



I-131 Tedavisi Kimlere Uygulanmalı? Dinamik Risk Sınıflaması

Who Should Receive I-131 Therapy? Dynamic Risk Stratification

Lebriz Uslu-Besli

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) iyot-131 (I-131) tedavisi, cerrahiyle birlikte temel tedavi yöntemlerinden biridir. Uzun yıllar boyunca bakiye doku ablasyonu, adjuvan tedavi veya bilinen hastalığın tedavisi amacıyla tiroidektomi sonrası rutin olarak kullanılsa da özellikle nüks veya rezidü tümör riskinin düşük olduğu öngörülen iyi prognozlu hastalarda ek sağkalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, güncel kılavuzlar, I-131 tedavisi uygulanacak hasta seçimi için belirli kriterler tanımlamıştır. Tiroid kanserinde evreleme için yaygın olarak kullanılan TNM sınıflaması, hastalığa özgü sağkalımı öngörmeye yararlı olmakla birlikte rezidüel veya nüks hastalık riskini göstermede katkısı sınırlıdır; bu nedenle rezidü veya nüks riskini öngörme amacıyla Amerikan Tiroid Derneği tarafından başlangıç risk sınıflaması geliştirilmiştir. Bununla birlikte, hastaların tedavi yanıtı da prognoz açısından önemlidir ve tedavi sonrası klinik, biyokimyasal ve yapısal yanıt esas alan dinamik risk sınıflaması hasta takibi ve ek tedavi gereksiniminin bireyselleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Sonuçta, hastalarda tedavi ve takip kararı; evreleme, risk sınıflaması, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, çevresel faktörler, sağlık hizmetlerinin koşulları, hatta moleküler sitoloji, moleküler patoloji ve moleküler görüntüleme sonuçları ile tedavi yanıtına göre verilmelidir. Güncel kılavuzlar arasında risk sınıflaması ve I-131 tedavisi endikasyonlarında belirli alanlarda benzerlikler olmakla birlikte kesin birliktelik yoktur. Yüksek riskli ve metastatik hastalarda I-131 tedavisi uygulanması tüm kılavuzlarda tartışmasız önerilmektedir. Bununla birlikte ≤ 1 cm intratiroidal yerleşimli ek risk faktörü olmayan düşük riskli DTK'lerde I-131 tedavisi uzun yıllardır önerilmemektedir. Bunun dışında kalan düşük ve orta riskli tiroid kanserlerinde radyoaktif iyot tedavisinin kullanılması halen tartışmalı olup kılavuzlar arasında görüş farklılıkları mevcuttur. Bu derlemede, DTK hastalarında başlangıç ve

Abstract

In differentiated thyroid cancers (DTC), iodine-131 (I-131) therapy is a cornerstone of treatment in combination with surgery. I-131 has long been routinely administered after thyroidectomy for remnant ablation, adjuvant therapy, or treatment of known residual or metastatic disease. However, accumulating evidence has demonstrated that in patients with a favorable prognosis and a low risk of residual or recurrent disease, routine I-131 therapy does not provide an additional survival benefit. Consequently, current clinical guidelines have introduced more selective criteria for patient eligibility for I-131 therapy. TNM classification system, which is widely used for staging thyroid cancer, is effective in predicting disease-specific survival but has limited utility in estimating the risk of residual or recurrent disease. To address this limitation, the American Thyroid Association developed an initial risk stratification system that incorporates histopathological and clinical features to better estimate recurrence risk. Also, response to therapy has emerged as a key prognostic factor. Dynamic risk stratification, based on post-treatment clinical, biochemical, and structural responses, allows reclassification of patients over time and supports individualized decisions regarding follow-up and additional therapy. Accordingly, treatment and surveillance strategies should integrate staging, risk stratification, imaging and laboratory findings, patient-related factors, healthcare system conditions, and, when available, molecular cytology, molecular pathology, and molecular imaging data. Although current guidelines share common principles regarding risk assessment and I-131 therapy, full consensus has not been achieved. There is universal agreement that I-131 is indicated for patients with high-risk features or metastatic disease. In contrast, I-131 has not been recommended for many years in low-risk DTC patients with intrathyroidal tumors ≤ 1 cm and

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç. Dr. Lebriz Uslu-Besli, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: lebriz.uslu@iuc.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1868-3957

Geliş Tarihi/Received: 02.02.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atıf: Uslu-Besli L. Who should receive I-131 therapy? Dynamic risk stratification. Nucl Med Semin. 2026;12:54-62



Copyright© 2026 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© 2026 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.

dinamik risk sınıflamasına ve mevcut güncel kılavuzlarda yer alan I-131 tedavi endikasyonlarına yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, I-131, radyoiodot, risk sınıflaması

no additional adverse features. The role of I-131 in other low- and intermediate-risk patient groups remains controversial, with notable differences among guidelines. This review summarizes initial and dynamic risk stratification approaches in DTC and examines current guideline-based indications for I-131 therapy.

