyonu ile I-131 TVTS ve serum Tg ölçümünün kullanılabilirliğini ve başarılı radyoablasyon sonrası ölçülemeyecek düzeyde Tg değeri olan hastalarda takip I-131 tüm vücut tarama sintigrafisinin katkısı araştırılmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre düşük riskli İDTK'li hastalarda rekürrens oranı son derece düşük (%1.3) saptanmıştır. Bu bulgu literatür bilgileriyle uyumludur.^{10,11} Düşük rekürrens oranı tümörün düşük agresivitesine, total yada totale yakın tiroidektomiye ve olası tümör dokusunun başarılı radyoablasyonla yok edilmesine bağlı olabilir. Radyoablasyon uygulanmamış hasta grubuyla karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Rekürrens, hastaların birinde US ile tespit edilen ve İİAB ile histopatolojik olarak lenf nodu metastazının varlığı ile kanıtlanmıştır. Bu metastatik lenf nodunun I-131 tarama sintigrafisi ile tespit edilememesi bu yöntemin duyarlılığının düşüklüğü ile ilişkilidir. Tg'nin yükselmemesi tarama sırasında ortaya çıkan Anti Tg antikörünün pozitifliğine bağlanmıştır. Diğer bir hasta da ise supresyonsuz Tg değerinde kuşkulu bir yükselme ve sintigrafisinde tiroid yatağında kuşkulu bir tutulum saptanması üzerine ikinci radyoaktif ablasyon uygulanmıştır. Bu hastada I-131 TVTS negatif hale gelmiş, ancak Tg yüksekliği ölçülemeyecek düzeye inmemekle

birlikte eskisine oranla düşük düzeyde devam etmiştir. Hasta Tg değerindeki yükseklik nedeniyle rekürrens olarak kabul edilmiştir. 15. yıl Tg değerindeki yükseklik 10 ng/mL üzerine çıkar ve I-131 tarama sintigrafisi negatif olursa, hasta PET/BT ile metastaz taraması yapılabilir ve üçüncü doz I-131 tedavisi düşünülebilir.

Radyoablasyon sonrası hipotiroid koşullarda endojen TSH stimülasyonu altında yapılan 6. ay tanısal I-131 TVTS sintigrafisinde rezidü yada metastaz bulgusu saptanmayan ve serum Tg düzeyi ölçülemeyecek düzey olarak kabul edilen 1 ng/mL nin altında olan hastalarda, 18. ay, 5, 10, 15. yıllarda yapılan I-131 tarama sintigrafilerinde rekürrens veya metastaz bulgusuna rastlanmamıştır. Böylece bu hastalarda takipte yapılan 18. ay, 5, 10, 15. yıl iyot taramalarında ek bir bilgi sağlanamaması yanı sıra, hastaların hipotiroidiye girdiği, düşük de olsa radyasyona maruz kaldığı, düşük iyotlu diyet yapmanın güçlüğü, rekürrens oranının azlığı düşünülürse, bu hastaların takibinde yapılan iyot tarama sintigrafinin sıklığı, katkısı ve yapılması tartışmalı hale gelmektedir.

rhTSH, merkezimizde 2008 yılından beri düşük risk gruplu İDTK'li hastalara ablasyondan sonra 18. ayda yapılan I-131 TVTS ve serum Tg ölçümü sırasında uygulanmaktadır. Çalışmadaki iki hasta grubunda da TSH düzeyi, radyoablasyon sırasında, I-131 TVTS öncesi tiroid hormonu kesildiği veya rhTSH enjeksiyonu yapıldığı durumların hepsinde 30 µIU/mL'nin üstüne yükselmiştir. Böylece I-131 TVTS, Tg ölçümü ve radyoablasyon için istenilen TSH düzeyi elde edilmiştir. İkinci grup 50 hastada tiroid hormonu kesilmesiyle ve rhTSH stimülasyonu ile gerçekleştirilen 6. ay ve 18. ay I-131 TVTS ve serum Tg sonuçları arasında bir fark saptanmaması, rhTSH stimülasyonun tiroid hormonu kesilerek sağlanan endojen TSH stimülasyonuna alternatif bir uygulama olduğunu göstermektedir ve radyoablasyondan sonraki ilk taramadan itibaren kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır. Çalışmada her iki gruptaki hastalarda serum Tg düzeyi radyoablasyon öncesinde ölçülebilecek düzeylerde iken, radyoablasyondan sonraki taramalar sırasında ölçülemeyecek düzeylere inmiştir ve hastalısız dönemde oldukları kabul edi-

lebilir hale gelmişlerdir. Bu grup hastalara takip için rhTSH stimülasyonu altında serum Tg ölçümü önerilebilir.

Çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan ve hastaların dosyalarında T4 hormonu kesilmesiyle oluşan hipotiroidi semptomları açısından yeterli veri olmadığından, hastalar hipotiroidinin yan etkileri yönünden değerlendirilememiştir. Bu prospektif bir çalışma konusu olabilir.

Başarılı radyoablasyon oranı %100'dür. Yüksek ablasyon oranı hastaların totale yakın tiroidektomi operasyonuna ve ablasyon öncesi yeterli süre tiroid hormonu kesilmesi ile sağlanan yeterli TSH yüksekliğine, düşük iyot içerikli diyet ve iyot içeren ilaçlar ve kontrast madde kullanılmamasıyla sağlanan düşük iyot gölüne bağlı olabilir. On üç hastada 6. ay iyot tarama sintigrafisinde tiroid yatağında minimal düzeyde aktivite tutulumu izlenmiştir. Bu hastalardan 11'inde ikinci bir radyoablasyon alımından sonra tiroid yatağındaki minimal uptake yok olurken 2 hastada radyoablasyon daha sonra uygulanmak üzere bekletilirken remnanta ait I-131 uptake'yi kaybolmuştur. Bu 13 hastanın Tg değerleri ölçülemeyecek düzeydeydi ve tiroid remnantı saptanmasında I-131 TVTS'i serum Tg ölçümüne göre daha başarılı olmuştur. Tümör boyutlarının daha büyük olması ablasyonun başarısı etkiliyor olabilir. Radyoablasyondan sonraki ilk I-131 TVTS'de tiroid yatağında minimal aktivite uptake'i saptanan ancak supresyonsuz serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeyde olan ve rekürrens riski düşük olan hastalara ikinci doz verilmesinin gereği tartışmalıdır ve uygulanmayabilir.

Hastalarımızdaki rhTSH ile sağlanan yüksek TSH düzeyi rhTSH'nin radyoablasyon ve metastazlar için yapılacak radyoablasyon tedavisinde de kullanılabilmesi fikrini desteklemektedir.

SONUÇ

Total ya da totale yakın tiroidektomi yapılmış, radyoablasyon uygulanmış düşük riskli iyi diferansiyel hastalarda rekürrens oranı çok düşük bulunmuştur (%1,3). Radyoablasyonun başarı oranı %100'dür. Radyoablasyondan sonraki ilk I-131 TVTS'de tiroid yatağında minimal aktivite uptake'i saptanan ancak supresyonsuz serum Tg değeri ölçülemeyecek dü-

zeyde olan ve rekürrens riski düşük olan hastalara ikinci radyoablasyon uygulanmayabilir. rhTSH ile hastaların TSH düzeyi 30 µU/mL'nin üstüne yükselmiş, I-131 TVTS ve serum Tg ölçümü yapılırken hastaları hipotiroidiye sokmadan başarıyla kullanılmıştır. Serum Tg düzeyi ölçülemeyecek düzeylere (<1 ng/mL) inmiştir. Radyoablasyon sonrası 6.

ay I-131 TVTS'si negatif ve serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeyde olan (<1 ng/mL) hastalara takipte yapılan 18. ay, 5, 10 ve 15. yıl I-131 TVTS taramaları negatif olup, hastanın takibine ek bir bilgi sağlanamamıştır, bu hastaların takibinin rhSH stimülasyonu altında serum Tg ölçümüyle yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46(1):28S-37S.
- Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150(2):105-12.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-63.
- Kepenekçi İ, Demirel S, Koçak S, Tuğ T, Alıç B, Baskan S. Timing of the reoperation in completion thyroidectomy. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(5):1212-6.
- Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9(5):421-7.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):619-25.
- Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, et al. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5686-90.
- Güllü S. [Clinical use of recombinant human TSH]. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2008;1(3):14-21.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al.; American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
- Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164(6):658-61.
- Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boëlle PY, Ménégau F, Mansour G, et al. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5362-8.
- İkiz AÖ. [Prognostic and risk factors in differentiated thyroid carcinomas]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(49):23-6.
- Gerrard GE, Mason MT. The recurrence rate for low-risk differentiated thyroid cancer is extremely low (0.5% after more than 5 years of follow-up). *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23(5):374-5.
- Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandres D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(2):R29-40.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006;16(2):109-42.
- Kibar M. [Postoperative follow-up and radioiodine therapy of thyroid cancer]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(49):99-104.
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):175-8.
- Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131I-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1499-501.
- Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131I) ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004;45(6):988-94.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1433-41.
- Dow KH, Ferrell BR, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997;7(4):613-9.
- Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):19-24.