



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

**TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ**  
**Turkish Society of Nuclear Medicine**

Mart 2026

Cilt: 12

Sayı: 1 [www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars



### İmtiyaz Sahibi / Association Owner

© Prof. Dr. Elif Özdemir, MD

Department of Nuclear Medicine, Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: elifozdemir@ybu.edu.tr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9142-8752>

### Editör / Editor

© Prof. Dr. Özlem Özmen, MD

University of Health Sciences Türkiye, Ankara Etlik City Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: ozmenozlem@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5392-1626>

### Yardımcı Editör / Associate Editor

© Prof. Dr. Semra İnce, MD

University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: drsemra@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9633-052X>

### Editöryal Kurul / Editorial Board

© Prof. Dr. Çiğdem Soydaş, MD

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: csoydas@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6199-8551>

© Prof. Dr. Tunç Öneş, MD

Marmara University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: tones@marmara.edu.tr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5992-545X>

© Prof. Dr. Nalan Alan, MD

Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: nalansalcuk@yeditepe.edu.tr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3738-6491>

© Prof. Dr. Yasemin Şanlı, MD

İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, İstanbul, Türkiye

E-mail: yaseminsanli75@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1267-2379>

© Prof. Dr. M. Özdeş Emer, MD

Güven Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Ankara, Türkiye

E-mail: ozdesemer@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5729-0406>

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



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

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

Telefon/Phone: +90 530 177 30 97

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

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Mart 2026/March 2026

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*

Derginin “Amaç ve Kapsam”, “Yazarlara Bilgi” ve “Yayın Etiği” konularında bilgi almak için lütfen web sayfasına (<https://nukleertipseminerleri.org/>) başvurun.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE ve NISO gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, “şeffaf olma ilkeleri ve akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri” ile uyum içindedir. Nükleer Tıp Seminerleri, **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline** ve **Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Dergi çevrimiçi olarak yayınlanmaktadır.

**İmtiyaz Sahibi:** Türkiye Nükleer Tıp Derneği

**Baş Editör:** Özlem ÖZMEN

---

Please refer to the journal’s webpage (<https://nukleertipseminerleri.org/>) for “Aims and Scope”, “Instructions to Authors” and “Ethical Policy”.

The editorial and publication processes of the Nuclear Medicine Seminars are shaped in accordance with the guidelines of ICMJE, WAME, CSE, COPE, EASE, and NISO. The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing. The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, J-Gate, IdealOnline, Türk Medline** and **Turkish Citation Index**.

The journal is published online.

**Owner:** Turkish Society of Nuclear Medicine

**Responsible Manager:** Özlem ÖZMEN

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*



**Editörden/Editorial**

Değerli meslektaşlarım,

Bu sayımızda, nükleer tıbbın tiroit ve paratiroid hastalıklarındaki çok yönlü rolünü, güncel kılavuzlar ve klinik uygulamalar ışığında bütüncül bir yaklaşımla ele almayı amaçladık. Bu kapsamda yer alan derlemelerde, tiroit sintigrafisi, radyoyot uptake ölçümleri ve paratiroid görüntüleme yöntemlerinin klinik kullanımı, endikasyonları ve yorumlama prensipleri değerlendirilerek fonksiyonel görüntülemenin temel çerçevesi ortaya konulmuştur. Ayrıca özellikle kompleks olgularda tanısal doğruluğu artıran hibrit görüntüleme yöntemlerinin (SPECT/BT, FDG PET/BT) sağladığı katkılar kılavuzlar (ATA, EANM, SNMMI) eşliğinde tartışılmıştır.

Sayımızın tedaviye odaklanan makalelerinde ise, hipertiroidi ve diferansiye tiroit kanserinde nükleer tıbbın en temel ve özgün uygulamalarından biri olan radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Hasta seçimi, RAİ tedavisi öncesi hazırlık süreçleri, diferansiye tiroit kanserinde evreleme ve dinamik risk değerlendirmesi, tedavi sonrası izlem ve RAİ-refrakter hastalık yönetimi güncel literatür ve kılavuz önerileri doğrultusunda kapsamlı biçimde gözden geçirilmiştir. Bunun yanı sıra metastaz odaklı yaklaşımlar, hedefe yönelik sistemik tedaviler ve giderek önem kazanan teranostik uygulamalar da güncel veriler ışığında değerlendirilmiştir.

Klinik pratiğe rehberlik edecek nitelikte bir başvuru kaynağı olacağını düşündüğümüz sayımızın hazırlanmasında görev alan başta konuk editörümüz Prof. Dr. Zeynep Burak hocamız olmak üzere tüm değerli yazarlara, titiz çalışmaları, alana sağladıkları katkıları ve tüm bilgi deneyimlerini bizlerle paylaştıkları için en içten teşekkürlerimi sunarım. İlgiyle okumanız dileğiyle.

**Prof. Dr. Özlem Özmen**  
Editör

**TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ**  
Turkish Society of Nuclear Medicine



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin "Endokrinolojide Güncellemeler" başlıklı bu sayısı TNTD Endokrin ve Terapi Çalışma grubu üyelerinin hazırladığı kılavuz ve derlemelerden oluşmaktadır. Dernek yönetimine ve dergi editörlerine davetleri için teşekkür ediyoruz. Bu sayıda amacımız, endokrin hastalıklarında başvuru alan nükleer tıp görüntüleme ve tedavileri ile ilgili güncel bilgiyi toplamak ve bu konuda çalışmak isteyen genç meslektaşlarımıza faydalı birer rehber oluşturmaktır.

Konuları hazırlarken her bir nükleer tıp bölümünde uygulanan bazı standart görüntüleme yöntemlerinin doğru prosedürle uygulanmasına kılavuzluk ederken, zaman içerisinde gelişen yeni teknik, radyofarmasötik ve literatür ışığında eklenmesi veya değiştirilmesi gereken konuları da güncellemeyi amaçladık. I-131 tarama Sintigrafisi, Tiroit Sintigrafisi, Paratiroit Görüntüleme ve Medüller Tiroit Kanseri PET-BT görüntüleme başlıkları bu yaklaşıma örnektir. Tiroit hastalıklarına yönelik çalışan bazı merkezlerde kullanılmasına rağmen günümüzde birçok bölümde eksikliği vurgulanan uptake cihazı ile I-131 uptake testi uygulama prosedürü, genç meslektaşlarımızın bu konudaki bilgi eksikliğini gidermeyi amaçlamaktadır.

Hipertiroidi olgularının I-131 ile tedavisi, hastanın klinik durumunun değerlendirilmesini gerektiren, tedaviye karar verme, uygulama ve takip prosedürleri açısından dikkatli olunması gereken, yan etkileri olabilecek bir girişimdir. Bu konuda hazırlanan derlemelerde yöntemin uygulama alanları, hazırlık ve takip işlemleri tanımlanmış, dikkat edilmesi gereken konular özetlenmiştir.

Diferansiye Tiroit Kanserlerine ayrılan bölümde ise I-131 tedavisinin Uygulama Alanları, Dinamik Risk Değerlendirme, Tedaviye Hazırlık ve Uygulama prosedürü, Tedavi takibi ve Hormon Replasmanı, Metastatik Hastaya Yaklaşım başlıkları ayrı derlemeler şeklinde yer almaktadır. Bu bölümdeki yazılar günümüzde yayınlanan çeşitli kılavuzlar ve makalelerden toplanmış güncel bulgu ve kanıta göre hazırlanmış olup önerilerin zaman içerisinde ortaya çıkan yeni kanıtlar eşliğinde değişiklik gösterebileceği akıld tutulmalıdır. Sonuçta bu bölüm nükleer tıp hekimlerine diferansiye tiroit kanseri olgularına ülkemiz koşullarında tedavi planlama, uygulama ve takip aşamalarında yol gösterici ve yardımcı bir rehber olarak hazırlanmıştır.

Endokrinolojide güncel konuları toparlayan ve çalışma grubumuzun aktivitesi olarak planlanan bu sayıya katkıda bulunan, emeklerini ve değerli zamanlarını ayıran sevgili meslektaşlarım Mine Araz, Pınar Akkuş Gedik, Gözde Mütevelizade, Semra İnce, Ayşenur Erol, Özdeş Emer, Hüseyin Şan, Engin Alagöz, Lebriz Uslu Beşli, Berna Okudan Tekin, Furkan Avcı, Tansel Ansal Balcı, Murat Tuncel ve Gürsan Kaya'ya çok teşekkür ediyorum.

Okuyuculara faydalı bir eser olmasını diler saygılarımla sunarım.

**Prof. Dr. Zeynep Burak**

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*



## İçindekiler/Contents

### DERLEMELER/REVIEWS

- 1 I-131 Tüm Vücut Tarama ve I-131 Uptake Testi**  
I-131 Whole-body Scan and I-131 Uptake Test  
*Pınar Akkuş Gündüz, Mine Araz*
- 11 Tiroit Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu**  
Procedure Guideline for Thyroid Scintigraphy  
*Gözde Mütevelizade*
- 21 Paratiroit Görüntüleme Yöntemleri**  
Parathyroid Imaging Methods  
*Ayşenur Erol, Semra İnce*
- 34 Hipertiroidide I-131 Tedavisi**  
I-131 Therapy in Hyperthyroidism  
*Hüseyin Şan, Özkan Bayrakçı, M. Özdeş Emer*
- 43 Medüller Tiroid Kanseri PET/BT Görüntüleme**  
PET/CT Imaging in Medullary Thyroid Cancer  
*Engin Alagöz*
- 54 I-131 Tedavisi Kimlere Uygulanmalı? Dinamik Risk Sınıflaması**  
Who Should Receive I-131 Therapy? Dynamic Risk Stratification  
*Lebriz Uslu-Besli*
- 63 I-131 Tedavisine Hazırlık**  
I-131 Treatment Preparation  
*Berna Okudan Tekin, Furkan Avcı*
- 71 Diferansiye Tiroit Kanseri Yaklaşım: Tedavi Takibi ve Hormon Replasmanı**  
Differentiated Thyroid Carcinomas: Therapeutic Follow-up and Hormone Replacement  
*Zeynep Burak, Tansel Ansal Balcı*
- 83 Metastatik Diferansiye Tiroid Kanseri Güncel Yaklaşım: Organ Bazlı Klinik Senaryo Yönetimi**  
Current Approach to Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: Management of Organ-based Clinical Scenarios  
*Gürsan Kaya, Murat Tuncel*

**TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ**  
Turkish Society of Nuclear Medicine



# I-131 Tüm Vücut Tarama ve I-131 Uptake Testi

## I-131 Whole-body Scan and I-131 Uptake Test

© Pınar Akkuş Gündüz, © Mine Araz

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

### Öz

Radyoaktif iyot (RAİ) iyot-131 (I-131), hem gama ışını hem de beta ışınımı olan, bu sayede benign ve malign tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir radyonüklittir. I-131 tüm vücut tarama, iyotun diferansiye fonksiyonel tiroid dokusunda konsantre edilmesi, yüksek hedef/geri plan aktivitesi ve özgüllüğü nedeniyle diferansiye tiroid kanserleri (DTK) takibinde klinikte en çok kullanılan görüntüleme yöntemi olmuştur. Ancak, serum tiroglobulin ve anti-tiroglobulin değerlerinin en az RAİ tutulumu (RAIU) kadar DTK için özgül bir belirteç olması, ultrasonografinin servikal lenf nodu metastazlarını ve lokal nüks dokuyu başarıyla tarama imkanı sağlaması özellikle düşük riskli hasta grubunda I-131 tarama kullanımını bir hayli sınırlandırmıştır. RAIU testi ise tiroid bezi içinde radyofarmasötik tutulumu ve kinetik süreçleri yansıtarak tiroid bezinin iyot metabolizmasının kantifikasyonunu sağlar, tirotoksikoz ayırıcı tanısında ve özellikle hipertiroide RAİ tedavisi doz planlamasında önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** I-131, tüm vücut tarama, RAIU, radyoaktif iyot

### Abstract

Radioactive iodine I-131 is a radionuclide that emits both gamma and beta radiation and, for this reason, has long been used in the diagnosis and treatment of benign and malignant thyroid diseases. I-131 whole-body scan has been the most commonly used imaging method in clinical practice for the follow-up of differentiated thyroid cancer (DTC) owing to the concentration of iodine in differentiated functional thyroid tissue, a high target-to-background activity ratio, and its specificity. However, the fact that serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin levels are markers as specific for DTC as RAI uptake (RAIU), and that ultrasonography enables successful screening for cervical lymph node metastases and local recurrent tissue, has considerably limited the use of I-131 scan, particularly in the low-risk patient group. The RAIU test, on the other hand, reflects radiopharmaceutical uptake and kinetic processes within the thyroid gland, thereby enabling quantification of thyroid iodine metabolism; it is important in the differential diagnosis of thyrotoxicosis and, especially in hyperthyroidism, in planning the dose for RAI therapy.

**Keywords:** I-131, whole body scan, RAIU, radioactive iodine

### Giriş

Iyot-131 (I-131) radyoaktif iyot (RAİ); hem gama ışını (364 keV) hem de beta ışınımı (ortalama 0.192 MeV) olan, bu sayede benign ve malign tiroid hastalıklarının tanısında ve tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir radyonüklittir. Fiziksel yarı ömrü yaklaşık 8 gündür. Iyot tiroid hormonu üretim mekanizmasında tiroksin prekürsörü olarak görev alır. Radyoaktif formdaki iyot

da aynı fizyolojik yoldan tiroid bezinde hücre içine alınır ve tiroid hormonu üretim mekanizmasındaki yollara katılır (1). RAİ, diferansiye tiroid kanserinin (DTK) tedavisinde ve tedavi sonrası takiplerde tüm vücut tarama (TVT) amacıyla yaklaşık 1940'lerden beri kullanılmaktadır. RAİ TVT, iyotun diferansiye fonksiyonel tiroid dokusunda konsantre edilmesi, yüksek hedef/geri plan aktivitesi ve özgüllüğü nedeniyle DTK takibinde klinikte en çok kullanılan görüntüleme yöntemi

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Akkuş Gündüz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**E-posta:** pakkus\_@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6336-3066

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

**Cite this article as/Atıf:** Akkuş Gündüz P, Araz M. I-131 whole-body scan and I-131 uptake test. Nucl Med Semin. 2026;12:1-10



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 makaledir.

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.

olmuştur (2). Tarama; RAI tedavisi öncesinde, sonrasında ve tanısal amaçlı takipte yapılabilmektedir. Günümüzde tedavi sonrası tarama rutin olarak kullanılmakta olup tedavi öncesinde ve tanısal amaçlı kullanımı eskisi kadar yaygın bir uygulama değildir. I-131'in yarı ömrünün uzun olması nedeniyle radyasyon maruziyetinin yüksek olması, tarama hazırlık aşamasının yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesini düşürebilmesi ve kümülatif yüksek doz uygulanan hastalarda sitopeni ya da lösemi başta olmak üzere sekonder malignite olasılığını artırdığına dair yayınlar bulunması nedeniyle rutin takiplerde kullanımı tartışmalı bir hal almıştır. Son yıllarda serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin (TgAb) değerlerinin en az RAI tutulumu (RAIU) kadar DTK için özgül bir belirteç olması, ultrasonografinin (USG) servikal lenf nodu metastazlarını ve lokal nüks dokuyu başarıyla tarama imkanı sağlaması özellikle düşük riskli hasta grubunda I-131 TVT kullanımını bir hayli sınırlandırmıştır (3). RAIU testi ise tiroid bezi içinde radyofarmasötik tutulumu ve kinetik süreçleri yansıtarak tiroid bezinin iyot metabolizmasının kantifikasyonunu sağlar. Bu derlemede, I-131 TVT ile RAIU testi tekniği, endikasyonları ve uygulamaları anlatılacaktır.

## I-131 Tüm Vücut Tarama

### 1. Çekim Protokolü

#### 1.1. Hazırlık

RAI ile TVT'de tanısal performansı artırmanın temel koşullarından biri, tarama öncesinde yeterli tiroid uyarıcı hormon (TSH) uyarısının sağlanmasıdır. Klinik uygulamada çoğunlukla TSH'nin 30 mU/L'nin üzerine çıkarılması hedeflenir. Bu amaçla iki ana hazırlık yaklaşımı vardır: tiroid hormonlarının kesilmesiyle endojen uyarı oluşturmak ya da tiroid hormonlarına devam ederken ekzojen rekombinan insan TSH (rhTSH) ile uyarı sağlamak. Endojen stimülasyonda genellikle T4'ün yaklaşık 4 hafta, T3'ün ise 2 hafta kesilmesi önerilir (4). Ancak bu protokol, uzayan hipotiroidi döneminin günlük yaşamı belirgin biçimde zorlaştırması yanında böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek RAI eliminasyonunu yavaşlatabilmekte; sonuçta vücutta tutulan aktivite artışı nedeniyle radyasyon dozunu yükseltebilmektedir. Bu nedenlerle, hastayı uzun süre hipotiroidide bırakmadan hazırlanmayı mümkün kılan seçenekler giderek daha fazla gündeme gelmiştir. Bu seçeneklerin en bilinen örneği, tiroid hormonları kesilmeden uygulanan rhTSH protokolüdür. Sıklıkla iki ardışık gün 0,9 mg intramüsküler rhTSH uygulanır; ardından yaklaşık 24 saat sonra I-131

oral verilir. Uygulamadan 48 saat sonra görüntüleme ile birlikte Tg ve TgAb ölçümleri yapılır (5). Ayrıca pitüiter yetmezliği bulunan olgularda endojen TSH yanıtı yeterli olmayabileceğinden rhTSH, pratik olarak önemli bir alternatif, bazı durumlarda ise gerekli bir yöntem haline gelir. Bununla birlikte rhTSH hazırlığının, uyarının kısa sürmesi ve bu sürede sodyum-iyodür simporteri (NIS) ekspresyonunun istenen ölçüde artırılmaması nedeniyle bazı hastalarda iyot tutulumu/retansiyonunun düşük kalabilmesi, maliyet ve benzeri faktörler açısından dezavantajları da göz önünde bulundurulmalıdır (6). Hipotiroidiye bağlı yakınmaları azaltmak amacıyla, rhTSH dışında bir ara yaklaşım olarak daha kısa süreli T4 kesilmesi üzerinde de durulmuştur. Çalışmalarda 2-3 haftalık T4 kesilmesi, daha uzun süreli kesilme protokolleriyle karşılaştırıldığında hipotiroidi ilişkili şikayetleri belirgin azaltırken, pek çok olguda yine de hedeflenen TSH >30 mU/L düzeyine ulaşılabildiği bildirilmiştir. Öte yandan bazı araştırmacılar, rhTSH uygulanacak hastalarda bile ağır hipotiroidi bulgusu oluşturmayacak kadar kısa bir hormon kesilmesinin, ekzojen iyot maruziyetinin etkisini sınırlandırabileceğini ileri sürmüştür. Ancak bu stratejinin doğrudan I-131 TVT duyarlılığı üzerindeki etkisini ortaya koyan yeterli kanıt bulunmadığı belirtilmektedir (7,8). Hangi stimülasyon yönteminin tercih edileceği tek bir kuralla belirlenmemeli; hedeflenen klinik soru ve hastanın özellikleri birlikte değerlendirilmelidir. Normal tiroid dokusunda NIS ekspresyonu görece iyi olduğundan, çoğu durumda rezidü fonksiyonel dokunun saptanması için uzun süreli ve yoğun TSH uyarısı şart olmayabilir; bu senaryolarda rhTSH yeterli bir hazırlık sağlayabilir. Buna karşılık metastatik lezyonlarda NIS ekspresyonu ve fonksiyonu sıklıkla zayıfladığından, daha güçlü/uzun süreli uyarı ile iyot tutulumu ve retansiyonunun artırılması taramanın doğruluğunu etkileyebilir. Nitekim rhTSH ile yapılan taramalar ile hormon kesilerek yapılan taramaları karşılaştıran çalışmalarda, rhTSH hazırlığı sırasında rezidü odakların bir bölümünün ve metastatik lezyonların daha yüksek bir oranının atlanabildiği, aynı hastalarda T4 kesilerek tarama tekrarlandığında bu odakların görünür hale gelebildiği raporlanmıştır. Benzer biçimde, endojen uyarı ile elde edilen Tg yanıtının rhTSH'ye göre daha yüksek olabildiği; bu nedenle bazı hastalarda rhTSH ile hastalık değerlendirmesinin optimal olmayabileceği vurgulanmaktadır (9).

Ayrıca TSH stimülasyonunun yanında hazırlık aşamasında; RAI'nin rezidü ya da metastatik dokuda

daha iyi tutulabilmesi için uygulama öncesinde genellikle yaklaşık 2 hafta süreyle iyottan fakir diyet önerilmektedir. Buna ek olarak, iyot yükü oluşturabilecek tiroid hormon preparatları, iyot içeren çeşitli ilaçlar ve multivitamin ürünlerin 4-6 hafta önceden kesilmesi gerektiği bildirilmektedir. Gerektiğinde, maruziyetin azaldığını objektif olarak göstermek amacıyla idrar iyot düzeyi ölçümü yapılarak iyot etkisinin ortadan kalktığı doğrulanabilir. RAI uygulamasından sonra ise klinik gereksinime göre 1-3 gün içinde tiroid hormon replasmanına yeniden başlanabileceği belirtilmektedir (10,11,12,13). İyotlu kontrast maruziyeti açısından bakıldığında; bazı çalışmalarda kontrast sonrası idrar iyot düzeylerinin 4-6 hafta içinde normale dönebildiği gösterilse de iyot tutan dokularda kontrast etkisinin daha uzun sürebileceği dikkate alınarak iyotlu kontrast içeren radyolojik incelemelerden sonra en az 2 ay geçmeden RAI uygulanmaması önerilmektedir. Bununla birlikte Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği'nin (*Society of Nuclear Medicine*) güncel kılavuzunda bekleme süresi 3-4 hafta olarak da ifade edilmiştir. Öte yandan biyolojik yarı ömrü yaklaşık 6 ay olan amiodaron kullanımı söz konusuysa, önerilen bekleme süreleri kontrast maruziyetine kıyasla belirgin şekilde daha uzundur (4).

Diğer bir önemli durum, RAI planlanmadan önce gebelik mutlaka dışlanmalıdır. Özellikle 12-55 yaş aralığındaki kadınlarda, uygulama öncesinde gebelik testi ile doğrulama yapılması önerilmektedir (4). Emzirme açısından ise, I-131 uygulanacak hastalarda emzirmenin en az 6 hafta önce kesilmesi; mümkünse 3-6 ay önceden sonlandırılması tercih edilir. Bu yaklaşım, meme dokusunun maruz kalacağı radyasyon dozunu azaltmaya yöneliktir (14,15). Kontrasepsiyon önerileri de uygulanan doza ve amaca göre değişebilir: tanısal amaçla düşük doz I-131 verilen hastalarda yaklaşık 4 ay süreyle kontrasepsiyon önerilmektedir. Ayrıca tanısal TVT'de kullanılan düşük dozlarla dahi, serebral veya spinal metastaz varlığında ödem/kompresyon riskine karşı profilaktik kortikosteroid seçeneği klinik olarak değerlendirilebilir. Son olarak, iyot emiliminin optimal düzeyde sağlanması amacıyla oral alım öncesinde 4 saat, uygulama sonrasında ise 1 saat açlık önerilmektedir (16).

### 1.2. Görüntüleme Tekniği

Tanısal amaçlı I-131 ile TVT planlandığında, oral I-131 alımını takiben 24-72 saat içinde görüntüleme yapılması önerilmektedir (4). I-131 ile yapılan taramalarda erken

görüntülemenin pratik üstünlüğü, eğer iyot tutan bir odak saptanırsa gecikmeden yüksek doz RAI tedavisine geçilerek "stunning" etkisi riskinin azaltılabilesidir. Bununla birlikte 72 saate kadar uzatılan geç görüntüler, geri plan aktivitesinin azalmasıyla patolojik odakların kontrastının artmasına ve fizyolojik gastrointestinal aktivitenin yer değiştirme/temizlenme paterninin izlenmesine olanak vererek özellikle batin içindeki olası patolojik birikimlerin daha net ayrımını sağlayabilir. Hipotiroidi varlığında iyot klirensinin yavaşlaması, özellikle yüksek doz alan tedavi hastalarında erken çekim yapılırsa geri plan aktivitesinin yüksek kalmasına yol açabilir; bu durum küçük rezidü ya da metastazların gözden kaçmasına neden olabilir. Tedavi sonrası tarama için en uygun zaman aralığı, farklı merkez deneyimlerinde 2-10 gün arasında değişen biçimde bildirilmiştir (17). Eğer tedavi rhTSH eşliğinde uygulanmışsa renal klirensin belirgin etkilenmemesi beklenebileceğinden, görüntülemenin 48. saatte yapılabileceği belirtilmektedir (16). I-123; sadece tanısal amaçlı görüntülemelerde kullanılabilen beta ışınımı olmayan bir radyonüklittir. Yarı ömrü 13,2 saat, gama enerjisi 159 keV'dir. I-131 ile karşılaştırıldığında efektif tüm vücut radyasyon dozunun düşük olması, enerjisinin gama kameralarda görüntülemeye daha uygun olması ve beta ışınımı olmadığından *stunning*'e sebep olmaması nedeniyle tanısal amaçla kullanım için ideal bir görüntüleme ajanıdır. Ancak; maliyetinin yüksek olması ve zor ulaşılabilmesi, kısa yarı ömür nedeniyle merkezi dağıtımının güç ve görüntüleme aralığının dar olması, I-131'e göre sensitivitesinin düşük olması gibi önemli dezavantajları vardır. Bu nedenle I-131'in kullanımı daha yaygındır (18).

Teknik açıdan I-131 TVT, geniş görüş alanlı çift başlı gama kamera ile yüksek enerjili paralel delikli kolimatör kullanılarak yapılır; enerji piki 364 keV seçilir ve pencere aralığı çoğunlukla %20 olarak ayarlanır. Çekim sırasında hasta genellikle supin pozisyonda, baş hafif ekstansiyonda olacak şekilde yatırılır. Anterior ve posterior tüm vücut görüntülerinde tarama hızı 8-13 cm/dk aralığında seçilebilir; matriks boyutu 512×512 ya da 1024×256 kullanılabilir. Boyun bölgesinin ayrıntılı değerlendirilmesi için pinhol kolimatör ile ek statik görüntü alınması mümkündür; tükürük bezleri gibi anatomik referans noktaları, gerektiğinde radyoaktif işaretleyici ile belirginleştirilebilir. Metastaz açısından kuşkulu alanlardan 256×256 matrikste, yaklaşık 500.000 sayım hedeflenerek ya da 10-20 dakikalık ek statik görüntüler elde edilebilir (4,16).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) açısından; tüm vücut SPECT'nin yüksek radyasyon dozu, uzun çekim süresi ve duyarlılığa sınırlı katkısı nedeniyle rutin önerilmediği vurgulanmaktadır. Bunun yerine, TVT'de fizyolojik tutulum alanları dışında aktivite birikimi izlenen bölgelerden ve/veya boyun-toraks gibi metastaz olasılığının yüksek olduğu alanlardan bölgesel SPECT yapılması daha uygun bir yaklaşımdır. Önerilen SPECT parametreleri arasında 364 keV enerji pikinde %10 pencere aralığı, 128x128 matriks, 360° rotasyon ve her görüntü için 20-30 sn olacak şekilde toplam 64 projeksiyon yer alır. Atenüasyon düzeltme ve anatomik korelasyon amacıyla kontrastsız, düşük doz BT çekimi önerilir (ör. 130-140 keV, 80 mAs, 3 mm kolimasyon, 0,8 pitch). Rekonstrüksiyonda 3 boyutlu sıralı alt küme beklenti-maksimizasyon (örneğin; 8 iterasyon, 4 subset) kullanılabilir; ardından iş istasyonunda işlenerek multiplanar füzyon görüntüleri oluşturulur (16,17). Görüntüleme öncesinde mesanenin boşaltılması önerilir. Oral kavite veya özofagusta kalan aktiviteyi azaltmak için hastaya su içirildikten sonra ek görüntü alınabilir. Gastrointestinal aktivite ile ayırımın güç olduğu durumlarda, fizyolojik aktivitenin temizlendiğini göstermek amacıyla geç görüntüleme yapılması ve/veya laksatif kullanımı değerlendirilebilir. Kontaminasyondan şüphelenildiğinde uygun temizlik ve kıyafet değişimi sonrası geç görüntüler veya lateral statik çekimler ile doğrulama yapılabilir (19).

Dozimetri açısından oral uygulama sonrası RAI'nin hızlı emildiği; temel atılım yolunun üriner sistem olduğu ve kritik organın mesane duvarı kabul edildiği belirtilmektedir. 74-148 MBq aralığında doz uygulandığında, mesane duvarının aldığı dozun I-123 için 0,097 mGy/MBq, I-131 için ise 0,66 mGy/MBq olduğu; efektif tüm vücut dozunun ise I-123 için 0,01 mSv/MBq ve I-131 için 0,058 mSv/MBq düzeyinde bildirildiği ifade edilmektedir (16).

## 2. Endikasyonlar

### 2.1. Radyoaktif İyot Tedavisi Öncesinde

Preoperatif dönemde, I-131 veya I-123 ile TVT için rutin bir endikasyon bulunmamaktadır. Bunun yerine, ameliyat öncesi nodül değerlendirmesinde gerektiğinde I-123 ile tiroid sintigrafisi kullanılabilir. Ancak pratikte, Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi; daha düşük maliyet, daha kolay erişilebilirlik ve hasta açısından daha az zahmetli bir protokol sunması nedeniyle çoğu merkezde daha sık tercih edilen radyofarmasötik yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (20).

Total tiroidektomi sonrası RAI tedavisi planlanan hastalarda “ablasyon öncesi tanısal iyot taramasıyla evreleme yapılmalı mı?” sorusu uzun süre tartışılmıştır. Bu yaklaşımı savunan görüşe göre, tanısal tarama ile önceden bilinmeyen metastazların saptanması halinde ablasyon dozu yerine doğrudan yüksek doz RAI'ye geçilebilmesi, taramada rezidü doku yoksa ablasyon amaçlı RAI tedavisinden vazgeçilebilmesi veya nadir de olsa beyin metastazı gibi beklenmedik durumlarda steroid eşliğinde tedavi stratejisinin hızla düzenlenebilmesi teorik olarak avantaj sağlayabilir. Buna karşın, I-131 sonrası “*stunning*” etkisi gelişmeden günler içinde yüksek doz tedavinin her zaman uygulanabilir olmaması, evreleme mutlaka yapılacaksa bunun mümkünse I-123 ile yapılmasını günümüzde daha kabul gören bir seçenek haline getirmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda, rezidü tiroid dokusundaki belirgin iyot tutulumu nedeniyle metastatik odakların tanısal taramada beklendiği ölçüde görünür olmayabileceği; dolayısıyla tedavi öncesi taramanın, tedavi sonrası yüksek dozla yapılan taramaya kıyasla daha düşük duyarlılığa sahip olabileceği bildirilmiştir. Diğer yandan, RAI tedavisi öncesi evrelemenin pek çok olguda tedavi uygulanıp uygulanmayacağı kararını klinik açıdan belirgin biçimde değiştirmediklerini gösteren veriler de mevcuttur. Örneğin yüksek riskli hastalıkta, stimüle Tg ve TgAb saptanamaz olsa ve iyot tarama normal görünse bile okült metastaz olasılığı nedeniyle adjuvan RAI tedavisi endikasyonu gündemde kalabilmektedir. Düşük ve orta risk gruplarında da benzer biçimde, tarama normal olsa bile minimal/belirgin Tg yüksekliği ve/veya TgAb pozitifliği varlığında tedavi verilmesi gerekebilmektedir. Çok düşük riskli hastalıkta ise, iyot taramanın izlemde dahi endikasyonunun sınırlı olması ve Tg/TgAb normal seyrettiği sürece zaten RAI tedavi gereksiniminin bulunmaması nedeniyle, yalnızca evreleme amacıyla (I-123 ile bile olsa) ablasyon öncesi rutin tarama önerilmemektedir. Bu çerçevede, rezidü tiroid dokusunun büyüklüğünü araştırmak için Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi; uygulanması daha kolay, maliyeti düşük ve erişilebilirliği yüksek bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Amerikan Tiroid Birliği 2025 kılavuzunda da RAI tedavisi öncesi eğer tedavi planına katkısı olacaksa ulaşılabiliyorsa I-123 veya ulaşılamıyorsa düşük doz I-131 ile tanısal TVT yapılabileceği belirtilmiştir (21).

Dozimetri çalışması hedefleniyorsa RAI tedavisi öncesi tarama endikasyonu vardır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği tarafından önerilen yaklaşımlarda kan ve kemik iliği dozu

dikkate alınarak hasta bazında doz hesaplaması yapılır; RAI uygulamasını izleyen en geç 24. saatten itibaren başlayarak, bir efektif yarı ömür boyunca tekrarlayan TVT'ler ve seri kan örneklemeleri gerekmektedir. Dozimetrik yöntemle tedavi edilen hastalarda tam yanıt oranlarının ampirik dozla tedavi edilenlere kıyasla daha yüksek olabileceği; buna karşın ampirik yaklaşımlara göre daha yüksek dozlar uygulanmasına rağmen yan etki profilinde belirgin bir kötüleşme izlenmediğine dair bulgular rapor edilmiştir (22,23). Dozimetrik protokollerde SPECT kullanılması durumunda, hedef volümdeki aktivitenin mutlak kantifikasyonu teorik olarak mümkün hale gelir. Ancak I-131'in yüksek gama enerjisi nedeniyle kullanılan yüksek enerjili kolimatörlerde uzaysal çözünürlüğün, düşük enerjili radyofarmasötiklere göre daha zayıf olması; SPECT tabanlı kantifikasyonda hata olasılığını artırabilmektedir. Literatürde SPECT ile dozimetri çalışmalarının önemli bir kısmı fantom temelli olsa da *in vivo* verilerin eklendiği yayınlarda gerçeğe yakın kantifikasyon başarısının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, sistemin uzaysal çözünürlüğünün yarısı veya daha küçük boyuttaki tümör odaklarında parsiyel volüm etkisini azaltmak için ek kompensasyon yaklaşımlarına ihtiyaç duyulabilmektedir (24,25).

### 2.2. Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrasında

Ablasyon, adjuvan ya da tedavi hedefiyle RAI verilen tüm hastalarda, uygulama sonrasında mutlaka tedavi sonrası TVT yapılması önerilmektedir. Yüksek doz RAI'yi izleyen tarama, hastalığın yaygınlığını ortaya koyma ve evrelemeyi güncelleme açısından yüksek duyarlılığa sahiptir. Nitekim tedavi sonrası TVT'de, preablatif tanısal I-131 TVT ile kıyaslandığında hastaların yaklaşık %10-20'sinde ek metastatik odakların saptanabildiği bildirilmiştir (26). Bu ek bulguların klinik sonuçlara yansıdığı çalışmalarda, olguların yaklaşık %10'unda evrelemenin değiştiği; ayrıca %9-15'inde izlem stratejisinin (örneğin; yeniden cerrahi, tekrar RAI uygulanması ya da takip yaklaşımının revize edilmesi) tedavi sonrası tarama bulgularına göre değişebildiği gösterilmiştir (27). Tedavi sonrası taramanın bir diğer önemli katkısı da rezidü tiroid dokusunun değerlendirilmesidir. Rezidü dokudaki iyot tutulumu düzeyi, primer cerrahinin etkinliğine dolaylı bir gösterge sağlayarak DTK izlemi sırasında persistan hastalık veya rekürrens riskini öngörmede anlamlı bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (28).

Tedavi sonrasında özellikle rezidü doku, fizyolojik tiroid bezi aktivitesi ve metastatik lenf nodu aktivitesinin

ayırıcı tanısında SPECT ile değerlendirme tanısal gücü önemli oranda artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda tedavi sonrası taramada SPECT'nin duyarlılığı %78, özgüllüğü %100 olarak bildirilmiştir. Özellikle servikal ve mediastinal metastatik lenf nodlarının saptanmasında SPECT'nin sensitivitesi planar görüntülemeye göre daha yüksektir. Tedavi sonrası takiplerde planar sintigrafinin spesifitesi %78 iken, SPECT ile bu oran %98'e yükselmektedir ve hastaların yaklaşık %25'inde takip ve tedavi stratejisinde değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (29,30,31).