Keywords: Thyroid cancer, I-131, radioiodine, risk classification

Giriş

Tiroid kanseri, en sık görülen endokrin malignite olup Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024 yılına ait verilerde yıllık insidansı 44.020 olarak bildirilmiştir (1). Türkiye'de kadınlarda tüm yaş gruplarında meme ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen 3. malignite iken erkeklerde görülme sıklığı daha azdır (2). Diferansiye tiroid kanserlerinin (DTK) prognozu genellikle çok iyidir, 5 yıllık sağkalımı %98,4 olarak hesaplanmıştır (1). Tiroid kanser insidansı son 30 yılda artış göstermekle birlikte, 2014 yılından itibaren papiller tiroid kanseri (PTK), lokalize hastalık ve ≤ 1 cm tümörler için azalma olduğu gözlenirken, > 2 cm tümörlerde bu azalma saptanmamıştır. İnsidansa dayalı mortalite hızları ise artmaya devam etmektedir (3). Bu bulgular, tiroid nodüllerinin yönetimindeki değişen yaklaşımların küçük tümörlerin tanısında azalmaya yol açmış olabileceğini, ancak daha ileri evre tümörlerin tanısında benzer bir etki göstermediğini düşündürmektedir (3). Ülkemizde tiroid kanseri olgularının %82,2'si lokalize erken evrede tanı alırken, %15,5'inde tanı anında bölgesel metastaz saptanmış, sadece %2,3'ünde uzak metastaz izlenmiştir (2).

1. Evreleme ve Risk Sınıflaması

a. Evreleme

Tiroid kanseri evrelemesinde en sık *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union Against Cancer* tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflaması kullanılmaktadır (4). TNM sınıflamasının güncel 8. baskısında önceki versiyonlardan farklı olarak, (1) evreleme yaş sınırı 45'ten 55'e yükseltilmiş, (2) minör histolojik tiroid dışı yayılım T3 sınıflamasından çıkarılmış, (3) N1 hastalığı evre I (< 55 yaş) veya II'ye (> 55 yaş) düşürülmüş, (4) T3 evresi, T3a (tümör boyutu > 4 cm) ve T3b (makroskopik tiroid dışı yayılım) olarak alt gruplara ayrılmış, ve (5) üst mediastinal kompartman (seviye VII) lenf nodu tutulumu, önceki N1b sınıflaması yerine N1a olarak sınıflandırılmıştır (5). TNM sınıflaması hastalığa

özgü sağkalımı öngörmemize yardım eder; ancak hastalığın rezidü veya nüks riskini öngörmemizde katkısı sınırlıdır.

b. Başlangıç Risk Sınıflaması

TNM sınıflamasının rezidü veya nüksü öngörmeye sınırlılığı nedeniyle, sadece hastalığın evresi ve yaygınlığını değil, tümörün histopatolojik ve moleküler özellikleri, görüntüleme sonuçları, tiroidektomi sonrası rezidü tümör varlığı veya cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu metastazlarının boyutu ve yerleşimini de dikkate alan Amerikan Tiroid Derneği (*American Thyroid Association, ATA*) risk sınıflaması hazırlanmıştır. ATA risk sınıflaması ilk defa 2009 tarihli ATA kılavuzunda yer almış; sırasıyla 2015 ve 2025 tarihinde güncellenen kılavuzlarda daha da geliştirilmiştir (6,7,8). Son kılavuzda, başlangıçta önerilen üçlü risk sınıflaması yerine, dörtlü risk sınıflaması getirilmiş ve onkositik tiroid kanserleri (OTK) ayrıca sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (8).

ATA sınıflamasına göre, PTK'da rezidü veya nüks riskini artıran olumsuz prognostik faktörler; daha ileri evre hastalık, histopatoloji sonucu agresif tümör varlığı, multifokalite, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, ektranodal yayılım, tiroid dışı yayılım varlığı ve cerrahi sınır pozitifliğidir. PTK'de multifokalite, daha önceki versiyonlardan farklı olarak, tek lobda sınırlı ise düşük-orta risk, bilateral ise orta-yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır. Foliküler tiroid karsinomları (FTK) ve invazif enkapsüle foliküler varyant PTK'lerde ise; daha ileri evre hastalık, agresif tümör varlığı, geniş invazif tümör, ektranodal yayılım, vasküler invazyon varlığı, tiroid dışı yayılım ve cerrahi sınır pozitifliği olumsuz prognostik faktörlerdir. FTK'da sınırlı vasküler invazyon (< 4 damar) düşük-orta risk olarak kabul edilirken, yaygın vasküler invazyon varlığı (≥ 4 damar) yüksek risk olarak sınıflandırılmıştır. Tüm DTK'larda, mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği eğer anterior sınırdaki ise düşük riskte kalırken, posterior sınırdaki ise düşük-orta riske yükseltilmiştir. OTK'de nüks veya rezidü riskinin FTK'dan daha fazla olduğu vurgulanmakla birlikte

Tablo 1. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) 2025 kılavuzu diferansiye tiroid kanser risk sınıflaması (ATA kılavuzundan uyarlanmıştır) (8)

