



Pediatric İyi Diferansiye Tiroit Kanserlerinin Tanısında ve Tedavisinde Nükleer Tıbbın Yeri

The Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis and Management of Pediatric Well-differentiated Thyroid Cancer

● Başak Soydaş Turan¹, ● Pınar Özgen Kıratlı²

¹Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kastamonu, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Pediatric tiroit kanserlerinin çoğunluğunu oluşturan iyi diferansiye tiroit kanserlerinin tanısı boyun ultrason görüntüleme (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisine (İİAB) dayanır. Tiroit sintigrafisinin bu aşamada yeri sınırlıdır. Boyun USG ve İİAB bulgularına göre, mümkünse olgu bazında tamamlayıcı moleküler testlerle, hastada cerrahi yaklaşım belirlenir. Bazı olgularda cerrahi öncesi değerlendirmeye kesitsel görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi gerekebilir. Postoperatif dönemde hasta radyoaktif iyot (RAI) tedavisi açısından Nükleer Tıpa yönlendirilir. Rezidü tiroit dokusunun varlığı tiroit sintigrafisi (Tc-99m perteknetat, I-123 veya I-131) ile değerlendirilir. Radyoiyot ile görüntüleme tüm vücut tarama imkanı da sağlar. Servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi için boyun USG yapılır. Cerrahi olarak çıkarılabilir rezidü servikal metastatik hastalık varsa hasta RAI tedavisi öncesi re-operasyon açısından değerlendirilmelidir. Tiroit stimulan hormon (TSH), tiroglobulin (Tg) ve anti-Tg antikor düzeyleri bakılmalıdır. Yüksek Tg düzeyleri uzak metastaz, özellikle akciğer, açısından uyarıcıdır. Hasta kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir. Patoloji (tümörün alt tipi ve invazyon bulguları, metastatik lenf nodlarının yeri ve sayısı) ile birlikte hastanın risk düzeyi belirlenir. Düşük riskli grupta RAI tedavisi önerilmemektedir. I-131 aktivitesi sıklıkla ampirik olarak uygulanır; RAI tedavisinin amacına yönelik erişkin dozları pediatrik gruba modifiye edilir. Tüm hastalar TSH supresyonu ile takibe alınmalıdır. Nüks hastalık en sık

Abstract

The diagnosis of well-differentiated thyroid cancers, which constitute the majority of pediatric thyroid malignancies, relies on neck ultrasonography (US) and fine-needle aspiration biopsy (FNAB). Thyroid scintigraphy has a limited role at this stage. Based on US and FNAB findings—with molecular tests, if possible—the surgical approach is determined. In some cases, additional cross-sectional imaging may be required for preoperative evaluation. Postoperatively, the patient is referred to Nuclear Medicine for consideration of radioactive iodine (RAI) therapy. The presence of residual thyroid tissue is assessed using thyroid scintigraphy (Tc-99m pertechnetate, I-123 or I-131). Radioiodine imaging also allows for whole-body scanning. Cervical lymph nodes are evaluated with neck US. If surgically resectable residual cervical metastatic disease is detected, reoperation should be considered before RAI therapy. Serum thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroglobulin (Tg), and anti-Tg antibody levels should be measured. Elevated Tg levels raise suspicion for distant metastases, particularly in the lungs, and warrant evaluation with non-contrast chest computed tomography. Pathology findings—including tumor subtype, invasive features, and the location and number of metastatic lymph nodes—are integrated to determine the patient's risk category. RAI therapy is not recommended for low risk patients. When indicated, I-131 activity is generally administered empirically, with adult doses adjusted for the pediatric population. All patients should undergo follow-up

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Uzm. Dr. Başak Soydaş Turan, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kastamonu, Türkiye

E-posta: basaksoydas@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3425-751X

Geliş Tarihi/Received: 14.09.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 19.11.2025

Cite this article as/Atıf: Soydaş Turan B, Özgen Kıratlı P. The role of nuclear medicine in the diagnosis and management of pediatric well-differentiated thyroid cancer. Nucl Med Semin. 2025;11:191-203



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

servikal lenf nodlarında, persistan uzak metastatik hastalık en sık akciğerlerde gözlenir. Bu durumlarda olgu bazında yeniden cerrahi, RAI tedavisi veya TSH supresyonu ile takip yapılır. RAI refrakter hastalık çocuklarda nadir olmakla birlikte klinik olarak anlamlı progresyon varsa ve hastalık lokal tedavilerle yönetilemiyorsa sistemik tedavilerin terapötik veya re-diferansiyasyon amacıyla kullanımı düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroit neoplazmları, çocuk, boyun ultrasonografi, radyoiodot tedavisi, tiroglobulin

with TSH suppression. Recurrence most commonly occurs in cervical lymph nodes, while persistent distant metastases are most often observed in the lungs. Management may include reoperation, additional RAI therapy or TSH suppression on a case-by-case basis. Although RAI refractory disease is rare in children, systemic therapies—either for therapeutic or redifferentiation purposes—should be considered when there is clinically significant progression that cannot be controlled with local treatments.

Keywords: Thyroid neoplasms, child, neck ultrasonography, radioiodine therapy, thyroglobulin

Giriş ve Epidemiyoloji

Tiroit kanseri, çocukluk çağında erişkinlere kıyasla daha nadirdir. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar veritabanının 2022 verilerine göre 20 yaş altında insidans 100.000’de 1,1’dir. Özellikle adolesanlarda (15-19 yaş) insidans artmakta ve kız çocuklarında daha sık görülmektedir (1).

Pediatrik tiroit kanserlerinin %95’ini foliküler hücre kökenli iyi diferansiye tiroit kanserleri (DTK) oluşturur. Bu grubun yaklaşık %90’ını papiller tiroit karsinomu (PTK), %8-9’unu foliküler tiroit karsinomu (FTK) meydana getirir. Medüller tiroit karsinomu, pediatrik tiroit kanserlerinin yaklaşık %4’ünü oluşturur. Anaplastik tiroit karsinomu, primer tiroit lenfomasi ve tiroit metastazları çocukluk çağında nadirdir (2). Bu derlemede, pediatrik tiroit kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan DTK’lerin tanı ve tedavi seçenekleri ele alınacaktır.

Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü’nün son çıkan (5. baskı) patolojik sınıflandırmasına göre PTK’nin 13 histolojik alt tipi tanımlanmıştır. Çocuklarda klasik varyant %50, infiltratif foliküler %5-25, difüz sklerozan %10-15, “*tall cell*” %1-15 ve solid/trabeküler %1-2 oranında görülmektedir (3). İnfiltratif foliküler ve difüz sklerozan varyantlar multifokalite, ekstratiroidal yayılım ve lenf nodu metastazı riskinde; infiltratif foliküler varyant ayrıca uzak metastaz riskinde artış ile ilişkilidir (4). “*Tall cell*” varyant lokal ileri tümör bulguları gösterse bile klinik davranışının erişkinlerin aksine çocuklarda indolen olduğu; solid/trabeküler varyantta nüks riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (5). İnvaziv enkapsüle foliküler varyant PTK ise genellikle unilateral ve unifokal olup lenf nodu metastazı daha düşüktür (6).

FTK, son sınıflamada invazyon derecesine göre üç gruba ayrılmıştır: (I) invazyonun tümör kapsülüyle sınırlı olduğu minimal invaziv FTK, (II) tümör kapsülü içinde veya kapsül komşuluğundaki damarları infiltre eden enkapsüle anjiyo-invaziv FTK ve (III) geniş vasküler invazyona ek olarak tiroit kapsülünü aşarak komşu dokuları invaze eden yaygın invaziv FTK (3). Vasküler invazyon kapsül invazyonun aksine artmış nüks oranlarıyla ilişkilidir (7).