### 2.3. Tanısal Amaçlı

DTK takibinde USG; düşük maliyetli olması, ihmal edilebilir düzeyde radyasyon içermesi, kolay erişilebilirliği ve deneyimli uygulayıcılarla yüksek tanısal performans sağlaması nedeniyle gerek rutin kontrollerde gerekse nöks/persistan hastalık şüphesinde birinci basamak görüntüleme olarak konumlanır. Buna karşılık RAI taramanın izlemde belirli aralıklarla rutin uygulanması; görece yüksek radyasyon maruziyeti, düşük dozlarda bile benign olsa dahi tükürük bezi hasarı gibi yaşam kalitesini etkileyebilen yan etkiler, serum Tg/TgAb gibi pratikte daha güçlü tümör belirteçlerinin yaygın kullanımı ve literatürde raporlanan çok sayıda yanlış negatif/yanlış pozitif nedeninin bulunması gibi gerekçelerle artık genel olarak önerilmemektedir (21). Bununla birlikte, uygun endikasyonda RAI TVT'nin hasta yönetimine kayda değer katkılar sağlayabildiği de unutulmamalıdır. Taramanın yorumlanmasında fizyolojik tutulum alanları ile patolojik birikimlerin ayrımının, gerektiğinde ek görüntüleme yöntemleri ve SPECT ile desteklenmesi doğruluğu belirgin artırır. Bu nedenle, tıpkı USG'de olduğu gibi, RAI görüntülerinin doğru planlanması ve yorumlanmasında mesleki deneyim kritik öneme sahiptir (19).

Ablasyon sonrası erken döneme ilişkin yaklaşımda; tedavi sonrası yaklaşık 6. gündeki taramada rezidü dokuda veya metastatik odakta belirgin RAI tutulumu izlenmişse, 6-12. ay aralığında düşük dozla tanısal amaçlı bir tarama yapılması gündeme gelebilir. Bu ilk tanısal TVT ile ablasyonun etkinliği yeniden değerlendirilirken, tedavi sonrası taramada rezidü dokudaki yoğun aktivite nedeniyle maskelenmiş olabilecek metastatik odaklar daha görünür hale gelebilir. Aynı zamanda tarama ile eş zamanlı ölçülen stimüle Tg ve TgAb değerleri, özellikle 6-12. ay penceresinde izlem stratejisinin şekillenmesinde önemli rehberlik sağlar. Nitekim 6-12. ayda RAI TVT'si normal bulunan hastalarda rekürrens ve mortalitenin, taraması pozitif olanlara kıyasla daha düşük olduğu ve bu verinin

erken dönemde anlamlı bir prognostik bilgi sunduğu bildirilmiştir (28). Dinamik risk sınıflamasında; 6-12. ayda stimüle Tg/TgAb saptanamaz düzeydeyse ve tarama normalse ablasyonun başarılı olduğu kabul edilerek hasta daha düşük risk kategorisinde izleme alınabilir. Tersine, bu dönemde TVT'de tam remisyon sağlanamamışsa uzun dönem rekürrens ve mortalite riskinin, tam remisyon elde edilenlere göre daha yüksek olabildiği gösterilmiştir. Böyle bir durumda yeniden RAI verilmesi, cerrahi ile çıkarılabilir odak varlığının değerlendirilmesi, gerekirse cerrahi sonrası ek RAI gereksinimi ya da yalnızca yakın izlem gibi seçenekler; eş zamanlı Tg/TgAb sonuçları, diğer görüntüleme bulguları ve hastanın komorbiditeleri dikkate alınarak hasta özelinde kararlaştırılmalıdır (32).

Düşük risk grubu (TNM'ye göre T1-2/N0M0 ve ekstrasitroidal yayılım olmayan) hastalarda RAI uygulanmış olsa bile; tedavi sonrası taramada boyun yatağı dışında tutulum yoksa, RAI sırasında stimüle Tg <1 ng/mL ise, kısa dönem izlemlerde suprese Tg/TgAb normal seyrediyorsa ve boyun USG'de şüpheli odak saptanmıyorsa, 6-12. ayda dahi tanısal RAI taramanın gerekli olmayabileceği görüşü giderek daha fazla kabul görmektedir (33). Buna karşın, yüksek hacimli DTK takip eden birçok merkezde ablasyon başarısından emin olmak amacıyla endojen stimülasyon olmasa bile rhTSH ile ya da 2-3 haftalık kısa süreli T4 kesilmesi ile minimal stimülasyon eşliğinde düşük doz tanısal TVT uygulaması halen sürdürülebilmektedir. Orta ve yüksek riskli hastalıkta bu aşamada RAI taramanın endikasyonunun devam ettiği kabul edilmekle birlikte, bazı yayınlarda bu gruplarda da boyun USG ile birlikte yalnızca stimüle Tg/TgAb izleminin risk sınıflaması ve ablasyon başarısını değerlendirmede yeterli olabileceği savunulmaktadır (34,35,36,37).

Tedavi amaçlı uygulanan yüksek doz RAI'nin eliminasyonunun genellikle en az 3 ay içinde tamamlandığı; bu süreden önce yapılan taramalarda yanlış pozitifliğin belirgin arttığı bildirilmiştir. Tedavi etkinliğini değerlendirmek için çoğu durumda en az 6 ay geçmesi gerektiği vurgulanır. 6-12. ay aralığında taramanın "tam olarak ne zaman" yapılmasının ideal olduğu halen net değildir; özellikle 37-74 MBq (1-2 mCi) gibi düşük dozlarla tarama planlanıyorsa zamanlamanın mümkünse 8-12. aya ötelenmesi önerilmektedir (38,39). Ablasyon değerlendirmesinde rhTSH kullanılacaksa, tedavi sırasında endojen stimülasyon tercih edilmiş hastalarda rhTSH ile ölçülen stimüle Tg'nin daha düşük olabileceği akılda tutulmalı ve yanıt yorumu bu fark

gözetilerek yapılmalıdır. Alternatif bir yaklaşım olarak; önce stimüle Tg/TgAb ile değerlendirme yapıp, anlamlı yükselme saptanırsa odak araştırılması amacıyla tanısal I-131 dozu ile TVT'nin eklenmesi, böylece Tg/TgAb halen saptanmıyorsa gereksiz RAI uygulanmamasını sağlayabilir. Bu yaklaşım, RAI TVT'nin persistans/rekürrens saptamadaki duyarlılığının Tg/TgAb ölçümlerine kıyasla daha düşük olabildiği bilgisine dayanır; ancak rhTSH ile stimülasyon söz konusuysa güvenilirliği halen tartışmalıdır (40).

Ablasyon sonrası izlemlerde rutin tarama önerilmese de, nüks ya da persistan hastalık geliştiğinde odak araştırması amacıyla RAI TVT yeniden değer kazanır. Daha düşük radyasyon dozu ve gama kamera ile görüntülemeye elverişliliği nedeniyle I-123 ideal seçenek olarak öne çıksa da maliyet, kısa yarı ömür ve erişilebilirlik kısıtları nedeniyle pratikte I-131 daha yaygın kullanılmaktadır (21). RAI tedavisi sonrası tanısal taramalarda boyunda rezidü dokuda aktivitenin sürmesinin prognostik anlamı net değildir; ancak rezidüde fonksiyone tiroisitlerin varlığı teorik olarak rekürrens riskine katkı sağlayabilir. Rezidü dokunun büyük olduğu olgularda iki sorun belirginleşebilir: (i) tanısal taramada metastatik odakların rezidü aktivitesiyle maskelenme olasılığı, (ii) Tg'nin negatifleşmemesi nedeniyle hem Tg izleminin hem de taramanın rekürrens saptamadaki duyarlılığının azalabilmesi. Bu hastalarda tekrar RAI tedavisi, cerrahi veya radyoterapi gibi seçenekler gündeme gelebilir; uygulanan tedavilerin yanıtının değerlendirilmesinde de iyot tarama kullanılabilir. Ayrıca rezidü/lezyonlar için adjuvan RAI planlanıyorsa iyot aviditesini değerlendirmede TVT yardımcı olabilir; ancak I-131 ile "stunning" riski nedeniyle yüksek doz tedavinin ertelenmesi gerekebileceğinden, taramanın I-123 ile yapılması ya da Tg yüksekliğinin sürdüğü olgularda tarama yapılmadan doğrudan tedavi dozuna geçilmesi seçenekleri de tartışılabilir. Histolojik olarak daha az diferansiye/agresif varyantlarda veya daha önceki taramalarda düşük RAI tutulumu olduğu bilinen olgularda, RAI TVT yerine doğrudan yüksek doz tedavi yaklaşımı tercih edilebilir. Öte yandan diğer görüntüleme yöntemleriyle lokalize edilmiş odakların RAI aviditesinin belirlenmesi gerekiyorsa tanısal RAI tarama endike kabul edilir (5).

TgAb pozitif hastalarda ise Tg, izlemde güvenilir bir belirteç olmaktan uzaklaşır. Bu grupta boyun USG halen temel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, RAI TVT'nin özellikle iyot tutan odakların takibi açısından diğer hastalara kıyasla daha fazla önem kazanabildiği

belirtilmektedir. Tanı anında tiroidit eşlik eden hastalarda RAI sonrası 12-18 ay içinde TgAb düzeylerinin kademeli olarak azalması ve negatifleşmesi beklenir (40,41,42,43). TgAb'nin düşmemesi, pozitifliğin sürmesi veya artması; Tg antijeninin ve dolayısıyla Tg üreten fonksiyone tiroid dokusunun varlığına işaret edebileceğinden TgAb bu aşamada bir tümör belirteci gibi ele alınarak odak arayışı planlanır. Boyun USG sonrasında genellikle bir sonraki adım yine RAI TVT'dir. Özellikle 6-12. ay taraması normal olmasına rağmen izlemde TgAb yükseliyorsa ve USG'de rezidü/nüks gösterilemiyorsa, tarama uzak metastaz araştırmasında kullanılabilir. Tarama normal ise toraks BT, florür-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/ BT veya manyetik rezonans gibi ileri görüntüleme yöntemleriyle değerlendirme önerilmektedir (44,45). Buna karşılık 6. ayda tarama normal ve TgAb düşüş eğilimindeyse, takipte RAI TVT'nin zorunlu olmadığı kabul edilebilir.

#### I-131 Uptake Testi

Tiroid tutulum ölçümü, belirli miktarda radyoaktif iyodun oral alım sonrasında gastrointestinal sistemden emilerek tiroid bezine ulaşan ve bezde kalan bölümünün, seçilmiş zaman noktalarında kantitatif olarak belirlenmesiyle hesaplanır. Elde edilen RAIU değerleri çoğu durumda tiroid bezinin fonksiyonel durumunu yansıtır. Test, genellikle düşük aktivitelerle uygulanır; 0,15 MBq I-131 kullanılabilir. RAIU ölçümü için tipik olarak bir tiroid probu ve standardizasyon amacıyla boyun fantomu kullanılır; alternatif olarak paralel delikli kolimatör ile gama kamera üzerinden ölçüm yapılması da mümkündür. Klinik uygulamada en sık 4-6. saat ve 24. saat ölçümleri tercih edilir; daha nadir olarak 5. gün ölçümü de eklenebilir. Aktivitenin tiroide kalış süresini birden fazla zaman noktasında değerlendirmek, özellikle hipertiroidi nedeniyle RAI tedavisi doz planlaması yapılacak hastalarda önem taşır (46,47).

RAIU testi; hipertiroidizmi diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırmak, perklorat kovma testi ile organifikasyon bozukluklarını ortaya koymak, hipertiroidi nedeniyle RAI tedavisi planlanan hastalarda doz planlamasına yardımcı olmak gibi klinik durumlarda kullanılabilir. Tiroid sintigrafisi ve RAIU testi; gerçek hipertiroidizmi, destrüktif tirotoksikoz (akut/subakut tiroidit) ve faktisiyöz tirotoksikoz gibi tablolarla ayırıcı tanıda yararlı olabilir (46,48).

Normal RAIU değerleri, toplumların iyot alım düzeylerine bağlı olarak bölgeden bölgeye

değişebildiğinden, ideal yaklaşım her nükleer tıp merkezinin kendi referans aralığını yerel koşullara göre belirlemesidir. İyot eksikliğinin bulunmadığı bölgelerde, eşlik eden hipertiroidi tablosu varlığında %25'in üzerindeki tutulum değerleri genel olarak tiroid hiperfonksiyonu lehine değerlendirilmelidir. Bununla birlikte RAIU her hastada aynı zaman dinamiğini göstermeyebilir. Hipertiroid olgularının küçük bir bölümünde iyot turn-overi hızlı olduğundan, en yüksek tutulum değerleri 6-12. saatlerde görülürken; 24. saat ve hatta 5. gün ölçümleri normal sınırlar içinde kalabilir. Öte yandan özellikle ileri yaştaki hastalarda ve TMNG varlığında, klinik hipertiroidiye rağmen RAIU'nun normal aralıkta saptanabildiği durumlar da olabilir. RAIU'nun düşük ölçüldüğü senaryolar arasında destrüktif tiroidit, ekzojen tiroid hormon kullanımı, iyot içeren ilaç/medikasyon maruziyeti ve bazı özel durumlar (örneğin; ektopik tiroid dokusu varlığı) yer alır. Ayrıca fonksiyone metastatik tiroid karsinomu ya da mediastinal guatr gibi tabloların varlığında da RAIU değerleri düşük bulunabilir. Destruktif tiroiditin zamana bağlı değişken seyri nedeniyle, RAIU yorumlanırken eş zamanlı güncel tiroid fonksiyon testleri mutlaka dikkate alınmalıdır. Sistemik durumlar da tutulumu etkileyebilir: ağır kronik hastalığı olan bireylerde (ötiroid hasta sendromu) RAIU değerleri genellikle azalırken, renal yetmezliği bulunan hastalarda ise çoğu zaman RAIU artışı gözlenebilir (47,48,49).

Düşük RAIU ile seyreden durumlar arasında destrüktif tiroidit, ekzojen tiroid hormonu alımı, iyot içeren ilaç/medikasyon maruziyeti ve bazı özel tablolar (örneğin; ektopik tiroid dokusu varlığı) yer alır. Benzer şekilde fonksiyone metastatik tiroid karsinomu veya mediastinal guatr varlığında da düşük tutulum değerleri görülebilir. Destruktif tiroiditin zamana bağlı değişken seyri nedeniyle, RAIU değerlendirilirken mutlaka eş zamanlı tiroid fonksiyon testleri ile birlikte yorum yapılmalıdır. Ayrıca ağır kronik hastalıklarda (ötiroid hasta sendromu) RAIU'nun azalabildiği; buna karşılık renal yetmezliği bulunan hastalarda tutulum değerlerinin çoğu zaman artmış olabildiği bildirilmektedir (49).

#### Sonuç

DTK I-131 TVT ve benign tiroid hastalıklarında RAIU ölçümünün, doğru endikasyon ve uygun hazırlık ile klinik karar süreçlerine anlamlı katkı sağlayabildiği bilinmektedir. I-131'in uzun yarı ömrüne bağlı radyasyon maruziyeti ve hazırlık sürecinin yaşam kalitesi üzerine

etkileri nedeniyle, özellikle düşük riskli grupta rutin tanısal taramanın giderek daha seçici kullanıma kaydığı; bunun yanında Tg/TgAb ve boyun USG gibi güçlü belirteçlerin taramanın yerini büyük ölçüde tamamlayıcı bir konuma taşımıştır. Buna karşın, tedavi sonrası TVT; ek metastatik odak saptayabilmesi ve evreleme/izlem stratejisini değiştirebilmesi nedeniyle RAI uygulanan hastalarda önemli bir basamaktır. Güncel yaklaşım, DTK izlemini “tek bir test” yerine risk uyumlu ve çok-modlu bir algoritma üzerinden kurgulamayı gerektirmektedir: rutin tarama yerine, şüpheli olguda seçilmiş tanısal TVT, gerekli durumlarda bölgesel SPECT ile doğrulama ve biyokimyasal belirteçlerle (Tg/TgAb) birlikte yorumlama ön plana çıkmaktadır.

RAIU testi ise tiroid iyot kinetiğini kantitatif olarak yansıtarak tirotoksikoz ayırıcı tanısında ve özellikle hipertiroide RAI tedavisi doz planlamasında değerini sürdürmektedir. İleriye dönük olarak, gereksiz taramayı azaltırken tanısal güvenilirliği artıracak biçimde (örneğin; uygun olguda I-123 tercihi, kantitatif SPECT ve hasta-bazlı dozimetri entegrasyonu) daha standardize ve karşılaştırılabilir veriler üretecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır; böylece hem hasta güvenliği hem de klinik etkinlik açısından daha net, uygulanabilir öneriler geliştirilebilecektir (49).

#### Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Das D, Banerjee A, Jena AB, Duttaroy AK, Pathak S. Essentiality, relevance, and efficacy of adjuvant/combinational therapy in the management of thyroid dysfunctions. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112613.
2. Goldsmith SJ. Targeted radionuclide therapy: a historical and personal review. *Semin Nucl Med.* 2020;50:87-97.
3. 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.
4. Bartel TB, Magerefeh S, Avram AM, et al. SNMMI procedure standard for scintigraphy for differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med Technol.* 2020;48:202-209.
5. Haugen BR, Pacini F, Reinert C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3877-3885.
6. Giovannella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: the role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:R133-R145.
7. Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1218-1223.
8. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun.* 2006;27:627-632.
9. Caresia AP, Castell Conesa J, Obiols Alfonso G, et al. Comparative study between the use of recombinant TSH and endogenous TSH stimulation. Evaluation in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Rev Esp Med Nucl.* 2006;25:236-241.
10. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid.* 2012;22:926-930.
11. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. *Thyroid.* 2014;24:872-877.
12. 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;19:1167-214. Erratum in: *Thyroid.* 2010;20:942. Hauger, Bryan R [corrected to Haugen, Bryan R]. Erratum in: *Thyroid.* 2010;20:674-675.
13. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al.; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35:1941-1959.
14. Bakheet SM, Hammami MM. Patterns of radioiodine uptake by the lactating breast. *Eur J Nucl Med.* 1994;21:604-608.
15. Hammami MM, Bakheet S. Radioiodine breast uptake in nonbreastfeeding women: clinical and scintigraphic characteristics. *J Nucl Med.* 1996;37:26-31.
16. Verburg FA, Schmidt M, Kreissl MC, et al. Verfahrensanweisung für die Iod-131 Ganzkörperszintigrafie beim differenzierten schilddrüsenkarzinom (version 5) [Procedural guideline for iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma (version 5)]. *Nuklearmedizin.* 2019;58:228-241. German.
17. Song HC, Chong A. Post-therapeutic I-131 whole body scan in patients with differentiated thyroid cancer. In: [12 Chapters on Nuclear Medicine]. 2011:231-250.

18. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, et al. The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to 131I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:515-521.
19. Araz M, Küçük NÖ. Tiroid should the place of radioactive iodine whole body scintigraphy in follow-up of differentiated thyroid cancer reevaluated in the era of SPECT/CT? *Nucl Med Semin*. 2021;7:70-79. Erişim linki: <https://nukleertipseminerleri.org/pdf/dd8262ff-66e6-418e-b233-a064eb1ea82f/articles/nts.galenos.2021.0006/NTS-7-70-En.pdf>
20. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al.; EANM and the EANM Thyroid Committee. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1001-1005.
21. 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.
22. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, Hindorf C, Flux G, Luster M; EANM Dosimetry Committee. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1405-1412.
23. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of 131I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3217-3225.
24. Riggs SJ, Green AJ, Begent RH, Bagshawe KD. Quantitation in 131I-radioimmunotherapy using SPECT. *Int J Cancer Suppl*. 1988;2:95-98.
25. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, et al.; SNMMI MIRD Committee. MIRD pamphlet No. 24: guidelines for quantitative 131I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med*. 2013;54:2182-2188.
26. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:629-634.
27. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med*. 2004;29:795-798.
28. Schneider DF, Ojomo KA, Chen H, Sippel RS. Remnant uptake as a postoperative oncologic quality indicator. *Thyroid*. 2013;23:1269-1276.
29. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:961-969.
30. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. *J Nucl Med*. 2012;53:754-764.
31. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with 131I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Radiology*. 2012;265:902-909.
32. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:33-37.
33. Thies ED, Tanase K, Maeder U, et al. The number of 131I therapy courses needed to achieve complete remission is an indicator of prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:2281-2290.
34. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:19-24.
35. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1433-1441.
36. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131I-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1499-1501.
37. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al.; Tumeurs de la Thyroïde Refractaires Network for the Essai Stimulation Ablation Equivalence Trial. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:1663-1673.
38. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3242-3247.
39. Winter M, Winter J, Heinzel A, et al. Timing of post 131I ablation diagnostic whole body scan in differentiated thyroid cancer patients. Less than four months post ablation may be too early. *Nuklearmedizin*. 2015;54:151-157.
40. de Meer SG, Vriens MR, Zelissen PM, Borel Rinkes IH, de Keizer B. The role of routine diagnostic radioiodine whole-body scintigraphy in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2011;52:56-59.
41. Spencer CA. Clinical review: clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3615-3627.

42. 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.
43. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003;139:346-351.
44. Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:215-221.
45. Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of (18)F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin*. 2013;52:1-6.
46. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53:1633-1651.
47. Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1126-1134.
48. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2514-2525.
49. Araz M, Soydal C. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği Tiroid Hastalıkları Önerileri, Tiroid Sintigrafisi ve Radyoaktif İyot Uptake Ölçümü Kılavuzu. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar; 2023. s. 43-50. Erişim linki: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl\\_kilavuz.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/202305120904-2023tbl_kilavuz.pdf)



# Tiroit Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu

## Procedure Guideline for Thyroid Scintigraphy

© Gözde Mütevelizade

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

### Öz

Tiroit sintigrafisi, tiroit bezinin morfolojik yapısını ve fonksiyonel durumunu eş zamanlı gösterebilme yeteneği sayesinde, tiroit hastalıklarının tanı ve yönetiminde nükleer tıbbın vazgeçilmez görüntüleme yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu kılavuz; tiroit sintigrafisi uygulamalarında prosedürel standardizasyonu sağlamak, görüntüleme kalitesini optimize etmek ve yorumlama süreçlerinde ortak bir terminoloji oluşturmak amacıyla hazırlanmıştır. Kılavuz içeriğinde; hasta hazırlığından radyofarmasötik seçimine, görüntüleme protokollerinden raporlama kriterlerine kadar olan tüm süreçler, güncel uluslararası literatür ve teknolojik gelişmeler ışığında bütüncül bir yaklaşımla ele alınmıştır. Geleneksel planar görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, anatomik ve fonksiyonel verileri birleştirme yeteneği sayesinde seçilmiş olgularda kullanılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi gibi hibrit görüntüleme yöntemlerinin tanıtıcı katkısı vurgulanmıştır. Hazırlanan bu çerçeve, nükleer tıp uzmanları, ilgili klinisyenler ve sağlık profesyonelleri için kanıta dayalı, güncel, pratik ve klinik uygulamaya doğrudan yön veren bir referans kaynağı olmayı hedeflemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroit sintigrafisi, SPECT/BT, nükleer tıp

### Abstract

Thyroid scintigraphy remains one of the cornerstone imaging modalities in nuclear medicine for the diagnosis and management of thyroid diseases, owing to its unique ability to simultaneously assess both the morphological structure and functional status of the thyroid gland. This guideline has been developed to ensure procedural standardization in thyroid scintigraphy, optimize image quality, and establish a common, consistent terminology for image interpretation. The guideline comprehensively addresses all stages of thyroid scintigraphy, ranging from patient preparation and radiopharmaceutical selection to imaging protocols and reporting criteria, based on current international literature and recent technological advances. In addition to conventional planar imaging techniques, the diagnostic contribution of a hybrid imaging modality such as single-photon emission computed tomography/computed tomography is emphasized due to its ability to integrate anatomical and functional information in selected clinical scenarios. This framework aims to serve as an evidence-based, up-to-date, and practical reference for nuclear medicine physicians, referring clinicians, and healthcare professionals, directly supporting clinical decision-making in routine practice.

**Keywords:** Thyroid scintigraphy, SPECT/CT, nuclear medicine

### Giriş

Tiroit sintigrafisi; tiroit bezinin anatomik (lokalizasyon, boyut) ve fonksiyonel özelliklerinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan, nükleer tıbbın temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Ultrasonografi (US) gibi anatomik görüntüleme yöntemleri tiroit bezinin morfolojik karakterizasyonunda üstün olsa da, dokunun metabolik aktivitesini ve fonksiyonel durumunu belirlemede sintigrafi benzersiz bir tanıtıcı değere sahiptir.

Bu kılavuzun temel amacı; tiroit hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan tiroit sintigrafisinin endikasyonlarının doğru belirlenmesi, standardize edilmiş protokollerle uygulanması, olası hata kaynaklarının yönetilmesi ve sonuçların yorumlanarak raporlanması süreçlerine güncel bilimsel veriler ışığında rehberlik etmektir. Bu kılavuzdaki öneriler, güncel literatür verileri ve uluslararası standartlar göz önüne alınarak oluşturulmuştur.

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç Dr. Gözde Mütevelizade, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

E-posta: gozdemutevelizade@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5986-8777

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

Cite this article as/Atıf: Mütevelizade G. Procedure guideline for thyroid scintigraphy. Nucl Med Semin. 2026;12:11-20



Copyright© 2026 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 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.

## Genel Bilgiler ve Tanımlamalar

Sintigrafik görüntülemeye, tiroit hücrelerinin fizyolojik iyot metabolizmasını taklit eden radyonüklidler kullanılır. İyot-123 (I-123) ve iyot-131 (I-131), sodyum-iyot simporteri (NIS) aracılığıyla tiroit hücresine alınır (yakalama/trapping) ve hücre içinde organifikasyon sürecine katılırlar; bu özellikleri sayesinde tiroit fizyolojisini en gerçekçi yansıtan radyofarmasötiklerdir (1,2). I-131, benign tiroit hastalıklarının rutin görüntülemesinde önerilmez; ancak seçilmiş durumlarda veya diferansiye tiroit kanseri tanısı değerlendirilmesinde düşük dozlarda kullanılabilir. Moleküler yapısı iyoda benzeyen teknesyum-99m (Tc-99m) perteknetat, NIS aracılığıyla hücre içine alınır ancak organifikasyona uğramaz ve hücre içinde sınırlı süre kaldıktan sonra hücre dışına çıkar. Hücre içinde bulunduğu süre zarfında görüntü alınarak tiroit sintigrafisi elde edilir. Düşük maliyeti, kolay erişilebilirliği ve uygun görüntüleme özellikleri nedeniyle rutin pratikte en sık kullanılan ajandır (3). Bu fizyolojik tutulum farkları, görüntüleme ajanının seçimi ve yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Rutin uygulama dışında; mitokondriyal aktiviteyi gösteren Tc-99m sestamibi ve glukoz metabolizmasını yansıtan flor-18 florodeoksiglukoz ise sitolojik olarak belirsiz nodüllerde biyolojik davranışın değerlendirilmesine katkı sağlayabilirler. Bu ajanlar, klasik tiroit sintigrafisinin yerine geçmemekle birlikte; benign-malign ayrımının güç olduğu, agresif biyolojik davranış şüphesinin bulunduğu veya ek fonksiyonel bilgi gereksinimi olan seçilmiş olgularda tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri olarak kullanılabilir. Ancak bu radyofarmasötiklerin kullanımı, rutin tiroit görüntüleme kapsamı dışında olup, klinik, sitolojik ve diğer görüntüleme bulguları ile bütüncül bir değerlendirme çerçevesinde ele alınmalıdır (4,5).

Geleneksel planar ve pinhole (tek delikli kolimatör) görüntülemenin yanı sıra, günümüzde tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) hibrid sistemleri; özellikle retrosternal guatr değerlendirilmesinde, ektopik tiroit dokularının lokalizasyonunda ve planar görüntülerde belirsiz olan fokal tutulumların anatomik korelasyonunda tanısı doğruluğu artırmaktadır. Bu nedenle SPECT/BT, seçilmiş olgularda tiroit sintigrafisinin tamamlayıcı bir bileşeni olarak önerilmektedir (6). Son yıllarda geliştirilen yapay zeka tabanlı görüntü işleme algoritmaları ve derin öğrenme modelleri, klinik rutinde yaygın kullanımları henüz sınırlı olmakla birlikte, nodül karakterizasyonu

ve görüntü kalitesinin optimizasyonu gibi alanlarda klinisyene yardımcı olabilecek, gelecek vaat eden araçlar olarak literatürde yer almaya başlamıştır (7,8,9).

## Genel Klinik Endikasyonlar

### Tiroit Nodüllerinin Fonksiyonel Karakterizasyonu

Tiroit sintigrafisi, US'de saptanan nodüllerin fonksiyonel değerlendirilmesinde endikedir. Özellikle serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin düşük veya alt sınırdaki olduğu olgularda, nodülün otonom fonksiyon gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla tiroit sintigrafisi birinci basamak fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Serum TSH düzeyi normal veya yüksek olan hastalarda tiroit sintigrafisi rutin bir inceleme olmamakla birlikte; multinodüler guatr varlığında otonom alanların belirlenmesi amacıyla uygulanabilir. Fonksiyonel olarak aktif nodüllerin malignite riski düşük olduğundan, bu nodüllerde gereksiz ince iğne aspirasyon biyopsisinden (İİAB) kaçınılması ve invaziv işlemlerin önlenmesi amacıyla tiroit sintigrafisi önemli bir karar destek aracı olarak değerlendirilmektedir (10,11,12,13). Tiroit sintigrafisinde nodül lokalizasyonunun veya fonksiyonel değerlendirmesinin net olmadığı seçilmiş olgularda SPECT/BT, tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu yaklaşım, özellikle multinodüler guatrda nodül bazlı fonksiyonel haritalamanın klinik açıdan önem taşıdığı durumlarda tanısı güvenilirliği artırmaktadır (6).

### Tirotoksikoz Ayırıcı Tanısı

Tiroit sintigrafisi; hipertiroidi ile destrüktif tiroiditler ve tirotoksikozis factitia (dışarıdan tiroit hormonu alımına bağlı gelişen ve endojen tiroit fonksiyonunun baskılandığı tablo) gibi hormon fazlalığına yol açan diğer nedenlerin ayırıcı tanısında temel görüntüleme yöntemlerinden biridir. Radyoaktif madde tutulumunun artmış veya azalmış olması, tirotoksikozun altında yatan etiyolojisinin tespitinde belirleyici rol oynar. Graves hastalığında, tiroit bezinde diffüz ve homojen artmış radyofarmasötik tutulumu izlenirken, toksik nodüler guatr olgularında nodül bazlı, yama tarzında (heterojen) artmış tutulum paterni izlenir. Bu karakteristik tutulum özellikleri, Graves hastalığının toksik nodüler guatr ve diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırt edilmesini sağlar. Toksik adenom ve toksik multinodüler guatr olgularında tiroit sintigrafisi; otonom fonksiyon gösteren hiperaktif alanların saptanması ve çevre tiroit dokusunun baskılanıp baskılanmadığının (süpresyon) gösterilmesi amacıyla uygulanır. Bu bulgular, hem tanısı yaklaşımları hem de

tedavi planlamasını doğrudan etkiler. Buna karşılık, destrüktif tiroititler ve tirotoksikozis factitia olgularında tiroit dokusunda radyofarmasötik tutulumu belirgin olarak azalmış veya yoktur. Subakut (de Quervain) tiroitit ile ağrısız (sessiz/postpartum) tiroititlerin akut fazında, serum tiroit hormon düzeyleri yüksek olmasına rağmen tiroit bezinde radyofarmasötik tutulumu belirgin olarak azalmıştır. Bu karakteristik bulgu, hipertiroideye bağlı tirotoksikoz ile destrüktif tiroititlerin ayırıcı tanısında tiroit sintigrafisini önemli ve güvenilir bir tanı aracı haline getirmektedir (10,14,15).

### Amiodaron Kaynaklı Tirotoksikoz (AIT)

Tiroit sintigrafisi, amiodaron kullanımına bağlı gelişen tirotoksikozda, tip 1 amiodaron ilişkili tirotoksikoz (iyot yüküne bağlı) ile tip 2 amiodaron ilişkili tirotoksikozun (destrüktif tiroitit) ayırıcı tanısında yardımcı bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tip 1 AIT olgularında tiroit bezinde korunmuş veya artmış radyofarmasötik tutulumu izlenebilirken, tip 2 AIT olgularında destrüktif süreçle ilgili olarak radyofarmasötik tutulumu belirgin olarak azalmış veya yoktur. Bu farklı tutulum paternleri, klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte değerlendirildiğinde altta yatan patofizyolojik mekanizmanın ayırt edilmesine katkı sağlar. Ancak amiodaronun yüksek iyot içeriği ve tiroit bezi üzerindeki uzun süreli etkileri nedeniyle, sintigrafik bulgular her zaman tipik olmayabilir. Bu nedenle tiroit sintigrafisi, AIT olgularında tek başına tanı koydurucu bir yöntem olarak değil, klinik değerlendirme, tiroit fonksiyon testleri, inflamatuvar belirteçler ve ultrasonografik bulgular ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımın parçası olarak yorumlanmalıdır (16,17).

### Konjenital Hipotiroidi ve Ektopik Dokuların Araştırılması

Tiroit sintigrafisi, yenidoğan taramalarında konjenital hipotiroidi saptanan bebeklerde etiyolojinin aydınlatılmasında altın standart görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Sintigrafi ile tiroit agenezisi, hipoplazi, ektopik tiroit dokusu (dil kökü, sublingual, suprahoid veya mediastinal yerleşim) ile dishormonogenezis ayırımı yüksek doğrulukla yapılabilmektedir (18,19). Ayrıca tiroit sintigrafisi, boyun bölgesinde veya üst mediastende saptanan kitlelerin fonksiyonel tiroit dokusu içerip içermediğinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Bu kapsamda, ektopik tiroit dokusu ile tiroglossal kanal kisti gibi diğer orta hat lezyonlarının ayırıcı tanısında kullanılır. Tiroglossal

kanal kisti cerrahisi öncesinde, kalıcı hipotiroidi riskini önlemek amacıyla fonksiyonel tiroit dokusunun varlığının araştırılması için sintigrafi önerilmektedir (20,21,22). Seçilmiş olgularda SPECT/BT, lokalizasyonu net olarak belirlenemeyen ektopik tiroit dokularının anatomik yerleşiminin kesinleştirilmesine olanak sağlar, fonksiyonel ve anatomik bilgiyi birleştirerek tanısal doğruluğu artırır ve cerrahi ya da klinik yönetim sürecine önemli katkı sağlar (23,24).

### Retrosternal Guatrın Değerlendirilmesi

Tiroit sintigrafisi, toraks girişini daraltan veya mediastene uzanım gösteren (retrosternal) kitlelerin tiroit dokusu ile ilişkisini ve fonksiyonel özelliklerini ortaya koymada önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu olgularda, planar sintigrafiye ek olarak SPECT/BT kullanımı, kitlelerin anatomik yerleşiminin netleştirilmesini sağlayarak tanısal doğruluğu artırır ve klinik-cerrahi yönetim sürecine katkı sağlar (25).

### Tiroit Cerrahisi Sonrası Bakiye (Rezidü) Doku Değerlendirmesi

Tiroit cerrahisi (total veya subtotal tiroidektomi) uygulanmış hastalarda tiroit sintigrafisi; geride kalan fonksiyonel tiroit dokusunun varlığının, lokalizasyonunun ve dağılımının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu değerlendirme, cerrahi sonrası anatomik ve fonksiyonel durumun ortaya konulması açısından klinik önem taşımaktadır. Özellikle diferansiye tiroit karsinomu (DTK) tanılı hastalarda tiroit sintigrafisi; radyoaktif iyot uygulamasının gerekliliğinin değerlendirilmesi, uygulama stratejisinin planlanması ve postoperatif dönemde bölgesel veya uzak metastaz varlığının araştırılması amacıyla endikedir. Bu kapsamda elde edilen sintigrafik bulgular, hastanın izlem ve tedavi sürecinin yönlendirilmesine katkı sağlar (26,27). Gerekli olgularda SPECT/BT, rezidüel tiroit dokusunun ve şüpheli odakların anatomik korelasyonunu sağlayarak değerlendirmeye ek katkı sunabilir (28).

### Kontrendikasyonlar

#### • Gebelik

Gebelik, tiroit sintigrafisi için kontrendikasyondur ve mutlaka sorgulanmalıdır. Şüpheli durumunda beta-hCG testi ile gebelik ekarte edilmelidir. Hamile (veya muhtemel hamile) hastalarda US ile değerlendirme tercih edilir. Sintigrafi hamilelik döneminden sonraya ertelenmelidir (4).