Risk grubu	Nüks riski	PTK	FTK/IEFVPTK/OTK
Düşük	<%10	T1 ve T2 (≤ 4 cm) • Tek odak • pN0a, veya cN0 ve pN1a (≤ 5 LN, hepsi ≤ 2 mm) • Negatif sınır veya sadece mikroskopik+anterior sınır (R1)	T1 ve T2 (≤ 4 cm) • Minimal invazif: sadece kapsüler invazyon • pN0a, veya cN0 ve pN1a (≤ 5 LN, hepsi ≤ 2 mm) • Negatif sınır veya sadece mikroskopik+anterior sınır (R1)
Düşük-orta	%10-15	T3a (> 4 cm), veya T1 veya T2 aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: • Tek taraflı multifokalite • Mikroskopik ETE • cN1a veya pN1a > 2 mm veya > 5 LN • Mikroskopik+posterior sınır (R1)	T3a (> 4 cm), veya T1 veya T2 aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: • Sınırlı vasküler invazyon < 4 damar • Mikroskopik ETE • cN1a veya pN1a > 2 mm veya > 5 LN • Mikroskopik+posterior sınır (R1)
Orta-yüksek	$\geq$ %16-30	T1, T2 veya T3a aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: • Bilateral multifokalite > 1 cm • Klinik anlamlı lateral LN metastazı (cN1b) < 3 cm • İki veya daha fazla düşük-orta risk faktörünün varlığı • Agresif histoloji • Vasküler invazyon	T1, T2 veya T3a aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: Klinik anlamlı lateral LN metastazı (cN1b) < 3 cm İki veya daha fazla düşük-orta risk faktörü varlığı
Yüksek	$>$ %30	T3a (> 4 cm)+mikroskopik ETE, veya T3b veya T4, veya herhangi bir T, aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: • Az diferansiye veya yüksek dereceli • Gross yetersiz rezeksiyon (R2) • cN1 ≥ 3 cm • Ekstranodal yayılım • Uzak metastaz (M1)	T3a (> 4 cm)+mikroskopik ETE, veya T3b veya T4, veya herhangi bir T, aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: • Az diferansiye veya yüksek dereceli • Geniş invazif • cN1 ≥ 3 cm • Ekstranodal yayılım • Uzak metastaz (M1) • Enkapsüle anjiyoinvazif: yaygın vasküler invazyon ≥ 4 damar

PTK: Papiller tiroid kansinomu, FTK: Foliküler tiroid kansinomu, IEFVPTK: İnvazif enkapsüle foliküler varyant papiller tiroid kansinomu, OTK: Onkositik tiroid kansinomu, LN: Lenf nodu, ETE: Tiroid dışı yayılım

risk sınıflaması FTK ile benzerdir. Hasta yaşı, her ne kadar TNM sınıflamasını değiştirse de, ATA risk sınıflamasında yer almamaktadır. Erkek cinsiyeti ve obezitenin de olumsuz etkenler olduğu bilinmekle birlikte ATA sınıflamasına dahil edilmemiştir. Somatik gen mutasyonlarının da (TERT promotör ve BRAFV600E mutasyonları birlikteliği, RAS ve TERT mutasyon birlikteliği gibi) riski artırdığı gösterilse de, ATA risk sınıflamasında henüz yer almamaktadır ve yapılması halinde risk sınıflaması, görüntüleme ve laboratuvar analiz sonuçları ile birlikte ele alınması tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte, ATA kılavuzunda bu risk sınıflamasının tek başına kullanılmasının yerine;

TNM evresi, görüntüleme ve laboratuvar analiz sonuçları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (8).

Avrupa Tiroid Derneği (ETA) tiroid uzlaşi bildirisi, Amerika Nükleer Tıp Derneği (SNMMI) ve Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) ortak kılavuzu, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzu, Britanya Tiroid Derneği (BTA) kılavuzu gibi pek çok farklı dernek ve kuruluşun yayınladığı tiroid kanser kılavuzlarında, yayınladıkları tarihte güncel olan ATA kılavuzundan uyarlanmış veya benzer şekilde bir risk değerlendirmesi yapılması önerilmiştir (Tablo 2) (9,10,11,12). ATA, EANM, ETA ve SNMMI'nın yayımladığı ortak bildiride ise mevcut TNM

Tablo 2. NCCN kılavuzu v1.2025 diferansiye tiroid kanser risk sınıflaması (11)

Yüksek risk (herhangi birinin eşlik etmesi halinde)
• Geniş tiroid dışı yayılım
• Cerrahi sonrası uyarılmamış Tg >10 ng/mL
• ≥6 lenf noduna mikrometastaz veya büyük hacimli lenf bezleri (cerrahi patolojiye göre)
• N1b hastalık
• Diferansiye yüksek grade'li karsinom
• Vasküler invazyon (PTK için)
• Geniş vasküler invazyon (FTK ve OTK için)
• Uzak metastaz varlığı veya şüphesi
Artmış risk (herhangi birinin eşlik etmesi halinde)
• En büyük primer tümör boyutu >2 cm
• Yüksek riskli subtip varlığı (PTK için)
• Lenfatik invazyon
• Servikal lenf nodu metastazı (milimetrik santral lenf nodu)
• Makroskopik multifokalite (bir odak >1 cm)
• Cerrahi sonrası uyarılmamış Tg: 1-10 ng/mL
• Mikroskopik pozitif sınır
Düşük risk (hepsinin varlığı halinde)
• PTK, klasik subtip
• Tek odak (≤2 cm) veya multifokal papiller mikrokarsinom (tüm odaklar ≤1 cm)
• Tiroide sınırlı
• Anti-Tg yüksekliği olmaması
• Cerrahi sonrası uyarılmamış Tg <1 ng/mL veya uyarılmış Tg <2 ng/mL
• Eğer yapıldıysa, cerrahi sonrası ultrasonografi sonucu negatif
NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı, Tg: Tiroglobulin, PTK: Papiller tiroid karsinomu, FTK: Foliküler tiroid karsinomu, OTK: Onkositik tiroid karsinomu