Patogenez ve Risk Faktörleri

Pediatrik DTK’lerin çoğu (%90), somatik onkogenik değişiklikler sonucu sporadik gelişir. Pediatrik PTK’de erişkinlere kıyasla gen füzyonları (özellikle RET/PTC ve NTRK re-aranjmanları, daha az sıklıkla BRAF ve ALK füzyonları) daha sık, proto-onkogenlerde nokta mutasyonları (BRAF V600E ve RAS) daha nadirdir (8). BRAF ve RAS nokta mutasyonları genomik instabilite ve dediferansiyasyona yol açarak sodyum-iyot simporterinin ekspresyonunu azaltır. Buna karşılık daha sık gözlenen RET/PTC re-aranjmanları genomik instabiliteye neden olmaz (8). Bu moleküler farklılık çocuklarda radyoaktif iyot (RAI) tedavisine daha iyi yanıtı kısmen açıklayabilir. Çocukluk çağında FTK nadir görüldüğünden genetik özellikleri daha az araştırılmıştır. Olguların küçük bir kısmında aktive edici RAS nokta mutasyonları ve PAX8-PPARG füzyonları saptanmıştır (9). RAS, DICER1 ve PTEN mutasyonları benign foliküler adenomlardan foliküler varyant PTK, FTK ve az diferansiye tiroit karsinomu dahil olmak üzere tüm spektrumda görülebilmektedir (9,10). Daha agresif seyir ve kötü prognoz ile ilişkili olan TERT veya TP53 gibi ek varyantlar ise çocuklarda erişkinlere kıyasla nadirdir (10).

Radyasyona maruziyet (Çernobil, baş-boyun radyoterapisi vb.), altta yatan tiroit hastalığı (Hashimoto

tiroiditi), iyot eksikliği, genetik sendromlar (APC ilişkili polipozis, Carney kompleksi, PTEN hamartom tümör, Werner ve DICER1 sendromu) ve aile öyküsü (≥ 2 birinci derecede akrabada DTK olması; ailesel non-medüller tiroit kanseri) risk faktörleri arasında yer alır. Bu çocukların yıllık fizik muayeneyle takibi önerilir. Palpabl nodül, tiroit asimetrisi ve/veya servikal lenfadenopati saptanırsa hasta boyun ultrason görüntüleme (USG) ile değerlendirilmelidir (11).

Klinik

Çocuklarda DTK'nin en yaygın prezentasyonu tiroit nodülüdür. Aslında tiroit nodülleri çocuklarda nadirdir; ancak, malign potansiyeli erişkinlerden daha yüksektir (%22'ye %14) (12).

Pediatrik DTK genellikle ileri evre hastalıkla karşımıza çıkar. Servikal lenf nodu metastazı %60-80'inde izlenirken, bu oran yetişkinlerde %30-40 civarındadır. Çocuklarda uzak metastaz insidansı da daha yüksektir. Yaklaşık %20'sinde tanı anında akciğer metastazı vardır. Kemik metastazı nispeten daha nadirdir (<%5). Lokal ve uzak nüks oranları da yetişkinlere göre daha yüksektir. Buna rağmen, pediatrik DTK'nin prognozu mükemmeldir; 20 yıllık genel sağkalım %95'tir (13).

PTK ve FTK'nin klinik prezentasyonları farklıdır. PTK sıklıkla multifokal ve bilateral olup servikal lenf nodu metastazı sıktır; ilk başvuruda yalnızca servikal lenfadenopati olabilir. Akciğer metastazı genellikle servikal lenf nodu metastazıyla birlikte gösterir. FTK ise genellikle unifokaldır, başlangıçta akciğer ve kemik metastazı yapma eğilimi daha yüksektir. Servikal lenf nodu metastazı ise daha nadirdir (13).

Tanı

Tiroit nodülü saptandığında serum triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) ve tiroit stimulan hormon (TSH) istenmeli ve boyun USG yapılmalıdır.

TSH baskılıysa tiroit sintigrafisi istenmelidir. Nodülde artmış radyoaktif madde tutulumu izlenmesi otonom tiroit nodülü lehinedir. Hiperaktif nodüllerde kalıcı tedavi cerrahi veya RAI ile yapılabilir. Çocuklarda da otonom nodüllerin çoğu benign olmakla birlikte erişkinlere kıyasla malignite riskinin daha yüksek bulunması (%30'a %3) (14) nedeniyle kılavuzlar cerrahiye (çoğunlukla lobektomi+isthmusektomi) öncelikle (11,15). Öte yandan klinik veya biyokimyasal hipertiroidi bulgusu olmadığında nodül sintigrafide ya soğuk ya da

normal tiroit dokusuna benzer tutulum gösterdiğinden sintigrafi maligniteyi dışlayamamaktadır. Soğuk nodüller maligniteyi düşündürebilir; ancak, fotopenik alan nodülün kistik bileşenine bağlı da olabilir. Bu nedenle, USG korelasyonu ile değerlendirme önemlidir.

Malign nodüllerin sonografik özellikleri; solid yapı, hipoekojenite, "taller-than-wide" şekil, kenar düzensizliği, ekstratiroidal yayılım ve mikrokalsifikasyonların varlığıdır (16,17). Elastografi de malign potansiyeli değerlendirmek için kullanılabilmektedir (18). Yüksek riskli nodül varlığında santral ve lateral boyun lenf nodları USG ile değerlendirilmelidir. Metastatik lenf nodlarının sonografik özellikleri yuvarlak şekil, santral hilus kaybı, artmış ekojenite, kistik yapı, punktat ekojenik odaklar ve periferik kanlanmadır (19).

Amerikan Tiroit Derneği (ATA), tiroit nodüllerini USG bulgularına göre 5 gruba ayırır ve risk gruplarına göre ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) için boyut kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur (17). Ancak çocuklarda <1 cm nodüller de malign olabileceğinden pediatrik ATA kılavuzunda biyopsi endikasyonunda boyuttan ziyade USG özellikleri ve klinik bağlamın dikkate alınması önerilmiştir (11).

Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen Tiroit Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi (*Thyroid Imaging Reporting and Data System* - TI-RADS) de nodülleri USG özelliklerine göre 5 gruba ayırır ve İİAB için boyut kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (16). Güncel bir çalışmada erişkin kriterleri modifiye edilerek pediatrik TI-RADS önerilmiştir (Tablo 1). Bu çalışmada erişkin ve pediatrik TI-RADS, ATA kriterleriyle kıyaslandığında, malignite tahmininde doğruluğu artırmış ve pediatrik TI-RADS birçok çocukta gereksiz biyopsilerin önüne geçerken maligniteyi atlamamıştır (20).

Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak PTK (özellikle difüz sklerozan varyant) tiroit lobunda veya tiroit bezinde difüz büyüme ve bezin geneline dağılmış punktat ekojenik odakların izlenmesiyle karakterize (USG'de kar fırtınası görünümü) non-nodüler difüz infiltratif bir patern gösterebilir (4,21).