### • Emzirme

Radyofarmasötikler anne sütüne geçtiği için bebeğin radyasyon maruziyetini önlemek amacıyla emzirmeye ara verilmelidir. Bu ara süresince süt sağılmalı ve atılmalıdır. Tetkik sonrası emzirmeye ara verilmesi önerilen süreler şöyledir (belirtilen süreler minimum önerilen süreler olup, klinik koşullara göre uzatılabilir) (29):

**Tc-99m perteknetat:** 12 saat,

**I-123:** 3 gün,

**I-131:** I-131 uygulanan hastalarda emzirme uygulama öncesinde sonlandırılmalı ve yeniden başlatılmamalıdır (30,31).

### İlaç ve Gıda Etkileşimleri

Tiroit sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötiklerin tutulumu, özellikle iyot metabolizmasını etkileyen ilaçlar ve diyetle alınan iyot miktarından belirgin şekilde etkilenmektedir. Aşırı iyot alımı, Tc-99m perteknetat ve radyoiyot (I-123, I-131) ile yapılan sintigrafik incelemelerde tiroit tutulumunu baskılar, görüntü kalitesini azaltarak yorumu güçleştirebilir. İyot içeren intravenöz kontrast maddeler, amiodaron ve benzeri iyot içeriği yüksek ilaçlar, tiroit dokusunda radyofarmasötik tutulumunu günler-haftalar boyunca baskılayabilir. Bu nedenle tetkik öncesinde hastanın ilaç kullanım öyküsü ve yakın dönemde iyot maruziyeti sorgulanmalı; gerekli durumlarda inceleme ertelenerek uygun zamana planlanmalıdır. Aşağıda belirtilen süreler, Avrupa Nükleer Tıp Derneği ve Amerika Nükleer Tıp Derneği (EANM/ SNMMI) uygulama kılavuzları temel alınarak önerilen yaklaşık bekleme süreleridir ve klinik gerekliliklere göre bireysel olarak uyarlanabilir (4).

#### Tiroit Hormon Replasmanları

- Levotiroksin (T4): 4 hafta,
- L-triiodotironin (T3): 2 hafta.

#### Antitiroid İlaçlar

- Metimazol veya propiltiourasil: 3-7 gün.

#### İyot İçeren İlaçlar ve Kontrast Maddeler

- iyotlu intravenöz kontrast ajanlar: 1-2 ay,
- amiodarone ve yağ bazlı iyotlu kontrast maddeler: 3-6 ay,
- iyotlu antiseptikler, iyot içeren ilaçlar: 4 hafta,
- lugol solüsyonu: 4-6 hafta.

### Hasta Hazırlığı

Tiroit sintigrafisinin doğru şekilde yorumlanabilmesi için hastanın endojen ve ekzojen iyot havuzu stabil

olmalıdır. Tetkik öncesinde hastanın klinik durumu, ilaç kullanımı, diyet alışkanlıkları ve yakın dönemdeki iyot maruziyeti sorgulanmalıdır. Tc-99m perteknetat ile yapılan tiroit sintigrafilerinde açlık zorunluluğu yoktur [zorunlu olmamakla birlikte, mide aktivitesini azaltmak için kısa süreli (2-4 saat) hafif açlık önerilebilir] ve diyetle iyot alımına yönelik özel bir kısıtlama gerekmemektedir. Buna karşılık I-123 veya I-131 ile yapılan tiroit sintigrafilerinde düşük iyotlu diyet uygulanması ve radyofarmasötik alımından 3-4 saat önce katı gıda alınmaması, uygulamadan sonraki yaklaşık 1 saat boyunca da katı gıdadan kaçınılması önerilir (4).

Tiroit sintigrafisi, nodül değerlendirmesi amacıyla planlanıyorsa tercihen İİAB'den önce gerçekleştirilmelidir (11). Biyopsi yapılmış olgularda ise, biyopsiye bağlı lokal inflamasyon ve kanama bulgularının sintigrafik değerlendirmeyi etkilememesi için genellikle 1-2 haftalık bir iyileşme süresinin beklenmesi önerilir (32).

Seçilmiş olgularda, tiroit dokusunda otonominin değerlendirilmesi amacıyla triiodotironin (T3) supresyon testi tanımlanmış olmakla birlikte, güncel klinik pratikte kullanım alanı sınırlıdır. T3 supresyon testi uygulanacak hastalarda, tiroit sintigrafisi; genellikle 7-10 gün süreyle T3 kullanımının sonlandırılmasını takiben planlanmalıdır (32).

Sintigrafik inceleme öncesinde aşağıdaki klinik ve tanısal bilgilerin gözden geçirilmesi, tetkikin uygun şekilde planlanması ve doğru değerlendirilmesi açısından önemlidir:

- tiroit palpasyonu, detaylı anamnez ve fizik muayene bulguları,
- güncel tiroit fonksiyon testleri ve ilgili laboratuvar sonuçları,
- US ve sintigrafi başta olmak üzere daha önce yapılmış tiroit görüntüleme tetkikleri,
- varsa daha önce uygulanmış tiroit uptake testlerinin sonuçları.

### Prosedür

Tiroit sintigrafisi görüntüleme süreci; radyonüklidin uygulanması, biyolojik dağılım için bekleme süresi ve uygun zamanlamada görüntüleme aşamalarından oluşur. Kullanılan radyofarmasötüğün farmakokinetik özelliklerine bağlı olarak prosedürün zamanlaması ve görüntüleme protokolü değişiklik gösterebilir.

Aşağıda belirtilen radyofarmasötik aktiviteleri ve zamanlama önerileri, literatür verileri ve güncel klinik deneyime dayanan yol gösterici değerler olup, mutlak dozlar olarak değerlendirilmemelidir. Klinik uygulamada,

ülkemizin referans değerleri, radyasyon güvenliği ilkeleri ve ulusal mevzuat hükümleri dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik hastalarda uygulanacak radyofarmasötik aktiviteler; erişkin dozunun vücut ağırlığı ve/veya yaşa göre hesaplanmış bir fraksiyonu olarak belirlenmeli, “*as low as reasonably achievable* (ALARA)” prensibi gözetilmelidir. Bu amaçla doz ayarlamasında, uluslararası çalışma gruplarının önerileri ve güncel pediatrik doz belirleme kılavuzları esas alınmalıdır (33,34).

### 1. Radyofarmasötik Uygulaması (Tablo 1)

Rutin tiroit sintigrafisinde en sık kullanılan ajan Tc-99m perteknetat olmakla birlikte, klinik endikasyona göre I-123 veya I-131 tercih edilebilir. Konjenital hipotiroidi değerlendirmesinde tercih edilen ajan Tc-99m perteknetat olarak kabul edilmektedir (4,29,35,36).

#### Tc-99m Perteknetat

- **Doz:** Yetişkinler için 2-10 mCi (74-370 MBq). Konjenital hipotiroidide (0,5-1,0 mCi),
- **Uygulama yolu:** İntravenöz,
- **Görüntüleme:** Enjeksiyondan 15-20 dakika sonra.

#### I-123

- **Doz:** 200-400 µCi (7,4-14,8 MBq) (retrosternal guatr veya ektopi şüphesinde doz artırılabilir),
- **Uygulama yolu:** Oral (kapsül veya sıvı),
- **Görüntüleme:** Uygulamadan 3-4 saat (erken faz) ve 24 saat (geç faz) sonra.

#### I-131

- **Kullanım:** Rutin görüntülemelerde tercih edilmez. Ektopik doku araştırmasında veya DTK takibinde kullanılır,
- **Uygulama yolu:** Oral (kapsül veya sıvı),
- **Doz:** 50-100 µCi (1,85-3,7 MBq),
- **Görüntüleme:** Uygulamadan 24-48 saat sonra.

### 2. Görüntüleme

#### 2.1. Görüntüleme Ekipmanı ve Hasta Pozisyonu

- **Kamera:** Gama kamera,

- **Hasta pozisyonu:** Hasta sırtüstü (*supine*) yatar pozisyonunda, boyun hiperekstansiyonda olmalı, baş hafif ekstansiyonda olacak şekilde geriye doğru konumlandırılmalıdır. Omuzların altına yastık veya silindir destek yerleştirilmesi önerilir. Hasta supin pozisyonunda yatamıyorsa, görüntüler oturur pozisyonunda da alınabilir. Çekim öncesinde boyun bölgesindeki metal aksesuarlar çıkarılmalı; çekim sırasında hastanın yutkunma ve hareketten kaçınması sağlanmalıdır. Anterior görüntülerde submandibuler bezler ve suprasternal çentik (SSN) mutlaka görüntü alanı içinde yer almalıdır. Tiroit bölgesinde tiroit dokusu izlenmiyorsa, ektopik tiroit dokusunun araştırılması için, çekim alanı mutlaka dil kökü ve sublingual alanları gösterecek şekilde ağız bölgesini içermeli ve lateral görüntüler alınmalıdır (35,37).

#### 2.2. Kolimatör Seçimi ve Planar Görüntüleme

Görüntü kalitesi ve nodül saptanabilirliği açısından pinhole (tek delikli) kolimatör, tiroit sintigrafisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Pinhole kolimatör, tiroit bezini doğal olarak büyütür yüksek uzaysal çözünürlük sağlar. I-131 yüksek enerjili (HE) gama fotonları (364 keV) yayması nedeniyle standart pinhole kolimatörlerde belirgin septal penetrasyon ve görüntü artefaktlarına yol açabilir. Bu nedenle I-131 ile yapılan görüntülemelerde, HE paralel delikli kolimatörlerin (LEHR) veya tungsten uçlu HE pinhole (HE pinhole insert) kolimatörlerin kullanılması önerilir (4,37).

#### Pinhole Kolimatör

- **Açıklık (aperture):** 3-6 mm,
- **Endikasyon:** Tiroit morfolojisi, nodül değerlendirmesi,
- Kolimatör ile boyun ön yüzü arasındaki mesafe tiroit bezini görüntü alanına tam sığdıracak en yakın mesafede (genellikle 4-7 cm) ayarlanmalıdır.

#### Paralel Delikli Kolimatör (LEHR)

- **Endikasyon:** Retrosternal guatr, ektopik tiroit dokusu, geniş alan değerlendirmesi, SPECT veya tüm vücut tarama,

**Tablo 1. Tiroid sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler**

| Radyofarmasötik    | Yarı ömrü | Foton enerjisi | Aktivite    | Görüntüleme zamanı  |
|--------------------|-----------|----------------|-------------|---------------------|
| Tc-99m perteknetat | 6 saat    | 140 keV        | 2-10 mCi    | 15-20 dakika        |
| I-123              | 13 saat   | 159 keV        | 200-400 µCi | 3-4 saat ve 24 saat |
| I-131              | 8,1 gün   | 364 keV        | 50-100 µCi  | 24-48 saat          |

- Pinhole bulunmayan merkezlerde, zoom (x1,5-2,0) ile alternatif olarak kullanılabilir.

#### **Yüksek Enerjili Paralel Delikli Kolimatör (HEGP):**

- **Endikasyon:** I-131 ile yapılan görüntülemeler

#### **Enerji Penceresi (Energy Window)**

- **Ayar:** Fotopik çevresinde %20 simetrik pencere,
- **Tc-99m için:** 140 keV merkezli, %20 aralık (126-154 keV),
- **I-123 için:** 159 keV merkezli, %20 aralık (143-175 keV),
- **I-131 için:** 364 keV merkezli, %20 aralık (328-400 keV).

### **2.3. Görüntüleme Parametreleri (Planar)**

#### **Görüntü Alanları (Rutin)**

1. **Anterior (ön):** Tüm tiroit bezini içeren standart görüntü.
2. **Sağ ve sol ön oblik (RAO/LAO, 30-45°):** Nodüllerin anterior veya posterior yerleşimini ayırt etmek ve lobları birbirinden ayırmak için 30-45 derecelik açılarla alınan görüntülerdir.
3. **Lateral** (gerekli durumlarda).

#### **İşaretleme (Marker)**

Anatomik oryantasyonu sağlamak amacıyla SSN ve/veya çene ucu radyoaktif nokta kaynak veya kurşun levha ile işaretlenebilir. Palpabl nodül varlığında nodül üzeri ayrıca işaretlenerek anatomik-sintigrafik korelasyon sağlanabilir.

**Matriks:** 256×256,

**Zoom:** LEHR: x1,5-2,0,

**Pinhole:** Pinhole kolimatörde zoom gerekli değildir, ekstra dijital zoom uygulamak görüntüyü pikselleştirir ve kaliteyi bozar.

#### **Sayım/Süre**

- **Tc-99m perteknetat:** Anterior görüntüde 150.000-200.000 sayım veya 5-10 dakika,
- **I-123/I-131:** Görüntü başına genellikle 5-10 dakika.

### **2.4. SPECT ve SPECT/BT Görüntüleme**

Planar görüntülemenin yetersiz kaldığı; retrosternal uzanım, derin yerleşimli nodüller, ektopik tiroit dokusu şüphesi veya anatomik korelasyon gerektiren olgularda hibrid görüntüleme önerilir. SPECT/BT, özellikle cerrahi planlama ve belirsiz planar bulguların netleştirilmesinde tanısallık doğruluğu artırır (32,38). Tiroit sintigrafisine eşlik eden BT komponenti, diagnostik amaçlı değil; fonksiyonel görüntünün anatomik lokalizasyonu ve atenuasyon düzeltmesi (AC) amacıyla kullanılır. Bu nedenle protokol,

hastanın aldığı radyasyon dozunu minimize edecek şekilde “düşük doz” prensibiyle yapılandırılmalıdır. Kullanılan SPECT/BT sisteminin teknik özelliklerine ve merkez uygulamalarına bağlı olarak değişebilmekle birlikte, klinik pratikte aşağıda belirtilen örnek görüntüleme parametreleri tercih edilebilir (39).

#### **SPECT Parametreleri**

- **Kolimatör:** LEHR (düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu), I-131 için HEGP,
- **Matriks:** 128×128,
- **Zoom:** 1,0 (veya 1,28),
- **Projeksiyon:** 360° dönme açısı (tam tur),
- **Dedektör konfigürasyonu:** Çift dedektör (180° açı ile),
- **Projeksiyon sayısı:** 60 veya 64 (~3-6°),
- **Frame süresi:** 20-25 saniye/frame (I-131 için 30-40 sn/frame).

#### **BT Parametreleri (Düşük Doz/Low Dose)**

- **Amaç:** AC ve anatomik lokalizasyon,
- **Voltaj/akım:** 120-140 kV, düşük mAs (otomatik doz modülasyonu-smart mA veya 20-40 mAs),
- **Matriks:** 512x512,
- **Kesit Kalınlığı:** 2,5 mm-5 mm.

### **3. Görüntüleme ve Veri İşleme Parametreleri**

#### **3.1. Planar Görüntü İşleme**

Tiroit sintigrafisinde görüntü değerlendirmesi temel olarak görsel analizle yapılır. Özel bir kantitatif işleme rutini bulunmamaktadır.

**Pencereleme (Windowing):** Görüntüler, tiroit bezindeki en yüksek sayım değerine (maksimum piksel) göre normalize edilmelidir. Görüntü alanında tiroit dokusundan daha yoğun bir aktivite (örn. işaretleyiciler) varsa, pencereleme bu dış aktiviteye göre yapılmamalıdır; aksi takdirde tiroit dokusu hipoaktif görünebilir.

**Arka Plan Düzeltmesi (Background Subtraction):** Rutin olarak önerilmez; ektopik odaklar gibi düşük aktivite alanlarını maskeleyebilir.

**Boyut Ölçümleri:** Seçilmiş olgularda, marker görüntüler veya kalibrasyon faktörleri kullanılarak tiroit loblarının kraniyokaudal ve transvers çapları yaklaşık olarak ölçülebilir.

**Etiketleme:** Hasta bilgileri, uygulanan radyofarmasötik, enjeksiyon zamanı, görüntü yönleri (Ant, RAO, LAO) ve işaretli alanlar (SSN, palpabl nodül) belirtilmelidir.

### 3.2. SPECT ve SPECT/BT Rekonstrüksiyonu

SPECT parametreleri, kullanılan SPECT/BT sisteminin teknik özellikleri ve donanımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle görüntüleme ve rekonstrüksiyon ayarlarının optimizasyonunda, ilgili cihazın üretici önerileri ve kurum içi standart uygulamalar dikkate alınmalıdır (39,40).

**Rekonstrüksiyon Yöntemi:** Tercihen iteratif rekonstrüksiyon (*ordered subset expectation maximization*) kullanılmalıdır. *Filtered back projection*'a göre daha düşük gürültü ve daha iyi kontrast sağlar.

**Atenüasyon Düzeltmesi:** BT tabanlı AC uygulanarak derin yerleşimli dokulardan kaynaklanan foton kaybı kompanse edilmelidir.

**Füzyon ve Çok Düzlemli Değerlendirme:** İşlenmiş SPECT verileri ile BT görüntüleri üç planda (aksiyel, koronal, sagittal) birleştirilerek (füzyon) değerlendirilmeli ve *maximum intensity projection* görüntüler oluşturulmalıdır.

### Pratik Öneriler

**Palpasyon:** Yakın tarihli US bilgisi yok ise çekimden önce tiroit bezi palpe edilmeli ve nodül varlığı palpasyonla araştırılmalıdır. Palpabl nodül saptanması durumunda, bu alan işaretlenerek sintigrafik bulgularla anatomik korelasyon sağlanmalıdır.

**Ultrasonografi Verisi:** US ile tanımlanan nodüllerin sintigrafik karşılıklarının değerlendirilmesi, morfolojik-fonksiyonel korelasyon açısından önemlidir. Bu nedenle sintigrafik yorumlama sürecinde US raporu ve mevcutsa görüntülerle birlikte bütüncül bir değerlendirme yapılmalıdır (13).

### Artefaktlar, Hata Kaynakları ve Teknik Değerlendirme

Sintigrafik görüntülerin klinik olarak yorumlanmasından önce, görüntülerin teknik kalitesinin yeterli olup olmadığı ve olası yanıltıcı faktörlerin varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Aksi halde yanlış pozitif veya yanlış negatif yorumlara yol açabilecek bulgular ortaya çıkabilir (29,35,36).

#### 1. Fizyolojik ve Biyolojik Artefaktlar

**Özefagus Aktivitesi:** Tükürük bezlerinden salgılanan radyofarmasötigin yutulması sonucu özefagusta biriken aktivite, tiroit dokusu ile süperpoze olabilir veya ektopik doku ile karışabilir. Şüpheli durumlarda hastaya su içirilerek tekrar görüntüleme yapılması önerilir.

**Yutkunma:** Görüntüleme sırasında hastanın baş-boyun bölgesini mümkün olduğunca sabit tutması istenmelidir.

Sık veya belirgin yutkunma hareketleri görüntü kalitesini olumsuz etkileyebilir.

**Tükürük Bezi Aktivitesi:** Submandibular bezlerin fizyolojik tutulumu, tiroit bezi üst pollerini maskeleyebilir. Uygun boyun ekstansiyonu ile bu süperpozisyon azaltılabilir.

**Ektopik veya Beklenmedik Fizyolojik Tutulumlar:** Timus, lenf nodları, paratiroid lezyonları veya Zenker divertikülü Tc-99m perteknetat tutulumu gösterebilir ve tiroit patolojileri ile karışabilir.

**Biyolojik ve Klinik Faktörler:** Ekzojen iyot maruziyeti, tiroit hormon kullanımı, yakın zamanda yapılan İİAB, trakeostomi veya cerrahi girişimler ile sintigrafik rezolüsyon sınırının altındaki küçük lezyonlar yanlış değerlendirmeye neden olabilir.

#### 2. Fiziksel ve Teknik Artefaktlar

**Atenüasyon Artefaktları:** Boyun bölgesindeki metal takılar veya aksesuarlar atenüasyon ve süperpozisyon artefaktlarına yol açabileceğinden çekim öncesinde çıkarılmalıdır.

**Hareket Artefaktı:** Çekim sırasında baş hareketi veya belirgin yutkunma, tiroit konturlarının silikleşmesine ve nodüllerin maskelenmesine neden olabilir.

**Kontaminasyon:** Tükürük, ter veya idrar ile oluşan deri veya giysi kontaminasyonu yalancı fokal sıcak tutulumlara yol açabilir.

**Septal Penetrasyon (Yıldız Artefaktı):** I-131 gibi HE ajanlarla yapılan çekimlerde uygun kolimatör kullanılmazsa, yoğun aktivite alanları etrafında yıldız şeklinde parlamalar izlenebilir. Bu nedenle I-131 görüntülemesinde HE kolimatör tercih edilmelidir.

### SPECT/BT'ye Özgü Artefakt ve Hata Kaynakları

**Hareket Uyumsuzluğu (Misregistration):** SPECT ve BT çekimleri arasında hasta hareketine bağlı hizalanma hataları, küçük odakların yanlış lokalizasyonuna neden olabilir.

**Metal Kaynaklı BT Artefaktları:** Dental protezler veya cerrahi materyaller, BT görüntülerinde sertleşme artefaktı oluşturarak füzyon görüntülerini ve AC'yi olumsuz etkileyebilir.

**Düşük Doz BT Sınırlılıkları:** SPECT/BT'de kullanılan düşük doz BT, tanısal BT niteliği taşımaz.

**Yanlış Atenüasyon Düzeltmesi:** Metal artefaktları veya BT kalibrasyon hataları, SPECT görüntülerinde artmış ya da azalmış tutulum alanlarına yol açabilir.

## Değerlendirme ve Görüntü Yorumlama

Sintigrafik değerlendirme; tiroit bezinin lokalizasyonu, boyutu, morfolojisi ve fonksiyonel durumu temel alınarak yapılmalıdır. Bulgular aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırılır:

### 1. Normal Bulgular

**Konum ve Şekil:** Boyun orta hattında, trakea anterolateralinde, kelebek formunda izlenir.

**Aktivite Dağılımı:** Her iki lobda simetrik ve homojendir (sağ lob fizyolojik olarak sol loba göre hafifçe büyük ve aktif görünebilir).

**Arka Plan:** Tükürük bezleri ve mide (Tc-99m için) ile uyumlu fizyolojik tutulumlar dışında boyun arka plan aktivitesi düşüktür.

### 2. Nodüler Tutulum Paternleri (Sınıflandırma)

Nodüller, paranodüler normal dokuya kıyasla aktivite düzeylerine göre sınıflandırılmalıdır:

**Sıcak (Hiperaktif) Nodül:** Çevre dokudan daha yoğun aktivite tutan, otonomi potansiyeli yüksek nodüldür.

**Soğuk (Hipoaktif) Nodül:** Çevre dokudan daha az aktivite tutan veya hiç tutmayan nodüllerdir. Malignite riski taşıdıkları için mutlaka ultrasonografik özelliklerine göre (Avrupa Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi/Amerikan Tiroid Derneği) risk sınıflaması yapılmalı ve gerekirse İİAB önerilmelidir.

**Ilık (Normoaktif) Nodül:** Tiroit bezi ile eşdeğer aktivite gösterir. Soğuk bir nodül, önündeki veya arkasındaki normal doku nedeniyle "ılık" görünebilir (*shine-through* etkisi). Şüpheli durumlarda oblik görüntülerle veya SPECT ile değerlendirilmelidir.

**Diskordan Nodül:** Tc-99m perteknetat ile sıcak/ılık; I-123/I-131 ile soğuk görünen nodüldür. İyot yakalama (*trapping*) korunmuş ancak organifikasyon bozulmuştur. Malignite riski taşıdığından; bu nodüller ultrasonografik risk sınıflaması eşliğinde değerlendirilmeli ve endikasyon dahilinde İİAB için yönlendirilmelidir (41).

### 3. Diffüz Tutulum Paternleri

**Diffüz Artmış Tutulum (Graves Hastalığı):** Bez diffüz olarak büyümüştür. Aktivite dağılımı homojen ve belirgin şekilde artmıştır. Arka plan aktivitesi supresedir. Piramidal lob görünür hale gelebilir.

**Diffüz Azalmış Tutulum (Tiroidit):** Subakut tiroidit veya sessiz tiroiditin akut fazında, serum hormonları yüksek olmasına rağmen bezde aktivite tutulumu diffüz olarak azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Klinik bulgular ve US ile korele edilmelidir.

**Multinodüler Guatr (MNG):** Bezde büyüme ile birlikte, heterojen aktivite dağılımı izlenir. Hipoaktif ve hiperaktif alanlar bir aradadır.

### 4. Ektopik Tiroit Dokusu

Normal lojunda tiroit dokusu izlenmeyen olgularda; dil kökü, sublingual bölge veya mediastinal alanlar araştırılmalıdır.

## Raporlama

Sintigrafi raporu; klinisyenin net bir fikir edinebileceği kadar açık, standart ve yönlendirici olmalıdır. Bir tiroit sintigrafisi raporunda aşağıdaki bileşenler mutlaka yer almalıdır:

### 1. Kimlik ve İşlem Bilgisi

**Hasta Kimliği:** Adı-soyadı, protokol numarası, doğum tarihi/yaşı,

**Endikasyon:** Hastanın sintigrafiye yönlendirilme nedeni (örneğin; "suprese TSH ve tiroit nodülü"),

**Klinik Öykü:** İlaç kullanımı (antitiroid, levotiroksin vb.), geçirilmiş cerrahi, palpasyon bulguları ve korelasyon yapılan tetkikler (US, TSH, biyopsi).

### Teknik Prosedür:

- Uygulanan radyofarmasötik (örneğin; Tc-99m Perteknetat),
- aktivite miktarı (Doz) ve uygulama yolu (iv/oral),
- enjeksiyon ile görüntüleme arasında geçen süre,
- varsa ek işlemler: SPECT/BT.

### 2. Bulgular

Bulgular bölümü, görüntüleme kalitesinin belirtilmesi ile başlamalı (örneğin; "hasta hareketine bağlı hafif artefakt mevcuttur" veya "teknik kalite yeterlidir") ve ardından sistematik olarak ilerlemelidir:

#### Tiroit Bezi

- **Lokalizasyon:** Normal, ektopik (lingual/sublingual) veya retrosternal uzanım,
- **Boyut:** Normal, minimal büyük veya diffüz büyük (guatr),
- **Kontur:** Düzenli veya düzensiz.

#### Aktivite Tutulumu

- **Yoğunluk:** Tükürük bezleri ve arka plan aktivitesine (*background*) kıyasla bezin tutulum düzeyi (normal, artmış, azalmış),
- **Dağılım:** Homojen, heterojen veya yama tarzı.

### Nodüller

US veya palpasyonla saptanan nodülün sintigrafik karşılığı mutlaka tanımlanmalıdır.

- **Yerleşim:** Nodül/nodüllerin lokalizasyonu belirtilmelidir örn: sağ lob alt pol, sol lob orta kesim),
- **Fonksiyon:** Hipoaktif, normoaktif veya hiperaktif,
- **Supresyon:** Hiperaktif nodül varsa, paranodüler dokunun baskılanma derecesi belirtilmelidir.

### Ek Bulgular

- Piramidal lob görülmesi durumunda köken aldığı bölge belirtilmelidir.
- Varsa SPECT/BT kesitlerinde izlenen insidental patolojiler.

### 3. Karşılaştırma

Varsa hastanın daha önce yapılmış sintigrafileri ile karşılaştırma yapılmalıdır. Nodül aktivitesindeki değişiklikler belirtilmelidir.

### 4. Sonuç ve Yorum

Bulgular sentezlenerek kesin tanıya veya tanısal olasılıklara işaret edilmelidir. Klinisyeni yönlendirecek net ifadeler kullanılmalıdır.

### 5. Sınırlamalar

Tetkinin duyarlılığını etkileyen durumlar (örneğin; hastanın işlem öncesi iyotlu kontrast madde alımı, çok küçük nodül boyutu) varsa not düşülmeli ve gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

### Kalite Kontrol ve Radyasyon Güvenliği

Sintigrafik görüntülemenin tanısal doğruluğunu güvence altına almak ve cihaz kaynaklı hataları önlemek için; gama kamera ve SPECT/BT sistemlerinin rutin Kalite Kontrol prosedürleri, üretici firmanın belirlediği periyotlarda ve uluslararası standartlara uygun olarak eksiksiz yerine getirilmelidir.

Radyasyon güvenliği uygulamalarında, hasta, personel ve toplum sağlığını korumak amacıyla ALARA prensipleri temel alınmalıdır. Radyasyon güvenliği ve atık yönetimi konularında; ilgili sağlık kuruluşunun iç talimatlarına, ulusal mevzuata ve Türkiye Nükleer Tıp Derneği kılavuz önerilerine titizlikle uyulmalıdır.

### Sonuç

Tiroit sintigrafisi, tiroit hastalıklarının yönetiminde fonksiyonel ve anatomik veriyi birleştiren vazgeçilmez bir

tanı aracıdır. Bu kılavuzda tanımlanan standartlaştırılmış görüntüleme ve yorumlama yaklaşımlarının uygulanması, tanısal doğruluğun artırılmasına, gereksiz girişimlerin önlenmesine ve hasta yönetiminin optimize edilmesine katkı sağlayacaktır.

### Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

### Kaynaklar

1. Chung JK. Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. J Nucl Med. 2002;43:1188-1200.
2. Ramos CD, Zantut Wittmann DE, Etchebehere EC, Tambascia MA, Silva CA, Camargo EE. Thyroid uptake and scintigraphy using <sup>99m</sup>Tc pertechnetate: standardization in normal individuals. Sao Paulo Med J. 2002;120:45-48.
3. Petranović Ovčariček P, Calderoni L, Campenni A, Fanti S, Giovanella L. Molecular imaging of thyroid and parathyroid diseases. Expert Rev Endocrinol Metab. 2024;19:317-333.
4. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:2514-2525.
5. Giovanella L, Campenni A, Tuncel M, Petranović Ovčariček P. Integrated diagnostics of thyroid nodules. Cancers (Basel). 2024;16:311.
6. Novruzov E, Schmitt D, Mattes-György K, et al. Inter-reader agreement and additive benefit of SPECT or SPECT/CT modality with [<sup>99m</sup>Tc]Tc-pertechnetate scintigraphy imaging for the assessment of thyroid nodules in a tertiary care center. EJNMMI Rep. 2025;9:29.
7. Zhao H, Zheng C, Zhang H, et al. Diagnosis of thyroid disease using deep convolutional neural network models applied to thyroid scintigraphy images: a multicenter study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1224191.
8. Qiao T, Liu S, Cui Z, et al. Deep learning for intelligent diagnosis in thyroid scintigraphy. J Int Med Res. 2021;49:300060520982842.
9. Bagheri S, Hajianfar G, Sabouri M, et al. Impact of field-of-view zooming and segmentation batches on radiomics features reproducibility and machine learning performance in thyroid scintigraphy. Clin Nucl Med. 2025;50:683-694.
10. Giovanella L, Avram A, Clerc J. Molecular imaging for thyrotoxicosis and thyroid nodules. J Nucl Med. 2021;62(Suppl 2):20S-25S.
11. Trimboli P, Bojunga J, Deandrea M, et al. Reappraising the role of thyroid scintigraphy in the era of TIRADS: a clinically-oriented viewpoint. Endocrine. 2024;85:1035-1040.
12. Sollmann L, Eveslage M, Danzer MF, et al. Additional value of pertechnetate scintigraphy to American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data Systems and European Thyroid Imaging Reporting and Data Systems for Thyroid Nodule Classification in euthyroid patients. Cancers (Basel). 2024;16:4184.

13. Abboud F, Alsiddig H, Haddad S, Daradkeh B, Bayat G, Haneyah F. Comparative cross-sectional study of ultrasonography and thyroid scintigraphy findings in adult patients with nodular goiter. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104:e42019.
14. Campennì A, Ovčariček PP, Giovanella L. On the rational use of thyroid scintigraphy in thyrotoxic patients in the age of integrated diagnostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:1682-1684.
15. Dizdarevic S, McCready VR, Skalonja M. Thyrotoxicosis is no insurance against thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:1675-1677.
16. Bai QS, Shen LN, Wu CL, Tan J, Yang M, Xue XL. Imaging evaluation of amiodarone-induced thyroid dysfunction: ultrasonographic and radionuclide findings with clinical correlation. *Quant Imaging Med Surg*. 2025;15:12645-12654.
17. Amoako Y, Hammond E, Assasie-Gyimah A, Sarfo-Kantanka O. Thyroid scintigraphy in the management of benign thyroid disease. *Ghana Med J*. 2018;52:242.
18. Li WL, Chan TK, Ng KK, Kung BT. Predictive value of technetium-99m sodium pertechnetate thyroid scintigraphy in determining the permanence of congenital hypothyroidism. *J Clin Imaging Sci*. 2025;15:3.
19. Sumathy S, Palanivel S, Nagaraju K, et al. The role of neck ultrasonography and nuclear imaging in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2024;28:611-616.
20. Tsujioka Y, Yamada Y, Hasegawa T, Hashimoto M, Jinzaki M. Imaging findings of thyroid diseases in children. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2025;34:89-104.
21. Taishan W, Alessa M, Alsaleh M, et al. Diagnostic utility of thyroid scan and ultrasound in managing thyroglossal cysts: a systematic literature review. *J Med Life*. 2025;18:517-525.
22. Aldawas G, Ragab S. A review of thyroid rests: from embryology to clinical management. *Cureus*. 2025;17:e95027.
23. Van den Bruel A, Drieskens P, Van Haecke H, et al. Graves' disease in ectopic thyroid tissue: a scoping review and a case study. *Eur Thyroid J*. 2025;14:e250135.
24. Schenke SA, Görges R, Seifert P, Zimny M, Kreissl MC. Update on diagnosis and treatment of hyperthyroidism: ultrasonography and functional imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;65:102-112.
25. Ahn BC. Retrosternal goiter visualized on <sup>99m</sup>Tc pertechnetate SPECT/CT, but not on planar scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2016;41:e169-e170.
26. Ozdemir D, Cuhaci FN, Ozdemir E, et al. The role of postoperative Tc-99m pertechnetate scintigraphy in estimation of remnant mass and prediction of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2016;37:640-645.
27. Aydin F, Sipahi M, Budak ES, et al. Role of Tc-99m pertechnetate for remnant scintigraphy, post-thyroidectomy, and serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody levels in the patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med*. 2016;30:60-67.
28. Chantadisai M, Kingpetch K. Usefulness of (99m)Tc-pertechnetate whole body scan with neck and chest SPECT/CT for detection of post-surgical thyroid remnant and metastasis in differentiated thyroid cancer patients. *Ann Nucl Med*. 2014;28:674-682.
29. Töre G, Özkılıç H, Kır M, Yüksel D. TNTD, tiroit sintigrafisi uygulama kılavuzu 2.0. *Nuclear Med Seminars*. 2015;1:41-43.
30. Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with <sup>131</sup>I 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53:1633-1651.
31. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Sodium Iodide I 131. [Updated 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501563/>
32. Canbaz Tosun F. Tiroit sintigrafisi. *J Exp Clin Med*. 2012;29:S289-S300.
33. Lassmann M, Treves ST; EANM/SNMMI Paediatric Dosage Harmonization Working Group. Paediatric radiopharmaceutical administration: harmonization of the 2007 EANM paediatric dosage card (version 1.5.2008) and the 2010 North American consensus guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1036-1041.
34. Treves ST, Fahey FH, Ferrer Valencia V, et al. 2024 update of the North American Consensus guidelines for pediatric administered radiopharmaceutical activities. *J Nucl Med Technol*. 2025;53:193-197.
35. Balon HR, Silberstein EB, Meier DA, et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for thyroid scintigraphy. Version 3.0. Reston (VA): Society of Nuclear Medicine; 2006.
36. Becker D, Charles ND, Dworkin H, et al. Procedure guideline for thyroid scintigraphy: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1996;37:1264-1266.
37. ACR-ACNM-SNMMI-SPR. ACR-ACNM-SNMMI-SPR Practice Parameter for the Performance of Scintigraphy and Uptake Measurements for Benign and Malignant Thyroid Disease. Revised 2024 (Resolution 16) [Internet]. Available from: <https://gravitas.acr.org/PPTS/GetDocumentView?docId=60>
38. Kristensen MH, Abrahamsen J, Thomsen HH. Intrathoracic goiter visualized on iodine-123 and technetium-99m single-photon emission computed tomography/computed tomography. *World J Nucl Med*. 2021;20:377-378.
39. Bozkurt MF, Demir H, Şanlı Y, et al. Tümör görüntüleme SPECT-BT hibrid görüntüleme uygulama kılavuzu. İstanbul: Türkiye Nükleer Tıp Derneği; 2010.
40. Serrano B, Amblard R, Beaumont T, et al. Quantitative analysis of <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate thyroid uptake with a large-field CZT gamma camera: feasibility and comparison between SPECT/CT and planar acquisitions. *EJNMMI Phys*. 2023;10:45.
41. Kusić Z, Becker DV, Saenger EL, et al. Comparison of technetium-99m and iodine-123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med*. 1990;31:393-399.