evrelemesi ve ATA risk sınıflamaları haricinde moleküler sitoloji, moleküler patoloji ve moleküler görüntülemenin de tedavi planında ve risk analizinde yer alması gerektiği önerilmiştir (13). Ayrıca ETA konsensus bildirisinde, çevresel faktörler, prelinik bakım ve sağlık hizmetleri açısından ülkeler arasındaki geniş farklılıkların da radyoiyot tedavisi için hasta seçimi değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (9).

c. Dinamik Risk Sınıflaması

Dinamik risk sınıflaması, hastanın başlangıç riskine ek olarak, tedavi yanıtına göre yeniden değerlendirilmesini

esas alır. İlk defa Tuttle ve ark. (14) tarafından önerilen bu sınıflama, başlangıçta yüksek riskli kabul edilen bir hastanın, tedaviye mükemmel yanıt vermesi durumunda daha düşük izlem yoğunluğuna geçilmesini mümkün kılar (8). Benzer şekilde, başlangıçta düşük riskli olup tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda daha agresif izlem ve tedavi stratejileri uygulanabilir. İlk ortaya konduğunda, takibin ilk 2 yılını kapsayan dönemde yapılması planlandıysa da, günümüzde tedavinin her döneminde uygulanmaktadır (8). Dinamik risk sınıflaması, iyot-131 (I-131) tedavisinin gerekliliğini ve tekrar doz ihtiyacını belirlemede önemlidir (8,10,12,13,15).

Dinamik risk sınıflamasına göre tedavi yanıtı dört gruba ayrılmıştır (Tablo 3) (8):

- **Mükemmel yanıt:** Klinik, biyokimyasal veya yapısal hastalık kanıtı yoktur.
- **Belirsiz yanıt:** Benign ya da malign olarak güvenle sınıflandırılmayan non-spesifik biyokimyasal veya yapısal bulgular mevcuttur. Bu gruba, hastalığa ait kesin yapısal kanıt olmaksızın anti-tiroglobulin (Tg) düzeyleri yüksek kalan (azalma gösterse de) hastalar da dahildir.
- **Biyokimyasal yetersiz yanıt:** Lokalize edilebilir hastalık olmaksızın anormal artmış Tg veya artan anti-Tg düzeyleri mevcuttur.
- **Yapısal yetersiz yanıt:** Görüntülemeye sebat eden ya da yeni saptanan bölgesel veya uzak metastazlar mevcuttur.

2. Radyoiyot Tedavisi

Tiroid kanserlerinde RAI tedavisi; (1) rezidüel benign tiroid dokusunun ablasyonu, (2) rezidüel hastalık şüphesinde adjuvan tedavi ve (3) bilinen rezidüel, nüks veya metastatik hastalığın tedavisi amaçlarıyla kullanılmaktadır. Her üç amacı da kapsamı için "RAI tedavisi" ifadesinin kullanılmasını önerilmiştir (9,10). Mazaffer ve Jhiang'ın (16) 1994 yılında yayımladıkları DTK hastalarının median 15,7 yıl takip edildiği önemli çalışmada, tanı anında metastatik olan hastalar dışlandığında, kanser ilişkili ölüm olasılığının, (1) ≥40 üstü hastalar, tümör boyutu ≥1,5 cm, lokal tümör invazyonu, bölgesel lenf nodu metastazı ve tedavide ≥12 aylık gecikme ile arttığı; (2) kadın cinsiyet, lobektomiden daha geniş cerrahi uygulanması ve I-131 ile birlikte tiroid hormon tedavisi uygulanmasıyla azaldığı; (3) tümörün histolojik tipinden ise etkilenmediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, tiroid remnant ablasyonu ya da kanser

Tablo 3. Amerikan Tiroid Derneği (ATA) 2025 kılavuzu dinamik risk sınıflaması (8)