İİAB sonuçları Bethesda Sistemi'ne göre (I) non-diagnostik, (II) benign, (III) önemi belirsiz atipi, (IV) foliküler neoplazm şüphesi, (V) malignite şüphesi, (VI) malign olarak raporlanır. Non-diagnostik sitolojide malignite riski ortalama %14'tür (22). İİAB tekrarı düşünülebilir (11); ancak olası reaktif hücrel atipi riskini önlemek için 3 aydan önce yapılmaması önerilir (23). Ancak şüpheli USG bulguları, >4 cm nodül, bası

Tablo 1. Çeşitli kriterlere göre İİAB endikasyonu için boyut kriterleri

Kriterler	Nodül sınıflaması	İİAB endikasyonu
ATA (17)	Benign	-
	Çok düşük şüpheli	≥2 cm
	Düşük şüpheli	≥1,5 cm
	Orta şüpheli	≥1 cm
	Yüksek şüpheli	≥1 cm
TI-RADS (16)	TI-RADS 1: normal	-
	TI-RADS 2: benign	-
	TI-RADS 3: düşük risk	≥2,5 cm
	TI-RADS 4: orta risk	≥1,5 cm
	TI-RADS 5: yüksek risk	≥1 cm
PED TI-RADS (20)	TI-RADS 1: normal	-
	TI-RADS 2: benign	-
	TI-RADS 3: düşük risk	≥1,5 cm
	TI-RADS 4: orta risk	≥1 cm
	TI-RADS 5: yüksek risk	Boyut sınırlaması olmaksızın

ATA: Amerikan Tiroit Derneği, TI-RADS: Tiroit Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi, PED: Pediatrik, İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

semptomları, hasta/yakınlarının tercihi doğrultusunda cerrahi değerlendirilebilir (11). Benign sitolojide malignite riski ortalama %6'dır (22). Büyük nodüllerde (özellikle >4 cm) örnekleme hatasına bağlı olarak yanlış negatif oranı daha yüksek olabilir. Bu nedenle yıllık USG takibi; nodülün büyümesi veya şüpheli özellik gelişmesi halinde İİAB tekrarı önerilir (11,15). Çocuklarda önemi belirsiz atipi grubunun %28'inde, foliküler neoplazm şüphesi grubunun %50'sinde malignite bildirilmiştir (22). Bu nedenle, çocuklarda indetermine olgularda (kategori III ve IV) İİAB tekrarı yerine cerrahi (lobektomi+isthmusektomi) önerilmektedir (11). Moleküler testler bu grupta tanı ve tedavide yardımcı olabilir (ileride bahsedilecektir). Kategori V ve VI'da malignite riski sırasıyla %81 ve %98'dir; total tiroidektomi (TT) düşünülmelidir (11).

Cerrahi Öncesi Değerlendirme

Malignite şüphesi/malignite doğrulanmış hastalarda preoperatif santral ve lateral boyun USG ile incelenmeli ve her servikal seviyede en az bir şüpheli lenf nodu İİAB ve tiroglobulin (Tg) yıkama ile değerlendirilmelidir. İndetermine nodüller için de santral ve lateral boyun lenf nodlarının USG ile değerlendirilmesi cerrahi planlamada yol göstericidir; lenf nodunda metastatik hastalığın doğrulanması cerrahi yaklaşımı değiştirecektir (tanısal lobektomiden TT+lenf nodu diseksiyonuna) (19).

Büyük fikse tiroit kitlesi; klinik (ses kısıklığı, disfaji, solunum sıkıntısı) veya sonografik olarak (primer tümör ile trakea, özofagus, vasküler yapılar arasında düzensiz/belirsiz sınırlar) invaziv tümör varlığı; retrofaringeal, parafaringeal ve mediastinumu değerlendirmek gereken yaygın lenf nodu metastazı olan olgularda kesitsel görüntüleme yapılmalıdır (19). Preoperatif dönemde uzak metastaz için rutin evreleme önerilmemektedir.

Cerrahi

ATA'nın (2015) ve Avrupa Tiroit Derneği'nin (2022) pediatri kılavuzları, PTK için total veya near-TT önermektedir (11,15). TT, rezidü tiroit dokusu ve lokal veya uzak metastazların tespitinde RAI'nin kullanılabilmesi; rezidü dokunun I-131 ile ablate edilmesiyle serum Tg düzeylerinin persistan/nüks hastalık tespitinde daha duyarlı hale gelmesi avantajlarını sağlar (13).

Terapötik santral lenf nodu diseksiyonu (SLND), santral ve/veya lateral lenf nodu metastazı saptanan hastalarda yapılmalıdır (11); yalnızca rezidü/nüks bölgesel hastalık riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda akciğer metastazı açısından riskli olan bu grupta hastalık yükünü azaltarak RAI tedavisinin etkinliğini de artırabilir (13).

Profilaktik SLND'nin amacı, mikrometastazları ortadan kaldırarak lokal nüksü azaltmak ve tedavi sürecini

optimize etmektir (15). Çünkü ATA, SLND bulgularını postoperatif risk sınıflamasında kullanmaktadır (ileride bahsedilecektir). Ancak erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da bu konu tartışmalıdır. Deneyimli (yüksek hacimli) cerrahlar tarafından yapıldığında, profilaktik SLND'nin ekstrakapsüler yayılım, vasküler invazyon veya uzak metastaz olan olgularda uygulanması yönünde görüş bildirilmiştir (24). Çocuklarda lenf nodu metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle boyun USG'de lokal ileri tümör lehine şüpheli bulgular olmasa bile ipsilateral profilaktik SLND'nin re-operasyon ve RAI tedavisi gereksinimini azaltmak amacıyla düşünülebileceği belirtilmiştir (24).

Lateral boyun diseksiyonu ise yalnızca lateral boyunda İİAB ile doğrulanmış metastatik hastalık varlığında yapılmalıdır; seçici lenf nodu çıkarımı yerine ilgili kompartmanın tam diseksiyonu gerçekleştirilmelidir. Profilaktik lateral boyun diseksiyonu önerilmemektedir (11).

İndetermine sitolojide ek risk faktörü yoksa başlangıç olarak tanısal lobektomi önerilmektedir. Çocuklarda FTK olgularının çoğunda İİAB indeterminedir. Nihai patoloji minimal invaziv FTK gelirse lobektomi yeterli tedavi olabilir (11). Ancak erişkin çalışmalarına göre vasküler invazyon, ≥ 4 cm tümör ve yaygın invaziv FTK'de uzak metastaz riskinin artması nedeniyle tamamlayıcı tiroidektomi önerilmektedir (25,26). Tanısal cerrahiye bağımlılığı ve re-operasyonu azaltmak amacıyla moleküler testlerin kullanımı artmaktadır (4). İndetermine sitoloji örneğinde invaziv davranış açısından orta (BRAF V600E mutasyonu) veya yüksek (RET/PTC, NTRK, ALK veya BRAF füzyonları) riskli onkogen varlığında PTK olasılığı yüksektir (27,28); hastalar TT ile yönetilmelidir. Düşük riskli onkogen varlığında (RAS, DICER1, PTEN, V600E harici BRAF mutasyonları veya PAX8-PPARG füzyonları) tanısal lobektomi yapılabilir (4,29). Kapsamlı bir panel ile onkogen negatif gelen kategori III ve IV nodüllerde yanlış negatif oranı sadece %3 olup atlanan odakların düşük riskli olduğu gözlenmiştir (30).

Morbiditeyi azaltmak adına daha sınırlı cerrahi (lobektomi) ile tedavi edilebilecek alt grubun belirlenmesi ilgi görmektedir (2). Bir çalışmada klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan, belirgin ekstratiroidal yayılım saptanmayan düşük riskli olgularda lobektomiyle tedavi edilenlerin hastalısız sağkalımı TT yapılanlarla karşılaştırıldığında daha kötü bulunmamıştır (31). Sınırlı cerrahinin çocuklarda nüks oranlarını değerlendiren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (15).

Postoperatif Evreleme ve Değerlendirme

Hastalar cerrahiden sonra RAI tedavisi için Nükleer Tıp'a yönlendirilir. Çoğu hastada değerlendirme genellikle postoperatif 6-12 hafta içinde yapılır. Amaç, rezidü tiroit dokusunu, persistan servikal hastalık varlığını değerlendirmek ve uzak metastazı olduğu bilinen veya şüphe edilen, dolayısıyla RAI tedavisinden yarar görebilecek hastaları belirlemektir (11).