# Paratiroid Görüntüleme Yöntemleri

## Parathyroid Imaging Methods

© Ayşenur Erol<sup>1</sup>, © Semra İnce<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Trabzon, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Hiperparatiroidizmde cerrahi tedavi temel yaklaşımı oluşturmaktadır ve günümüzde uygun hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi, bilateral boyun eksplorasyonuna göre daha sık tercih edilmektedir. Bu cerrahi yaklaşımların uygulanabilmesi için hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin preoperatif lokalizasyonu büyük önem taşımaktadır. Paratiroid görüntüleme yöntemleri tanı koydurucu olmayıp, cerrahi planlamayı yönlendiren ve cerrahi başarıyı artırmayı amaçlayan tamamlayıcı araçlar olarak kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı, hiperparatiroidizm tanısı biyokimyasal olarak doğrulanmış hastalarda paratiroid görüntülemenin klinik uygulamadaki yerini ortaya koymak, preoperatif lokalizasyonda kullanılan başlıca görüntüleme yöntemlerine genel bir bakış sunmak ve hasta odaklı, aşamalı bir yaklaşımın önemini vurgulamaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperparatiroidizm, paratiroid sintigrafisi, sestamibi, SPECT/CT, preoperatif lokalizasyon

### Abstract

Surgical treatment is the primary approach in hyperparathyroidism, and today, minimally invasive parathyroidectomy is more frequently preferred over bilateral neck exploration in suitable patients. Preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands is crucial for the application of these surgical approaches. Parathyroid imaging methods are not diagnostic but are used as complementary tools to guide surgical planning and aim to increase surgical success. The purpose of this review is to clarify the role of parathyroid imaging in the clinical practice of patients with biochemically confirmed hyperparathyroidism, to provide an overview of the main imaging methods used for preoperative localization, and to emphasize the importance of a patient-centered, step-by-step approach.

**Keywords:** Hyperparathyroidism, parathyroid scintigraphy, sestamibi, SPECT/CT, preoperative localization

### Giriş

Paratiroid bezleri, kalsiyum-fosfor metabolizmasını düzenleyen ve parathormon (PTH) salgılayan küçük endokrin bezlerdir (1). Genellikle tiroid bezinin posteriorunda yerleşimli 4 adet bez bulunmakla birlikte sayı, boyut ve anatomik yerleşimleri değişken olup embriyolojik gelişime bağlı ektopik lokalizasyonlar gösterebilir. Normal bezler genellikle görüntüleme yöntemleriyle saptanamazlar (1,2,3). Histolojik olarak; esas, oksifil, transizyonel oksifil ve berrak hücrelerden oluşurlar. En sık esas hücreler görülür ve PTH sentezinden sorumludurlar. Oksifil hücrelerin mitokondri açısından zengin olması nedeniyle

hiperfonksiyone paratiroid dokusunda teknesyum-99m metoksi-izobutil izonitril (<sup>99m</sup>Tc-sestamibi) ve <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin tutulumu artmıştır (1,4). PTH; kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerinde etkili olarak kalsiyum-fosfor dengesi ve D vitamini metabolizmasını düzenler. Kemik rezorpsiyonunu ve renal kalsiyum geri emilimini artırırken fosfat atılımını yükselterek serum kalsiyum düzeyinin fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlar (1,2). Hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinden aşırı PTH salgılanması ile karakterize olup primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç gruba ayrılır.

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Semra İnce, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atıf: Erol A, İnce S. Parathyroid imaging methods. Nucl Med Semin. 2026;12:21-33



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.

**Primer Hiperparatiroidizm (pHPT):** En sık görülen formdur ve genellikle hiperkalsemi ile birlikte yüksek PTH düzeyleriyle seyrederek (1,2,4). En yaygın etyoloji paratiroid adenomu (%85) olup daha nadiren multipl adenomlar (%15-20), hiperplazi (<%15) ve paratiroid karsinomu (%1) görülür (5). Adenomlar sıklıkla tek bezde ve %80-85 tiroit bezine komşu normal anatomik yerleşimde izlenir ve yaklaşık %5 oranında da ektopik yerleşim gösterebilir (1,5). Hastalık çoğu zaman asemptomatik olmakla birlikte, uzun dönemde çeşitli komplikasyonlara yol açabilir.

**Sekonder Hiperparatiroidizm (sHPT):** En sık kronik böbrek hastalığı ve D vitamini eksikliğine bağlı gelişen kompansatuvar PTH artışıdır. Daha nadiren ilaçlar, psödohipoparatiroidi ve metastatik prostat kanserine bağlı olarak da görülebilir. Tedavide temel hedef PTH düzeyleri ve mineral metabolizmasının kontrolüdür (1,2).

**Tersiyer Hiperparatiroidizm (tHPT):** Uzun süreli sHPT sonrası bezlerin otonom hale gelmesiyle ortaya çıkar ve sıklıkla diyaliz veya renal transplantasyon sonrası görülür; tedavide cerrahi ön plandadır (1,2).

### Paratiroid Görüntüleme

Paratiroid görüntülemenin amacı, HPT tanısını koymak veya dışlamak değil, biyokimyasal tanısı kesinleşmiş olgularda cerrahi planlamaya rehberlik etmektir (6). Bu yönüyle diğer tanısal görüntüleme yöntemlerinden ayrılır (5). Primer hiperparatiroidizmin tek küratif tedavisi cerrahidir ve cerrahi başarının temel belirleyicisi doğru preoperatif lokalizasyondur. Günümüzde bilateral boyun eksplorasyonu yerini giderek hedefe yönelik minimal invaziv paratiroidektomiye (MİP) bırakmıştır (1,2,3). Özellikle MİP planlanan olgularda preoperatif lokalizasyon hayati önem taşır (7,8). Doğru lokalizasyon ile minimal invaziv cerrahi; daha kısa operasyon süresi, düşük komplikasyon oranı ve maliyet avantajı sağlar (1,2,3,6,7,8). Günümüzde hiperfonksiyone paratiroid bezinin saptanmasında ve lokalizasyonunda kabul edilen ilk basamak strateji; ultrasonografi (USG) ve dual faz <sup>99m</sup>Tc-sestamibi sintigrafisinin tamamlayıcı olarak kullanılmasıdır (4). Kombine kullanım ile duyarlılığın %81-95'e ulaştığı bildirilmiştir (1,2,9). USG; kolay erişilebilir, non-invaziv ve tiroid bezinin eş zamanlı değerlendirilmesine olanak sağlaması nedeniyle ilk basamak yöntemidir; ancak küçük, posterior yerleşimli veya ektopik bezlerde ve multinodüler guatrli olgularda duyarlılığı azalabilir (1,10). Bu durumlarda, özellikle tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT)

ile kombine edildiğinde yüksek pozitif prediktif değere sahip olan <sup>99m</sup>Tc-sestamibi sintigrafisi ön plana çıkar ve bazı merkezlerde ilk tercih olarak kullanılmaktadır (11). USG ve sintigrafi bulgularının uyumlu olduğu olgular MİP için idealdir. Bulguların uyumsuz olduğu, küçük, atipik yerleşimli veya multipl bez tutulumunun düşünüldüğü hastalarda SPECT/BT, dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4D-BT) veya pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/BT) gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (1,2,4,5). SPECT/BT üç boyutlu anatomik lokalizasyon sağlaması nedeniyle revizyon cerrahilerinde özellikle tercih edilir (12,13). Görüntüleme yöntemlerinin tanısal performansları Tablo 1'de özetlenmiştir. Paratiroid cerrahisi sonrası persistan HPT nedeniyle reoperasyon planlanan olgularda fibrozis ve anatomik değişiklikler nedeniyle komplikasyon riski artar. Bu nedenle kalıcı veya rekürren hiperparatiroidizmde net preoperatif lokalizasyon kritik öneme sahiptir (17). Lokalizasyon olmadan yapılan reoperasyonlarda cerrahi başarı yaklaşık %60 iken, pozitif lokalizasyon varlığında %95'in üzerine çıkmaktadır (18,19). Bu hastalarda mutlaka USG ve <sup>99m</sup>Tc-sestamibi sintigrafisi olan kombine görüntüleme önerilir. Bulguların uyumsuz olması halinde ileri görüntüleme yöntemleri veya invaziv teknikler uygulanabilir (20). Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmde multipl bez tutulum olasılığı nedeniyle USG ve sintigrafinin duyarlılığı azalır. Yine ektopik bez şüphesi varsa sintigrafiye ek olarak mutlaka SPECT/BT tercih edilmelidir. Bu yöntemlerle lokalize edilemeyen bezlerde ve seçilmiş olgularda 4D-BT ve PET/BT alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir (4).

#### 1. Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisi, hiperfonksiyone paratiroid bezlerinde artmış vaskülarite, hücresellik ve mitokondriyal yoğunluğa bağlı radyofarmasötik tutulumu esasına dayanır. Paratiroid bezlerine özgü bir radyofarmasötik henüz geliştirilmemiştir (2). Tiroid dokusu ile anatomik ve fonksiyonel yakınlık görüntülemeyi zorlaştıran temel faktör olup bu nedenle farklı radyofarmasötikler ve teknik yaklaşımlar geliştirilmiştir (21). 1979'da Fukunaga ve ark. (22) patolojik paratiroid bezlerinde <sup>201</sup>Tl tutulumunu göstermiş; ardından 1980'lerde Ferlin ve ark. (23) <sup>201</sup>Tl-<sup>99m</sup>Tc perteknetat çıkarma sintigrafisi yöntemini tanımlamıştır. Ancak <sup>201</sup>Tl'nin fiziksel kısıtlılıkları ve çekim sırasındaki teknik güçlükler yöntemin yaygınlaşmasını engellemiştir (1,2). 1989 yılında Coakley ve ark. (24), miyokard perfüzyon ajanı olan <sup>99m</sup>Tc-sestamibi'nin hiperfonksiyone paratiroid dokusunda belirgin tutulumunu bildirmiş

**Tablo 1. İlk paratiroid cerrahisinde preoperatif görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluğu (2,4,5,14,15,16)**

| Görüntüleme yöntemi                                                                                                                                             | Sensitivite (%) | Pozitif prediktif değer (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <b><sup>99m</sup>Tc-sestamibi</b>                                                                                                                               |                 |                             |
| Dual faz planar                                                                                                                                                 | 41-96           |                             |
| SPECT veya SPECT/BT                                                                                                                                             | 67-86           | 91-96                       |
| Ultrasonografi                                                                                                                                                  | 76-80           | 93                          |
| 4D-BT                                                                                                                                                           | 62-88           | 84-90                       |
| MRG (3T)                                                                                                                                                        | 64-98           | 67-95                       |
| <b>PET/BT</b>                                                                                                                                                   |                 |                             |
| <sup>18</sup> F-florokolin                                                                                                                                      | 92-95           | 92-97                       |
| <sup>11</sup> C-metiyonin                                                                                                                                       | 77              | 98                          |
| SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, PET: Pozitron emisyon tomografi, 4D: 4 boyutlu |                 |                             |

ve bu ajan günümüzde paratiroid sintigrafisinin temel radyofarmasötikği haline gelmiştir. Sestamibi, tiroid dokusundan hızlı; patolojik paratiroid dokusundan daha yavaş klirens göstermesi, erken ve geç faz görüntülemeyi içeren dual-faz protokolünün geliştirilmesine olanak sağlamıştır (1,2,3,4,5). Güncel uygulamada paratiroid sintigrafisi; planar görüntüleme, SPECT ve SPECT/BT teknikleri ile yapılmaktadır. Özellikle SPECT/BT, anatomik korelasyon sağlayarak cerrahi planlamaya katkıyı artırmaktadır (1,2,3,4,5).

### 1.1. Radyofarmasötikler

#### a. <sup>99m</sup>Tc-MIBI (Sestamibi)

<sup>99m</sup>Tc-sestamibi, lipofilik katyonik bir izonitril kompleksi olup hücre içine pasif diffüzyonla girerek mitokondride birikir. Tutulumu mitokondriyal yoğunluk ve membran potansiyeli ile ilişkilidir ve oksifil hücrelerden zengin hiperfonksiyone paratiroid dokusunda belirgindir. Tiroid dokusuna kıyasla gram başına daha fazla tutulum ve daha uzun retansiyon göstermesi, paratiroid adenomlarının görüntülenmesindeki temel avantajıdır (2,25,26). Erişkinlerde intravenöz uygulanan aktivite 740 MBq olup klinik pratikte 740-1100 MBq aralığında değişmektedir (2,26). Bununla birlikte, radyasyondan korunma ilkeleri çerçevesinde belirlenen tanısal referans doz 900 MBq olup; yaklaşık 8 mSv etkin doza ve uterusu 7 mGy doza karşılık gelmektedir (2).

#### b. <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin

<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin lipofilik katyonik bir difosfin kompleksi olup hücre membranı ve mitokondriyal potansiyele bağlı tutulur (1). Tanısal performansı sestamibiye yakın olmakla

birlikte, tiroidden daha yavaş klirensi ve düşük adenom-tiroid kontrastı nedeniyle klinik pratikte dual izotop olarak çıkarma protokollerinde kullanımı önerilmektedir (2,26). Ortalama erişkin dozu 740-900 MBq'tır (etkin doz ~7 mSv) (2).

#### c. <sup>201</sup>Talyum

Talyum-201, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-adenin trifosfataz (ATPaz) aracılığıyla hücre içine alınan katyonik bir potasyum analogudur. Hem tiroid hem de patolojik paratiroid dokusunda tutulur. Daha çok <sup>201</sup>Tl-<sup>99m</sup>Tc-perteknetat çıkarma tekniklerinde kullanılmış olmakla birlikte, uzun yarı ömrü, suboptimal foton enerjisi, yüksek radyasyon dozu gibi fiziksel özelliklerine bağlı sınırlılıklar nedeniyle güncel klinik kullanımı azalmıştır (1,2,26).

#### d. <sup>99m</sup>Tc-Perteknetat

<sup>99m</sup>Tc-perteknetat temel olarak tiroid görüntülemesinde kullanılır ve çıkarma protokollerinde tiroid aktivitesinin gösterilmesini sağlar (2,26). <sup>99m</sup>Tc-sestamibi veya <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin imajlarından çıkarılır. Standart tiroid görüntüleme için tanısal referans dozu 80 MBq (tiroid bezine verilen etkin doz yaklaşık 1 mSv) olmakla birlikte kullanılan diğer radyofarmasötikçe göre doz aralığı değişebilir (2).

#### e. İyot-123 (<sup>123</sup>I)

<sup>123</sup>I, fonksiyonel tiroid dokusunda tutulup organifiye edilen bir radyofarmasötik olup <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ile yapılan çıkarma protokollerinde kullanılabilir. Oral yolla uygulanır ve doz genellikle 7,5-22 MBq aralığındadır. Yüksek maliyet, sınırlı erişilebilirlik ve uzun işlem süresi başlıca dezavantajlarıdır (2).

### 1.2. Hasta Hazırlığı ve Ön Bilgiler

Paratiroid radyonüklid görüntüleme öncesinde genellikle özel bir hasta hazırlığı gerekmez; ancak görüntüleme sırasında hareketsizlik tanısal doğruluk açısından önemlidir ve hastaya işlem öncesi açıklanmalıdır (4,26). Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik durumu sorgulanmalıdır. Gebe hastalarda mümkünse sintigrafi gebelik sonrasına ertelenmeli, USG tercih edilmelidir. Emziren hastalarda <sup>99m</sup>Tc-sestamibi kullanırken emzirmeyi kesmek zorunlu değildir; ancak emzirmeye ara verilmesi gerekebilir (4). Görüntüleme öncesinde serum kalsiyum, PTH, fosfor ve 25-hidroksi D vitamini düzeyleri ile klinik öykü değerlendirilmelidir. Eşlik eden tiroid hastalığı, geçirilmiş boyun cerrahisi, kullanılan ilaçlar ve mevcut görüntüleme bulguları kaydedilmelidir (4,26). Kalsiyum kanal blokerleri ve kalsimimetikler <sup>99m</sup>Tc-sestamibi tutulumunu azaltabileceğinden, mümkünse sintigrafiden 1-2 hafta önce kesilmeleri önerilir. Dual izotop protokollerinde tiroid görüntülemesi iyot satürasyonu olmadan yapılmalı; tiroid

hormon replasmanı alan hastalarda ise tedavi kesilmeden dual-faz görüntüleme tercih edilmelidir (4).

### 1.3. Paratiroid Sintigrafisi Görüntüleme Protokolleri

#### a. Dual İzotop Çıkarma Paratiroid Sintigrafisi

Dual izotop çıkarma yöntemi, tiroid ve paratiroid dokusunda tutulan bir radyofarmasötik ile yalnızca tiroid dokusunda tutulan ikinci bir ajanın birlikte kullanılması ve tiroid aktivitesinin dijital olarak çıkarılması esasına dayanır. Genellikle  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi veya  $^{201}\text{Tl}$  ile tiroid ve paratiroid dokuları,  $^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat veya  $^{123}\text{I}$  ile yalnızca tiroid dokusu görüntülenir. Tiroid görüntülerinin normalize edilerek çıkarılmasıyla paratiroid aktivitesi belirginleştirilir (1,2,4). Günümüzde en sık  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi/perteknetat ve  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi/ $^{123}\text{I}$  protokolleri kullanılmaktadır. İki tetkik aynı gün veya tiroid sintigrafisi 2-3 gün sonra yapılacak şekilde planlanabilir. Herhangi bir ajan ilk olarak uygulanabilir. Dual izotop çıkarma tekniği tiroid kaynaklı yanlış pozitifliği azaltarak spesifiteyi artırmakla birlikte iki radyofarmasötik gereksinimi, daha uzun işlem süresi ve teknik zorluklar nedeniyle günümüzde kullanım sıklığı oldukça azalmıştır (1,2,3,4,5,26).

#### b. Dual Faz Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisinde en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile günümüzde en sık kullanılan yöntem  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi dual faz görüntülemesidir. Tek radyofarmasötik ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi) kullanılarak patolojik paratiroid dokusu ile tiroid dokusu arasındaki farklı klirens hızlarına dayanan bir yöntemdir (1,2,3,4). Mitokondriden zengin oksifil hücreler nedeniyle sestamibi'nin patolojik paratiroid dokusunda daha uzun süre tutulması prensibine dayanır (1,2,3,4). Uygulanan doz hastanın vücut kitlesine göre genellikle 400-900 MBq olup rutinde ortalama 740 MBq'dır. Radyofarmasötik enjeksiyonu takiben 10-15. dakikada erken faz ve 90-150. dakikada geç faz görüntüleme yapılır. Erken ve geç fazlarda anterior planar görüntüler; olası ektopik lezyonları değerlendirebilmek amacıyla submandibuler bezlerden kalp girimine kadar boyun ve üst mediasteni kapsayacak şekilde alınmalı; gerekli durumlarda oblik projeksiyonlar eklenmelidir (2,26). Görüntüleme düşük enerjili yüksek çözünürlüklü kolimatör ile yapılır; küçük lezyonlarda pinhol kolimatör ek katkı sağlayabilir. Enerji penceresi  $140 \pm 10$  keV, matris boyutu  $128 \times 128$  veya  $256 \times 256$  olarak ayarlanır (1,4).

Dual faz yaklaşım tek paratiroid adenomlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa, ayrıca tek radyofarmasötik kullanımı, kısa çekim süresi ve düşük maliyet avantajlarına sahiptir; ancak multiglandüler hastalık, küçük veya kistik lezyonlar ve tiroid nodüllerine komşu tutulumlar tanısal zorluk oluşturabilir. Ayrıca eşlik eden tiroid patolojilerinde yanlış pozitiflik riski taşır. Bu nedenle planar görüntülemeye

SPECT veya SPECT/BT eklenmesi tanısal doğruluğu ve anatomik lokalizasyonu artırır (1,2,3,4,5,11,26).

### 1.4. SPECT ve SPECT/BT Görüntüleme

MİP'in yaygınlaşmasıyla, pHPT'de hiperfonksiyone paratiroid bezinin doğru preoperatif lokalizasyonu kritik hale gelmiştir. Bu doğrultuda,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi planar sintigrafisinin tanısal performansını artırmak için SPECT ve özellikle SPECT/BT kullanımı giderek daha fazla önem taşımaktadır (1,2,4,5,11,17,26).

Sestamibi SPECT, planar görüntülemeye kıyasla üç boyutlu değerlendirme, daha yüksek uzaysal çözünürlük ve derinlik bilgisi sağlayarak özellikle ektopik yerleşimli bezler, küçük lezyonlar ve mediastinal adenomların saptanmasında üstünlük gösterir. Geçirilmiş boyun cerrahisi öyküsü bulunan hastalarda duyarlılığı artırmaktadır (1,2,4,26,27). Cerrahi geçirmemiş pHPT olgularında dual faz SPECT veya SPECT/BT için bildirilen duyarlılık %67-86, pozitif prediktif değer ise %91-96 arasındadır (28,29,30).

SPECT görüntüleme genellikle  $128 \times 128$  matris,  $360^\circ$  rotasyon ve 60-128 projeksiyon ile gerçekleştirilir; rekonstrüksiyon zayıflama düzeltmesi sonrası *ordered subsets expectation maximization* iteratif teknik kullanılarak yapılır (26). Yüksek çözünürlüklü düşük enerjili kolimatör tercih edilir (2,26,27).

SPECT/BT'de BT bileşeni, fonksiyonel bulguların anatomik yapılarla korelasyonunu sağlayarak paratiroid adenomlarının tiroid nodları, lenf nodları ve vasküler yapılardan ayırımı kolaylaştırır ve cerrahi planlamaya katkı sağlar (1,2,4,27). BT bileşeni genellikle kontrastsız düşük doz protokolle uygulanır (26). Seçilmiş olgularda kontrastlı BT tanısal katkı sağlayabilse de, artan radyasyon dozu, kontrast riski ve maliyet nedeniyle bu yaklaşım klinik gereksinime göre bireyselleştirilmelidir (1,26).

Meta-analizlerde SPECT/BT'nin planar sintigrafi ve tek başına SPECT'e kıyasla daha yüksek duyarlılık ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiş; hasta bazında duyarlılık %84-88 olarak bildirilmiştir (30,31). SPECT/BT'nin SPECT'e kıyasla daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu, cerrahi süreyi kısalttığı ve maliyeti azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (32,33).

Her planar görüntüleme sonrası kafa tabanını ve kalbin basisini içeren en az bir SPECT/BT görüntüleme yapılması günümüzde artık güncel rehberlerde önerilmektedir (4). Sadece SPECT görüntüleme yapılacaksa erken, geç veya her iki fazda da yapılabilir. SPECT/BT görüntüler ise ek radyasyon yükü nedeniyle çoğu merkezde tek zaman noktasında uygulanır (1,2,26). Geç faz paratiroid-tiroid kontrastının en yüksek olduğu dönem olmakla birlikte, özellikle erken boşaltım yapan adenomlar ve paratiroid hiperplazisi olasılığı

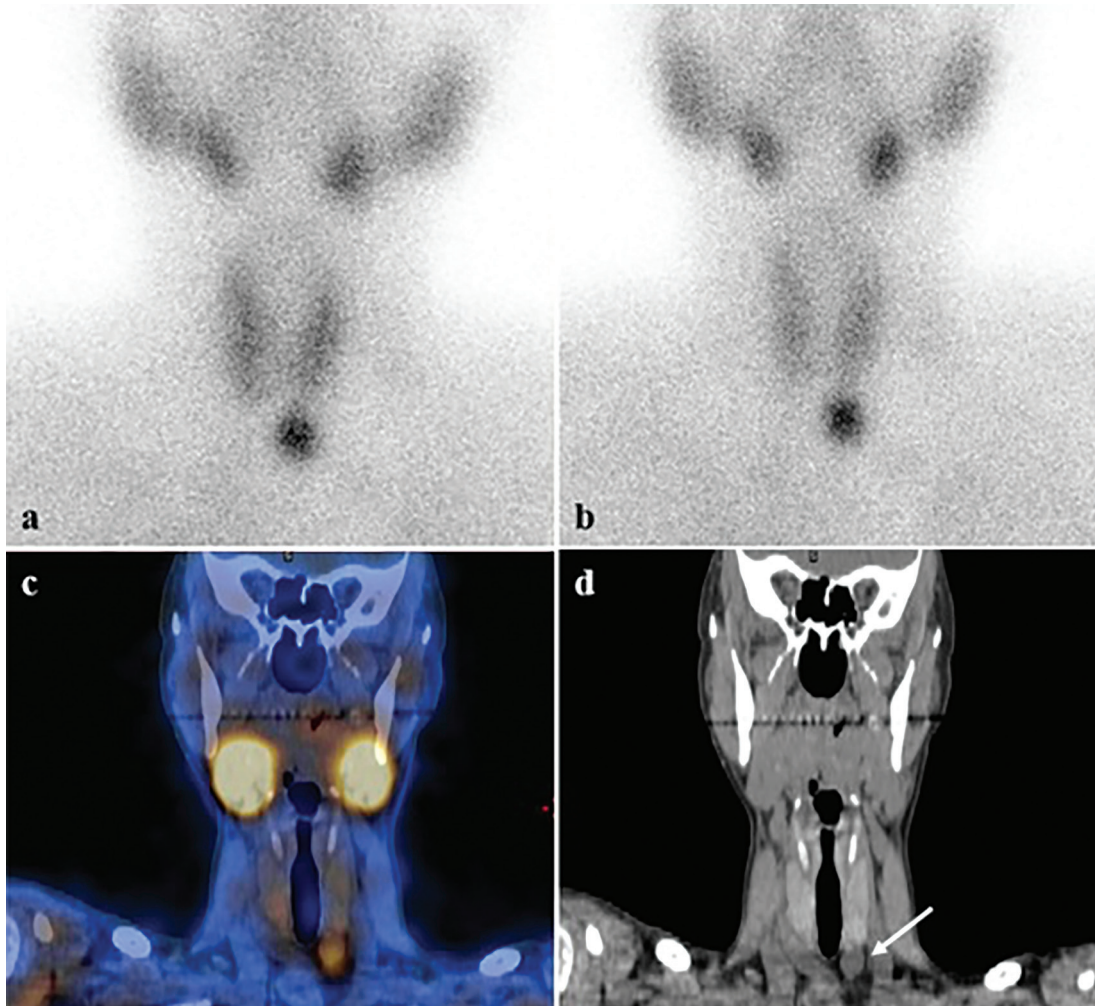
için SPECT/BT'nin erken fazda yapılmasının duyarlılığı artırdığı bildirilmiştir (34,35,36).

### 1.5. Dual Faz Paratiroid Sintigrafisi Değerlendirme

<sup>99m</sup>Tc-sestamibi ile yapılan dual faz paratiroid sintigrafisi, tiroid ve paratiroid dokuları arasındaki farklı yıkanma kinetiğine dayanır. Erken fazda her iki dokuda tutulum izlenirken, tiroid dokusunda hızlı klirens gelişir; hiperfonksiyone paratiroid dokusunda ise tutulum geç fazda sebat eder. Paratiroid adenomunun tipik bulgusu, erken fazda izlenen fokal tutulumun geç fazda devam etmesidir

(Şekil 1). Bu özellik, mitokondriden zengin oksifil hücreler nedeniyle sestamibinin paratiroid dokusunda daha uzun süre tutulmasına bağlıdır (1,2,3,4,5)

<sup>99m</sup>Tc-sestamibi tutulumu biyolojik ve teknik birçok faktörden etkilenmekte olup yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlar görülebilmektedir (1,2,3,4,5). Sintigrafinin duyarlılığı özellikle tek bez hastalığında ve büyük adenomlarda daha yüksektir. Yüksek serum PTH ve kalsiyum düzeyleri ile yeterli D vitamini düzeyi, görüntüleme başarısını artırma eğilimindedir (Tablo 2). Negatif sestamibi sonucu primer



**Şekil 1.** Dual faz <sup>99m</sup>Tc-sestamibi paratiroid sintigrafisi ve SPECT/BT ile lokalize edilen paratiroid adenomu örneği. (a) Erken ve (b) geç faz anterior planar <sup>99m</sup>Tc-sestamibi görüntülerinde tiroid glandındaki fizyolojik tutulumla birlikte, sol tiroid lobu alt pol inferior komşuluğunda tiroid dokusuna kıyasla persistan ve fokal artmış aktivite tutulumu gözlenmektedir. (c) SPECT/BT füzyon görüntüsünde bu artmış aktivite tutan odağın sol inferior paratiroid lojunda yer alan iyi sınırlı nodüler lezyon ile uyumlu olduğu görülmekte olup paratiroid adenomu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. (d) Eşlik eden BT kesitlerinde, sol inferior paratiroid bezi lokalizasyonundaki lezyonun anatomik korelasyonu net olarak izlenmekte olup lezyon beyaz ok ile işaretlenmiştir

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

**Tablo 2. Pozitif veya negatif paratiroid taraması sonucu olasılığını etkileyen biyokimyasal faktörler (2)**

|                         | Pozitif görüntüleme | Negatif görüntüleme |
|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Kalsiyum düzeyi         | >11,3 mg/dL         | <11,3 mg/dL         |
| PTH seviyesi            | >160 pg/mL          | <160 pg/mL          |
| 25-hidroksi vitamin D   | <25 ng/dL           | >25 ng/dL           |
| Kalsiyum kanal blokörü  | -                   | +                   |
| PTH: Paratiroid hormonu |                     |                     |

hiperparatiroidizm tanısını dışlamaz; olguların yaklaşık %12-25'inde negatif sonuçlar bildirilmektedir (37,38). Multiglandüler hastalık, paratiroid hiperplazisi ve eşlik eden tiroid patolojileri tanısal doğruluğu azaltan başlıca nedenlerdir (9,26,39).

Hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin sintigrafik saptanabilirliği; adenomun boyutu ve ağırlığı, hücresel kompozisyon ve metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Oksifil hücre baskınlığı, sestamibi pozitifliği ile en sık ilişkilendirilen histopatolojik özelliktir. Sestamibinin mitokondri iç membranında birikimi, hücresel metabolizma ve ATP üretimi ile ilişkili olup, metabolik aktivite arttıkça tutulum da artmaktadır. Bu nedenle sestamibi, paratiroid bezlerini doğrudan değil, hücresel proliferasyon ve metabolik aktivite üzerinden dolaylı olarak görüntüler (2). Ayrıca bazı hastalarda biyolojik aktivitenin zamanla artmasına bağlı olarak başlangıçta negatif olan sintigrafik bulguların daha sonraki incelemelerde pozitif hale gelebildiği bildirilmiştir (2). Benzer şekilde esas hücre veya berrak hücre baskın adenomlarda sestamibi tutulumunun daha düşük olabileceği bildirilmiştir (9,40). Literatürde oksifil hücre oranının %20'nin üzerinde olması durumunda pozitif sonuç olasılığının belirgin arttığı bildirilmiştir (9,41).

Adenom ağırlığı tanısal doğruluğu etkileyen bir diğer faktördür. Ortalama ağırlığı yaklaşık 1,4 g'ın üzerinde olan adenomlarda pozitiflik daha sık görülürken, 500 mg'dan küçük adenomlarda yanlış negatiflik olasılığı artmaktadır (41). Bununla birlikte, büyük adenomlarda da nadiren yanlış negatif sonuçlar bildirilmektedir (42).

Yanlış negatif sestamibi sonuçlarında P-glikoprotein ve çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein-1 ekspresyonu da rol oynayabilir. Bu transmembran proteinler sestamibinin hücre dışına aktif taşınmasını artırarak hücre içi birikimi azaltabilir (2,42). Ayrıca son çalışmalarda vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör-2 ekspresyonunun düşük olduğu adenomlarda sestamibi tutulumunun da daha az olabileceği bildirilmiş (43) fakat vasküler faktörlerin rolü henüz netlik kazanmamıştır (5).

Farmakolojik tedaviler de sintigrafik duyarlılığı etkileyebilir. Özellikle kalsiyum kanal blokerleri kullanan hastalarda <sup>99m</sup>Tc-sestamibi SPECT ile lokalizasyon başarısının azaldığı ve negatif sonuç riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir (44).

Sestamibi negatif olgularda, <sup>201</sup>Tl SPECT/BT ile adenomların saptanabildiği bildirilmiştir. Bu durum, <sup>201</sup>Tl'nin perfüzyon ve hücre yoğunluğu ile ilişkili tutulumu sayesinde oksifil hücre içeriğinden daha bağımsız biyolojik özellikler yansıtmalarına bağlanmaktadır (2).

Hiperfonksiyone paratiroid dokusunda sestamibi ve tetrofosmin tutulumunu etkileyen faktörler Tablo 3'te, yanlış pozitif ve yanlış negatif nedenler ise Tablo 4'te özetlenmiştir. Dual faz sintigrafi değerlendirilirken bu biyolojik varyasyonlar göz önünde bulundurulmalı; gerekli durumlarda tiroid sintigrafisi veya tamamlayıcı görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (1,2,4).

## 2. Ultrasonografi

USG, paratiroid lezyonlarının preoperatif lokalizasyonunda en sık kullanılan ve genellikle ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Radyasyon içermemesi, düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve noninvaziv olması temel avantajlarıdır. Aynı seansta tiroid bezinin değerlendirilmesine olanak tanınması, eşlik eden tiroid patolojilerinin saptanması ve girişimsel işlemlere kılavuzluk etmesi cerrahi planlamaya katkı sağlaması açısından önemlidir. Ancak operatör bağımlılığı ve obez hastalarda azalan görüntü kalitesi başlıca sınırlılıklardır. USG tanı amacıyla değil, biyokimyasal olarak doğrulanmış HPT olgularında cerrahi öncesi lokalizasyon için kullanılmalıdır (1,2,4,5,26).

İnceleme hasta supin pozisyonunda, boyun hiperekstansiyonda iken yüksek frekanslı lineer prob (≥7-15 MHz) ile gerçekleştirilir. Karotis bifurkasyonundan sternal çentiğe kadar anterior boyun aksiyel ve longitudinal düzlemlerde değerlendirilmelidir (1,2,4).

Normal paratiroid bezleri küçük boyutlarından dolayı genellikle USG ile görüntülenemez. Hiperfonksiyone bezler ise sıklıkla tiroid bezine komşu oval/yuvarlak, hipoeoik ve iyi sınırlı lezyonlar şeklinde izlenir (Şekil 2). En sık tiroid bezinin posteriorunda yer alırlar. Renkli Doppler USG'de saptanan polar kanlanma lenf nodları ile ayırıcı tanıda yardımcıdır (1,2,4,45).

Meta-analizlerde USG'nin büyümüş paratiroid bezlerini saptamadaki duyarlılığı %76-80, pozitif prediktif değeri yaklaşık %93 olarak bildirilmiştir (28,46). Tecrübeli ellerde özellikle duyarlılık yüksektir. Performans tek bez hastalığında yüksek iken multiglandüler hastalıkta belirgin şekilde düşmekte; duyarlılık sırasıyla %66-79 ve %16-35 aralığında

rapor edilmektedir (47). Bu farklılıklar büyük ölçüde operatör deneyimi ve eşlik eden tiroid patolojileri ile ilişkilidir (2,4). Tiroid patolojisi olmayanlarda duyarlılık %75 iken, tiroid hastalığı olanlarda %46,7'ye düşmektedir (46). Paratiroid sintigrafisi sonrası yapılan USG'nin tanısallı doğruluğunun daha yüksek olduğu bildirilmiştir (48).

USG preoperatif değerlendirmede birinci basamak yöntem olarak önerilmekle birlikte ektopik bezlerin (özellikle mediastinal) saptanmasında sınırlı performansa sahiptir. USG ve sintigrafinin birlikte kullanılması, mümkünse SPECT/BT'nin de eklenmesi tanısallı doğruluğu ve duyarlılığı artırır. Posterior yerleşimli tiroid nodülleri ve özellikle kronik

tiroiditli hastalarda santral kompartman lenf nodları yanlış pozitifliğe yol açabilir (10).