Tedaviye yanıt	T.tiroidektomi ± LND RAİ (+)	T T.tiroidektomi ± LND RAİ (-)	Hemitiroidektomi (+)	Hedef TSH düzeyi
Mükemmel	- Uyarılmamış Tg <0,2, veya - Uyarılmış Tg <1, ve - Negatif görüntüleme	Uyarılmamış Tg <2,5	- Karşı lobda normal veya düşük riskli nodüller, veya - Karşı lob nodüllerinde biyopsi sonucu benign, ve - Görüntülemede anormal LN yok	Normal referans aralığında
Belirsiz	- Görüntülemede non-spesifik bulgular, veya - Uyarılmamış Tg 0,2-1, veya - Uyarılmış Tg 1-10, veya - Stabil/azalan TgAb düzeyleri	- Görüntülemede non-spesifik bulgular, veya - Uyarılmamış Tg 2,5-5, veya - Stabil/azalan TgAb düzeyleri	Uygulanamaz	Normal referans aralığında
Biyokimyasal yetersiz	- Uyarılmamış Tg >1, veya - Uyarılmış Tg >10, veya - Artan TgAb düzeyleri, ve - Negatif görüntüleme	- Uyarılmamış Tg >5, veya - Artan TgAb düzeyleri, ve - Negatif görüntüleme	Uygulanamaz	Normal referans aralığının altında
Yapısal yetersiz	Hastalık lehine yapısal kanıt (şüpheli görüntüleme bulguları veya biyopsi ile doğrulanmış lokal ya da uzak metastatik hastalık)			Normal referans aralığının altında

T.tiroidektomi: Total tiroidektomi, LND: Lenf nodu diseksiyonu, RAİ: Radyoaktif iyot, TSH: Tiroid stimulan hormon, Tg: Tiroglobulin (ng/mL), LN: Lenf nodu, TgAb: Anti-tiroglobulin antikoru

tedavisi amacıyla uygulanmış RAİ tedavisini takiben nüks veya kanserden ölüm olasılığı en az yarı yarıya azalmış ve bu durum, RAİ verilen hastalarda daha olumsuz prognostik faktörlerin bulunmasına rağmen gözlenmiştir. 1987-2012 yılları arasında tanı ve tedavi almış 4941 DTK tanılı hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, RAİ tedavisinin evre III ve IV hastalıkta genel sağkalımı artırdığı bildirilmiştir (17). AJCC ve ATA'ya göre orta risk grubunda olan 21.870 PTK tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada, RAİ'nin tüm hastalarda genel sağkalımı artırdığı, ölüm riskini tüm gruplarda %29 oranında, <45 yaş hastalarda ise %36 oranında azalttığı saptanmıştır (18). Metastatik tiroid kanserlerinde ise RAİ tedavisi en önemli prognostik faktörlerden biridir: tüm vücut sintigrafisinde RAİ tutulum derecesi, metastazın yaygınlığı ve RAİ tedavisine kadar geçen sürenin metastatik DTK hastalarında bağımsız prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (19). Ayrıca, RAİ tedavisine kadar geçen sürenin 180 günden uzun olduğu hastalarda ölüm riskinin 4,22 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Ancak RAİ her DTK hastasında sağkalım avantajı sağlamamaktadır. 1966-2008 yılları arasındaki çalışmaların incelendiği bir derlemede, düşük riskli (TNM sınıflaması 6. baskısına göre <45 yaş evre I veya >45 yaş evre I ya da II hastalığı olan veya MACIS evreleme sistemine göre skor <6) hastalarda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğunda

RAİ'nin mortalite veya hastalığa özgü sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermediği; buna karşılık yüksek riskli hastalarda ise (TNM 6. baskısı, evre III ve IV) sağkalımda iyileşme olduğu belirlenmiştir (20). Literatürdeki retrospektif verilerde, RAİ'nin düşük ve orta riskli hastalarda faydasına ilişkin sonuçlar heterojendir; tam olarak tutarlı olmasa da RAİ'nin olumlu etkilerini gösteren dikkate değer bir kanıt birikimi mevcuttur, ancak RAİ'nin ek faydasının olmayabileceğini gösteren retrospektif çalışmalar da yayımlanmıştır (21,22,23,24). Bu nedenle, hangi hastaların RAİ'den gerçekten fayda gördüğünü belirlemek amacıyla uzun dönemli (>10 yıl) izlem içeren dikkatli, randomize çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır (21). Düşük risk grubunda bu amaca yönelik çok yakın tarihte iki ayrı randomize çalışma yayımlanmıştır: 2025 yılında yayımlanmış çok merkezli randomize faz-3 ESTIMABL 2 çalışmasında, düşük riskli DTK hastalarında (multifokal pT1a tümör, lezyon çapı ≤1 cm, toplam lezyon boyutu ≤2 cm, veya pT1b tümör (>1 cm and ≤2 cm), N0 veya Nx, tiroid dışı yayılım veya agresif histolojik subtip yok) RAİ tedavisinin takipte rezidü veya nüks göstergesi olarak tanımlanmış "olay" gelişme riski açısından fark yaratmadığı ortaya konmuştur (25). Ancak, bu çalışmada "olay" tanımlaması tartışmalıdır. Hastaların %74'ünde Tg düzeyi yeterli kanıt olarak sunulmuştur ve biyopsi doğrulaması yoktur. Ayrıca hastaların yaklaşık

%96'sı PTK tanıılı olup çalışma sonuçlarını FTK ve OTK için de geçerli saymak güçtür. Bunların dışında, takip süresi 2025 yılındaki güncellemede dahi 5 yıl olup DTK'lar için bu sürenin yeterliliği de tartışmalıdır. Bununla birlikte aynı yıl yayımlanmış bir diğer çok merkezli randomize faz-3 IoN çalışma sonuçları da ESTIMABL 2'nin sonuçları ile benzerdir: pT1, pT2, ve N0 veya Nx olan düşük riskli tümörlerde ek risk faktörü olmadığında, RAI tedavisinin uygulanmaması 5 yıl takiplerde nüks oranını değiştirmemiştir (26). Her iki çalışma da ardından yayınlanan tiroid kanser kılavuzlarında radyoiodot tedavi önerilerini etkilemiştir.