Rezidü tiroit dokusunun değerlendirilmesi için tiroit sintigrafisi (Tc-99m perteknetat, I-123 veya I-131 ile) yapılır. Radyoiyot ile yapılan görüntüleme tüm vücut tarama (TVİT) imkanı da sağlar; varsa servikal lenf nodu, akciğer ve kemik metastazları bu yöntemle saptanabilir (32). TVİT için daha düşük radyasyon dozu, daha iyi görüntü kalitesi ve "stunning" riski olmaması nedeniyle I-123 tercih edilmelidir (11). I-131'in ise maliyeti daha düşüktür ve birçok merkezde mevcuttur; ancak "stunning" riski dezavantajdır. Bunu önlemek amacıyla düşük doz kullanılması (0,5-2 mCi) ve tedavinin 72 saat sonra uygulanması önerilir. Ancak düşük doz I-131 metastatik odakların hepsinin tespit edilememesine neden olabilir (32).

Servikal lenf nodlarının değerlendirilmesi için boyun USG yapılır. USG'de cerrahi ile çıkarılabilecek rezidü hastalık saptanırsa (uzak metastaz olsun ya da olmasın) RAI tedavisinden önce yeniden cerrahi düşünülmelidir; çünkü >1 cm lenf nodlarında I-131'in tedavi etkinliği düşüktür (33).

Hastalardan eş zamanlı TSH, Tg ve anti-Tg antikör (TgAb) düzeyleri istenir. Rezidü tiroit dokusu veya metastatik lenf nodu kalmadıysa yüksek Tg değerleri uzak metastaz olabileceğine (özellikle akciğer) işaret eder (32); kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) istenmelidir.

Amerikan Kanser Komitesi'nin tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflaması hastalığın yaygınlığını tanımlamak için kullanılır (34). ATA, hastaları persistan servikal hastalık ve/veya uzak metastaz riski açısından düşük, orta ve yüksek risk olarak sınıflandırmayı önermiştir (11).

Düşük risk grubunda, hastalık tiroit ile sınırlıdır ve lenf nodu metastazı yoktur (N0) veya az sayıda santral boyun lenf nodlarında mikroskopik metastaz (insidental N1a) vardır. Ek olarak lenf nodu diseksiyonu yapılmamış hastalar da (NX) bu gruba dahil edilmiştir ancak bu grupta persistan nodal hastalık riskini değerlendirmek güçtür. Primer tümör düşük invaziv potansiyele sahipse (örneğin; minimal invaziv FTK, enkapsüle foliküler varyant PTK)

veya düşük invaziv riskli onkogen taşıyan bir DTK ise (örneğin; RAS, DICER1 veya PTEN) risk düşük olarak kabul edilebilir (35). Bu grupta ilk değerlendirme için stimüle Tg düzeyi ve TVİT yerine suprese Tg düzeyi ve boyun USG önerilmiştir (11).

Orta risk grubu santral boyun lenf nodlarında belirgin (yaygın N1a) veya lateral boyun lenf nodlarında minimal (minimal N1b) hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalar uzak metastatik hastalık açısından düşük riskli olmakla birlikte persistan servikal hastalık açısından artmış risk taşımaktadır. Ek olarak pediatrik DTK hastalarında mikroskobik ekstrasitroidal yayılımın (mikroETE), bölgesel lenf nodu metastazı açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (36). TNM'nin son çıkan 8. baskısında (34) mikroETE, T3 hastalık tanımından çıkarılmış olsa bile santral boyun diseksiyonu yapılmamış mikroETE saptanan hastaların orta risk grubuna dahil edilmesi önemlidir (35).

Yüksek risk grubundaki hastalarda lokal invaziv hastalık (T4) veya bölgesel yaygın hastalık (yaygın N1b) veya uzak metastaz (M1) mevcuttur. Bu grup inkomplet rezeksiyon, persistan hastalık ve uzak metastaz açısından en yüksek risklidir.

Pediatrik ATA kılavuzunda metastatik servikal lenf nodu sayısı tam olarak belirtilmemiş; minimal veya yaygın hastalık olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada, ETE ve servikal lenf nodu metastazı olmayan veya ETE olmayan ve santral bölgede ≤ 5 metastatik lenf nodu bulunan hastalar yapısal persistan/nüks hastalık açısından düşük risk; bilateral N1b veya >10 metastatik servikal lenf nodu veya senkron uzak metastazı olan hastalar ise yüksek risk; geriye kalan hastalar (unilateral N1b veya 6-10 metastatik lenf nodu veya mikroskobik/makroskobik ETE) orta risk olarak tanımlanmıştır (37). Yazarlar bu revize edilmiş sınıflamanın pediatrik DTK hastalarının prognozunu tahmin etmede faydalı olduğunu belirtmişlerdir.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde postoperatif evreleme, hangi çocukların ek cerrahiden ve/veya RAI tedavisinden fayda görebileceğini belirlemede yardımcı olur.

Radyoaktif İyot Tedavisi

Endikasyonlar

RAI tedavisinin amaçları rezidü tiroisitleri yok ederek hastalık takibinde Tg düzeylerini daha duyarlı hale getirmek (ablasyon), rezidü tiroit dokusunda veya lenf nodlarında kalmış olabilecek kanser odaklarını ortadan kaldırarak nüks riskini azaltmak (adjuvan) ve bilinen rezidü tiroit kanseri veya metastazlarını tedavi etmektir (38).

Düşük riskli grupta ablasyon amaçlı RAI verilmesi tartışmalıdır. Bir çalışmada yalnızca cerrahi uygulanan hastalar ile cerrahiye ek olarak radyoaktif ablasyon tedavisi uygulanan hastalar arasında lokal nüks veya lenf nodu metastazı açısından fark olmadığı bildirilmiştir (39). Bu bulgu, tümörün erken evrede tanı alması ve cerrahinin yeterli düzeyde gerçekleştirilmesi durumunda doğrudur.

Remnant ablasyondan farklı olarak bilinen rezidü hastalıkta RAI tedavisinin nüksü azalttığını gösteren çalışmalar vardır (40,41). Bu nedenle, cerrahi olarak rezeke edilemeyen küçük hacimli rezidü nodal veya bölgesel hastalıkların yanı sıra iyot tutan veya tutması muhtemel uzak metastazların tedavisinde I-131 önerilir (11,33).

ATA'da orta ve yüksek riskli hastalarda I-131 uygulama kararı stimüle Tg düzeyine (TSH >30 mIU/mL ve TgAb negatif iken) ve TVİT'ten elde edilen verilere dayandırılmıştır (11). Tiroid lojunda radyoaktif madde tutulumu olmayan veya minimal olan ve stimüle Tg düzeyi <2 ng/mL olan hastalarda RAI tedavisi önerilmemektedir (11). Çünkü stimüle Tg'nin <2 ng/mL olması rezidü hastalık için negatif öngörü değeri %94,9'dur (42). Tiroid lojunda radyoaktif madde tutulumu olmayan veya minimal olan ve stimüle Tg düzeyi 2-10 ng/mL olan hastalarda RAI tedavisi önerilmektedir (11). Özellikle invaziv histoloji (difüz sklerozan, solid/trabeküler varyant gibi), belirgin ETE, ektranodal yayılım veya yaygın bölgesel metastaz (yaygın N1a veya herhangi bir N1b) varlığında düşünülmelidir (35). Tiroid lojunda radyoaktif madde tutulumu olmayan veya minimal olmasına rağmen stimüle Tg düzeyi >10 ng/mL olan hastalarda ve uzak metastazı bulunanlarda RAI tedavisi önerilmektedir (11).