Yanlış negatif USG sonuçları; küçük bez boyutu, ektopik veya intratiroidal yerleşim, üst pol adenomları, önceki cerrahiye bağlı skar dokusu, obezite ve nodüler guatr ile ilişkilidir (2). Özellikle intratiroidal yerleşimli paratiroid bezleri, tiroid nodülleriyle karışabildiğinden ayırıcı tanı güçleşir (Şekil 3). Bu olgularda ince iğne aspirasyonu (İİA) ve aspiratta PTH ölçümü (İİA-PTH ölçümü) tanıya yardımcı olabilir (49,50). İİA-PTH ölçümünün duyarlılığı %70-100, özgüllüğü %75-100 arasında bildirilmiştir (51). Ancak standardizasyon eksikliği ve invaziv olması nedeniyle yalnızca USG-sintigrafi uyumsuzluğu olan olgularda önerilmektedir (4).

Sonuç olarak servikal USG, paratiroid bezlerinin preoperatif lokalizasyonunda güvenilir ve pratik bir yöntemdir; ancak operatör bağımlılığı, ektopik bezlerde düşük duyarlılık ve eşlik eden tiroid patolojileri nedeniyle paratiroid sintigrafisi ile birlikte kullanılması önerilmektedir (52).

### 3. PET/BT

PET/BT, paratiroid bezlerinin preoperatif lokalizasyonunda yüksek uzaysal çözünürlük ve duyarlılık sunan ileri bir moleküler görüntüleme yöntemidir. Fonksiyonel ve anatomik bilgiyi eş zamanlı sağlaması sayesinde, özellikle konvansiyonel yöntemlerle lokalize edilemeyen küçük, ektopik veya multiglandüler hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin saptanmasında etkilidir (1,2,4).

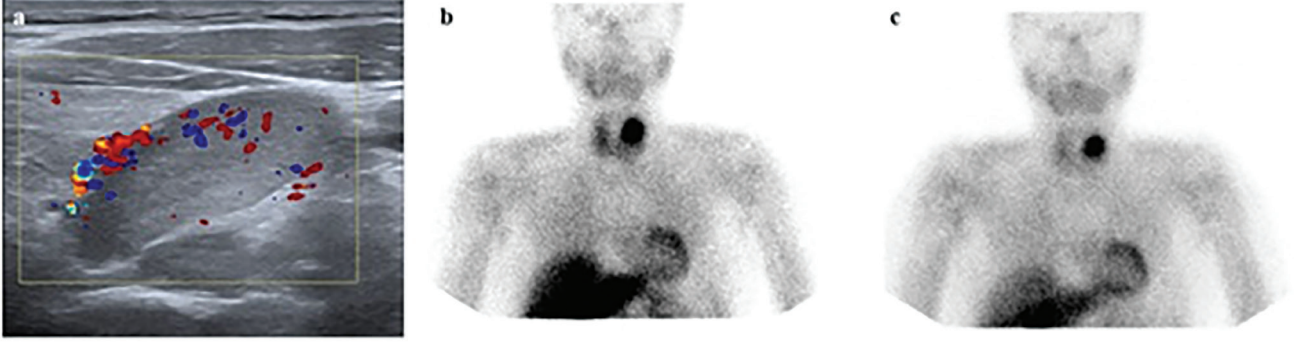
Özellikle persistan veya rekürren hiperparatiroidide, reoperasyon öncesi doğru lokalizasyonun cerrahi başarı açısından kritik olduğu hasta grubunda PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlere üstün olduğu bildirilmektedir (2,4). Bu bağlamda, Flor 18 (<sup>18</sup>F)-florokolin PET/BT'nin gereksiz cerrahi girişimleri azaltma potansiyeli dikkat çekmektedir (2).

**Tablo 3. Hiperfonksiyonel paratiroid dokusunda <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ve <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin birikimini ve tutulumunu etkileyen faktörler (2)**

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| Hiperfonksiyonel paratiroid bezlerinin boyutu                        |
| Perfüzyon                                                            |
| Hücre içeriği                                                        |
| Nodüler veya diffüz hiperplazi                                       |
| Metabolik aktivite                                                   |
| Sekretuar aktivite                                                   |
| Hücre membran potansiyelleri                                         |
| Mitokondriyal membran potansiyelleri ve hacimleri                    |
| Hücre döngüsünün evresi (proliferatif aktivite)                      |
| P-gp/MRP1 ekspresyonu                                                |
| Anjiyogenez, lenfanjiyogenez                                         |
| Paratiroid kanaması/nekrozu                                          |
| Kalsiyum sensitif reseptör ekspresyonu                               |
| P-gp: P-glikoprotein, MRP1: Çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein-1 |

**Tablo 4. <sup>99m</sup>Tc-sestamibi paratiroid sintigrafisi-yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri (2)**

| Yanlış negatiflik nedenleri             | Yanlış pozitiflik nedenleri                      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Küçük boyutlu adenomlar                 | Tiroid adenomları                                |
| Lezyon lokalizasyonu                    | Tiroid karsinomu                                 |
| Hücre fonksiyonel durum                 | Metastatik tiroid karsinomu                      |
| Berrak hücre predominansı               | Enflamatuvar tiroid hastalıkları                 |
| Yüksek P-glikoprotein düzeyi            | Hipofonksiyone tiroid nodülleri                  |
| Multidrug rezistans protein ekspresyonu | Hiperfonksiyone tiroid nodülleri                 |
| Kanama/nekroz                           | Kolloidal tiroid nodülleri                       |
| Kistik lezyonlar                        | Kahverengi yağ dokusu                            |
| Multiglandüler hastalık                 | Sarkoidoz                                        |
| Diffüz hiperplazi                       | Servikal lenf nodları (malign veya enflamatuvar) |
| Tiroid bezi hiperplazisi                |                                                  |



**Şekil 2.** USG ve dual faz  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi paratiroid sintigrafisi ile lokalize edilen paratiroid adenomu örneği. (a) USG'de sol tiroid lobu üst-orta pol komşuluğunda, tiroid bezi dışında yerleşimli ve paratiroid adenomu lehine değerlendirilen lezyon izlenmektedir. Renkli Doppler incelemede polar artere uyan artmış vaskülarite mevcuttur. (b) Erken ve (c) geç faz anterior planar  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi görüntülerinde tiroid glandındaki fizyolojik tutulumla birlikte, USG'de tanımlanan lezyon lokalizasyonuna uyan alanda tiroid dokusuna kıyasla persistan ve fokal aktivite tutulumu saptanmaktadır. Bulgular paratiroid adenomu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir

USG: Ultrasonografi

### 3.1. Radyofarmasötikler

Paratiroid PET/BT görüntülemenin temeli, hiperfonksiyone paratiroid dokusunda artmış metabolik aktivite ve hücre membranı sentezine dayanır (1,2,3,4,5). Bu amaçla en sık kullanılan ajanlar  $^{11}\text{C}$ -metiyonin ve kolin türevleridir; güncel pratikte  $^{18}\text{F}$ -florokolin en yaygın kullanılan ajan haline gelmiştir (2,4,5).

Kolin, fosfatidilkolin sentezinin öncüsü olup hiperfonksiyone paratiroid dokusunda artmış fosfolipid sentezi ve kolin kinaz aktivitesi nedeniyle tutulum artışı gösterir (4,53,54).  $^{11}\text{C}$ -kolinin kısa yarı ömrü ve siklotron gereksinimi kullanımını kısıtlarken, daha uzun yarı ömrü nedeniyle  $^{18}\text{F}$ -florokolin klinik uygulamada avantaj sağlamaktadır (2,4,5).

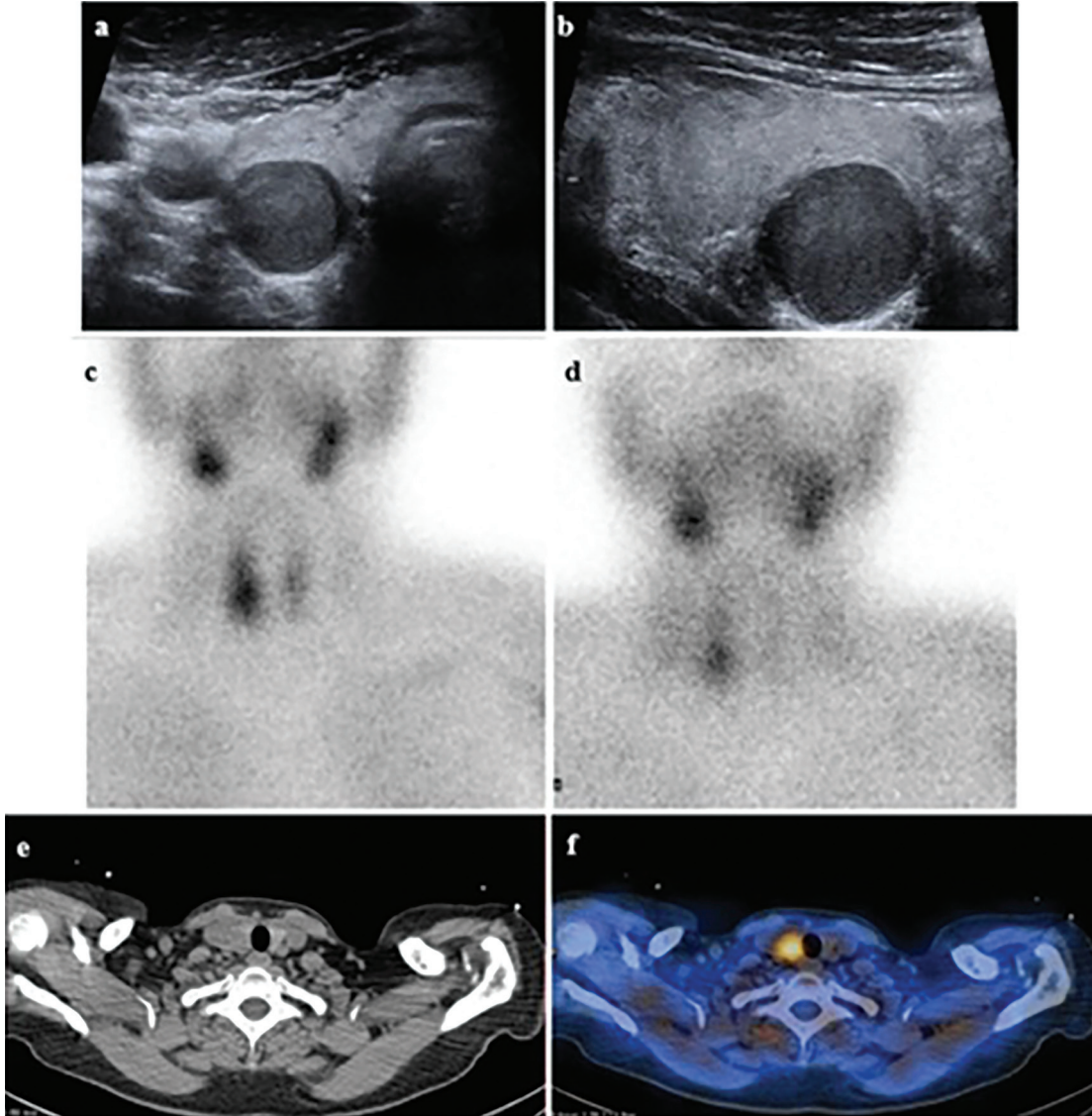
$^{18}\text{F}$ -florokolin PET/BT'nin tanısal performansı birçok çalışmada gösterilmiş olup duyarlılık %94-100 arasında bildirilmiştir (55,56). Treglia ve ark. (54) 14 çalışmayı içeren meta-analizinde, hasta bazlı sensitivite %95, pozitif prediktif değer %97 ve saptama oranı %91 olarak rapor edilmiştir. Bu yüksek performans özellikle küçük, multiglandüler ve atipik lokalizasyonlu lezyonlarda belirgindir (2,4).  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksiglukoz (FDG), değişken ve genellikle düşük duyarlılığı (%0-94) ve tutulum mekanizmasındaki farklılık nedeniyle paratiroid görüntülemeye rutin olarak önerilmemektedir (1,2). Ancak başka endikasyonlarla yapılan FDG PET/BT incelemelerinde insidental paratiroid lezyonları saptanabilir (4,57). Mitokondri hedefli yeni PET ajanları ( $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz ve  $^{18}\text{F}$ -trifenilfosfonyum türevleri), yüksek mitokondriyal membran potansiyeline sahip hücrelerde birikmeleri nedeniyle gelecekte potansiyel adaylar arasında yer almaktadır (5).

### 3.2. Görüntüleme Protokolü ve Analiz

Kolin bazlı ajanlarda enjeksiyondan yaklaşık 60 dakika sonra görüntüleme önerilir; seçilmiş olgularda dinamik veya çift zamanlı görüntüleme tanısal katkı sağlayabilir (4,5). Tiroid parankimine komşu fokal artmış tutulumlar hiperfonksiyone paratiroid lehine değerlendirilir. BT'de hipodens görünüm ve PET'te tiroid dokusundan yüksek  $\text{SUV}_{\text{maks}}$  tanımı destekler; ancak evrensel bir eşik değeri bulunmadığından görsel değerlendirme esastır (4). Yorumlamada en sık karşılaşılan tuzaklar tiroid patolojileri ve reaktif lenf nodlarıdır. Tiroiditlerde ve Graves hastalığında diffüz kolin tutulumu izlenebilirken, mediastinal lenf nodları ektopik paratiroid ile karışabilir. Bu nedenle BT komponenti dikkatle değerlendirilmeli ve gerektiğinde diğer görüntüleme yöntemleriyle korelasyon yapılmalıdır (4,5,58). Yanlış negatif sonuçlar multiglandüler hastalık, düşük biyokimyasal aktivite ve yetersiz görüntüleme alanı ile ilişkili olabilir. PET/BT bulguları mutlaka klinik ve laboratuvar verileriyle birlikte değerlendirilmelidir (2,4).

### 4. Bilgisayarlı Tomografi

BT, paratiroid lezyonlarının tanısında tek başına kullanılmaz; ancak günümüzde SPECT/BT ve PET/BT gibi hibrit görüntüleme sistemlerinin temel bileşeni haline gelmiştir. Kontrastsız düşük doz BT'nin temel işlevi atenüasyon düzeltmesi ve anatomik korelasyon sağlamak olup, multimodal görüntülemenin tanısal doğruluğunu artırır (2). Paratiroid adenomları BT'de genellikle iyi sınırlı ve tiroid dokusuna göre daha düşük dansiteye (<80 HU) sahiptir; ancak kas dokusu ve lenf nodları ile benzer dansite gösterebilmeleri ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir (2). Standart



**Şekil 3.** İntratiroidal paratiroid adenomu örneği USG’de (a) aksiyel ve (b) longitudinal kesitlerde sağ tiroid lobu orta-alt kesimde intratiroidal yerleşimli hipoeoik nodüler lezyon izlenmekte olup tiroid nodülü ile ayırt edilememektedir. (c) Erken ve geç (d) faz anterior planar  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi görüntülerinde tiroid glandındaki fizyolojik tutulumla birlikte, sağ tiroid lobu orta-alt kesimine uyan alanda persistan ve fokal artmış aktivite tutulumu saptanmaktadır. (e) SPECT/BT incelemesinin BT komponentine ait aksiyel kesitte, sağ tiroid lobu içinde intratiroidal yerleşimli nodüler lezyon izlenmektedir. (f) SPECT/BT füzyon görüntülerinin aksiyel kesitinde, geç fazda izlenen aktivite tutulumu odağının BT’de tanımlanan intratiroidal nodüler lezyon ile örtüştüğü gösterilmekte olup bulgular intratiroidal paratiroid adenomu ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Akabinde bu lezyondan yapılan İİA-PTH yıkama sonucu  $>5000$  pg/mL olup tanıyı doğrulamıştır

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi, İİA: İnce iğne aspirasyonu, PTH: Parathormon

tek faz BT’nin bildirilen duyarlılığı %46-87 arasında olup, USG ve radyonüklid yöntemlere kıyasla daha düşüktür (59). Son yıllarda geliştirilen 4D-BT, paratiroid adenomlarının kontrastlanma paternlerinin zamansal değişimini değerlendirilerek anatomik ve fonksiyonel bilgiyi birlikte sunan ileri bir yöntemdir (2,4). Standart 4D-BT protokolleri genellikle

kontrastsız görüntülemeyi takiben kontrast enjeksiyonu sonrası arteriyel ve venöz fazlar ile zaman içerisindeki kontrast artışını değerlendiren dördüncü boyutu içerir (2,4). Kontrastsız fazda, adenom iyot açısından zengin tiroid dokusuna göre daha düşük dansitede izlenirken; arteriyel fazda adenomların hipervasküler yapısı belirginleşerek

erken kontrast tutulumu ile venöz fazda hızlı boşaltım paterni tipiktir (60). 4D-BT'nin en önemli dezavantajı yüksek radyasyon dozudur (61). Mahajan ve ark. (62), 4D-BT'de tiroid dozunun  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT'e kıyasla yaklaşık 57 kat fazla olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle önceki görüntülemelerle lokalize edilemeyen, boyun anatomisinin bozulduğu, ilk cerrahinin başarısız olduğu ve persistan/rekürren HPT gibi zor ve seçilmiş olgularda kullanımı tercih edilmelidir. Karşılaştırmalı çalışmalarda 4D-BT'nin  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT/BT'ye üstünlüğü net olarak gösterilememiştir (63). Bununla birlikte, USG ve sestamibi sintigrafisinin negatif veya non-lokalize olduğu olgularda ve küçük adenomları saptamada yararlı bir yöntemdir (29). Retrospektif çalışmalarda, bu hasta grubunun yaklaşık %75'inde patolojik bezin 4D-BT ile lokalize edilebildiği bildirilmiştir (64). Avrupa Nükleer Tıp Birliği 2021 kılavuzu, 4D-BT'nin tanısal performansının  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT/BT ile benzer olduğunu; ancak birinci basamakta USG ve  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi SPECT/SPECT-BT'nin tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (4,11).

### 5. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG, paratiroid adenomlarının yumuşak doku özelliklerini değerlendirmede kullanılan non-invaziv bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. Özellikle reoperatif cerrahi planlanan hastalarda anormal paratiroid dokusunun lokalizasyonunda tercih edilmektedir. İyonizan radyasyon içermemesi ve iyotlu kontrast gerektirmemesi temel avantajlarıdır (2,4,5,59).

### 6. İnvaziv Tanısal Yöntemler

Paratiroid bezlerinin genellikle ipsilateral ve inferior venöz drenaj göstermesi prensibine dayanarak, boyun ve mediastendeki farklı venlerden yapılan selektif transvenöz PTH örneklemeleri ile paratiroid lezyonlarının lateralizasyonu ve bölgesel lokalizasyonu sağlanabilir (15). Selektif venöz örnekleme ve selektif arteriyografi gibi invaziv yöntemler; önceki boyun cerrahisi öyküsü bulunan, reoperatif cerrahi planlanan ve non-invaziv görüntüleme ile lokalizasyon sağlanamayan hastalarda kullanılabilir (15,65). Ancak non-invaziv görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte bu yöntemlere duyulan gereksinim belirgin şekilde azalmıştır (4,5). Hematoma, kontrast nefropatisine, serebrovasküler komplikasyonlara ve anafilaktik reaksiyonlara yol açabilmeleri nedeniyle (52), invaziv tanısal yöntemler yalnızca seçilmiş hastalarda ve deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır (2,4,5).

### Paratiroid Görüntülemenin Kısıtlılıkları

Mevcut görüntüleme yöntemlerinin temel sınırlılığı, paratiroid dokusuna özgü biyolojik hedefler içermemeleridir. Bu durum, özellikle  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi ile tiroid nodüllerine bağlı yalancı pozitifliklere neden olmakta ve yeni özgül ajanlara gereksinimi sürdürmektedir (5). Tek adenom tespit edilen pozitif görüntüleme multiglandüler hastalığı dışlamaz (66). Sekonder ve tersiyer HPT'de veya paratiroid hiperplazisinde multiglandüler hastalık oranı tipik pHPT olgularına göre daha yüksektir (%20-38; tipik ~%15) (44,67). Bu olgularda intraoperatif PTH monitörizasyonu önerilir. Biyokimyasal olarak pHPT tanısı kesin olan ve cerrahi kriterleri karşılayan hastalarda, görüntüleme negatifse bilateral eksplorasyonu hasta bazında değerlendirilmelidir (6,68). Normokalsemik pHPT'de lokalizasyon başarısı daha düşüktür; bu durum küçük adenomlar ve artmış multiglandüler hastalık sıklığı ile ilişkilidir (69). Görüntüleme negatifliği durumunda, yüksek hacimli ve deneyimli merkezlere yönlendirme tanısal duyarlılığı artırabilmektedir (70).

### Sonuç

- Primer hiperparatiroidizm tanısı biyokimyasal olarak konur; görüntüleme cerrahi planlamayı yönlendirmek amacıyla kullanılır.
- Tek adenom, multiglandüler hastalık veya ektopik adenom cerrahi yaklaşımı değiştireceğinden tüm olgularda rutin preoperatif görüntüleme çok önemlidir.
- İlk basamakta planar, SPECT, SPECT/BT tekniklerinin kullanıldığı dual faz  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi sintigrafisinin USG ile kombinasyonu oldukça iyi sonuçlar vermektedir. SPECT, SPECT/BT kullanımı yöntemin duyarlılığını artırır fakat planar sintigrafinin yerini tamamen alamaz, planar görüntülere tamamlayıcı rol üstlenmelidir.
- USG-sintigrafi uyumsuzluğu olan olgularda USG'deki şüpheli lezyonda İİA-PTH ölçümü MİP'ye yol göstermede oldukça yüksek doğruluğa sahiptir.
- Lokalizasyon çalışması negatif olgular 4D-BT,  $^{18}\text{F}$ -florokolin PET/BT ve MRG gibi daha ileri görüntüleme metotlarına yönlendirilmeli ve yöntem seçimi merkez deneyimine göre yapılmalıdır.

### Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- Çakır B, editor. Paratiroid hastalıkları. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023. Available from: <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/books/documents/PARATIROIDHASTALIKLARI.pdf>
- Siraj QH, editor. Radionuclide Parathyroid Imaging: Book and Atlas. Cham, Switzerland: Springer US; 2019.
- Mallick R, Chen H. Diagnosis and management of hyperparathyroidism. *Adv Surg*. 2018;52:137-153.
- Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2801-2822.
- Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid imaging: past, present, and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:760419.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151:959-968.
- Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2007;246:976-980; discussion 980-981.
- Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253:585-591.
- Ince S, Emer O, Deveci S, et al. Complementary role of parathormone washout test to <sup>99m</sup>Tc-MIBI parathyroid scintigraphy and histopathologic analysis of cell types in parathyroid adenomas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2018;37:205-210. English, Spanish.
- Barbaros U, Erbil Y, Salmashoğlu A, et al. The characteristics of concomitant thyroid nodules cause false-positive ultrasonography results in primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:239-243.
- Treglia G, Trimboli P, Huellner M, Giovanella L. Imaging in primary hyperparathyroidism: focus on the evidence-based diagnostic performance of different methods. *Minerva Endocrinol*. 2018;43:133-143.
- Frey S, Couëtte C, Trésallet C, et al. Utility of a second <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy before reoperation for patients with persistent sporadic primary hyperparathyroidism: results of a retrospective multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:3831-3839.
- Patel SG, Saunders ND, Jamshed S, Weber CJ, Sharma J. Multimodal preoperative localization improves outcomes in reoperative parathyroidectomy: a 25-year surgical experience. *Am Surg*. 2019;85:939-943.
- Parikh AM, Grogan RH, Morón FE. Localization of parathyroid disease in reoperative patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:9649564.
- Zander D, Bunch PM, Trout AT, et al. ACR appropriateness criteria<sup>®</sup> parathyroid adenoma. *J Am Coll Radiol*. 2021;18:S406-S422.
- Amadou C, Bera G, Ezziene M, et al. <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT and parathyroid 4D computed tomography for primary hyperparathyroidism: the challenge of reoperative patients. *World J Surg*. 2019;43:1232-1242.
- Zafereo M, Yu J, Angelos P, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. *Head Neck*. 2019;41:2398-2409.
- Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398:99-106.
- Camenzuli C, DiMarco AN, Isaacs KE, et al. The changing face of reoperative parathyroidectomy: a single-centre comparison of 147 parathyroid reoperations. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021;103:29-34.
- Amjad W, Trerotola SO, Fraker DL, Wachtel H. Tricks of the trade: techniques for preoperative localization in reoperative parathyroidectomy. *Am J Surg*. 2023;226:207-212.
- Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med*. 2003;44:1443-1458.
- Fukunaga M, Morita R, Yonekura Y, et al. Accumulation of <sup>201</sup>Tl-chloride in a parathyroid adenoma. *Clin Nucl Med*. 1979;4:229-230.
- Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med*. 1983;24:438-441.
- Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. <sup>99m</sup>Tc sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989;10:791-794.
- Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005;35:266-276.
- Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, et al. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012;40:111-118.
- Erdil TY, Beşli LU. Clinical value of single photon emission computed tomography/computed tomography in the evaluation of Tc-<sup>99m</sup> MIBI parathyroid scintigraphy. *Nucl Med Semin*. 2016;1:49-56.
- Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:577-583.
- Yeh R, Tay YD, Tabacco G, et al. Diagnostic performance of 4D CT and sestamibi SPECT/CT in localizing parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Radiology*. 2019;291:469-476.
- Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2015;36:363-375.
- Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, et al. Detection rate of (<sup>99m</sup>) Tc-MIBI single photon emission computed tomography

- (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38(Suppl 1):E2159-E2172.
32. McCoy KL, Ghodadra AG, Hiremath TG, et al. Sestamibi SPECT/CT versus SPECT only for preoperative localization in primary hyperparathyroidism: a single institution 8-year analysis. *Surgery*. 2018;163:643-647.
  33. Pata G, Casella C, Magri GC, et al. Financial and clinical implications of low-energy CT combined with 99m technetium-sestamibi SPECT for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:2555-2563.
  34. Perez-Monte JE, Brown ML, Shah AN, et al. Parathyroid adenomas: accurate detection and localization with Tc-99m sestamibi SPECT. *Radiology*. 1996;201:85-91.
  35. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med*. 2003;44:904-908.
  36. García-Talavera San Miguel P, Gómez-Camínero López F, Villanueva Curto JG, Tamayo Alonso MP, Martín Gómez ME. Update of the role of Nuclear Medicine techniques in the pre-surgical localization of primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2019;38:123-135. English, Spanish.
  37. Lal A, Chen H. The negative sestamibi scan: is a minimally invasive parathyroidectomy still possible? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2363-2366.
  38. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery*. 2006;140:418-422.
  39. Cho NL, Gawande AA, Sheu EG, Moore FD Jr, Ruan DT. Critical role of identification of the second gland during unilateral parathyroid surgery: a prospective review of 119 patients with concordant localization. *Arch Surg*. 2011;146:512-516.
  40. Westreich RW, Brandwein M, Mechanick JI, Bergman DA, Urken ML. Preoperative parathyroid localization: correlating false-negative technetium 99m sestamibi scans with parathyroid disease. *Laryngoscope*. 2003;113:567-572.
  41. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2008;195:34-39.
  42. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun*. 2003;24:121-124.
  43. Erovic BM, Goldstein DP, Asa SL, Janik S, Mete O, Irish JC. VEGFR-2 is downregulated in sestamibi-negative parathyroid adenomas. *Head Neck*. 2019;41:3564-3569.
  44. Friedman K, Somervell H, Patel P, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004;136:1199-1204.
  45. Sung JY. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography*. 2015;34:268-274.
  46. Nafisi Moghadam R, Amlshahbaz AP, Namiranian N, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:3195-3200.
  47. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:359-372.
  48. Kluijfhout WP, Vorselaars WM, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, de Keizer B. Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SPECT-CT, ultrasound and first results of (18) F-fluorocholine PET-CT. *Eur J Radiol*. 2015;84:1745-1751.
  49. Ilgan S, Ozbas S, Bilezikci B, et al. Radioguided occult lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun*. 2014;35:1167-1174.
  50. Li W, Zhu Q, Lai X, et al. Value of preoperative ultrasound-guided fine-needle aspiration for localization in Tc-99m MIBI-negative primary hyperparathyroidism patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e9051.
  51. Trimboli P, D'Aurizio F, Tozzoli R, Giovanella L. Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:914-925.
  52. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:902-912.
  53. Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Ann Nucl Med*. 2012;26:451-461.
  54. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:751-765.
  55. Quak E, Blanchard D, Houdu B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:658-666.
  56. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:2083-2089.
  57. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Surg. 2016;401:925-935.
  58. Imperiale A, Taïeb D, Hindié E. <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT as a second line nuclear imaging technique before surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:654-657.
  59. Gotway MB, Higgins CB. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000;8:163-182.
  60. Beland MD, Mayo-Smith WW, Grand DJ, Machan JT, Monchik JM. Dynamic MDCT for localization of occult parathyroid

- adenomas in 26 patients with primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196:61-65.
61. Welling RD, Olson JA Jr, Kranz PG, Eastwood JD, Hoang JK. Bilateral retropharyngeal parathyroid hyperplasia detected with 4D multidetector row CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:E80-E82.
  62. Mahajan A, Starker LF, Ghita M, Udelsman R, Brink JA, Carling T. Parathyroid four-dimensional computed tomography: evaluation of radiation dose exposure during preoperative localization of parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36:1335-1339.
  63. Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical value of Tc99m-MIBI SPECT/CT versus 4D-CT or US in management of patients with hyperparathyroidism. *Ear Nose Throat J.* 2019;98:149-157.
  64. Yanar C, Kostek M, Unlu MT, et al. The role of 4D-CT for pre-operative localization in patients with primary hyperparathyroidism with negative ultrasonography and/or sestamibi SPECT/CT. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2023;57:238-244.
  65. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative imaging techniques in primary hyperparathyroidism: a review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144:929-937.
  66. Yip L, Pryma DA, Yim JH, Virji MA, Carty SE, Ogilvie JB. Can a lightbulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? *World J Surg.* 2008;32:784-792; discussion 793-794.
  67. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:493-498.
  68. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al.; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism: summary statement and guidelines from the fifth international workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2293-2314.
  69. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, et al. Management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2391-2403.
  70. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery.* 2006;140:932-940; discussion 940-941.



# Hipertiroidide I-131 Tedavisi

## I-131 Therapy in Hyperthyroidism

© Hüseyin Şan<sup>1</sup>, © Özkan Bayrakçı<sup>1</sup>, © M. Özdeş Emer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

İyot-131 (I-131) tedavisi, hipertiroidinin kesin tedavi seçenekleri arasında uzun yıllardır kullanılan, etkin ve güvenli bir alternatiftir. Bu derlemede; Graves hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrda I-131 tedavisinin endikasyon ve kontrendikasyonları, tedavi öncesi hazırlık/değerlendirme basamakları ile aktivite seçimine ilişkin yaklaşımlar ele alınmaktadır. Antitiroid ilaçlar ve beta-blokerlerin kullanımına değinilerek; gebelik ve emzirme, diyaliz, Graves orbitopatisi ve pediatrik olgular gibi özel durumlarda dikkat edilmesi gereken noktalar mevcut kanıtlar ve kılavuz önerilerine dayanarak özetlenmektedir. Ayrıca erken-geç yan etkiler, bunların yönetimi, radyasyon güvenliği önerileri ve tedavi sonrası izlem başlıklarına yer verilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertiroidi, I-131 tedavisi, Graves hastalığı, toksik adenom, toksik multinodüler guatr

### Abstract

Iodine-131 (I-131) therapy has been an effective and safe alternative for many years among the definitive treatment options for hyperthyroidism. This review discusses the indications and contraindications of I-131 therapy in Graves' disease, toxic adenoma, and toxic multinodular goiter, as well as pre-treatment preparation/evaluation steps and approaches to activity selection. The use of antithyroid drugs and beta-blockers is addressed, and points to consider in special situations such as pregnancy and breastfeeding, dialysis, Graves' orbitopathy, and pediatric cases are summarized based on current evidence and guideline recommendations. Furthermore, early and late side effects, their management, radiation safety recommendations, and post-treatment follow-up are covered.

**Keywords:** Hyperthyroidism, I-131 therapy, Graves' disease, toxic adenoma, toxic multinodular goiter

### Giriş, Tarihçe ve Etki Mekanizması

İyot-131 (I-131) tedavisi, modern tıbbın en başarılı teranostik uygulamalarından biri olarak kabul edilmektedir (1,2,3). Radyoaktif iyodun tıbbi kullanımı ilk olarak 1936 yılında Saul Hertz'in girişimleri ile gündeme getirilmiş; hipertiroidide ilk klinik tedavi uygulaması ise 1941 yılında gerçekleştirilmiştir (4). Takip eden 80 yılı aşkın dönemde, I-131 tedavisi Graves hastalığı (GH), toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatrda (TMNG) kesin tedavide etkin ve güvenli bir seçenek olarak dünya genelinde benimsenmiştir (1,3,5,6).

I-131, vücutta besinlerle alınan stabil I-127 ile aynı metabolik yolları izler (3,5). Tiroid folliküler hücreleri

içine alınan I-131, organifikasyona uğrar ve tiroglobuline bağlanarak uzun süreli retansiyonu sağlanır (3). Bozunurken açığa çıkan beta parçacıkları tiroid hücre DNA'sına doğrudan ve serbest radikaller üzerinden de dolaylı radyobiyojik hasar oluşturur (3).

### Tanımlar ve Epidemiyoloji

#### Graves Hastalığı

GH, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörüne karşı gelişen uyarıcı otoantikör varlığına bağlı hiperplazi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (5,6). İyot yeterli bölgelerde hipertiroidinin en sık nedenidir (5,6). Klinik olarak genellikle aşkar hipertiroidi tablosu ile kendini

#### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç. Dr. Hüseyin Şan, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: dr.huseyinsan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2264-5446

Geliş Tarihi/Received: 31.01.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atf: Şan H, Bayrakçı Ö, Emer MÖ. I-131 therapy in hyperthyroidism. Nucl Med Semin. 2026;12:34-42



Copyright© 2026 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atf-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.

gösterir (5,6). Ekstratiroidal tutulum, özellikle orbitopati şeklinde görülebilmektedir (6,7,8).

#### **Toksik Nodüler Guatr**

Toksik nodüler guatr'da (TNG), otonom (TSH'dan bağımsız) hiperfonksiyon gösteren tiroid nodüllerinin varlığı mevcuttur (3,5). Terminolojik açıdan tek otonom hiperfonksiyone nodül varlığında tablo TA (toksik soliter nodül) olarak adlandırılır; multinodüler guatr zemininde genellikle birden fazla otonom hiperfonksiyone nodülün eşlik ettiği durum ise TMNG olarak tanımlanır. Epidemiyolojik açıdan, özellikle iyot yetersiz bölgelerde ve ileri yaş gruplarında toksik nodüler hastalıklara bağlı hipertiroidi daha sık izlenmektedir (5). Klinik olarak sıklıkla subklinik hipertiroidi tablosu ile başlar; erken evrede T3 toksikozis görülebilir (5). Tiroid otoantikörleri genellikle negatiftir (5). Kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış bu hasta grubunda önemli bir klinik sonuçtur (9).

#### **Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar**

##### **I-131 Tedavisinin Önerildiği Durumlar**

GH'de I-131 tedavisi, belirli klinik senaryolarda birinci basamak tedavi olarak güçlü bir şekilde önerilmektedir (1,5,6). Antitiroid ilaç (ATİ) kullanımının kontrendike olduğu hastalarda veya ATİ ile tiroid fonksiyonlarının kontrol edilemediği durumlarda I-131 tedavisi öne çıkmaktadır (1,5,6). Yüksek cerrahi risk taşıyan hastalarda ve deneyimli tiroid cerrahına ulaşılamayan durumlarda I-131 tedavisi tercih edilebilmektedir (1,3,5). Rekürren hastalık durumunda; ATİ kesildikten sonra hastalık nüks etmişse veya suboptimal tiroidektomi sonrası hastalık devam ediyorsa, I-131 tedavisi yine öne çıkmaktadır (1,5,6). ATİ tedavisine uyumsuz hastalar, kesin tedavi isteyen ancak cerrahiden kaçınan hastalar kendi tercihleri de gözetilerek I-131 tedavisine yönlendirilebilirler (1,5). Gelecekte gebelik planlayan ve ötiroidiyi sürdürebilmek için yüksek doz ATİ gereksinimi olan kadınlarda; ayrıca komorbiditesi belirgin ya da beklenen yaşam süresi sınırlı yaşlı hastalarda, I-131 tedavisi uygun bir kesin tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır (1,5).