RAI tedavisinin akut ve kronik dönemde belirli yan etkileri olmasına karşın, terapötik dozlarda çok nadiren bir mortalite sebebidir (10). Sekonder malignitelerle ilişkisine dair yapılmış pek çok araştırmanın sonuçları arasında da tam bir görüş birliği yoktur, ancak, tükürük bezi kanserleri ve lösemi insidansında az da olsa artış olabileceği düşünülmektedir (10). Takip döneminde gelişen ikinci primer malignitelerin, RAI ile ilişkiden ziyade ortak bir etiyolojik ya da genetik mekanizma sonucu olabileceği de ileri sürülmüştür (27). 2022 yılında yayımlanmış geniş kapsamlı bir meta-analiz sonucunda, RAI tedavisi sonrası ikinci primer malignite gelişme riskinde artışın kesin olarak dışlanamadığı, ancak bu riskin düşük olmasının beklendiği bildirilmiştir (28). Neticede, ikinci primer malignite gelişme riski çok düşük olarak kabul edilse de, güncel kılavuzlar, RAI tedavisinin sağkalım katkısı sağlamayacağı düşünülen daha erken evre ve nüks veya metastaz açısından daha düşük riskli olan hasta gruplarında, RAI tedavisi endikasyonlarını daraltma eğilimindedir.

3. Radyoiodot Tedavisi Kimlere Uygulanmalı?

RAI tedavisinin kimlere uygulanması gerektiğine dair mevcut kılavuzlar arasında kesin bir birliktelik yoktur. Yüksek riskli ve metastatik hastalarda RAI tedavisi uygulanması tüm kılavuzlarda tartışmasız önerilmektedir. Bununla birlikte ≤ 1 cm intratiroidal yerleşimli ek risk faktörü olmayan düşük riskli DTK'lerde RAI tedavisi önerilmemektedir. Bunun dışında kalan düşük ve orta riskli tiroid kanserlerinde RAI tedavisinin kullanılması tartışmalı olup kılavuzlar arasında görüş farklılıkları mevcuttur. ESTIMABL 2 ve IoN çalışmasının ardından, 2025 yılında yayınlanmış ATA ve NCCN kılavuzlarında, pT1 veya pT2 tümör, N0 veya az sayıda ve düşük hacimli lenf nodu metastazı varlığında (N1a, ≤ 5 lenf nodu, hepsi ≤ 2

mm), ek risk faktörü olmazsa, özellikle cerrahi sonrası bakiye veya metastaz düşündürecek biyokimyasal bulgu veya görüntüleme bulgusu saptanmazsa radyoiodot tedavisi önerilmemektedir (8,11). Bununla birlikte, kılavuzları ele alırken, cerrahinin deneyimli tiroid cerrahları tarafından yapılmasının önerildiği, ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemlerinin optimal olduğu, hasta takiplerinin düzenli yapıldığı ideal koşullar düşünülerek hazırlandıkları unutulmamalıdır.

a. ATA Kılavuzu (2025) (8)

Düşük risk grubunda özellikle ameliyat sonrası mükemmel yanıtı olan (klinik, biyokimyasal veya yapısal olarak hastalık bulgusu olmayan) hastalarda RAI tedavisini önermemekte, bakiye doku ablasyonu amacıyla RAI uygulanmak istenen seçilmiş hastalara ise düşük aktivite miktarı (30-50 mCi) önermektedir (Tablo 1). Yüksek risk grubundaki hastalarda ise bilinen hastalığın tedavisi veya remnant ablasyonu amacıyla 100-200 mCi I-131 önermektedir. Düşük-orta ve orta-yüksek risk grubunda ise; bakiye doku ablasyonu ve/veya adjuvan tedavi olarak I-131 uygulanmasının hasta bazında değerlendirilmesini önermektedir.

b. SNMMI/EANM Kılavuzu (2022) (10)

SNMMI/EANM kılavuzu, RAI tedavisi için kesin bir öneride bulunmamaktadır. Yayınlandığı dönem mevcut olan diğer kılavuzlarda, orta riskli hastalıkla ilgili bazı farklılıklar bulunmakla birlikte orta ve yüksek riskli hastalarda rutin I-131 adjuvan tedavisinin önerildiği; küçük (≤ 1 cm), intratiroidal, bölgesel ya da uzak metastaz olmayan DTK'lerde rutin I-131 tedavisinin önerilmediği bilgisi paylaşılmış; ancak diğer düşük riskli DTK'lerde I-131 tedavisi kullanımının tartışmalı olduğu belirtilmiştir.