Aktivite

Uygun I-131 dozu ampirik olarak veya dozimetrik yaklaşımla belirlenebilir. Ampirik yaklaşım yaygın olarak kullanılmaktadır; çünkü güvenli, etkili ve uygulaması kolaydır. Ablasyon, adjuvan veya bilinen hastalık tedavisi için kurumsal deneyim ve literatüre dayanarak standart I-131 aktivitesi uygulanır. Rezidü tiroit dokusunun radyoaktif tutulumu yüksek olduğundan ablasyon için düşük dozlar yeterli olurken malign tiroit dokusunda radyoaktif tutulumu daha düşük ve retansiyonu daha kısa olduğundan genellikle daha yüksek aktiviteler kullanılmaktadır (33).

Erişkinlerde ablasyon amacıyla 30-100 mCi; lenf nodu metastazı varlığında 150 mCi; uzak metastaz varlığında 200 mCi I-131 tercih edilmektedir (13,32). Çocuklarda uygulanacak erişkin eşdeğer I-131 dozu ise çeşitli

yöntemlerle hesaplanabilir. Bir yaklaşım, çocuğun kilosunun ortalama erişkin kilosuna (70 kg) oranlanması ve bu değer, benzer hastalık yayılımı için erişkinlerde kullanılan doz ile çarpılmasıdır (11). Bunun yanı sıra yaşa göre 15 yaşındaki bir çocuk erişkin dozunun yaklaşık 5/6'sını, 10 yaşındaki bir çocuk yarısını, 5 yaşındaki bir çocuk ise üçte birini alacak şekilde doz ayarlaması yapılabilir (33). Alternatif olarak, RAI tedavisinin amacı dikkate alınarak 1-2,5 mCi/kg aralığında doz uygulanabilir (33).

Dozimetrik prosedürler ise daha karmaşık olup merkezin deneyime sahip olmasını gerektirir. İki farklı dozimetrik yaklaşım (kan-kemik iliği ve lezyon dozimetrisi) mevcuttur. Her iki yaklaşımda hastalar için uyum zordur; çünkü I-131'in kinetiğini belirlemek için tekrarlayan kan örneği ve görüntüleme gerekir. Dozimetri özellikle 10 yaşından küçük, daha önce kemoterapi veya radyoterapi almış, difüz akciğer metastazı olan (pnömonit ve pulmoner fibrozis riskini azaltmak amacıyla) veya kümülatif dozları 250-500 mCi aralığına yaklaşan hastalarda düşünülmelidir (13,38).

Hasta Hazırlığı ve Tedavi

I-131 tedavisi planlandığında, hastaya tedaviden önce 2 hafta düşük iyotlu diyet verilir (43). İyotlu kontrast madde maruziyeti varsa RAI tedavisiyle arasında genellikle en az 2-3 ay bırakılması önerilir. İyot kısıtlamasının başarılı olup olmadığı konusunda bir şüphe varsa 24 saatlik idrarda iyot düzeyi bakılabilir.

Levotiroksin tedavisinin uygun bir süre (2-4 hafta) kesilmesiyle veya rekombinant insan TSH (rhTSH) ile TSH stimülasyonu (>30 mIU/mL) yapılır. TSH'nin yeteri kadar yükselmediği veya hipotiroidinin istenmediği klinik durumlarda rhTSH tercih edilebilir. Çocuklardaki deneyim, rhTSH'nin tipik erişkin dozunun (tedaviden iki gün önce 24 saat arayla 0,9 mg intramüsküler enjeksiyon) güvenli olduğunu ve yeterli TSH stimülasyonunu sağladığını göstermektedir (44). rhTSH'nin diğer avantajı, ötiroid metabolizmanın I-131'i periferden hızla temizlemesi sonucu vücudun geri kalanına radyasyon maruziyetinin daha düşük olmasıdır (45).

Tedaviden önce TSH düzeyinin >30 mIU/L olduğu doğrulanmalı, eş zamanlı Tg ve TgAb düzeyleri bakılmalıdır. Stimülasyon rhTSH ile yapıldıysa Tg düzeyinin ikinci enjeksiyondan 24 saat sonra RAI verilmeden önce bakılmasının prognostik önemi olduğu belirtilmiştir (46). Tedaviden 5-7 gün sonra TVİT yapılmalıdır (11). Bu görüntüler tanısal TVİT'e kıyasla hastalık saptamada daha yüksek duyarlılığa sahiptir.

Yan Etkiler

RAI tedavisiyle ilişkili hem akut yan etkiler hem de uzun dönem riskler mevcuttur. Tedavi günü veya ertesi gün radyasyon gastritine bağlı bulantı/kusma görülebilir. Antiemetiklerle kontrol altına alınabilir. Boyunda geçici ağrı, ödem ve ses kısıklığı rezidü tiroit dokusu, lokal invaziv tümör veya nodal metastaz varlığında görülebilir. Bu durumda non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç veya steroid uygulanabilir (33).

Akut sialadenit, limon veya sakız gibi sialagogların kullanılmasıyla önlenabilir ancak bu yaklaşımın uzun dönem etkisi net bilinmemektedir (47). Sialagogların I-131 verildikten hemen sonra başlatılması bezlere kan akışını artırarak I-131 tutulumunu ve bezin aldığı radyasyon dozunu artırabilir (48). Bu nedenle, stimülasyonun tedaviden en az 24 saat sonra başlatılması önerilir (49). Buna rağmen hastalarda kalıcı tükürük bezi disfonksiyonu (ağız kuruluğu vb.) gelişebilir.

Tedaviden sonraki ilk 1-2 ayda hafif lökopeni ve trombositopeni izlenebilir. Bu baskılanma geçicidir ve genellikle 3 ay içinde kendiliğinden normale dönmektedir (50).

Hastalarda tedaviden ortalama 6 ay sonra epiforaya neden olabilen nazolakrimal obstrüksiyon (%3) gelişebilir (51).

Geçici gonadal disfonksiyon (kısa süreli menstrüel düzensizlikler, geçici amenore) bildirilmekle birlikte uzun dönemde kalıcı over yetmezliği saptanmamıştır (52). 250 mCi'ye kadar olan dozlarda infertilite riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (53). Ancak yüksek kümülatif dozlar spermatogenezin azalmasına yol açabilir (54). Bu nedenle 400 mCi üzerinde kümülatif doz alacaklarda sperm dondurma seçeneği düşünülmelidir (11).

Yaygın akciğer metastazı olan hastalarda yüksek kümülatif dozlarla pulmoner fibrozis riski mevcuttur (51). Bu nedenle, birden fazla RAI tedavisi planlanıyorsa dozimetri yapılması ve hastaların periyodik olarak akciğer fonksiyon testiyle takip edilmesi önerilir.

Uzun dönemde sekonder primer malignite (lösemi, tükürük bezi, mide-bağırsak, kemik-yumuşak doku) riskinde artış saptanmıştır (55,56). Risk, özellikle genç hastalarda ve yüksek kümülatif I-131 dozlarında artmaktadır.

TSH Supresyon Tedavisi ve Takip

TSH supresyonu, özellikle yüksek riskli grupta, tedavinin önemli bir bileşenidir (57). ATA, başlangıçtaki

TSH hedefini hastanın risk düzeyi ve mevcut hastalık durumuna göre belirlemeyi önermiştir (Tablo 2). Başlangıç risk sınıflaması ne olursa olsun, hastalık belirtisi olmayan hastalar TSH, Tg, TgAb ve boyun USG ile izleme alınmalıdır (Tablo 2) (11). TgAb düzeyi önemlidir; çünkü pozitifliği Tg'nin olduğundan düşük veya yüksek ölçülmesine neden olabilir. Ayrıca, TgAb Tg antijen düzeylerindeki değişime yanıt verdiğinden dolayı olarak tiroit dokusundaki değişimi yansıtır ve böylece tümör belirteci olarak kullanılabilir. Tg'de olduğu gibi, TgAb'nin tek bir değeri yerine eğilimi hastalık tespitinde daha anlamlıdır (58). Orta ve yüksek riskli grupta RAI tedavisi alan hastalarda 1-2 yıl içinde takip amacıyla stimüle Tg ve tanısal TVİT düşünülebilir (11).