##### **Toksik Nodüler Guatrda Tedavi Yaklaşımı**

TA ve TMNG tedavisinde I-131 ilk basamak tedavi olarak düşünülebilir (1,3,5). İleri yaştaki hastalarda; kardiyovasküler, serebrovasküler veya pulmoner komorbiditeler eşlik ediyorsa, daha önce boyun cerrahisi geçirilmişse ya da boyun bölgesine radyoterapi öyküsü varsa ve/veya deneyimli bir tiroid cerrahına erişim

mümkün değilse, I-131 tedavisi uygun bir seçenek olarak değerlendirilebilir (1,3,5).

#### **Mutlak Kontrendikasyonlar**

Gebelik, I-131 tedavisi için mutlak kontrendikasyondur (1,2,3,5). I-131 plasentadan serbestçe geçer ve 10 ila 12. haftadan itibaren fetal tiroid dokusunda iyot tutulumunun başlaması sonucu fetal hipotiroidizm, nörogelişimsel bozukluk ve konjenital anomalilere neden olabilir (1,5). Emzirme döneminde RAI'nin süte geçmesi nedeni ile I-131 tedavisi uygulanmamalıdır (1,3,5).

Tiroid kanseri şüphesinde I-131 tedavisi uygulanmamalıdır (1,3,5). Şüpheli nodüller ince iğne aspirasyon biyopsisi ile değerlendirilmeli, malignite doğrulanırsa hasta cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir (1,5). Beş yaş altı çocuklarda uzun dönem teorik malignite riski en yüksek seviyede olduğundan radyoaktif iyot (RAI) kontrendikedir ve alternatif tedavi yöntemleri tercih edilmelidir (2,10).

#### **Göreceli Kontrendikasyonlar**

Seksen gram ve üzerindeki çok büyük guatlarda trakeoözefageal kompresyon ve buna bağlı obstrüksiyon riski artar (1,3). Bu nedenle ilk seçenek genellikle cerrahidir; ancak cerrahi uygulanamıyorsa, hastanın klinik risk profiline göre yakın izlem altında ve gerektiğinde yatırılarak I-131 tedavisi düşünülebilir (1,3). Büyük TNG'de cerrahi ön planda olmakla birlikte, I-131 tedavisi uygulanacaksa tekrarlayan dozların gerekebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (1,3).

Aktif, orta-şiddetli Graves orbitopatisi (GO) varlığında I-131 tedavisi GO'yu kötüleştirebileceğinden dikkatli olunmalıdır (1,3,6,8). Öncelik cerrahi olmakla birlikte, cerrahi uygulanamıyorsa steroid profilaksisi eşliğinde ve detaylı değerlendirme sonrası I-131 verilebilir (1,3,8).

Beş-on yaş arası çocuklarda I-131 tedavisinden kaçınılmalı ve yalnızca cerrahi gerçekçi bir seçenek olmadığında, istisnai ve seçilmiş olgularda, multidisipliner ortak karar ile düşünülmelidir (2,10). On yaş üstü ve pubertal çocuklarda ise RAI kullanımına gland boyutu, orbitopati aktivitesi ve diğer klinik kontrendikasyonlar dikkate alınarak karar verilmelidir (2).

#### **Tedavi Öncesi Hazırlık ve Değerlendirme**

##### **Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlendirmesi**

Tiroid fonksiyon testleri olarak TSH, serbest T4 (sT4) ve T3 düzeyleri mutlaka ölçülmelidir (1,3,5). TSH

reseptör antikoru (TRAb) düzeyinin ölçülmesi; GH tanısını desteklemek, tedavi yanıtını izlemek, nüks riskini öngörmek ve GO açısından risk değerlendirmesi yapmak amacıyla önerilmektedir (1,3,11). Tiroid peroksidad antikoru ölçümü otoimmün tiroid hastalığının değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (3).

ATİ başlanması planlanan hastalarda tedavi öncesinde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri tedavi öncesinde kontrol edilmelidir (1,5). Doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda I-131 tedavisinden 48-72 saat önce serum beta-hCG testi ile gebelik mutlaka dışlanmalıdır (1,3). Çok erken gebelik şüphesi olan durumlarda tedavi ertelenmeli ve gebelik testi bir hafta sonra tekrarlanmalıdır (1,3).

### **İyot İçeren Maddelerin Kesilmesi**

Tedavi öncesi iyot içeren maddelerin kesilmesi kritik önem taşımaktadır (1,3). Amiodaron için 3-6 ay veya daha uzun bekleme süresi önerilmektedir (1,3). Lipofilik iyotlu kontrast maddeler için 3-6 ay, suda çözünür ajanlar için 6-8 hafta beklenmelidir (1,3). Topikal iyot dezenfektanları ve satüre potasyum iyodür veya Lugol solüsyonu için 2-3 hafta, iyot içeren besin takviyeleri için 7-10 gün bekleme süresi önerilmektedir (3). Bu süreler konusunda şüphe varsa idrar iyot ölçümü yapılabilir (1,3).

### **Diyet Önerileri**

Hipertiroidi tedavisine özel iyottan fakir diyet gerekli değildir (1,3). Ancak tedavi öncesi en az bir hafta süreyle iyotlu tuz kullanımından kaçınılması ve iyot açısından zengin gıdalardan uzak durulması önerilmektedir (1,3).

### **Hasta Bilgilendirmesi ve Onam**

Tedavi öncesi hastaya hem sözlü hem yazılı olarak kapsamlı bilgi verilmelidir (1,3,5). I-131 tedavisinin amacı, başarı ve başarısızlık oranları, hazırlık süreci, ilaçların kesilmesi, diyet önerileri ve gebelik ile emzirme konuları anlatılmalıdır (1,3). Hastaya, olası erken yan etkiler olarak radyasyon tiroiditi, tirotoksikozun alevlenmesi, tiroide şişlik-ağrı ve sialoadenit gelişebileceği; geç dönemde ise hipotiroidi ortaya çıkabileceği ve T4 replasmanına ihtiyaç duyulabileceği anlatılmalıdır (1,3,12). Ayrıca GO gelişimi ya da mevcut GO'nun kötüleşmesi, doğurganlık üzerine olası etkiler ve kanser riski gibi konular da bilgilendirme kapsamında ele alınmalıdır (1,3,13,14,15,16). Radyasyondan korunma talimatları detaylı şekilde anlatılmalı ve yazılı tedavi onamı alınmalıdır (1,3,12).

## **Doz Belirleme Yaklaşımları**

### **Tedavi Konseptleri: Fonksiyonel ve Ablatif Yaklaşım**

Günümüzde GH'de önerilen yaklaşım ablatif doz konseptidir (1,2,3). Bu konseptte amaç, yüksek dozlarla hipertiroidiyi en yüksek başarı oranı ile tedavi etmek ve hipotiroidi geliştiğinde de hemen T4 replasmanı başlamaktır (1,3). 200-300 Gray (Gy) hedef dozla yüzde %81 ila 88 başarı oranı elde edilmektedir (1,3). Ablatif yaklaşım, yüksek kür oranı ve düşük persistans/nüks riski ile öne çıkar. Tiroid hacmindeki azalmaya bağlı olarak bazı semptomlarında (dispne, disfaji) gerileme ve kozmetik düzelme sağlanabilir (1,2,3). Pediatrik hastalarda ise radyasyonla hasarlanmış ancak canlı kalan rezidü tiroid dokusunun olası malign transformasyon riskinin azaltılması amaçlanır (1,2,3).

### **Graves Hastalığında Doz Belirleme**

Ampirik sabit doz yaklaşımı en kolay ve yaygın kullanılan yöntemlerdendir (1,3). GH'de çoğu olguda 10-15 miliküri (mCi) (370-555 MBq) aralığında sabit aktivite tedavi için yeterli olabilmektedir (1). Tiroid hacmi ve RAI kinetiği (tutulum ve efektif yarı ömür) dikkate alınmadan sabit aktivite verilmesi, bazı hastalarda tedavi başarısı için gereken hedef dozun altında kalınmasına veya gereksiz yüksek dozlara çıkılmasına yol açabilir (1,3). Bu nedenle mümkünse aktivitenin tiroid hacmi ve RAI kinetiğine göre bireyselleştirilmesi [tam dozimetrik yaklaşım veya en azından hacim+24. saat RAI tutulum (RAIU) temelli ayarlama] önerilmektedir (3). GH'de ablatif yaklaşım için 200 Gy pratikte "minimum hedef doz", 300 Gy ise hızlı/kalıcı etki, büyük gland veya şiddetli hipertiroidi varlığında tercih edilebilir (1,3).

Hacim+24. saat RAIU temelli pratik hesapta uygulanacak aktivite şu şekilde standardize edilmelidir: Aktivite (MBq)  $\approx k \times \text{tiroid kütlesi m(g)}/24$ . saat RAIU'yu (ondalık şeklinde) (3,17). Hedef doza göre katsayılar yaklaşık olarak 200 Gy için  $k \approx 8$ , 300 Gy için  $k \approx 12$  olarak alınır (3,17). Bu yaklaşımda 24. saat RAIU değerine bölme zorunludur (3,17). RAIU ölçümü yapılmamışsa, tutulum/kinetik parametreler hesaba katılamayacağından aktivite hesaplamasında yalnızca tiroid kütlesine dayanan pratik katsayılar kullanılmalıdır (3,17). Bu yaklaşımda ayrıca "bölme" işlemi uygulanmamalıdır. Örneğin; 200 Gy için yaklaşık  $12 \times m$ , 300 Gy için yaklaşık  $18 \times m$  katsayıları esas alınabilir (3,17). Tiroid kütlesi ultrasonografi ile hacim üzerinden hesaplanır. Her bir lob için en uzun çap A ve lobun en geniş kesitinde birbirine dik iki çap B ve C (cm)

ölçülür. Lob hacmi  $V \text{ (mL)} = 0,479 \times A \times B \times C$  formülüyle hesaplanır (3,17). Pratikte tiroid kütlesi  $m \text{ (g)} \approx V \text{ (mL)}$  kabul edilerek sağ ve sol lobun kütleleri toplanır (3,17).

### Toksik Nodüler Guatrda Doz Belirleme

TNG'de birincil hedef hipertiroidinin düzeltilmesi, tercihen ötiroidi sağlanmasıdır (1,3). İkincil hedef ise otonom nodül hacminin azaltılmasıdır (3). Hipotiroidi gelişimi oranı hastalık tipi, otonom nodül dışı parankimin süpresyon derecesi ve takip süresine bağlıdır (3,13).

Ampirik sabit doz yaklaşımında TA ve TMNG için 15-20 mCi (555-740 MBq) kullanılmaktadır (3). Dozimetrik yaklaşımda TA için otonom dokuya 300-400 Gy hedeflenmektedir (3,17). TMNG'de ise otonom dokuya 150-300 Gy dozlar hedeflenirken, otonom dokunun ağırlığı hesaplanamıyorsa tiroid glandının ağırlığı temel alınarak 100-150 Gy dozlar verilebilir (3). TA'da 300-400 Gy dozlarda hipertiroidinin ortadan kaldırılma oranı %80 üzeri, hipotiroidi oranı ise %10-20 olarak bildirilmektedir (3,17). Toksik nodüler hastalık spektrumunda (TA+TMNG) hipotiroidi riski hastalık tipine göre değişir: TA'da genellikle daha düşükken, TMNG'de daha yüksek ve geniş aralıkta raporlanır (3,17).

### Tedavi Prosedürü

#### Ayaktan ve Yatarak Tedavi Ayrımı

Ülkemizdeki düzenleyici çerçeveye göre I-131 ile tedavi uygulayabilmek için Nükleer Düzenleme Kurumu (NDK) lisansı ve uygun radyasyon güvenliği altyapısı gerekmektedir (12). Ayaktan/yatarak tedavi ayrımı, tek başına "verilen aktivite" için mutlak bir üst sınırdan ziyade taburculuk ölçütlerinin sağlanıp sağlanamaması ve klinik risklerin yönetilebilirliğine göre yapılır (12). Taburculuk kararında hastaya sözlü ve yazılı radyasyondan korunma talimatlarının verilmesi ve taburculuk anında ölçümlerle belirlenen kriterlerin sağlanması esastır; sayısal taburculuk eşikleri ve evde izolasyon ilkeleri NDK kılavuzunda tanımlanmıştır (12).

Klinik durum ve radyasyon güvenliği birlikte değerlendirildiğinde bazı hastalarda RAI sonrası yatarak izlem tercih edilebilir (1,3,12). Bu gruba; ciddi komorbiditesi olanlar, kontrolsüz/ağır T3 tirotoksikozu bulunan ve olası tirotoksikoz alevlenmesini tolere edemeyebilecek hastalar, belirgin trakeal darlık ya da çok büyük guatr (>80 g) varlığı, acil müdahale gerektirebilecek ek hastalıkları bulunan ileri yaş olgular ve mesane/barsak

inkontinansı nedeniyle kontaminasyon kontrolünün güçleşebileceği hastalar dahildir (1,3,12).

#### Tedavi Formu Seçimi ve Uygulama

Tercih edilen uygulama kapsül formu olup kullanımı kolay ve kontaminasyon riski düşüktür (1,3). Parenteral beslenme ve yönetilemeyen kusma varlığı veya gastrointestinal emilim sorunu olan hastalarda intravenöz form kullanılabilir. Yutma güçlüğünde sıvı form düşünülmelidir (3). Oral form uygulandığında, hızlı absorpsiyon için I-131 tedavisinin açlık durumunda verilmesi ve uygulamadan sonra 1-2 saat sürdürülmesi önerilmektedir (1,3). Tedavi sonrası ilk 24 saat bol sıvı alımı ve sık miksiyon teşvik edilerek mesane radyasyon maruziyeti azaltılmalıdır (3).

### Antitiroid İlaçlar ve Radyoaktif İyot Tedavisi

#### Tedavi Öncesi Antitiroid İlaç Kullanımı

Temel prensip olarak cerrahi ve I-131 tedavisi öncesi tirotoksikozun kontrol altına alınması, olası komplikasyon riskini azaltmak açısından önemlidir (1,3,5). Özellikle ağır hipertiroidi tablosu olanlarda, ileri yaşta, kardiyovasküler/serebrovasküler komorbiditesi bulunanlarda (özellikle aritmi ya da kalp yetersizliği), böbrek yetmezliği olanlarda ve aktif GO varlığında, tedavi öncesinde hastanın klinik açıdan stabil hale getirilmesi önem taşır (1,3,5). Ancak ağır hipertiroidisi ve belirgin komorbiditesi bulunmayan, genç ve semptomlarını iyi tolere eden hastalarda ATİ başlanmadan da doğrudan RAI tedavisine geçilebilir (1,3).

Klinik uygulamada metimazol, çoğu hastada ilk seçenek ATİ'dir (5,6). Propiltiourasil ise ciddi hepatotoksikite riski ve RAI etkinliğini azaltabilme olasılığı nedeniyle genellikle belirli özel durumlarla sınırlandırılır (ör. gebeliğin ilk trimesteri, tiroid fırtınası ya da metimazol intoleransı) (5,18,19). ATİ kesme/yeniden başlama zamanlaması kılavuzlar arasında değişkenlik gösterebildiğinden, klinik risk (yaş, komorbidite, tirotoksikoz şiddeti) ve RAI'yu dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (1,3,5,6). Metimazolün RAI tedavisinden önce kısa bir süre için kesilmesi önerilir; çoğu kaynak 2-5 günü, bazı kılavuzlar ise 3-7 günü uygun aralık olarak belirtir (1,3,5,6). RAI sonrasında ise 3-7 gün içinde yeniden başlanması, özellikle yüksek riskli veya seçilmiş olgularda tirotoksikoz alevlenmesi riskini azaltmak ve semptom kontrolünü sağlamak amacıyla değerlendirilebilir (1,3). ATİ kesilmeden I-131 uygulanması tedavi başarısını düşürebileceği için genellikle rutin olarak önerilmez

(5,6,18,19). Bu durumun “dozu artırarak telafi edilmesi” de standart bir yaklaşım değildir (3,18). Bununla birlikte, özellikle yaşlı, kardiyopulmoner ek hastalığı olan ya da ağır T3 toksikoz tablosundaki seçilmiş hastalarda, risk-yarar dengesi bireysel olarak değerlendirilerek bu seçenek düşünülebilir (3,18).

#### Beta Bloker Kullanımı

Beta-adrenerjik blokaj, orta-ağır ve semptomatik hipertiroidi kliniğinde kullanılmalıdır (1,3,5). Belirgin taşikardi, tremor, anksiyete ve terleme gibi semptomlar varsa beta-bloker tedavisi genellikle faydalıdır (5). Özellikle kardiyak rezervi sınırlı yaşlı hastalarda ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık varlığında (başta atriyal fibrilasyon öyküsü, kompanse kalp yetmezliği veya hipertansiyon bulunanlarda) beta-bloker kullanımı önerilir (1,3,5). Tedavi öncesi semptomatik hastalarda başlanmalı, tedavi sırasında devam edilmeli ve tiroid fonksiyonları normale dönene kadar sürdürülmelidir (1,3,5). Propranolol, yüksek dozlarda periferde T4’ün T3’e dönüşümünü de baskılayabilmesi nedeniyle klinikte sık tercih edilir (5). Ancak özellikle bronkospastik astımı olan hastalarda beta-blokerler genellikle kontrendikedir; kalp hızı kontrolünün zorunlu olduğu ve hafif obstrüktif havayolu hastalığı bulunan seçilmiş olgularda nispeten  $\beta$ 1-selektif ajanlar dikkatle, pulmoner durum izlenerek kullanılabilir (5). Bu durumda atenolol 25-100 mg/gün (günde 1-2 doz) şeklinde kullanılabilir (5).

#### Özel Durumlar

##### Gebelik, Emzirme ve Diyaliz Hastalarında Tedavi

I-131 tedavisi sonrasında, gebelik tiroid fonksiyonları stabil hale gelene kadar ertelenmelidir. Klinik uygulamada genellikle en az 6 ay bekleme yaklaşımı benimsenir (1,3,5). Erkek hastalarda ise I-131 tedavisi sonrası, spermatogenez süresi göz önünde bulundurularak en az 3-4 ay süreyle gebelik planlanmaması önerilmektedir (1,5).

I-131’in süte geçmesi ve meme dokusunda tutulum riski nedeniyle emzirme döneminde tedavi kontrendikedir (1,3,5). Tedavi planlanıyorsa emzirme önceden sonlandırılmalı; meme dokusu tutulumunu azaltmak amacıyla çoğu merkezde en az 6 hafta (bazı kaynaklarda daha uzun) ara verilmesi tercih edilir (3,5). I-131 tedavisi sonrası emzirmeye yeniden başlanmamalıdır (3,5).

Hemodiyaliz uygulanan hipertiroidi hastalarında RAI için kılavuzlarda standart bir doz azaltım oranı ya da tek tip diyaliz zamanlaması tanımlanmamıştır; bu nedenle

aktivite seçimi ve diyaliz planı olgu bazında yapılmalıdır (5). Renal klirensin azalması I-131 retansiyonunu uzatabileceğinden, ekstratiroidal (özellikle kemik iliği/ tüm vücut) absorbe edilen dozu sınırlamak önem taşır (5). Radyasyon güvenliği, atık yönetimi ve kontaminasyon kontrolü diyaliz ünitesi ile önceden planlanmalı; süreç nükleer tıp-nefroloji ve ilgili birimler arasında multidisipliner biçimde koordine edilmelidir (3,5).

##### Graves Orbitopatisi ve I-131 Tedavisi

I-131 tedavisi, GO yeni gelişimi veya mevcut GO’nun kötüleşmesi açısından risk artışı ile ilişkili olabileceğinden, tedavi planlanan tüm hastalarda göz tutulumu aktivite ve şiddet (hafif/orta-ağır/görmeyi tehdit eden) açısından değerlendirilmelidir (3,8,16). Bu değerlendirme, RAI’nin uygun hasta seçiminde ve eşlik eden koruyucu yaklaşımların planlanmasında kritiktir (3,8). İnaktif GO veya klinik olarak belirgin göz bulgusu olmayan seçilmiş olgularda I-131 uygulanabilir; bu grupta rutin steroid profilaksisi genellikle gerekli değildir (3,8). Aktif GO varlığında ise karar risk katmanlamasıyla verilmelidir: özellikle aktif orta-ağır ya da görmeyi tehdit eden GO’da I-131 çoğu durumda tercih edilmez; bu hastalarda hipertiroidinin ATİ ile kontrolü ve/veya cerrahi gibi alternatifler ön plana çıkar (3,8). I-131’in seçildiği aktif veya yüksek riskli gruplarda steroid profilaksisi düşünülmelidir (3,8). I-131 sonrası GO gelişimi veya progresyonu açısından en önemli risk belirleyiciler arasında sigara kullanımı, yüksek TRAb düzeyi, mevcut veya geçirilmiş GO öyküsü ve I-131 sonrası düzeltilmemiş hipotiroidi yer alır (3,8,16). Bu nedenle I-131 planlanan hastalarda sigara bırakma mutlaka hedeflenmeli; I-131 sonrası dönemde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişimi erken yakalanıp hızla düzeltilerek ötiroidi korunmalıdır (3,8). GO açısından riskli kabul edilen hastalarda (örn. sigara içen, TRAb yüksek, pre-eksistan GO bulunan) oral prednizon/prednizolon ile profilaksi önerilir (3,8). Profilaksi şemaları risk düzeyine göre düzenlenir: düşük riskte daha düşük doz ve daha kısa azaltma; yüksek riskte daha yüksek başlangıç dozu ve daha uzun kademeli azaltma yaklaşımı benimsenir (3,8). Steroid başlanması/izlemi komorbiditeler (özellikle diyabet, osteoporoz, enfeksiyon riski) dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (3,8). Sigara, GO gelişimi ve progresyonu açısından en güçlü modifiye edilebilir risk faktörüdür; GO varlığından bağımsız olarak tüm Graves hastalarına sigarayı bırakmaları güçlü biçimde önerilmeli ve bırakma desteğine yönlendirilmelidir (3,8).

## Pediatric Hastalar

Pediatric GH'de ATİ, en az 3 yıl süreyle birinci basamak tedavi olarak önerilmekte; remisyon olasılığı düşük olgularda tedavi süresi 5 yıl veya daha uzun tutulabilmektedir (2). I-131 tedavisi ancak bu süre sonunda remisyon sağlanamadığında veya ATİ kontrendikasyonu/önemli yan etki durumunda değerlendirilmelidir (2).

Pediatric GH'de I-131 tedavisi, uzun dönem malignite riskiyle ilgili kaygılar nedeniyle olgu bazında ve dikkatli biçimde değerlendirilmelidir (2). Genel yaklaşım 5 yaş altındaki çocuklarda RAI'den kaçınmak; 5-10 yaş grubunda ise tedaviyi, cerrahinin uygun ya da uygulanabilir olmadığı seçilmiş durumlarla sınırlı tutmaktır (2). On yaş ve üzerindeki çocuklarda ise uygun olgularda yaşa bağlı ek bir kontrendikasyon bildirilmemektedir (2).

Pediatric hastada RAI uygulanacaksa hedef genellikle komplet ablasyondur (2,10,20). Bu yaklaşım, peristan/nüks hastalık ve tekrar tedavi gereksinimini azaltmayı; dolayısıyla tedaviye bağlı olası uzun dönem riskleri en aza indirmeyi amaçlar (2). Uygulamada dozimetrik yaklaşımın tercih edildiği ve tiroid dokusunda en az 300 Gy absorbe doz hedeflendiği bildirilmektedir (2). Pediatric hastalarda ablatif amaçlı I-131 tedavisi sonrasında, yaklaşık 40 yıla varan uzun dönem izlem verilerinde malignite gelişimi veya doğurganlıkla ilişkili risk artışına dair ikna edici bir kanıt gösterilememiştir (2,10,20).

## Amiodaron Kaynaklı Hipertiroidi

Amiodaron kaynaklı tirotoksikozis (AiT), kardiyoloji pratiğinde sık kullanılan bu antiaritmik ilacın önemli bir komplikasyonudur (5). Tip 1 AiT, iyot fazlalığının tetiklediği aşırı tiroid hormonu senteziyle karakterizedir ve genellikle altta yatan tiroid hastalığı (nodüler guatr, latent Graves) bulunanlarda görülür (5,21). Tip 2 AiT ise amiodaronun direkt sitotoksik etkisiyle oluşan destrüktif tiroidittir ve öncesinde tiroid glandı sağlıklıdır (5,21). Tip 1 AiT'de, amiodaronun iyot yükü nedeniyle, tiroid glandında iyot tutulumu sıklıkla düşük olduğundan I-131 tedavisinin etkinliği çoğu hastada sınırlı olup alternatif tedaviler ön plana çıkmaktadır (5,21). İyot tutulumunun yeterli düzeyde saptandığı seçilmiş olgularda I-131 tedavisi bireysel risk-yarar dengesi ile düşünülebilir (5). Tip 2 AiT'de steroid tedavisi tercih edilir (5,21). Karışık formlarda kombine ATİ ve steroid tedavisi uygulanır (5,21).

## Subklinik Hipertiroidi

Subklinik hipertiroidi, serum TSH düzeyinin normalin altında olduğu ancak sT4 ve sT3 düzeylerinin normal aralıkta kaldığı bir durumdur (5,22). Tedavi kararı, TSH supresyonunun derecesine, hastanın yaşına, kardiyovasküler risk faktörlerine ve kemik sağlığına göre bireyselleştirilmelidir (1,5,22).

Grade 1 subklinik hipertiroidide (TSH 0,1-0,39 mIU/L) çoğu olguda öncelikli yaklaşım izlemdir; tedavi gereksinimi ise semptomlar ve eşlik eden komorbiditeler dikkate alınarak değerlendirilir (5). Grade 2 subklinik hipertiroidi (TSH 0,1 mIU/L altında) ise özellikle 65 yaş üstü hastalarda, kardiyovasküler hastalık veya osteoporoz varlığında tedavi edilmelidir (5,22).

I-131 tedavisi subklinik hipertiroidide etkili bir seçenektir. Tedavinin temel hedefi çoğunlukla ötiroidi sağlamak olduğundan, en az 150 Gy'yi temel alan fonksiyonel doz yaklaşımı tercih edilebilir. Otonom nodül varlığında nodüle yönelik selektif tedavi ile çevre dokunun korunması hedeflenmelidir. Tedavi sonrası hipotiroidi gelişim oranı aşikar hipertiroidiye göre daha düşük olmakla birlikte, uzun dönem takip gereklidir (3).

## Yan Etkiler ve Yönetimi

### Erken Yan Etkiler

Tiroid lojunda şişlik, boyun ön kesiminde ağrı ve rahatsızlık gelişebilir; genellikle geçicidir (3). Hafif olgularda tedavi gerekmez, ağrı varsa parasetamol veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılabilir, nadir görülen ciddi olgularda trakeal bası ve nefes darlığı gelişirse steroid tedavisi gerekebilir (1,3).

Tirotoksikoz alevlenmesi, radyasyon tiroiditi sonucu folliküler hücre hasarı ve dolaşıma T3 ile T4 salınımı nedeniyle gelişir (1,3). Klinik olarak taşikardi, atriyal fibrilasyon veya flutter, kardiyopulmoner dekompanzasyon ve nadir olarak tiroid fırtınası görülebilir (1,3,5). Önleme stratejileri arasında tedavi öncesi ATİ ile ötiroidi sağlanması, yüksek riskli hastalarda beta-bloker başlanması veya yatarak tedavi ve ilk 2 hafta yakın takip yer almaktadır (1,3,5). Alevlenme gelişirse ATİ'ler, beta-bloker ve ciddi olgularda kortikosteroidler kullanılırken tiroid fırtınası şüphesinde yoğun bakım desteği sağlanır (1,3,5).

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan tipik dozlarda (10-20 mCi; 370-740 MBq) klinik olarak belirgin sialoadenit

nadir görülmektedir (3). Tükürük bezinde geçici şişlik, lokal ağrı, ağız kuruluğu ve tat bozukluğu görülebilir (3). Sialoadenit profilaksisi için 24. saatten sonra tükürük salgısını artırıcı önlemler uygulanabilir (3).

#### Geç Yan Etkiler

GH ablatif doz konseptinde hipotiroidi beklenmektedir ve yan etki değil tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir (1,2,3). T4 replasmanı kilogram başına 1,6 mikrogram başlangıç dozunda başlanır (65 yaş üzeri daha düşük dozlarda) ve TSH normal aralıkta tutulur (5). Hipotiroidinin GO'yu alevlendireceğinden ivedi T4 replasman tedavisi gerekmektedir (8,16).

Kanser riski açısından, mevcut sistematik derlemeler ve meta-analizler ile büyük kohort çalışmalar, hipertiroidi tedavisinde kullanılan klinik RAI aktivitelerinde toplam kanser riskinde anlamlı bir artış olduğuna dair istatistiksel olarak güçlü bir kanıt ortaya koymamaktadır (tiroid kanseri hariç) (14,15,23). Bununla birlikte, sınırlı sayıda büyük kohort çalışmasında toplam verilen aktivite/organ absorbe dozu ile solid kanser mortalitesi (özellikle meme kanseri) arasında küçük düzeyde bir doz-yanıt sinyali bildirilmiştir; ancak mutlak risk artışı düşüktür ve çalışmaların gözlemsel tasarımı ile olası karıştırıcı etkenler nedeniyle nedensellik yorumu temkinli yapılmalıdır (24,25).

Kadınlarda hipertiroidi için uygulanan bu doz aralığında RAI sonrası gebeliğin önerilen süre (genellikle  $\geq 6$  ay) ertelendikten sonra planlanması halinde, gebelik sonuçlarında olumsuzluk artışı ya da çocuklarda konjenital anomali sıklığında artış olduğuna ilişkin ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır (1,3,26).

#### Radyasyon Güvenliği

Radyonüklit tedavisi gören hastaların taburcu edilmesine ilişkin kılavuza göre, ülkemizde I-131 tedavisi sonrası taburculuk kararı; taburculuk anında 1 m mesafeden ölçülen doz hızı ve hastada kalan aktivite gibi ölçütler temel alınarak verilir (12). Mevzuatta, 1 m doz hızının  $<30 \mu\text{Sv/saat}$  düzeyine düşmesi taburculuk için esas eşik olarak belirtilmiştir;  $\geq 30 \mu\text{Sv/saat}$  olan hastalarda ise uygun koşullarda bekletme/izolasyona devam edilir (12). Ayrıca mevzuatta, 800 MBq'e kadar I-131 uygulanan hastalarda taburculuk için hastada kalan aktivitenin  $<600 \text{ MBq}$  ve 1 m doz hızının  $<30 \mu\text{Sv/saat}$  eşığının altına inmesi hedeflenir; daha düşük aktivitelerde ise koşullar uygunsa taburculuk daha erken mümkün olabilir (12). Uluslararası Radyolojik Koruma Komisyonu

ve Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı dökümanlarında, taburculuk kararlarının bireysel risk değerlendirmesi ve yakın çevreye doz kısıtları çerçevesinde planlanmasına ilişkin uluslararası prensipleri tanımlar (27,28). Taburculuk sonrasında amaç, mesafeyi artırıp temas süresini azaltarak başta küçük çocuklar ve gebeler olmak üzere çevredeki kişilerin radyasyon maruziyetini önlemek ya da en aza indirmektir. Bu nedenle ilk hafta temas kısıtlamaları daha sıkı tutulur (12,27,28). Uygulanan aktiviteye göre uyarılar, pratik öneriler ve gün bazlı kısıtlama süreleri kılavuzda ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (12,27,28).

#### Tedavi Sonrası Takip

##### Tiroid Fonksiyon Testleri İzlemi

Tiroid fonksiyon testleri, tedaviden 4-6 hafta sonra başlanarak ilk 6 ayda 4-6 haftada bir tekrar şeklinde ve stabilizasyon sonrası 6-12 aylık aralıklarla yapılmalı ve TSH normalizasyonu takip edilmelidir (1,3,5). Uzun dönemde 6-12 aylık aralıklarla tiroid fonksiyon testlerine ömür boyu devam edilmelidir (1,13). Hipotiroidi veya hipertiroidi semptomları gelişirse zamana bakılmaksızın hemen tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır (1,3).

##### Tedavi Başarısı, Başarısızlık ve Tekrar Tedavi Yönetimi

Tedavi başarısı, hipertiroidinin kontrol altına alınmasıdır; GH'de çoğu olguda hedef/öngörülen sonuç hipotiroidi gelişmesi ve bunun levotiroksinle yönetilmesidir (1,3,5). I-131 tedavisinin başarı oranı etiyoloji ve uygulanan aktiviteye göre değişmektedir. Başarısızlık, I-131 sonrası beklenen sürede hipertiroidinin düzelmemesi (persistans) veya düzelme sonrası yeniden ortaya çıkması (rekürrens) olarak tanımlanır (3,5). I-131'in klinik/biyokimyasal etkisi çoğu olguda 2-6 ay içinde belirginleştüğinden "başarısızlık" kararı için genellikle en az 6 ay beklenir; erken dönemde (özellikle ilk 3 ay) semptomatik veya biyokimyasal kontrol gerekirse ATİ'ler ile geçici kontrol sağlanabilir (1,3,5,22). Değerlendirme yalnız TSH'ye dayandırılmamalı; sT4 ve/veya sT3 ile birlikte yorumlanmalıdır. TSH baskılı ancak hormonlar normal ise (subklinik hipertiroidi) çoğu olguda hemen tekrar tedavi gerekmez; 3-6 ay sonra yeniden değerlendirme uygundur (1,5,22).

Tekrar tedavi endikasyonu, ilk uygulamadan  $\geq 6$  ay sonra devam eden aşikar hipertiroidi (TSH baskılı iken sT4 ve/veya sT3 yüksek) veya başlangıçta yanıt alındıktan sonra gelişen rekürrenstir (1,3,5). Tekrar tedavi kararı öncesinde TFT'ler yenilenmeli; gland ve otonom nodül hacmi için ultrasonografi yapılmalı, gerekirse RAIU ve/

veya sintigrafi ile RAI kinetiği ve fonksiyonel dağılım yeniden değerlendirilmelidir (1,3,5). Graves'te TRAb özellikle hastalık aktivitesi ve orbitopati riski açısından ek bilgi sağlayabilir; TA/TMNG'de rutin değildir, Graves şüphesi varsa istenir (1,3,5,8). Düşük tutulum, iyot yükü (iyotlu kontrast, amiodaron vb.) veya ilk tedavide düşük aktivite gibi düzeltilebilir nedenler varsa mümkünse giderilmelidir (1,3,5).

Tedavi tekrarında aktivite artışı için tek bir standart yüzde tanımlı olmadığından yaklaşım bireyselleştirilmelidir; gerekirse dozimetrik planlama yapılabilir (3). Alternatifler ATİ'ler ile geçici/uzun süreli tedavi veya cerrahidir; dirençli olgular ya da tekrarlayan başarısızlıkta cerrahi seçenek hasta ile görüşülmelidir (1,5). Takip, ilk tedavi sonrası izlem ilkeleriyle sürdürülür (1,3).

## Sonuç

Hipertiroidi tedavisinde I-131 radyonüklidi, uygun hastalarda uzun yıllardır kullanılan ve etkisi iyi bilinen kesin tedavi seçeneklerinden biridir. Çoğu zaman ayaktan uygulanabilmesi ve birçok hastada tek dozla kalıcı kontrol sağlayabilmesi önemli bir kolaylık sağlar. Uygun hasta seçildiğinde güvenli olup başarı oranları yüksektir; bu yönüyle ATİ veya cerrahiye pratik bir alternatiftir. Alternatif tedavilerden hangisinin seçileceği konusunda ise hastanın klinik durumu ve ek hastalıkları, tiroid bezinin büyüklüğü, RAIU ve hasta tercihi birlikte değerlendirilerek belirlenmelidir. Özel durumlarda ise kararın ilgili branşlarla birlikte, ekip yaklaşımıyla verilmesi önemlidir.

## Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- Kim KJ, Song E, Kim M, et al. 2025 Korean thyroid association management guidelines for radioactive iodine therapy in patients with hyperthyroidism. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2025;40:342-356.
- Mooij CF, Cheetham TD, Verburg FA, et al. 2022 European Thyroid Association guideline for the management of pediatric Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2022;11:e210073.
- Campennì A, Avram AM, Verburg FA, et al. The EANM guideline on radioiodine therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:3324-3348.
- Fahey FH, Grant FD, Thrall JH, Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy. *EJNMMI Phys*. 2017;4:15.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26:1343-1421. Erratum in: *Thyroid*. 2017;27:1462. Erratum in: *Thyroid*. 2025;35:1097.
- Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-186.
- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al.; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5:9-26.
- Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al.; EUGOGO<sup>†</sup>. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185:G43-G67.
- Giesecke P, Rosenqvist M, Frykman V, et al. Increased cardiovascular mortality and morbidity in patients treated for toxic nodular goiter compared to Graves' disease and nontoxic goiter. *Thyroid*. 2017;27:878-885.
- Léger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC. Graves' disease in children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:233-243.
- Tay WL, Chng CL, Tien CS, et al. High thyroid stimulating receptor antibody titre and large goitre size at first-time radioactive iodine treatment are associated with treatment failure in Graves' disease. *Ann Acad Med Singap*. 2019;48:181-187.
- Nükleer Düzenleme Kurumu (NDK). Radyonüklit tedavisi gören hastaların taburcu edilmesine ilişkin kılavuz [RSGD-KLV-009/Rev-2]. Ankara: Nükleer Düzenleme Kurumu (TAEK döneminde hazırlanmıştır); 2018. Erişim linki: <https://webim.ndk.gov.tr/file/a1bf6826-7456-42dd-a839-0e96964c033f>
- Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:641-648.
- Shim SR, Kitahara CM, Cha ES, Kim SJ, Bang YJ, Lee WJ. Cancer risk after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2125072.
- Kim KJ, Choi J, Kim KJ, et al. Cancer risk in Graves disease with radioactive 131I treatment: a nationwide cohort study. *J Nucl Med*. 2024;65:693-699.
- Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al.; Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3700-3707.
- Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1126-1134.

18. Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2007;334:514.
19. Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2004;14:525-530.
20. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4229-4233.
21. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Eur Thyroid J*. 2018;7:55-66.
22. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4:149-163.
23. Gronich N, Lavi I, Rennert G, Saliba W. Cancer risk after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism: a cohort study. *Thyroid*. 2020;30:243-250.
24. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1034-1042. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2019;179:1152.
25. Taylor PN, Okosieme OE, Chatterjee K, Boelaert K; Executive Committees of the Society for Endocrinology and the British Thyroid Association. Joint statement from the Society for Endocrinology and the British Thyroid Association regarding 'Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism'. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92:266-267.
26. Xu C, Wei L, Xie P. Pregnancy outcome following radioactive iodine therapy for Graves' disease in women of childbearing age: a systematic review. *Thyroid Res*. 2025;18:26.
27. International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *Ann ICRP*. 2004;34:v-vi, 1-79. Erratum in: *Ann ICRP*. 2004;34:281. Erratum in: *Ann ICRP*. 2006;36:77. Erratum in: *Ann ICRP*. 2013;42:341.
28. International Atomic Energy Agency. Release of patients after radionuclide therapy. Safety Reports Series No. 63. Vienna: IAEA; 2009. Available link: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/pub1417\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/pub1417_web.pdf)



# Medüller Tiroid Kanseri PET/BT Görüntüleme

## PET/CT Imaging in Medullary Thyroid Cancer

Engin Alagöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturan, nadir ancak klinik açıdan özgün bir nöroendokrin malignitedir. Diferansiye tiroid kanserlerinden farklı olarak iyot tutulum özelliği göstermemesi, özgün moleküler sürücü mutasyonlara sahip olması ve daha agresif biyolojik davranış sergileyebilmesi nedeniyle tanıdan tedaviye ve izleme kadar tüm klinik süreçlerde kendine özgü bir yaklaşım gerektirir. Klinik seyri açısından MTK, erken dönemde servikal lenf nodu metastazı yapabilmesi ve hastalığın ilerleyen evrelerinde karaciğer, akciğer ve kemik gibi uzak organlara yayılım gösterebilmesi nedeniyle dikkatli bir evreleme ve yakın izlem gerektirir. Serum kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen düzeyleri tanı ve takipte temel biyobelirteçler olarak kullanılmakla birlikte, bu biyokimyasal göstergeler her zaman hastalığın anatomik yayılımını ve tümör yükünü doğru biçimde yansıtmayabilir. Bu nedenle fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, hastalığın biyolojik özelliklerinin ve tümör heterojenitesinin değerlendirilmesinde önemli bir tamamlayıcı rol üstlenmektedir. Son yıllarda flor-18 (<sup>18</sup>F)-dihidroksifenilalanin, <sup>18</sup>F-florodeoksiglukoz, ve galyum-68-dodekantetraasetik asit tyr<sup>3</sup>-oktreatat gibi farklı pozitron emisyon tomografisi radyofarmasötiklerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte MTK'nin metabolik aktivitesi, amin asit metabolizması ve somatostatin reseptör ekspresyonu ayrı ayrı değerlendirilebilir hale gelmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri yalnızca lezyon lokalizasyonunu değil, aynı zamanda tümör agresifliğini ve hedefe yönelik tedavilere uygunluğunu da ortaya koyarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu derlemede, MTK'de

### Abstract

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare but clinically distinctive neuroendocrine malignancy arising from the parafollicular C cells of the thyroid gland and accounts for approximately 1-2% of all thyroid cancers. Unlike differentiated thyroid cancers, MTC does not demonstrate iodine uptake, harbors distinct molecular driver mutations, and may exhibit more aggressive biological behavior; therefore, it requires a disease-specific approach throughout the entire clinical spectrum, from diagnosis to treatment and follow-up. From a clinical standpoint, MTC requires careful staging and close surveillance, as it may present with cervical lymph node metastases at an early stage and disseminate to distant organs such as the liver, lungs, and bones in advanced disease. Although serum calcitonin and carcinoembryonic antigen levels are essential biomarkers for diagnosis and follow-up, these biochemical parameters do not always accurately reflect the anatomical extent of disease or overall tumor burden. Consequently, functional imaging modalities play an important complementary role in the assessment of tumor biology and intratumoral heterogeneity. In recent years, the clinical implementation of various PET radiopharmaceuticals, including fluor-18 (<sup>18</sup>F) dihydroksifenilalanin, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, and gallium-68-dodecanetetraacetic acid tyr<sup>3</sup>-octreotate, has enabled separate evaluation of metabolic activity, amino acid metabolism, and somatostatin receptor expression in MTC. These imaging techniques provide not only precise lesion localization but also valuable insights into tumor aggressiveness and suitability for targeted therapeutic approaches, thereby contributing to the development of personalized treatment strategies. This review

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç. Dr. Engin Alagöz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: enalamed@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4214-4016

Geliş Tarihi/Received: 19.01.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atıf: Alagöz E. PET/CT imaging in medullary thyroid cancer. Nucl Med Semin. 2026;12:43-53



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 makaledir.

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.

fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanımına ilişkin güncel ve kanıta dayalı öneriler sunularak klinik uygulamalarda standardizasyonun sağlanması amaçlanmıştır. **Anahtar Kelimeler:** Medüller tiroid kanseri, PET/BT görüntüleme, fonksiyonel görüntüleme

aims to present up-to-date, evidence-based recommendations on the use of functional imaging modalities in MTC and to promote standardization in clinical practice. **Keywords:** Medullary thyroid cancer, PET/CT imaging, functional imaging

## Giriş

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroidin parafoliküler C hücrelerinden gelişen, moleküler patogenezi ve biyolojik davranışıyla iyi diferansiye tiroid kanserlerinden belirgin farklılıklar gösteren nöroendokrin bir malignitedir. Kendine özgü biyolojik özellikleri ve klinik seyri nedeniyle tanı ve tedavide diğer tiroid kanserlerinden farklı bir yaklaşım gerektirir. Son yıllarda flor-18-dihidroksifenilalanin ( $^{18}\text{F}$ -DOPA),  $^{18}\text{F}$ -florodeoksiglukoz ( $^{18}\text{F}$ -FDG), ve galyum-68-dodekantetraasetik asit tyr<sup>3</sup>-oktreotat ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE) gibi farklı pozitron emisyon tomografisi (PET) ajanlarıyla yapılan PET/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri, MTK'nin biyolojik davranışının daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmış ve klinik yönetim stratejilerinde önemli değişikliklere yol açmıştır.

## Amaç

Bu derlemenin amacı, mevcut literatür ve uluslararası rehberler ışığında, tanıdan izleme kadar uzanan klinik süreçlerde kullanılan fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ilişkin güncel ve kanıta dayalı öneriler sunmak; böylece klinisyenler için hasta yönetiminde standardizasyonu sağlamak ve karar verme süreçlerinde nükleer tıp hekimlerine yol gösterici olmak amaçlanmıştır. Bu amaçla, Amerikan Tiroid Derneği (ATA, 2015), Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO, 2019), Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM, 2020) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı tarafından yayımlanan klinik kılavuzlar ile güncel bilimsel literatürün kapsamlı değerlendirilmesi temel alınarak, derneğimizin güncel önerileri oluşturulmuştur.

## Genel Bilgiler

Parafoliküler C hücrelerinden kaynaklanan MTK, kalsiyum homeostazının sürdürülmesinde görev alan ve osteoklast aktivitesini baskılayan kalsitonin (KT) sekresyonu ile karakterize bir tümördür (1). Tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %2-4'ünü oluşturmasına karşın tiroid kanserine bağlı mortalitenin yaklaşık %14'ünden sorumludur. Olguların yaklaşık %75'i sporadik olup, genellikle 40-60 yaşlarında, tek taraflı, soliter ya da multinodüler nodül

şeklinde görülür; bilateral tutulum nadirdir. Olguların yaklaşık %25'ini oluşturan kalıtsal MTK, genellikle daha erken yaşta ortaya çıkar; sıklıkla multifokal ve bilateral tutulum gösterir ve *rearranged during transfection (RET)* protoonkogenindeki germline mutasyonlarla ilişkilidir. Kalıtsal MTK üç ana klinik sendrom altında incelenir (Tablo 1) (2,3).

İyi diferansiye tiroid kanserlerine kıyasla daha kötü prognozlu olup, 5 yıllık sağkalım evre I-III'te %93 iken evre IV'te %28'e geriler; tanı anında %30-60 oranında servikal lenf nodu metastazı (N1) saptanır. Total tiroidektomi ve boyun diseksiyonu, tek küratif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Ancak agresif cerrahiye rağmen, hastaların %40'ında ölçülebilir KT düzeyleriyle gösterilen persistan hastalık saptanmakta ve postoperatif KT düzeyi negatif olan hastaların ise yaklaşık %10'unda daha sonra tümör nüksü gelişmektedir (4,5). Başlangıç cerrahisinde lenf nodu diseksiyonunun optimal kapsamı konusunda görüş birliği bulunmamakla birlikte, santral kompartmanda metastaz sıklığının yüksek olması nedeniyle profilaktik santral boyun diseksiyonu çoğu olguda total tiroidektomi ile birlikte standart yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Klinik veya radyolojik olarak N1 (cN1) saptanan hastalarda, ipsilateral lateral boyun diseksiyonu santral diseksiyona ek olarak uygulanmalıdır. Kontralateral boyun diseksiyonu ise rutin olarak önerilmemekle birlikte, yüksek KT düzeylerinin (>200 pg/mL) varlığında, primer tümörün ileri evre (T3-T4) olması veya kontralateral boyunda şüpheli lenf nodu varlığı durumlarında bireysel olarak değerlendirilmelidir (6,7).

Hastalığın prognozunu genetik özellikler, serum KT, karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri ile bunların iki katına çıkma süreleri, histopatolojik bulgular, metastatik tutulumun varlığı belirler. Uzak metastazlar hastaların %10-15'inde ilk tanı anında saptanır ve tipik olarak mediasten, akciğerler, karaciğer ve kemikte görülür. Uzak metastazda tedavi seçenekleri sınırlıdır; çünkü MTK, radyoyot tutmaz ve kemoterapi ile radyoterapiye düşük yanıt verir. Günümüzde tirozin kinaz inhibitörleri, yüksek

Tablo 1. MTK ile ilişkili kalıtsal sendromların klinik özellikleri

| Sendrom | Başlıca klinik özellikler                      | MTK özellikleri                               | Eşlik eden bulgular                                                        | Başlangıç yaşı & prognoz                       |
|---------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| MEN 2A  | En sık görülen form: otozomal dominant kalıtım | Genellikle multifokal ve bilateral            | - Feokromositoma (%40-50)                                                  | Başlangıç genellikle çocukluk/erken erişkinlik |
|         |                                                | Orta derecede agresif                         | - Primer hiperparatiroidi (%10-20)                                         | Prognoz: iyi-orta                              |
| MEN 2B  | Nadir ama en agresif form                      | Erken çocuklukta ortaya çıkar                 | - Feokromositoma (%50'ye kadar)                                            | İnfanıl dönemde başlangıç                      |
|         |                                                | Hızlı metastaz eğilimi                        | - Mukozal nörinomlar<br>- Marfanoid habitus<br>- İntestinal ganglionömatöz | Prognoz: kötü                                  |
| FMTc    | Diğer endokrin tümörlerle ilişkili değildir    | Genellikle tek odaklı veya sınırlı multifokal | Eşlik eden sistemik bulgu yok                                              | Daha geç başlangıçlı                           |
|         |                                                | Daha indolent seyirli                         |                                                                            | Prognoz: en iyi                                |

MEN: Çoklu endokrin neoplazi, FMTc: Ailesel medüller tiroid kanseri, MTK: Medüller tiroid kanseri

seçiciliğe sahip *RET* inhibitörleri, radyonüklid tedaviler ve immünoterapi gibi yenilikçi yaklaşımlar üzerine çalışmalar sürmektedir. Hastalığın heterojen klinik seyri tanı ve evrelemede multidisipliner bir yaklaşım gerekli kılmaktadır. Biyokimyasal belirteçler ve genetik analizler hastalığın varlığını ve biyolojik davranışını ortaya koyarken, ileri görüntüleme yöntemleri, tümörün lokal ve sistemik yayılımının değerlendirilmesinde merkezi bir rol oynamaktadır (8).

### Serum Tümör Belirteçleri

KT başlıca parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan, son derece hassas ve özgül bir biyobelirteç olup, hastaların tanı, prognoz ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Postoperatif dönemde KT ve CEA ölçümü büyük önem taşımaktadır; çünkü bu biyobelirteçler rezidüel hastalığın, nüksün ve tümör hacminin göstergesi olabilir. Total tiroidektomi sonrasında C-hücreleri tamamen ortadan kaldırıldığı için fizyolojik olarak ölçülebilir düzeyde KT üretimi beklenmez. Cerrahi sonrası, tespit edilemeyen bazal KT düzeyleri kalıcı hastalıksız sağkalım için güçlü bir prognostik belirteçtir. Preoperatif düşük KT düzeyleri (<20 pg/mL) nodal metastaz riskinin minimal olduğunu gösterirken, artan KT konsantrasyonları metastatik tutulumun kapsam ve yayılım derecesiyle yakından ilişkilidir (9). ATA ve ESMO kılavuzlarına göre, belirgin KT yüksekliği ( $\geq 400-500$  pg/mL) artmış tümör yükü ve uzak metastaz olasılığını düşündürür; bu nedenle ileri düzey görüntüleme yöntemleri önerilmektedir. Postoperatif KT düzeyleri <10 pg/mL olan hastalar biyokimyasal remisyon olarak değerlendirilir ve bu hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı %97,7 olarak bildirilmektedir. Sınırlı N1 bulunan

ve preoperatif KT düzeyi hafifçe artmış hastalarda, postoperatif dönemde KT seviyeleri genellikle bir hafta içinde eşik değeri altına geriler. Yaygın hastalığı ve yüksek preoperatif KT düzeyleri olan olgularda KT'nin nadir düzeye ulaşması 12 haftaya kadar uzayabildiğinden, postoperatif 3. ay KT değerlendirmesi için optimal kabul edilir; görüntüleme stratejileri postoperatif KT düzeylerine göre belirlenir. Postoperatif dönemde KT düzeylerine göre önerilen görüntüleme yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmiştir (6,10,11).

CEA, embriyonik dönemde gastrointestinal sistem mukozasında ekspresye edilen, erişkin dönemde ise düşük düzeylerde bulunan bir glikoprotein onkofetal tümör belirteçidir. KT ile birlikte MTK'nin başlıca biyokimyasal belirteçlerinden biridir. Her ne kadar spesifik bir tümör belirteci olmasa da, nüks ve progresyonun saptanmasında önemli bir tamamlayıcı test olarak kabul edilmektedir. CEA, MTK'ye özgül olmamakla birlikte adenokarsinomlar, sigara kullanımı ve bazı benign durumlarda da artış gösterebilir. KT düzeyleri stabil veya düşük seyrederken CEA'daki belirgin yükselme, tümör dediferansiyasyonu ile ilişkili olup agresif biyolojik davranış ve kötü prognoza işaret eder. Özellikle cerrahi sonrası rezidüel hastalığı olan olgularda, KT ve CEA'nın iki katına çıkma süreleri önemli prognostik göstergelerdir. KT iki katına çıkma süresi (KT-DT)  $\geq 6$  ay olan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla %92 ve %37 iken, KT-DT'nin kısa olması belirgin kötü prognozla ilişkilidir ve bu grupta sağkalım oranları %25 ve %8'e düşmektedir (12,13).

## Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde MTK'nin evrelemesinde, tedaviye yanıt değerlendirmede ve nüks/metastaz takibinde farklı morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Hastalığın biyolojik davranışı ve evresine göre seçilen uygun görüntüleme stratejisi, cerrahi planlamaya rehberlik ederken tedavi sonrası dönemde nüks veya progresyonun erken saptanmasını sağlar. Ultrasonografi (US), BT ve manyetik rezonans (MR) gibi konvansiyonel yöntemlere ek olarak, tümörün fonksiyonel özelliklerini hedefleyen PET/BT teknikleri farklı hastalık evrelerinde tamamlayıcı bilgiler sunarak

tanısal doğruluğu artırır. Postoperatif KT >150 pg/mL olan veya KT/CEA yarılanma süreleri kısa hastalarda, olası metastazların erken saptanması için US, BT, MR ve gerektiğinde PET/BT (<sup>18</sup>F-FDOPA, <sup>68</sup>Ga-SSA, <sup>18</sup>F-FDG) ile ayrıntılı değerlendirme önerilmektedir. MTK'de hem preoperatif hem de postoperatif dönemde sık kullanılan görüntüleme modaliteleri ve bu yöntemlerin spesifik kullanım alanları Tablo 3'te sunulmuştur (6,10,14,15).

## Geleneksel Radyolojik Görüntüleme

**Boyun US:** Operatöre bağımlı olmakla birlikte, tiroid nodüllerinin morfolojik değerlendirilmesi ve servikal

**Tablo 2. Postoperatif serum KT düzeyine göre görüntüleme önerileri**

| Serum KT (pg/mL) | Klinik yorum                                   | Önerilen ek görüntüleme/işlem                                                                                               |
|------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <10              | Normal                                         | - Rutin takip (US)<br>- Ek görüntüleme gerekmez                                                                             |
| 10-100           | Hafif yükselmiş                                | - Bazal ölçümlerin tekrarı<br>- Gerekirse stimülasyon testi (kalsiyum enfüzyonu)<br>- US ile boyun değerlendirmesi          |
| 100-150          | Orta düzey risk                                | - US ile detaylı değerlendirme<br>- Bazı merkezlerde stimülasyon testi ile ek bilgi                                         |
| >150             | Yüksek risk, yapısal hastalık olasılığı yüksek | - Detaylı boyun US<br>- Kontrastlı BT/akciğer BT (spiral, 1 mm kesit)<br>- Karaciğer MR veya BT<br>- PET/BT (ihtiyaca göre) |
| >500             | Çok yüksek risk, uzak metastaz olasılığı       | - Tüm vücut değerlendirmesi: boyun, toraks, karaciğer, kemik<br>- PET/BT görüntüleme                                        |

KT: Kalsitonin, US: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi

**Tablo 3. MTK'de görüntüleme yöntemlerinin klinik rolü**

| Görüntüleme yöntemi | Kullanım alanı                                                                                                                                         | Avantajları                                                                                        | Kısıtlılıkları                                                                                             |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| US                  | Primer tiroid nodülünün değerlendirilmesi, servikal lenf nodu metastazlarının saptanması, cerrahi planlama ve postoperatif takip                       | - Radyasyon içermez<br>- Kolay ulaşılabilir<br>- Lenf nodlarını değerlendirmede duyarlılığı yüksek | Derin servikal ve mediastinal lenf nodlarını görüntülemeye sınırlı                                         |
| BT/MR görüntüleme   | Derin servikal, retrosternal ve mediastinal lenf nodları ile lokal ileri hastalıkta tümör invazyonunun değerlendirilmesi                               | Anatomik yayılımı ve komşu yapılara invazyonu göstermede yararlı                                   | Radyasyon (BT) ve kontrast madde kullanımı, küçük hacimli metastazları saptamada duyarlılığın düşük olması |
| PET/BT              | - Biyokimyasal nüks varlığında (KT/CEA yüksekliği) konvansiyonel görüntülemenin negatif olduğu durumlarda<br>- Uzak metastazların değerlendirilmesinde | Moleküler düzeyde bilgi sağlar, biyokimyasal nüksün lokalizasyonunda yardımcı                      | Düşük tümör yükünde kısıtlı duyarlılık; her merkezde erişilebilirliği sınırlı olabilir                     |

US: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans, PET: Pozitron emisyon tomografisi, KT: Kalsitonin, CEA: Karsinoembriyonik antijen

lenf nodu metastazlarının saptanmasında ilk basamak ve tercih edilen yöntemdir. Sporadik MTK'ler çoğunlukla asemptomatik, tek bir tiroid nodülü şeklinde izlenir ve C hücrelerinin üst pol ağırlıklı dağılımına bağlı olarak nodüller genellikle üst kutupta yerleşir. MTK'yi düşündüren özgül bir nodül özelliği bulunmamakla birlikte, çoğu MTK hipoekojen ve solid tiroid nodülü şeklinde izlenir. Cerrahi öncesi lenf nodu metastazlarını saptamak ve uygun cerrahi yaklaşımı belirlemek için kritik öneme sahiptir. Preoperatif boyun metastazlarının saptanmasında US, BT'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık ve tanısal doğruluk sunar. Bu nedenle kılavuzlar, MTK tanısı alan hastalarda santral ve lateral kompartmanları kapsayan ayrıntılı preoperatif boyun US'yi önermektedir. Ancak derin yerleşimli mediastinal, torakal ve bazı küçük lezyonların saptanmasında duyarlılığı sınırlıdır (16).

**BT/MR Görüntüleme:** KT düzeyinin >500 pg/mL olması veya CEA düzeylerinin yüksek bulunması durumunda, kontrastlı boyun BT ve toraks BT ile birlikte karaciğer MR veya dinamik karaciğer BT yapılması önerilmektedir. Akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde, yüksek çözünürlüklü çok kesitli helikal BT tercih edilen yöntemdir. Kontrastlı BT, tümörün trakea, özofagus ve büyük damarlar gibi komşu yapılarla ilişkisini ayrıntılı biçimde ortaya koyarak cerrahi planlamada temel rol oynar ve mikronodüler akciğer metastazlarının saptanmasındaki üstünlüğü nedeniyle sistemik evrelemede vazgeçilmezdir. MR görüntüleme, boyun ve mediastinal değerlendirmede BT'ye belirgin bir üstünlük sağlamamakla birlikte, santral sinir sistemi, infiltratif yumuşak doku ve kemik iliği tutulumlarının değerlendirilmesinde ön plandadır. Karaciğerde benign lezyonların yüksek prevalansı, metastatik odakların ayırıcı tanısını güçleştirmektedir. Bu bağlamda, hepatobiliyer kontrast ajanları ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme teknikleriyle yapılan MR, özellikle <1 cm boyutlu veya belirsiz karakterdeki lezyonların saptanması ve karakterizasyonunda BT'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmakta olup, karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir (17).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri tümörün anatomik yerleşimi, boyutu ve komşu yapılara uzanımı hakkında değerli bilgiler sağlasa da metabolik aktivite gösteren fakat yapısal olarak belirginleşmemiş erken metastatik odakların saptanmasında sınırlı duyarlılık göstermektedir. Bu nedenle, özellikle minimal rezidüel hastalığın, biyokimyasal nüksün veya uzak metastazların

doğru lokalizasyonu ve kapsamlı evrelendirilmesi amacıyla, fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

### Fonksiyonel-Moleküler Görüntüleme

Patofizyolojik değişiklikleri morfolojik bulgulardan daha erken ve invaziv olmayan bir şekilde saptayabilmektedir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT)/BT, PET/BT ve PET/MR gibi hibrit görüntüleme yöntemleri tek seansta hem fonksiyonel hem de anatomik bilgi sunarak tanı ve tedavi planlamasında önemli avantajlar sağlar. Teknesyum-99m (V) dimerskapto sukinik asit, <sup>111</sup>indiyum- veya <sup>99m</sup>teknesyum ile işaretlenmiş somatostatin analogları, radyoiyotlu metaiyodobenzilguanidin ve radyo-ışaretili anti-CEA antikoru gibi SPECT radyofarmasötikleri kullanılarak yapılan tüm vücut sintigrafileri, geçmiş yıllarda yaygın şekilde kullanılmış olsa da, PET görüntülemeye kıyasla yeterince duyarlı değildir (18,19).

PET/BT görüntüleme, hastalığın biyolojik davranışını değerlendirme kapasitesi sayesinde hem tanısal doğruluk hem de prognostik öngörü bakımından giderek daha fazla kabul görmektedir. ATA ve EANM kılavuzları, primer evrelemede PET/BT'nin rutin kullanımını önermemekte; PET/BT özellikle tedavi sonrası tümör belirteçlerinde yükselme saptanan ve nüks ya da metastaz şüphesi bulunan hastalarda klinik önem kazanarak görüntüleme algoritmasına dahil edilmektedir. MTK'de kullanılan başlıca PET ajanlarının hedefleri, klinik kullanım alanları ile avantaj ve sınırlılıkları Tablo 4'te özetlenmiştir (6,10,20,21,22).

MTK'nin mikrometastatik yayılım eğilimi, yüksek duyarlılıklı görüntüleme gereksinimini artırmakta; PET/BT gibi ileri moleküler yöntemler, nüks ve metastatik hastalığın saptanmasında giderek daha önemli hale gelmektedir.

### <sup>18</sup>F-FDOPA PET/BT Görüntüleme

<sup>18</sup>F-FDOPA, nöroendokrin tümörlerin karakteristik özelliklerinden biri olan aminoasit öncüllerinin tutulumu, dekarboksilasyonu ve depolanma kapasitesini değerlendirmede kullanılan bir PET radyofarmasötikidir. Bu radyofarmasötüğün, aromatik ve dallı zincirli aminoasitlerin taşınmasından sorumlu L-tipi aminoasit taşıyıcıları (LAT-1 ve LAT-2) aracılığıyla hücre içine alındığı, ardından aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimi tarafından dekarboksile edilerek <sup>18</sup>F-dopamine

**Tablo 4. MTK'de PET ajanları: hedefler, kullanım alanları ve kısıtlılıklar**

| PET ajanı                                | Hedef mekanizma                                     | Kullanım alanı                                                                   | Avantajlar/sınırlılıklar                                                                                                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <sup>18</sup> F-FDOPA                    | Aminoasit prekürsör (dopa uptake)                   | Primer tümör ve metastazların saptanması, özellikle yüksek kalsitonin varlığında | En yüksek sensitiviteye sahiptir; ancak her merkezde erişilebilir değildir                                                       |
| <sup>18</sup> F-FDG                      | Glikoz metabolizması                                | Agresif, dediferansiye MTK; prognoz belirleme                                    | Agresif ve dediferansiye hastalıkta yüksek duyarlılık gösterir; ancak iyi diferansiye lezyonlarda duyarlılığı düşüktür           |
| <sup>68</sup> Ga-somatostatin analogları | Somatostatin reseptörleri                           | SSTR ekspresyonu olan MTK'de; teranostik amaçla (PRRT aday seçimi)               | Seçilmiş olgularda yararlıdır; ancak MTK'de tutulum heterojendir ve her hastada güçlü değildir                                   |
| <sup>68</sup> Ga-PSMA                    | PSMA ekspresyonu                                    | Deneysel; bazı olgularda PSMA tutulumu gösterilmiş                               | Bazı olgularda umut verici tutulum bildirilmiştir; ancak rutin klinik kullanımda değildir ve araştırma düzeyindedir              |
| <sup>68</sup> Ga-FAPİ                    | Fibroblast aktivasyon proteini (FAP)-tümör stroması | FDG(-) veya düşük tutulumu olan olgularda tamamlayıcı görüntüleme                | Düşük arka plan aktivitesi ile yüksek lezyon kontrastı sağlayabilir; ancak rolü henüz netleşmemiş olup rutin kullanımda değildir |

<sup>18</sup>F: Flor-18, FDOPA: Flüorodihidroksifenilalanin, FDG: Flüorodeoksiglukoz, <sup>68</sup>Ga: Galyum-68, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, FAPİ: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü, MTK: Medüller tiroid kanseri, PRRT: Peptid reseptör radyoaktif tedavisi, SSTR: Somatostatin reseptörü

dönüştüğü ve bu şekilde hücre içinde tutulduğu kabul edilmektedir. MTK hücrelerinde diğer nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi hem LAT ekspresyonunun hem de AADC aktivitesinin artmış olması, <sup>18</sup>F-FDOPA'nın tümör lezyonlarında artmış tutulumu ile sonuçlanır (23,24). MTK'nin nöroendokrin fenotipini yansıtan en önemli moleküler görüntüleme yöntemlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Özellikle iyi diferansiye, yavaş seyirli ve biyokimyasal olarak aktif hastalıkta yüksek tanısal performans sağlamaktadır. Mevcut ATA ve EANM kılavuzlarında, primer evrelemede <sup>18</sup>F-FDOPA PET/BT'nin rutin kullanımı önerilmemektedir. Bununla birlikte, preoperatif yüksek KT düzeylerine (>500-1000 pg/mL) sahip, lokal ileri hastalık veya uzak metastaz şüphesi bulunan seçilmiş olgularda, ek bilgiler sağlayabileceğine dair literatürde sınırlı ancak dikkat çekici veriler mevcuttur. Preoperatif yüksek bazal ve uyarılmış KT düzeyine sahip 32 MTK hastasında primer evreleme amacıyla yapılan bir çalışmada, <sup>18</sup>F-FDOPA PET/BT primer tümörü büyük çoğunlukla saptamış ve santral ile lateral lenf nodu metastazlarının belirlenmesinde sırasıyla %53 ve %73 duyarlılık göstermiştir (25). Cerrahi sonrası biyokimyasal persistan veya nüks hastalıkta, KT düzeyi 150-500 pg/mL'nin üzerinde olan olgularda <sup>18</sup>F-FDOPA PET/BT'nin duyarlılığı belirgin artmakta; özellikle lenf nodu, karaciğer ve kemik metastazlarının saptanmasında yüksek tanısal performans göstermektedir (26).

Bu yüksek tanısal performansın elde edilebilmesi için, doğru çekim protokolleri ve hem erken hem de geç

faz görüntülemenin önemi vurgulanmaktadır. Erken faz görüntüler (10-20. dakika), tümör dokusuna aktif amino asit taşınımını gösterirken, geç faz görüntüler (yaklaşık 60. dakika) dekarboksilaz aktivitesine bağlı olarak radyofarmasötiğin kalıcı tutulumu ile tümörün metabolik aktivitesini ortaya koyar. Bu çift zamanlı değerlendirme, özellikle nöroendokrin tümörlerde ve MTK'de tanısal doğruluğu artırır (27). Erken faz görüntülerde lezyonlar çoğunlukla daha belirgin olup bazı odaklar yalnızca bu fazda saptanabilmektedir. Ancak lezyon saptama performansı açısından çalışmalar arasında belirgin bir heterojenlik bulunmaktadır. En uygun çekim zamanının incelendiği bir çalışmada; ultra-erken (2-5 dakika) ve erken (5-10. dakika) faz görüntülerde lezyon kontrastı ve belirginliğinin geç faza (40-45. dakika) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu, geç fazda ise sinyal/gürültü oranının ortalama %40-50 azaldığı bildirilmiştir (28). EANM kılavuzuna göre, tüm vücut görüntülemenin yanı sıra, boyun bölgesine odaklanmış erken görüntüleme (enjeksiyondan 15 dakika sonra) önerilmektedir. Aynı zamanda lokal invaziv hastalık veya vasküler invazyon şüphesi bulunan seçilmiş olgularda PET/kontraslı BT kullanımını önermektedir.

Küçük hacimli MTK lezyonları ile tümör diferansiyasyonundaki azalma, <sup>18</sup>F-FDOPA'nın yanlış negatif sonuçlarının başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Buna karşılık, nüks MTK'de yanlış pozitif bulgular oldukça nadirdir. Kanıta dayalı verilere göre, <sup>18</sup>F-FDOPA'nın nüks MTK'da tespit oranı %72'dir. KT için 150 pg/mL eşik değeri, <sup>18</sup>F-FDOPA PET/BT'nin duyarlılığını

belirleyen kesin bir sınır olarak değil, yeniden cerrahi girişimin zamanlaması açısından klinik olarak anlamlı bir gösterge olarak değerlendirilmelidir. Serum KT düzeyi daha düşük olan olgularda yeniden cerrahi planlanıyorsa,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'nin kullanımı bireysel bazda değerlendirilebilir. Genel olarak,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'nin hasta başına saptama oranının %60-70 arasında olduğu ve bu oranın serum KT düzeyleri ile tümör biyolojisine güçlü şekilde bağlı olduğu bildirilmektedir. Başlıca kısıtlılığı, düşük uzaysal çözünürlüğü nedeniyle bir santimetreden küçük lenf nodlarını olduğundan az göstermesidir. Bununla birlikte, tüm vücut MRG ve tüm vücut BT'ye kıyasla daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ve  $^{18}\text{F}$ -FDG'nin tamamlayıcı özellikler sergilediğini; hastanın biyokimyasal profili ve klinik seyri temel alınarak bu yöntemlerin seçici veya ardışık biçimde kullanılmasının tanısal doğruluğu anlamlı ölçüde artırabileceğini belirtmişlerdir (14,29).

$^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT, tüm vücut MR, BT ve  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında çalışmalarda  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'nin, tüm vücut MR dahil diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir. Erken görüntüleme protokolü uygulandığında,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'nin, KT düzeyi  $<150$  pg/mL ve  $\geq 150$  pg/mL olan hastalarda hastalığı sırasıyla %33 ve %90 oranında saptayabildiği; buna karşın geç görüntülemenin tanısal katkısının sınırlı olduğu ifade edilmiştir (30).

MTK'nin değerlendirilmesinde giderek ilgi çeken bir diğer konu, PET/MR görüntülemenin PET/BT'ye kıyasla sunabileceği potansiyel avantajlardır. PET/MR, PET ile elde edilen fonksiyonel ve metabolik bilgileri, MR görüntülemenin sağladığı üstün yumuşak doku kontrast çözünürlüğü ile entegre eder. Bu hibrit yaklaşım, özellikle karaciğer parankimi içinde yer alan küçük veya düşük kontrastlı MTK metastazlarının saptanmasında, farklı radyofarmasötiklerle gerçekleştirilen PET/BT incelemelerine kıyasla tanısal üstünlük sağlayabilir. Bununla birlikte, MTK'de PET/MR kullanımına ilişkin klinik deneyim ve kanıt düzeyi halen sınırlıdır.

### **$^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT Görüntüleme**

Tümörün glikolitik aktivitesini yansıtan bir görüntüleme yöntemi olup; özellikle yüksek proliferasyon indeksine sahip, kötü diferansiye ve biyolojik olarak agresif seyirli MTK lezyonlarının değerlendirilmesinde klinik açıdan önemli bilgiler sağlamaktadır. Genellikle indolent seyirli MTK,  $^{18}\text{F}$ -FDG'ye düşük afinite gösterdiğinden, rutin ilk

basamak görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir (31,32). Bununla birlikte, KT ve/veya CEA düzeylerinde yükselme saptanan ancak konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle lezyon lokalize edilemeyen hastalarda; kısa KT veya CEA ikiye katlanma süresi ( $<6-12$  ay), yüksek tümör yükü, hızlı klinik progresyon ya da kötü diferansiyasyon varlığında,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT seçilmiş olgularda tedavi yanıtı ve hastalık progresyonunun değerlendirilmesinde yararlı bir araç olarak kullanılmaktadır. Kanıta dayalı veriler ışığında,  $^{18}\text{F}$ -FDG ile yapılan hasta bazlı analizlerde nüks MTK'nin saptama oranının yaklaşık %56 ile sınırlı kaldığı bildirilmektedir (14,33).