c. NCCN Kılavuzu (v1.2025) (11)

NCCN kılavuzu, postoperatif RAI tedavi kararını hastaların klinik ve patolojik özelliklerine göre 3 gruba ayırmıştır: (1) RAI genellikle önerilir, (2) RAI seçilmiş hastalarda önerilir ve (3) RAI genellikle önerilmez. Persistan hastalık riski yüksek olan hastalara cerrahi sonrası RAI rutin olarak önerilirken, artmış risk grubunda seçilmiş hastalara önerilmekte, düşük risk grubundakilere ise önerilmemektedir (Tablo 2). Ayrıca minimal tiroid dışı yayılım kılavuzuna göre RAI endikasyonu oluşturmaz. Kılavuzda, klasik subtip PTK, T1b veya T2 (1-4 cm), N0 veya Nx veya düşük hacimli N1a (<5 adet <2 mm lenf nodu) hastalıkta, özellikle cerrahi sonrası Tg düzeyi <1 ng/mL ise (anti-Tg antikor yüksekliği yokken) RAI'nin gerekli

olmayabileceği bildirilmiştir. Ancak artmış risk grubundaki hastalarda klinik faktörlerin (primer tümörün uzanımı, histoloji, lenfatik invazyon düzeyi, lenf nodu metastazı, cerrahi sonrası Tg düzeyi, hasta yaşı gibi) birlikteliği nüks, uzak metastaz veya hastalığa bağlı mortalite riskini artırıyorsa kılavuz RAI'yi önermektedir.

d. ETA Uzlaşı Bildirisi (2022) (9)

ETA, cerrahi ve patoloji raporu, cerrahi sonrası serum Tg düzeyi ve boyun ultrasonografi sonucu kullanılarak hastalara başlangıç prognoz değerlendirmesi yapılmasını ve RAI tedavi kararının bu değerlendirmeye göre alınmasını önermektedir. Hastalara ETA bildirisinin yayınlandığı tarihte güncel olan ATA 2015 kılavuzundaki risk sınıflaması yapılması (düşük, orta, yüksek risk), cerrahi sonrası serum Tg düzeyinin ölçülmesi (2 hafta- 2 ay sonra, tercihen 6. haftadan sonra) ve boyun ultrasonografisi yapılması (2 hafta- 2 ay sonra) önerilmektedir. Kılavuzda, Tg sonucu ve ultrasonografi sonucunun, risk sınıflamasından bağımsız olarak RAI tedavi kararında kilit rolü olduğu vurgulanmıştır: biyopsi ile doğrulanmış lenf nodu metastazı olan ve/veya uyarılmamış Tg düzeyi eşik değerin üzerinde (örneğin >2 ng/mL) olan hastalara RAI tedavisi önerilmektedir. Diğer kılavuzlara benzer şekilde, ATA 2015 sınıflamasına göre yüksek risk grubundaki hastalara RAI tedavisi (>100 mCi) önermektedir. Orta risk grubunda ise; ileri yaş, agresif histolojik tip, artan lenf nodu hacmi, ektranodal yayılım, çoklu N1 ve/veya santral boyun dışındaki lenf nodu metastazı varlığında RAI tedavisini önerirken; minimal tiroid dışı yayılım, mikroskopik ya da az sayıda lenf nodu metastazı ve BRAFV600E mutasyonu saptanan intratiroidal PTK'de serum Tg düzeyi ve boyun ultrasonografisi bulgularına göre karar verilmesini önermektedir. Düşük riskli hastalarda; papiller mikrokarsinomda (<1 cm, unifokal veya multifokal) varlığında, başka risk özellikleri bulunmadığı takdirde RAI önerilmemektedir. Bununla birlikte, cerrahi sonrası serum Tg düzeyleri saptanabilir olan (örn. uyarılmamış Tg> 2 ng/mL) veya uyarılmış Tg> 5-10 ng/mL olan veya ultrasonografide anormal bulgular olan düşük riskli hastalarda RAI tedavisi düşünülebilir.

e. NICE Kılavuzu (2022) (15)

NICE kılavuzu, T3 veya T4 tümör ya da N1 veya M1 hastalık veya olumsuz patolojik özellikler varlığında RAI tedavisini önermektedir. T1a veya T1b tümörlerde, olumsuz özellikler, bölgesel lenf nodu tutulumu veya metastatik hastalık bulunmadıkça, multifokal hastalığı olanlar dahil RAI tedavisini önermemektedir. T2 tümörde,

diğer risk faktörleri (bölgesel lenf nodu metastazı, M1 hastalık veya olumsuz patoloji) yoksa RAI tedavisi kesin olarak önerilmemekle birlikte, düşünülebileceği bildirilmiştir. Kılavuz, T4, N1b veya M1 hastalığı gibi yüksek risk özellikleri ya da agresif histolojik alt tipleri bulunan kişilerde veya komorbidite (kardiyovasküler hastalık veya hareket kısıtlılığı gibi) veya sosyal nedenlerle çoklu ablasyonlardan kaçınılması gereken kişilerde başlangıç ablasyonu için 100 mCi RAI tedavisi, diğer hastalarda ise 30 mCi RAI tedavisi önermektedir.