Dinamik Risk Sınıflaması

Serum Tg, TgAb ve görüntüleme bulgularına (boyun USG ve tanısal TVİT) dayanarak başlangıç tedavisine verilen yanıt (mükemmel, indetermine, biyokimyasal

inkomplet veya yapısal inkomplet yanıt) hastalık seyrini öngörmeye ve hasta yönetiminin bireyselleştirilmesinde kullanılabilir. Erişkin kılavuzunda önerilen bu yaklaşımın pediatrik çalışmalarla kullanılabilirliği doğrulanmış ve kullanılan kriterler Tablo 3'te sunulmuştur (59,60,61). Tedavi yanıtlarının ATA postoperatif risk düzeyleri gibi persistan/nüks hastalık tahmininde ve takip stratejisinde kullanılabilir olduğu gösterilmiştir.

Persistan-nüks Hastalık Yönetimi

Takipte ölçülebilir suprese Tg düzeyleri saptandığında öncelikle boyun USG önerilir; çünkü rezidü/nüks PTK olgularının çoğu servikal lenf nodlarında saptanır. Boyun USG negatifse TVİT düşünülmelidir. Servikal bölgede odak saptandığında optimal tedavi yönetimi; hastalığın yeri ve boyutu, önceki cerrahi ve I-131 tedavi öyküsü, uzak metastazların varlığı ve hastalığın iyot-avid olup olmamasına bağlıdır. Görüntüleme yöntemleriyle >1 cm servikal yapısal hastalığı olan ve liAB ile doğrulan

Tablo 2. ATA pediatrik risk gruplarına göre takip önerileri (11)

ATA pediatrik risk grubu	Hedef TSH düzeyi	Boyun USG	Suprese Tg düzeyi
Düşük risk	0,5-1,0 mIU/L	Ameliyattan 6 ay sonra ve sonraki 5 yıl boyunca yıllık	İlk 2 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonra yılda bir
Orta risk	0,1-0,5 mIU/L*	Ameliyattan 6 ay sonra ve sonraki 5 yıl boyunca her 6-12 ayda bir	İlk 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonra yılda bir
Yüksek risk	<0,1 mIU/L*	Ameliyattan 6 ay sonra ve sonraki 5 yıl boyunca her 6-12 ayda bir	İlk 3 yıl boyunca 3-6 ayda bir, sonra yılda bir

*3-5 yıllık takip sonrasında hastalık bulgusu yoksa TSH düşük normal aralığa getirilebilir.

ATA: Amerikan Tiroid Derneği, TSH: Tiroit stimulan hormon, USG: Ultrason görüntüleme, Tg: Tiroglobulin

Tablo 3. Pediatrik diferansiye tiroit kanserinde modifiye dinamik risk sınıflaması

	TT+RAI uygulanmış (60)	TT+RAI uygulanmamış (60)	Lobektomi (61)
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <1,0 ng/mL	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <2,0 ng/mL	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <30 ng/mL ve negatif TgAb
Biyokimyasal inkomplet	Negatif görüntüleme ve suprese Tg >1,0 ng/mL veya stimüle Tg >10,0 ng/mL veya TgAb düzeylerinde artış	Negatif görüntüleme ve suprese Tg >5,0 ng/mL veya stimüle Tg >10,0 ng/mL veya Tg veya TgAb düzeylerinde artış	Negatif görüntüleme ve suprese Tg >30 ng/mL veya benzer TSH düzeylerinde artan Tg veya artan TgAb
Yapısal inkomplet	Tg ve TgAb düzeylerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve TgAb düzeylerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve TgAb düzeylerinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine yanıt	Non-spesifik görüntüleme bulguları veya suprese Tg 0,2-1,0 ng/mL veya stimüle Tg 1,0-10,0 ng/mL veya stabil/azalan TgAb	Non-spesifik görüntüleme bulguları veya suprese Tg 0,2-5,0 ng/mL veya stimüle Tg 2,0-10,0 ng/mL veya stabil/azalan TgAb	Suprese Tg <30 ng/mL ve saptanabilir ancak stabil/azalan TgAb ve negatif görüntüleme bulguları

TT: Total tiroidektomi; RAI: Radyoaktif iyot; Tg: Tiroglobulin; TgAb: Anti-Tg antikor

olgularda cerrahi tercih edilebilir. Buna karşılık cerrahi yapılamayan, küçük hacimli hastalık saptanan olgular RAI tedavisi için değerlendirilebilir. Ancak, çoğu durumda <1 cm hastalığı olan çocuklar TSH supresyonu ile izlenebilir. Odak saptanmazsa ve stimüle Tg düzeyi <10 ng/mL ise suprese Tg ve TgAb düzeyleri 3-6 ayda bir izlenmelidir (bekle-gör yaklaşımı) (11,15). Tg veya TgAb düzeylerinde progresif artış izlenen ancak boyun USG ve TVİT'te hastalık bulgusu olmayan olgular (Tg pozitif iyot negatif hastalık) boyun ve toraks BT ile değerlendirilmeli; çocuklarda kullanımıyla ilgili şu an için sınırlı veri olsa da F-18 florodeoksiglukoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT düşünülmelidir. Çocuklarda yüksek doz ampirik RAI tedavisi genellikle hastalığı saptamak için önerilmemektedir; ancak klinik progresyon kanıtı ve önceki RAI tedavisine yanıt varlığında düşünülebilir (11).

Persistan/nüks uzak metastatik hastalığın en sık tutulum bölgesi akciğerlerdir. Akciğer metastazları RAI tedavisine iyi yanıt (yaklaşık %85) vermekle birlikte %30-45'inde persistan ancak stabil hastalık gözlenir ve hastalığa özgü mortalite düşüktür (<%2) (Şekil 1) (62). Daha önce yüksek doz I-131 almış ancak persistan akciğer metastazı olan hastalarda TSH supresyonu altında 3-6 ayda bir Tg, TgAb düzeyi bakılmalı ve görüntüleme ile izlem yapılmalıdır (11). İlk RAI tedavisinden sonra yapısal ve biyokimyasal yanıt 15-18 aya kadar, hatta daha uzun sürede, gözlenebilir (63,64). Serum Tg düzeyi stabil veya azalıyorsa, TSH supresyon tedavisine ve görüntüleme ile takibe devam edilir (11). Akciğer metastazlarının tamamen yok edilemeyeceği göz önünde bulundurulduğunda non-progresif pulmoner metastazların tekrarlayan RAI tedavileriyle yok edilmesini önceleyen yaklaşım artık uygun değildir (2). Artan Tg veya Tg stabil/azalırken görüntülemede stabil hastalık/progresyon varsa ve bir önceki tedaviden 12 aydan fazla zaman geçtiyse tanısal TVİT önerilir. Metastatik hastalıkta RAI tutulumu var ve bir önceki tedaviye yanıt varsa I-131 tedavisi önerilir. RAI tutulumu yok ancak bir önceki tedaviye yanıt varsa I-131 tedavisi düşünülmelidir. Hem RAI tutulumu yok hem de bir önceki tedaviye yanıt yoksa RAI tedavisi önerilmemektedir. Bu durumda izlem ve TSH supresyonu önerilir; radyoiyot refrakter (RAI-R) hastalık klinik olarak anlamlı progresyon gösterirse alternatif tedaviler gündeme gelmelidir (11).

Radyoiyot Refrakter Hastalık

Çocukluk çağında RAI-R hastalık nadirdir ve mutlak bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Literatürde şu durumlarda

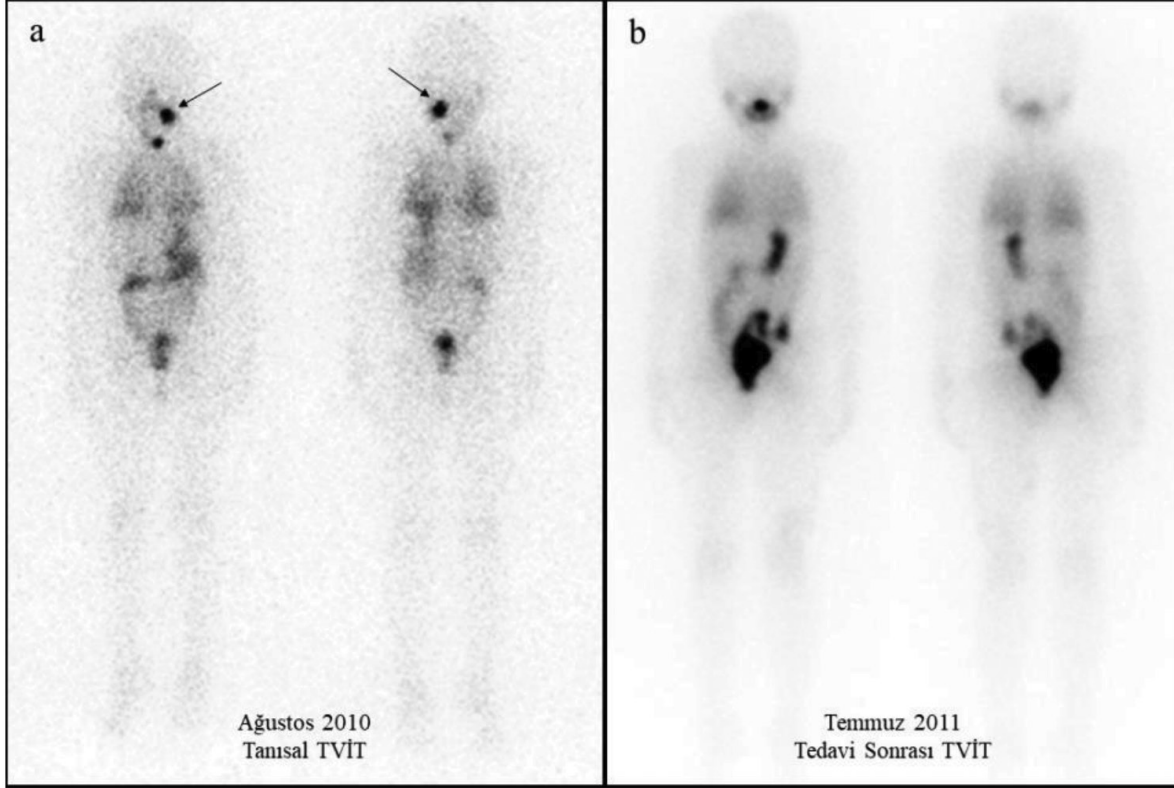
şüphelenilebileceği belirtilmiştir: (i) Tedavi sonrası taramada metastazlarda I-131 tutulumu olmaması veya bazılarında olması (ii) Tedavi sonrası taramada tüm metastazlarda I-131 tutulumu olmasına rağmen 12-16 sonra progresyon izlenmesi, (iii) Kümülatif >600 mCi I-131 aktivitesi uygulanmasına rağmen metastazlarda progresyon olması (iv) 18F-FDG PET/BT'de belirgin tutulum saptanması (65,66). Bu olgularda progresyon halinde sistemik tedaviden önce cerrahi rezeksiyon veya radyoterapi bir seçenek olabilir (66).

Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan RAI-R hastalıkta, erişkinlerde etkinliği gösterilmiş olan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) düşünülebilir. Ancak, TKI'ların (sorafenib, lenvatinib) pediatrik kullanımı literatürde olgu serileriyle sınırlıdır (67,68). Ayrıca, başlıca genetik sürücüler hedefleyen moleküler tedaviler geliştirilmiştir. Erişkinlerde daha yaygın çalışılmış olsa da NTRK inhibitörü (larotrekatinib), RET inhibitörü (selperkatatinib, pralsetatinib) (69), BRAF inhibitörü (dabrafenib/trametinib, vemurafenib) ile ilgili pediatrik veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, sistemik tedaviye başlama kriterleri ve zamanlaması belirsizdir. Çünkü pediatrik RAI-R hastalık genellikle TSH supresyon tedavisiyle yıllar boyunca stabil veya asemptomatik kalabilmektedir. Avrupa kılavuzu hedefe yönelik tedaviyi, TSH supresyonu altında anlamlı progresyon gösteren büyük hacimli ve cerrahiye uygun olmayan hastalarda araştırma ortamında uygulanmasını önermiştir (15).

Sistemik tedavinin bir diğer kullanımı, RAI-R olgularda iyot tutulumunu artırarak (re-diferansiyasyonla sodyum-iyot simporter ekspresyonunu artırması) terapötik RAI uygulanmasını mümkün kılabilmesidir. Pediatrik popülasyonda larotrekatinib ve selperkatatinib tedavisi iyot tutulumunu geri kazandırmış ve RAI tedavisiyle tümör yanıtı gözlenmiştir (69). Başka bir çalışmada ilk RAI tedavisinin uzak metastatik hastalıkta kür oranını artırmak için larotrekatinib neoadjuvan amaçla bir çocuk hastada denenmiş ve cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir (70).

Sonuç

Pediatrik DTK nadirdir ve genellikle ileri evrede tanı almasına rağmen prognozu mükemmeldir. DTK'nin çocukluk çağına özgü özelliklerinin bilinmesi hem tanıda hem de tedavide önemlidir. Uygun cerrahi yaklaşım, RAI'nin uygun kullanımı, uzun dönem izlem yöntemi, RAI-R hastalıkta yeni tedavi seçeneklerinin etkinliği hala tartışılmaktadır.



Şekil 1. Aralık 2009'da bilateral servikal lenf nodu ve akciğer metastazıyla prezente olan 5 yaş kız PTK olgusunda postoperatif değerlendirmede rezidü servikal metastatik hastalık saptanması üzerine re-operasyon ile metastatik lenf nodları çıkarılmış ve ardından hastaya Mart 2010'da 100 mCi I-131 tedavisi verilmiştir. Hasta 6 ay aralıklarla stimüle Tg, TVİT ve boyun USG ile izlenirken dört defa 150 mCi I-131 tedavisi uygulanmıştır (Ocak 2011, Temmuz 2011, Mayıs 2012, Haziran 2013). Takip sırasında Ağustos 2010'da tanısal TVİT'te servikal bölgede saptanan (a, ok) ve boyun USG'de teyit edilen lenf nodunda (sol submandibuler 15x7 mm) RAI tedavisi sonrası (b) I-131 tutulumunun kaybolduğu ancak akciğer metastazlarında tutulumun devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tanısal TVİT'te tiroit lojunda rezidü dokudaki tutulum tedavi sonrası kaybolmuştur. RAI tedavisi sürecinde stimüle Tg düzeyi 18 360 ng/mL'den 5 700 ng/mL'ye düşmüştür. Hasta daha sonra TSH supresyon tedavisi ile suprese Tg, boyun USG ve toraks BT ile takip edilmiştir. En son Ekim 2021'de takibe gelen hastada boyunda nüks hastalık saptanmamış akciğer metastazlarının ise stabil olduğu görülmüştür. Hastanın RAI tedavisi sonrası suprese Tg düzeyleri değişen TSH seviyelerinde 300-500 ng/mL arasında seyretmiştir

PTK: Papiller tiroit karsinom, TVİT: Tüm vücut tarama, USG: Ultrason görüntüleme, RAI: Radyoaktif iyot, TSH: Tiroit stimulan hormon, Tg: Tiroglobulin, BT: Bilgisayarlı tomografi

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Recent Trends in SEER Age-Adjusted Incidence Rates, 2000-2022 [Available from: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=80&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_1=1&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=15&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_

ci=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1.