f. BTA Kılavuzu (2014) (12)

BTA kılavuzu, >4 cm tümör, veya geniş tiroid dışı yayılım veya uzak metastaz varlığında RAI tedavisini kesin olarak önermektedir. Tümör <1 cm (unifokal veya multifokal), klasik papiller karsinom veya papiller karsinomun folliküler varyantı ya da folliküler karsinom, minimal invaziv, anjiyoinvazyon yok, tiroid dışı yayılım yok ise (tüm kriterlerin birlikte olması durumunda) RAI tedavisi önerilmemektedir. Büyük tümör boyutu, tiroid dışı yayılım, olumsuz patolojik özellikler, yaygın invazif histoloji, çoklu lenf nodu tutulumu veya büyük boyutlu pozitif lenf nodları, veya pozitif/negatif lenf nodu oranının yüksek olması, ektranodal yayılım varlığı belirsiz RAI endikasyonu olarak sınıflandırılmış ve kişiye özel karar verilmesi gerektiği önerilmektedir.

Sonuç

DTK yönetiminde I-131 cerrahiyle birlikte en etkin tedavi yöntemidir; ancak her hastada ek sağkalım avantajı sağlamamaktadır. Bu nedenle, hastaların tedavi planlamasında ve RAI tedavi kararında TNM evresi, risk sınıflaması, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, çevresel faktörler, sağlık hizmetlerinin koşulları, hatta moleküler sitoloji, moleküler patoloji ve moleküler görüntülemenin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunun dışında, hastaların tedavi yanıtı da önemli bir prognostik faktördür ve tedavi sonrası ek tedavi gerekliliği veya takip yönteminin şekillendirilmesi amacıyla dinamik risk sınıflaması geliştirilmiştir. Güncel kılavuzlar arasında risk sınıflaması ve I-131 tedavisi endikasyonlarında belirli alanlarda benzerlikler olmakla birlikte kesin birliktelik yoktur. Genel olarak, nüks veya rezidü riski düşük olan hastalarda gereksiz I-131 kullanımından kaçınılırken, bu riskin yüksek olduğu hastalarda RAI kesin olarak önerilmektedir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:12-49. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2024;74:203.
2. Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2020. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2020.pdf
3. Megwalu UC, Moon PK. Thyroid cancer incidence and mortality trends in the United States: 2000-2018. *Thyroid.* 2022;32:560-570.
4. 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.
5. Nam SH, Bae MR, Roh JL, et al. A comparison of the 7th and 8th editions of the AJCC staging system in terms of predicting recurrence and survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *Oral Oncol.* 2018;87:158-164.
6. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133.
7. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1167-1214. Erratum in: *Thyroid.* 2010;20:942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid.* 2010;20:674-675.
8. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2025;35:841-985. Erratum in: *Thyroid.* 2025;35:1350.
9. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA Consensus statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022;11:e210046.
10. Avram AM, Giovannella L, Greenspan B, et al. SNMMI procedure Standard/EANM Practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *J Nucl Med.* 2022;63:15N-35N.
11. Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Thyroid Carcinoma, Version 1.2025. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23:e250033.
12. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al.; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(Suppl 1):1-122.
13. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, et al. A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging on Current Diagnostic and Theranostic Approaches in the Management of Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021;31:1009-1019.
14. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid.* 2010;20:1341-1349.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Thyroid cancer: assessment and management. NICE guideline [NG230]. 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230/resources/thyroid-cancer-assessment-and-management-pdf-66143889414853>
16. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med.* 1994;97:418-428. Erratum in: *Am J Med* 1995;98:215.
17. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3270-3279.
18. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1529-1536.
19. Higashi T, Nishii R, Yamada S, et al. Delayed initial radioactive iodine therapy resulted in poor survival in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: a retrospective statistical analysis of 198 cases. *J Nucl Med.* 2011;52:683-689.
20. Sacks W, Fung CH, Chang JT, Waxman A, Braunstein GD. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid.* 2010;20:1235-1245.
21. Eilsberger F, Verburg FA. Controversies in radioiodine treatment of low- and intermediate-risk thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2021;33:68-74.
22. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1526-1535.
23. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid.* 2013;23:683-694.
24. Kim SK, Woo JW, Lee JH, et al. Radioactive iodine ablation may not decrease the risk of recurrence in intermediate-risk papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23:367-376.
25. Lebourneux S, Bournaud C, Chougnet CN, et al. Thyroidectomy

- without radioiodine in patients with low-risk thyroid cancer: 5 years of follow-up of the prospective randomised ESTIMABL2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13:38-46.
26. Mallick U, Newbold K, Beasley M, et al. Thyroidectomy with or without postoperative radioiodine for patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the UK (IoN): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2025;406:52-62.
27. Verkooijen RB, Smit JW, Romijn JA, Stokkel MP. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:801-806.
28. Reinecke MJ, Ahlers G, Burchert A, et al. Second primary malignancies induced by radioactive iodine treatment of differentiated thyroid carcinoma - a critical review and evaluation of the existing evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:3247-3256.