2. Cherella CE, Wassner AJ. Pediatric thyroid cancer: recent developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37:101715.
3. Faquinj W BA, Aga M, Rossi E. Who classification of tumours series. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, 2022.
4. Lai ST, Bauer AJ. Approach to the pediatric patient with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110:2339-2352.
5. Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A, Barisella M, Ferrari A, Massimino M. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: morphologic subtypes, biologic

- behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1420-6.
6. Halada S, Baran JA, Bauer AJ, et al. Clinicopathologic characteristics of pediatric follicular variant of papillary thyroid carcinoma subtypes: a retrospective cohort study. *Thyroid*. 2022;32:1353-1361.
 7. Enomoto K, Enomoto Y, Uchino S, Yamashita H, Noguchi S. Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. *Endocr J*. 2013;60:629-635.
 8. Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:422-429.
 9. Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population. *Genes*. 2019;10:723.
 10. Gallant JN, Chen SC, Ortega CA, et al. Evaluation of the molecular landscape of pediatric thyroid nodules and use of a multigene genomic classifier in children. *JAMA Oncol*. 2022;8:1323-1327.
 11. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on pediatric thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25:716-759.
 12. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, et al. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3238-3245.
 13. Parisi MT, Eslamy H, Mankoff D. Management of differentiated thyroid cancer in children: focus on the American Thyroid Association Pediatric Guidelines. *Semin Nucl Med*. 2016;46:147-164.
 14. Niedziela M, Breborowicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:823-830.
 15. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11: e220146.
 16. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:587-595.
 17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
 18. Borysewicz-Sańczyk H, Sawicka B, Karny A, et al. Suspected malignant thyroid nodules in children and adolescents according to ultrasound elastography and ultrasound-based risk stratification systems—experience from one center. *J Clin Med*. 2022;11:1768.
 19. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25:3-14.
 20. Srivatsa S, Al-Hadidi A, Stanek J, et al. Assessing the diagnostic accuracy of TI-RADS in pediatric thyroid nodules: a multiinstitutional review. *J Pediatr Surg*. 2025;60:161924.
 21. Lee JY, Shin JH, Han B-K, et al. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: imaging and cytologic findings. *Thyroid*. 2007;17:567-573.
 22. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid*. 2023;33:1039-1044.
 23. Baloch ZW, LiVolsi VA. Post fine-needle aspiration histologic alterations of thyroid revisited. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:311-316.
 24. Stack Jr BC, Twining C, Rastatter J, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and the American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section (AHNS-ES) on pediatric benign and malignant thyroid surgery. *Head Neck*. 2021;43:1027-1042.
 25. Dionigi G, Kraimps J-L, Schmid KW, et al. Minimally invasive follicular thyroid cancer (MIFTC)—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:165-184.
 26. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2011;21:751-757.
 27. Buryk MA, Monaco SE, Witchel SF, et al. Preoperative cytology with molecular analysis to help guide surgery for pediatric thyroid nodules. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1697-1700.
 28. Monaco SE, Pantanowitz L, Khalbuss WE, et al. Cytomorphological and molecular genetic findings in pediatric thyroid fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol*. 2012;120:342-350.
 29. Bauer AJ. Molecular genetics of thyroid cancer in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:389-403.
 30. Steward DL, Carty SE, Sippel RS, et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol*. 2019;5:204-212.
 31. Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, et al. Risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer: is total thyroidectomy necessary for patients at any risk? *Thyroid*. 2020;30:548-556.
 32. Kıratlı PÖ, Tuncel M, Bar-Sever Z. Nuclear medicine in pediatric and adolescent tumors. *Semin Nucl Med*. 2016;46:308-323.
 33. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:773-803.
 34. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): what changed and why? *Thyroid*. 2017;27:751-756.

35. Bauer AJ. Pediatric thyroid cancer: genetics, therapeutics and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49:589-611.
36. Jain NK, Mostoufi-Moab S, Hawkes CP, et al. Extrathyroidal extension is an important predictor of regional lymph node metastasis in pediatric differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2020;30:1037-1043.
37. Jeon MJ, Kim YN, Sung T-Y, et al. Practical initial risk stratification based on lymph node metastases in pediatric and adolescent differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28:193-200.
38. Luster M, Pfestroff A, Hänscheid H, Verburg FA. Radioiodine therapy. *Semin Nucl Med.* 2017;47:126-134.
39. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010;34:1192-1202.
40. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:176-183.
41. Brink JS, Van Heerden JA, McIver B, et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery.* 2000;128:881-887.
42. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of 131I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2013;153:828-835.
43. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:428-435.
44. Luster M, Handkiewicz-Junak D, Grossi A, et al. Recombinant thyrotropin use in children and adolescents with differentiated thyroid cancer: a multicenter retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3948-3953.
45. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med.* 2006;47:648-654.
46. Ledwon A, Paliczka-Cieřlik E, Syguła A, et al. Only peak thyroglobulin concentration on day 1 and 3 of rhTSH-aided RAI adjuvant treatment has prognostic implications in differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35:1214-1222.
47. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid.* 2003;13:265-271.
48. Jentzen W, Balschuweit D, Schmitz J, et al. The influence of saliva flow stimulation on the absorbed radiation dose to the salivary glands during radioiodine therapy of thyroid cancer using 124I PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:2298-2306.
49. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med.* 2005;46:261-266.
50. Verburg FA, Hänscheid H, Biko J, et al. Dosimetry-guided high-activity 131I therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:896-903.
51. Lee SL. Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8:1277-1287.
52. Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J.* 2002;78:92-93.
53. Smith MB, Xue H, Takahashi H, Cangir A, Andrassy RJ. Iodine 131 thyroid ablation in female children and adolescents: long-term risk of infertility and birth defects. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:128-131.
54. Sawka AM, Lea J, Alshehri B, et al. A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:610-617.
55. Rubino C, De Vathaire F, Dottorini M, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer.* 2003;89:1638-1644.
56. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:504-515.
57. Hurley JR. Historical note: TSH suppression for thyroid cancer. *Thyroid.* 2011;21:1175-1176.
58. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid.* 2013;23:1211-1225.
59. Çetin SK, Aycan Z, Şıklar Z, et al. Clinical characteristics, risk stratifications, and long-term follow-up of childhood differentiated thyroid cancer: a single-center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2025;30:86-94.
60. Zanella AB, Scheffel RS, Nava CF, et al. Dynamic risk stratification in the follow-up of children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2018;28:1285-1292.
61. Sung TY, Jeon MJ, Lee YH, et al. Initial and dynamic risk stratification of pediatric patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:793-800.
62. Pawelczak M, David R, Franklin B, Kessler M, Lam L, Shah B. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following 131I treatment: a systematic review. *Thyroid.* 2010;20:1095-1101.
63. Biko J, Reiners C, Kreissl MC, Verburg FA, Demidchik Y, Drozd V. Favourable course of disease after incomplete remission on 131I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:651-655.
64. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22:778-783.

65. 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.
66. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1382.
67. Mahajan P, Dawrant J, Kheradpour A, et al. Response to lenvatinib in children with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018;28:1450-1454.
68. Waguespack SG, Sherman SI, Williams MD, Clayman GL, Herzog CE. The successful use of sorafenib to treat pediatric papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2009;19:407-412.
69. Lee YA, Lee H, Im SW, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest*. 2021;131:e144847.
70. Waguespack SG, Tewari SO, Busaidy NL, Zafereo ME. Larotrectinib before initial radioactive iodine therapy in pediatric TRK fusion-positive papillary thyroid carcinoma: time to reconsider the treatment paradigm for distantly metastatic disease? *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100467.