FDG, tümör hücrelerindeki artmış glikolitik aktiviteyi hedefleyen bir görüntüleme ajanı olmakla birlikte, tümöre özgül değildir. Enfeksiyon, enflamasyon, granümatöz hastalıklar ve doku iyileşmesi gibi benign süreçlerde de artmış FDG tutulumu gösterebilir ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (34).

Aynı zamanda önemli bir prediktif ve prognostik değer taşımakta; hastaların sağkalım riskini belirleyebilmekte ve ilerleyici hastalığı stabil hastalıktan ayırt edebilmektedir. Bunun yanında, FDG tutulumu metastatik MTK'de radyoimmünoterapi veya tirozin kinaz inhibitörlerine verilen tedavi yanıtıyla ilişkili bağımsız bir prediktif faktördür. FDG-PET/BT, progresif hastalığı tespit etmede etkili bir yöntemken,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, tümör yükünü saptamada daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Bu iki yöntem, birbirini tamamlayıcıdır ve birlikte kullanıldığında daha kapsamlı bir değerlendirme sağlar. Total tiroidektomi sonrası serum KT düzeyleri yüksek olan MTK hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'nin rezidüel, rekürren veya metastatik hastalığı saptamadaki genel duyarlılığı %62 olarak bildirilmiştir. Duyarlılığın, KT  $>1.000$  pg/mL olan olgularda %78'e yükseldiği, buna karşılık  $<500$  pg/mL olan hastalarda yöntemin tanısal performansının sınırlı kaldığı gösterilmiştir (35).

### **$^{68}\text{Ga}$ -Somatostatin Analogları PET/BT Görüntüleme**

Somatostatin reseptör (SSTR) bazlı görüntüleme, MTK'nin biyolojik özelliği olan SSTR ekspresyonunu hedef alır. MTK'ler hücre yüzeylerinde çeşitli SSTR alt tiplerini eksprese ederler. Bu alt tipler arasında SSTR2 ve SSTR5 klinik olarak en fazla öneme sahip olup, diğer alt tipler (SSTR1, SSTR3) de bazı olgularda eksprese edilebilir. Özellikle  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT, SSTR2'ye yüksek afinite gösterir ve tutulum yoğunluğu, tümörün SSTR ekspresyon

düzeyi ile doğru orantılıdır (36,37). Bu özellik, nüks veya metastatik MTK odaklarının saptanmasında yüksek duyarlılık sağlar ve aynı zamanda peptid reseptör radyonüklid tedaviye uygunluğu belirlemede yol gösterici olur. SSTR ekspresyonunun heterojen olması nedeniyle, bazı agresif veya dediferansiye tümörlerde tutulum azalabilir; bu durum, görüntüleme ve tedavi planlamasında tamamlayıcı yöntemlerin önemini ortaya koyar.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptit PET/BT'nin  $^{18}\text{F}$ -FDOPA veya  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'ye göre belirgin bir avantajı, "teranostik" değeridir.

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT ile  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'nin doğrudan karşılaştırıldığı bir çalışmada,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT'nin duyarlılığının  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'ye benzer olduğu; ancak özgüllük ve genel tanısal doğruluk açısından  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/BT'nin üstün olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, bölgesel lenf nodu ve karaciğer metastazlarının saptanmasında  $^{18}\text{F}$ -FDOPA'nın üstün olduğu, buna karşın kemik metastazlarının değerlendirilmesinde  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT'nin daha yüksek duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur (38).

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT ile  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir diğer retrospektif çalışmada, rekürren MTK'nin saptanmasında DOTATATE PET/BT için %72,2, FDG PET/BT için ise %77,8 duyarlılık bildirilmiş; iki yöntem arasında genel lezyon saptama oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca, her iki yöntemin saptadığı metastaz bölgelerinde uyumsuz lezyonlar bulunduğu ve bazı metastazların yalnızca tek bir yöntemle görüntülenebildiği ortaya konmuştur. Bu bulgular doğrultusunda, MTK rekürrensini değerlendirilmesinde kombine veya tamamlayıcı görüntüleme yaklaşımının klinik açıdan daha uygun olabileceği sonucuna varılmıştır (39).

Genel olarak,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT'nin tekrarlayan MTK'yi saptamadaki duyarlılığı, SSTR ekspresyonunun MTK'de değişkenlik göstermesi nedeniyle, iyi diferansiye pulmoner ve gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler gibi diğer nöroendokrin tümörlere kıyasla daha düşüktür. Bununla birlikte, serum KT düzeyi yüksek olan hastalarda anlamlı derecede artmaktadır.

### **$^{68}\text{Ga}$ -FAPİ PET/BT Görüntüleme**

Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü (FAPİ), kanserle ilişkili fibroblastlarda aşırı düzeyde eksprese edilen fibroblast aktivasyon proteinini hedefleyen küçük moleküllü ligandlardır. Bu yaklaşım, doğrudan tümör hücreleri yerine tümörün büyümesi, invazyonu

ve metastatik potansiyelinde kilit rol oynayan stromal fibroblastları hedeflemesi nedeniyle, özellikle desmoplastik tümörlerde yüksek tümör-arka plan kontrastı ile görüntüleme olanağı sağlamaktadır. Çeşitli kanser türlerinde gösterdiği belirgin ve seçici tutulum özellikleri mevcut görüntüleme yöntemlerini hem tamamlayan ve bazı klinik durumlarda güçlü bir alternatif sunan yenilikçi bir tanısal ajan olarak dikkat çekmektedir (40,41). Belirgin stromal reaksiyon içeren MTK gibi tümörlerde,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'nin duyarlılığının sınırlı kaldığı olgularda daha belirgin lezyon tutulumu sağlaması; düşük arka plan aktivitesi ve hızlı farmakokinetik özellikleri sayesinde umut vadeden bir alternatif görüntüleme yöntemi olarak öne çıkarmaktadır. Bu avantajları nedeniyle FAPİ-PET'in MTK'deki tanısal değerini araştıran çalışmalar da giderek artmaktadır.

$^{68}\text{Ga}$ -FAPİ PET/BT ile  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 50 MTK hastasında hasta-bazlı saptama oranının FAPİ PET/BT için %98, FDG PET/BT için ise %66 olduğu; saptanan toplam lezyon sayısının sırasıyla 643 ve 190 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca, FAPİ PET/BT'de ölçülen ortalama  $\text{SUV}_{\text{max}}$  değerlerinin FDG PET/BT'ye kıyasla belirgin derecede daha yüksek olduğu ( $11,71 \pm 9,16$  karşı  $2,55 \pm 1,73$ ) ve histopatoloji ile doğrulanan lezyonlarda tanısal doğruluğun FAPİ PET/BT lehine anlamlı ölçüde üstün olduğu (%96,7 karşı %43,3) gösterilmiştir. FAPİ PET/BT hastaların %32'sinde tedavi stratejisini, %66,7'sinde ise cerrahi planlamayı değiştirdiği de rapor edilmiştir (42).

$^{68}\text{Ga}$ -FAPİ PET/BT ile  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta bazlı analizde tanısal duyarlılık  $^{68}\text{Ga}$ -FAPİ için %81, SSTR görüntüleme için ise %88 olarak saptanmıştır. Buna karşın lezyon bazlı analizde, özellikle servikal ve mediastinal lenf nodları ile karaciğer metastazlarının saptanmasında  $^{68}\text{Ga}$ -FAPİ'nin doğruluk oranının SSTR görüntülemeye kıyasla belirgin derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (servikal lenf nodları: %91,9'a karşı %50; mediastinal lenf nodları: %94,9'a karşı %54,4; karaciğer metastazları: %57,4'e karşı %7,3). Ayrıca, hastaların %31'inde FAPİ PET ile saptanan karaciğer lezyonlarında SSTR tutulumu izlenmemiş, bu olguların üçünde MRG ile metastaz doğrulanmış, ikisinde ise lezyonların hemangiom olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, FAPİ PET'in rekürren MTK hastalarında metastazların saptanmasında umut verici sonuçlar sunduğunu ve özellikle karaciğer ile kemik metastazlarının tespitinde SSTR PET'e kıyasla üstün duyarlılık ve doğruluk gösterdiğini bildirmişlerdir (43).

### **<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT Görüntüleme**

Prostat spesifik membran antijen (PSMA), prostat kanseri hücrelerinde yüksek seviyede bulunmasının yanı sıra, farklı solid tümörlerde de eksprese edilebilmektedir; özellikle tümör mikroçevresinde oluşan yeni damar yapılarının endotel hücrelerinde belirgin şekilde lokalize olması, PSMA'yı sadece tümör hücrelerinin değil, tümör vaskülarizasyonunun da hedeflenmesine olanak sağlayan önemli bir biyobelirteç haline getirmektedir. Bu özellik, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT'yi, biyokimyasal olarak aktif olmasına rağmen klasik görüntüleme yöntemleriyle lezyon saptanamayan olgularda bir tamamlayıcı araç haline getirir. PSMA PET/BT, metastatik lezyonların saptanması ve tümör yayılım paterninin ayrıntılı biçimde ortaya konmasında değerli bilgiler sunmakla birlikte, mevcut kanıtlar ışığında güncel klinik pratikte rutin kullanımından ziyade seçilmiş ve özgül hasta gruplarında tercih edilen bir görüntüleme yöntemi olarak konumlanmaktadır (44,45).

Total tiroidektomi sonrası serum KT ve/veya CEA yüksekliği olan 12 MTK hastayı kapsayan bir çalışmada da hem <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/BT hem de 18F-FDG PET/BT uygulanmış; immünohistokimyasal analizle PSMA ekspresyonunda değerlendirilmiştir. Tüm lezyon bazlı analizde PSMA PET ile saptama oranı %100 (8/8), hasta bazlı analizde ise %36,4 (4/11) iken; FDG PET/BT için bu oranlar sırasıyla %12,5 (1/8) ve %9,1 (1/11) olmuştur. İmmünohistokimyada ise hastaların %55'inde (6/11) tümör neovaskülaritesinde PSMA ekspresyonu saptanmıştır. Bu veriler ışığında, PSMA PET/BT'nin MTK'de, özellikle klasik görüntüleme yöntemleri ile lezyon saptanamayan veya metastaz/ rekürrens değerlendirilmesinde, 18F-FDG PET/BT'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık sunduğunu rapor etmişlerdir (46).

### **Diğer PET Ajanları**

Önemli bir hasta grubunda <sup>18</sup>F-FDOPA, <sup>18</sup>F-FDG ve <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptit PET/BT görüntülemelerinin hepsi negatif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle, yukarıda bahsedilenlerin dışında başka PET radyofarmasötiklerinin de MTK'de kullanımı araştırılmıştır. Radyoaktif işaretli anti-CEA antikorlarıyla yapılan PET/BT (immüno-PET/BT) üzerine umut verici sonuçlar mevcuttur. Bu yöntem, PET/BT'nin yüksek duyarlılığı ve çözünürlüğünü monoklonal antikorların özgüllüğüyle birleştiren bir tekniktir. Güncel çalışmalar, immüno-PET/BT'nin metastatik MTK lezyonlarının saptanmasında etkili bir yöntem olduğunu ve akciğer dışında, metastazların ortaya konulmasında

diğer PET/BT teknikleri ve morfolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. İmmüno-PET, MTK tanısında kullanılabilecek bir görüntüleme aracı olmasının yanı sıra, radyoimmünokonjugatlar veya antikor-ilaca bağlı konjugatlarla tedavi edilecek hastaların seçimi için bir "teranostik" yaklaşım olarak da kullanılabilir. Ancak, MTK'de immüno-PET/BT kullanımı halen araştırma protokolleri ile sınırlıdır (47,48).

Az sayıda çalışma, kemik metabolizmasını değerlendiren bir radyofarmasötik olan <sup>18</sup>F-florür ile yapılan PET/BT'nin MTK'nin kemik metastazlarının değerlendirilmesindeki rolünü vurgulamış; bu yöntemin bu alanda diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla üstün tanısal performans sergilediğini ve potansiyel bir prognostik değer taşıdığını bildirmiştir. Ancak bu görüntüleme yönteminin başlıca kısıtlılıkları, MTK'deki klinik yararına ilişkin kanıt düzeyinin düşük olması ve iskelet dışı lezyonları doğru bir şekilde değerlendirememesidir (49).

Kolesistokinin-2 reseptörü (CCK2R), gastrin reseptörü olarak da bilinen ve MTK'de yüksek düzeyde ve göreceli olarak özgül ekspresyon gösterdiği bildirilen önemli bir moleküler hedeftir. CCK2R ekspresyonunun özellikle diferansiyasyon düzeyi korunmuş MTK hücrelerinde belirgin olması, bu reseptörü hedefleyen görüntüleme ajanlarını, biyokimyasal nüks varlığında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ve standart PET/BT incelemeleri negatif kalan seçilmiş olgularda potansiyel bir tamamlayıcı seçenek haline getirmektedir. Bu yönüyle, CCK2R hedefli görüntüleme, MTK'nin biyolojik heterojenitesini yansıtan tamamlayıcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. CCK2R'yi hedef alan PET radyofarmasötikleri çoğunlukla gastrin veya minigastrin türevleri temelinde geliştirilmiş olup, <sup>68</sup>Ga ve <sup>18</sup>F gibi PET izotoplarıyla işaretlenen ajanlar prelinik ve erken faz klinik çalışmalarda incelenmiştir. Bu ajanların, bazı MTK olgularında özellikle lenf nodu, kemik ve yumuşak doku metastazlarının saptanmasında umut verici sonuçlar sunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, böbrek tutulumu, fizyolojik gastrik aktivite ve sınırlı hasta serileri gibi faktörler, bu yöntemlerin klinik yaygınlığını kısıtlamaktadır. Güncel durumda CCK2R hedefli PET görüntüleme rutin klinik kullanıma girmemiş, ancak MTK'de hem tanısal amaçlı hem de ileride teranostik yaklaşımlara zemin hazırlayabilecek deneysel bir yöntem olarak araştırılmaya devam etmektedir (50).

## Sonuç

Güncel kanıtlar ışığında, mevcut PET/BT radyofarmasötiklerinin hiçbirisi, tüm klinik senaryolarda tek başına evrensel bir "altın standart" olarak önerilecek düzeyde değildir. Tümör biyolojisinin heterojenliği, diferansiyasyon derecesi ve biyokimyasal belirteç düzeyindeki değişkenlikler, görüntüleme yönteminin tanılal performansını belirgin biçimde etkilemektedir. <sup>18</sup>F-FDOPA PET/BT nüks MTK'de en yüksek saptama oranlarını sunarak hasta yönetiminde önemli değişikliklere neden olmakla birlikte, <sup>18</sup>F-FDG PET/BT ve <sup>68</sup>Ga-DOTA-peptit PET/BT belirli biyolojik ve klinik alt gruplarda tamamlayıcı ve klinik açıdan vazgeçilmez bilgiler sağlamaktadır. Bununla birlikte, görüntüleme alanındaki tüm gelişmelere rağmen, hastaların yaklaşık %20-35'inde serum KT düzeyleri belirgin şekilde yüksek olmasına karşın patolojik odakların görüntülenememesi, halen karşılanmamış önemli bir klinik gereksinime işaret etmektedir. Bu durum, daha yüksek duyarlılığa sahip görüntüleme stratejilerinin geliştirilmesini, yeni ve hedefe yönelik radyofarmasötiklerin klinik kullanıma kazandırılmasını ve tümör biyolojisini merkeze alan hasta seçimi yaklaşımlarının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

## Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:299-310.
- Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. Endocr Pract. 2013;19:703-711.
- Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary thyroid cancer: updates and challenges. Endocr Rev. 2023;44:934-946.
- Raue F, Frank-Raue K. Long-Term follow-up in medullary thyroid carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2015;204:207-225.
- Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, Grunwell J. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. J Am Coll Surg. 2005;200:890-896.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid. 2015;25:567-610.
- Dralle H, Machens A. Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer. Curr Opin Oncol. 2013;25:20-26.
- Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72:534-542.
- Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:2655-2663.
- Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, Mihailovic J, Verburg FA, Luster M. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47:61-77.
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30:1856-1883.
- Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6077-6084.
- Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48:265-273.
- Treglia G, Rufini V, Piccardo A, Imperiale A. Update on management of medullary thyroid carcinoma: focus on nuclear medicine. Semin Nucl Med. 2023;53:481-489.
- Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, et al. NCCN Guidelines® insights: thyroid carcinoma, version 1.2025. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23:e250033.
- Hwang HS, Orloff LA. Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer. Laryngoscope. 2011;121:487-491.
- Hardie AD, Naik M, Hecht EM, et al. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. Eur Radiol. 2010;20:1431-1441.
- Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. J Nucl Med. 2000;41:661-681.
- Mojiminiyi OA, Udelsman R, Soper ND, Shepstone BJ, Dudley NE. Pentavalent Tc-99m DMSA scintigraphy. Prospective evaluation of its role in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid. Clin Nucl Med. 1991;16:259-262.
- Edamadaka Y, Parghane RV, Basu S. Variable tracer avidity and interlesional heterogeneity on <sup>18</sup>F-FDG, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, and <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPi-04 PET/CT imaging in a single individual patient with progressive metastatic medullary thyroid carcinoma. Clin Nucl Med. 2024;49:e615-e616.
- Şahin K, Kibar A, Güneren C, Sağer MS, Sönmezoğlu K. <sup>68</sup>Ga prostate-specific membrane antigen uptake in metastatic medullary thyroid carcinoma. Mol Imaging Radionucl Ther. 2024;33:54-56.
- Cheng X, Bao L, Xu Z, Li D, Wang J, Li Y. <sup>18</sup>F-FDG-PET and <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary

- thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;56:136-142.
23. Lu MY, Liu YL, Chang HH, et al.; National Taiwan University Neuroblastoma Study Group. Characterization of neuroblastic tumors using  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET. *J Nucl Med.* 2013;54:42-49.
  24. Santhanam P, Taïeb D. Role of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:789-798.
  25. Rasul S, Hartenbach S, Rebhan K, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]DOPA PET/ceCT in diagnosis and staging of primary medullary thyroid carcinoma prior to surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:2159-2169.
  26. Zhang Z, Yu J, Rainer E, et al. The role of [ $^{18}\text{F}$ ]F-DOPA PET/CT in diagnostic and prognostic assessment of medullary thyroid cancer: a 15-year experience with 109 patients. *Eur Thyroid J.* 2024;13:e240089.
  27. Taralli S, Lorusso M, Capotosti A, Lanni V, Indovina L, Rufini V. Which is the optimal scan time of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma?: Results from a dynamic acquisition study. *Clin Nucl Med.* 2020;45:e134-e140.
  28. Kjærulff MLG, Dias AH, Iversen P, Gormsen LC, Hjorthaug K. Early acquisition of [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA PET/CT imaging in patients with recurrent or residual medullary thyroid cancer is safe-and slightly better! *Eur J Hybrid Imaging.* 2022;6:20.
  29. Kauhanen S, Schalin-Jäntti C, Seppänen M, et al. Complementary roles of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in medullary thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2011;52:1855-1863.
  30. Terroir M, Caramella C, Borget I, et al. F-18-DOPA positron emission tomography/computed tomography is more sensitive than whole-body magnetic resonance imaging for the localization of persistent/recurrent disease of medullary thyroid cancer patients. *Thyroid.* 2019;29:1457-1464.
  31. Jager EC, Brouwers AH, Metman MJH, et al. The value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT in determining the initial surgical strategy of patients with medullary thyroid cancer: preoperative PET/CT imaging for medullary thyroid cancer. *Cancer Imaging.* 2025;25:41.
  32. Verbeek HH, Plukker JT, Koopmans KP, et al. Clinical relevance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2012;53:1863-1871.
  33. Saponjski J, Macut D, Saranovic DS, Radovic B, Artiko V. Clinical relevance of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the postoperative follow-up of patients with history of medullary thyroid cancer. *Radiol Oncol.* 2020;55:18-25.
  34. Rahman WT, Wale DJ, Viglianti BL, et al. The impact of infection and inflammation in oncologic  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging. *Biomed Pharmacother.* 2019;117:109168.
  35. Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med.* 2007;48:501-507.
  36. Hayes AR, Crawford A, Al Riyami K, et al. Metastatic medullary thyroid cancer: the role of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Somatostatin analogue PET/CT and peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e4903-e4916.
  37. Tuncel M, Kılıçkap S, Süslü N. Clinical impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med.* 2020;34:663-674.
  38. Asa S, Sonmezoglu K, Uslu-Besli L, et al. Evaluation of F-18 DOPA PET/CT in the detection of recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma: comparison with GA-68 DOTA-TATE PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021;35:900-915.
  39. Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:49-57.
  40. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention. *J Nucl Med.* 2019;60:1421-1429.
  41. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-805.
  42. Kong Z, Li Z, Cui XY, et al. CTR-FAPI PET enables precision management of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Discov.* 2025;15:316-328.
  43. Isik EG, Has Simsek D, Gul N, et al. Head-to-head comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/CT in recurrent medullary thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2025;50:e80-e86.
  44. Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2674-2681.
  45. Arora S, Damle NA, Parida GK, et al. Recurrent medullary thyroid carcinoma on  $^{68}\text{Ga}$ -Prostate-Specific membrane antigen PET/CT: exploring new theranostic avenues. *Clin Nucl Med.* 2018;43:359-360.
  46. Zajkowska K, Bakuła-Zalewska E, Cegla P, et al. [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 PET/CT in medullary thyroid carcinoma: comparison with [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT and immunohistochemical analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1627500.
  47. Bodet-Milin C, Faivre-Chauvet A, Carlier T, et al. Anti-CEA pretargeted immuno-PET shows higher sensitivity than DOPA PET/CT in detecting relapsing metastatic medullary thyroid carcinoma: post hoc analysis of the iPET-MTC study. *J Nucl Med.* 2021;62:1221-1227.
  48. Bodet-Milin C, Bailly C, Touchefeu Y, et al. Clinical results in medullary thyroid carcinoma suggest high potential of pretargeted immuno-PET for tumor imaging and theranostic approaches. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:124.
  49. Duarte PS, de Castroneves LA, Sado HN, Sapienza MT, de Oliveira Hoff AAF, Buchpiguel CA. Bone and calcified soft tissue metastases of medullary thyroid carcinoma better characterized on  $^{18}\text{F}$ -Fluoride PET/CT than on  $^{68}\text{Ga}$ -Dotatate PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018;52:318-323.
  50. Uprimny C, von Guggenberg E, Sviridenko A, et al. Diagnostic performance of the  $^{68}\text{Ga}$ -labeled minigastrin analog DOTA-MG55 in patients with advanced medullary thyroid cancer and other neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2025;66:1581-1588.



# 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  $\leq 1$  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  $\leq 1$  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  $\leq 1$  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, dördümlü 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 ( $\geq 4$  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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Düşük</b>       | <%10          | <b>T1 ve T2 (<math>\leq 4</math> cm)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek odak</li> <li>• pN0a, veya cN0 ve pN1a (<math>\leq 5</math> LN, hepsi <math>\leq 2</math> mm)</li> <li>• Negatif sınır veya sadece mikroskopik+anterior sınır (R1)</li> </ul>                                                                                                                       | <b>T1 ve T2 (<math>\leq 4</math> cm)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal invazif: sadece kapsüler invazyon</li> <li>• pN0a, veya cN0 ve pN1a (<math>\leq 5</math> LN, hepsi <math>\leq 2</math> mm)</li> <li>• Negatif sınır veya sadece mikroskopik+anterior sınır (R1)</li> </ul>                                                                                                                                                          |
| <b>Düşük-orta</b>  | %10-15        | <b>T3a (<math>&gt; 4</math> cm), veya T1 veya T2 aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek taraflı multifokalite</li> <li>• Mikroskopik ETE</li> <li>• cN1a veya pN1a <math>&gt; 2</math> mm veya <math>&gt; 5</math> LN</li> <li>• Mikroskopik+posterior sınır (R1)</li> </ul>                                             | T3a ( $> 4$ cm), veya T1 veya T2 aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sınırlı vasküler invazyon <math>&lt; 4</math> damar</li> <li>• Mikroskopik ETE</li> <li>• cN1a veya pN1a <math>&gt; 2</math> mm veya <math>&gt; 5</math> LN</li> <li>• Mikroskopik+posterior sınır (R1)</li> </ul>                                                                                                           |
| <b>Orta-yüksek</b> | $\geq$ %16-30 | <b>T1, T2 veya T3a aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateral multifokalite <math>&gt; 1</math> cm</li> <li>• Klinik anlamlı lateral LN metastazı (cN1b) <math>&lt; 3</math> cm</li> <li>• İki veya daha fazla düşük-orta risk faktörünün varlığı</li> <li>• Agresif histoloji</li> <li>• Vasküler invazyon</li> </ul> | <b>T1, T2 veya T3a aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinik anlamlı lateral LN metastazı (cN1b) <math>&lt; 3</math> cm</li> <li>• İki veya daha fazla düşük-orta risk faktörü varlığı</li> </ul>                                                                                                                                                                                            |
| <b>Yüksek</b>      | $>$ %30       | <b>T3a (<math>&gt; 4</math> cm)+mikroskopik ETE, veya T3b veya T4, veya herhangi bir T, aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Az diferansiye veya yüksek dereceli</li> <li>• Gross yetersiz rezeksiyon (R2)</li> <li>• cN1 <math>\geq 3</math> cm</li> <li>• Ekstranodal yayılım</li> <li>• Uzak metastaz (M1)</li> </ul>   | <b>T3a (<math>&gt; 4</math> cm)+mikroskopik ETE, veya T3b veya T4, veya herhangi bir T, aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi halinde:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Az diferansiye veya yüksek dereceli</li> <li>• Geniş invazif</li> <li>• cN1 <math>\geq 3</math> cm</li> <li>• Ekstranodal yayılım</li> <li>• Uzak metastaz (M1)</li> <li>• Enkapsüle anjiyoinvazif: yaygın vasküler invazyon <math>\geq 4</math> damar</li> </ul> |

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 uzlaşı 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)**

|                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yüksek risk (herhangi birinin eşlik etmesi halinde)</b>                                                                                           |
| • 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                                                                                                                 |
| <b>Artmış risk (herhangi birinin eşlik etmesi halinde)</b>                                                                                           |
| • 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                                                                                                                          |
| <b>Düşük risk (hepsinin varlığı halinde)</b>                                                                                                         |
| • 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<br>RAİ (+)                                                                                                               | T T.tiroidektomi ± LND<br>RAİ (-)                                                                                | Hemitiroidektomi (+)                                                                                                                             | Hedef TSH düzeyi                   |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Mükemmel</b>              | - Uyarılmamış Tg <0,2, veya<br>- Uyarılmış Tg <1, ve<br>- Negatif görüntüleme                                                                 | Uyarılmamış Tg <2,5                                                                                              | - Karşı lobda normal veya düşük riskli nodüller, veya<br>- Karşı lob nodüllerinde biyopsi sonucu benign, ve<br>- Görüntülemelerde anormal LN yok | Normal referans aralığında         |
| <b>Belirsiz</b>              | - Görüntülemelerde non-spesifik bulgular, veya<br>- Uyarılmamış Tg 0,2-1, veya<br>- Uyarılmış Tg 1-10, veya<br>- Stabil/azalan TgAb düzeyleri | - Görüntülemelerde non-spesifik bulgular, veya<br>- Uyarılmamış Tg 2,5-5, veya<br>- Stabil/azalan TgAb düzeyleri | Uygulanamaz                                                                                                                                      | Normal referans aralığında         |
| <b>Biyokimyasal yetersiz</b> | - Uyarılmamış Tg >1, veya<br>- Uyarılmış Tg >10, veya<br>- Artan TgAb düzeyleri, ve<br>- Negatif görüntüleme                                  | - Uyarılmamış Tg >5, veya<br>- Artan TgAb düzeyleri, ve<br>- Negatif görüntüleme                                 | Uygulanamaz                                                                                                                                      | Normal referans aralığının altında |
| <b>Yapısal yetersiz</b>      | 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  $\leq 1$  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,  $\leq 5$  lenf nodu, hepsi  $\leq 2$

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 ( $\leq 1$  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](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. Leboulleux 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.



# I-131 Tedavisine Hazırlık

## I-131 Treatment Preparation

✉ Berna Okudan Tekin<sup>1</sup>, ✉ Furkan Avcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Öz

Radyoaktif iyot-131 (RAI 131) tedavisi, diferansiye tiroid kanserinde rezidü tiroid dokusunun ablasyonu, adjuvan tedavi ve metastatik hastalık kontrolü ile benign tiroid hastalıkları tedavisinde uzun yıllardır kullanılan etkili bir yöntemdir. Tedavinin etkinliğini maksimize etmek ve potansiyel toksisiteyi minimize etmek amacıyla, güncel kılavuzlar doğrultusunda risk sınıflaması yapılarak tedavi endikasyonu ve uygulanacak aktivite dozu belirlendikten sonra, yapılandırılmış bir hazırlık süreci gereklidir. Bu derlemede, I-131 tedavisi uygulanmasına karar verilerek dozu planlanmış hastalarda; tiroid uyarıcı hormon stimülasyon yöntemleri, iyot kısıtlaması, özel hasta gruplarında hazırlık ilkeleri ve güvenlik stratejileri sistematik bir yaklaşımla ele alınacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoaktif iyot tedavisi, I-131, diferansiye tiroid kanseri

### Abstract

Radioactive iodine-131 (I-131) therapy has long been an effective treatment modality for benign thyroid diseases as well as for ablation of remnant thyroid tissue, adjuvant therapy, and control of metastatic disease in differentiated thyroid cancer. In order to maximize therapeutic efficacy and minimize potential toxicities, a structured preparation process is required following risk stratification based on current guidelines, after determining the treatment indication and the activity dose to be administered. In this review, a systematic approach will be presented addressing thyroid-stimulating hormone stimulation methods, iodine restriction, preparation principles in special patient populations, and safety strategies in patients for whom I-131 therapy has been indicated and the therapeutic dose has been planned.

**Keywords:** Radioactive iodine therapy, I-131, differentiated thyroid cancer

### Giriş

Radyoaktif iyot-131 tedavisi (RAI I-131), uzun yıllardır kullanılan etkili bir yöntemdir. Güncel kılavuzlar doğrultusunda uygulanacak aktivite dozu belirlendikten sonra hem tedavi etkinliği hem de normal dokuların korunması için titiz bir hazırlık süreci gereklidir.

Bu derlemede, I-131 tedavisi planlanmış tedavi öncesi hazırlığın biyolojik temeli, klinik uygulamalar ve özel hasta gruplarındaki farklılıkları ele alacağız. Uygulama prosedürleri ve post-terapi izlem bu kapsamın dışında tutulmuştur.

I-131 tedavi hazırlık süreci üç temel biyolojik ihtiyaca ve temele dayanır:

1. Serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) düzeyinin, sodyum-iyot simporter (NIS) ekspresyonunu artıracak düzeye yükseltilmesi,
2. Vücutta bulunan stabil iyot havuzunun azaltılması,
3. I-131 farmakokinetiğini etkileyebilecek klinik faktörlerin optimize edilmesi.

Hazırlık sürecinde TSH yükseltilmesi ve diyetin yanı sıra renal fonksiyon, pediatrik yaş, eşlik eden komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar gibi klinik değişkenlerin dikkate alınarak tedavinin etkinliği ve güvenliği sağlanır.

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Berna Okudan Tekin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: okudan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8076-3988

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

Cite this article as/Atıf: Okudan Tekin B, Avcı F. I-131 treatment preparation. Nucl Med Semin. 2026;12:63-70



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.

## I-131 Tedavi Hazırlığının Biyolojik Temeli

Radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği, hedef hücrelerin I-131'i yeterli düzeyde tutabilmesine bağlıdır. Bu süreç temel olarak NIS aracılığıyla gerçekleşir. NIS ekspresyonu ve fonksiyonel aktivitesi, büyük ölçüde serum tirotropin (TSH) düzeyi tarafından düzenlenir.

1. Optimal radyoiyot tutulumu için klinik olarak kabul edilen eşik serum TSH değeri  $\geq 30$  mU/L'dir (1,2). TSH uyarısı, NIS gen ekspresyonunu artırmanın yanı sıra; tiroid hücrelerinde iyot organifikasyon kapasitesini ve hücrel iyot retansiyon süresini de artırır. I-131 de stabil iyot ile benzer mekanizmaları kullandığından hem rezidü tiroid dokusunda hem de diferansiye tiroit kanseri hücrelerinde tutulum gösterir. Ancak bu etki TSH düzeyinin yanı sıra, hücrel diferansiyasyon derecesi, tümörün biyolojik davranışı ve iyot havuzu gibi faktörler ile de belirlenir.

2. İyot havuzu, I-131 tedavisinin başarısında önemli parametrelerden biridir. Ekstraselüler kompartmanda stabil iyot konsantrasyonunun yüksek olması, NIS üzerinden RAI 131 ile rekabet ederek hücrel radyoiyot alımını azaltır. Klinik pratikte optimal iyot kısıtlaması için  $<50$  µg/L serum düzeyi hedeflenmektedir (1). Özellikle iyotlu kontrast maddeler, amiodaron ve iyot içeren multivitamin preparatları, vücutta depolanan iyot miktarını artırabilir.

3. Radyoiyotun farmakokinetiği esas olarak renal eliminasyona bağlıdır. Bu nedenle renal fonksiyon yalnızca güvenlik açısından değil, iyotun biyolojik yarı ömrü ve hedef doku dozimetresi açısından da önemlidir. Dolayısıyla böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi hazırlık sürecinde gereklidir.

## I. TSH Stimülasyonu

I-131 tedavisinin etkinliği, hedef dokuda yeterli I-131 tutulumu sağlanmasına, I-131 tutulumu da TSH düzeyi ile ilişkili olduğundan etkin tedavi için  $\geq 30$  mU/L serum TSH düzeyi optimal stimülasyon eşiği olarak kabul edilmektedir (1,2,3).

TSH stimülasyonu iki temel yöntemle sağlanabilir:

- endojen TSH yükseltilmesi (tiroid hormonu kesilmesi),
- ekzojen TSH uygulaması [rekombinant insan TSH (rhTSH)].

Bu iki yöntemin biyolojik hedefi aynı olmakla birlikte, sistemik etkileri ve klinik sonuçları farklıdır.

**1. Endojen TSH Stimülasyonu (Tiroid Hormonu Kesilmesi):** Total tiroidektomi sonrası levotiroksin (LT4) tedavisinin kesilmesi, dolaşımdaki T4 düzeyinin azalması ve hipofizden TSH salınımı artışına yol açar. LT4'ün yaklaşık 7 günlük yarı ömrü nedeniyle, genellikle 4 haftalık kesilme süresi sonunda TSH  $\geq 30$  mU/L düzeyine ulaşılır (4,5,6).

Alternatif olarak, hipotiroidi döneminin süresini minimize etmek amacıyla, yarı ömrü daha kısa olan L-triiodotironinin ilk iki hafta boyunca uygulanması ve son iki haftada tüm tiroid hormonlarının kesilmesi alternatif bir strateji olarak uygulanabilir (1). Bu protokol, özellikle mesleki aktivitesi yüksek olan hastalarda hipotiroidi ile ilişkili semptomların şiddetini azaltmak amacıyla tercih edilebilir.

Endojen stimülasyonun en önemli dezavantajı, belirgin hipotiroidi tablosudur. Yorgunluk, depresyon, bilişsel yavaşlama, kilo artışı, konstipasyon ve soğuk intoleransı gibi semptomların yanı sıra kardiyovasküler fonksiyonlarda bozulma, dislipidemi ve renal fonksiyonlarda gerileme görülebilir. Özellikle komorbiditesi olan hastalarda bu durum klinik olarak ciddi sorunlara yol açabilir.

Renal fonksiyon açısından dikkat çekici bir nokta, hipotiroidinin glomerüler filtrasyon hızını azaltabilmesidir. Bu durum, RAI 131'in eliminasyonunu geciktirerek sistemik radyasyon maruziyetini artırabilir (7). Dolayısıyla ileri yaş, kardiyovasküler hastalık veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda endojen stimülasyon dikkatle değerlendirilmeli, gerekirse I-131 dozu azaltılmalıdır. Buna rağmen, maliyet etkinliği ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle tiroid hormonu kesilmesi halen dünya genelinde en yaygın kullanılan hazırlık yöntemidir.

**2. Rekombinant İnsan TSH ile Ekzojen Stimülasyonu:** Hipotiroidi morbiditesinden kaçınmak amacıyla geliştirilen rhTSH, ekzojen TSH yükseltilmesini sağlar (8). Onaylı protokolde 0,9 mg rhTSH ardışık iki gün intramüsküler uygulanır; ikinci enjeksiyondan 24 saat sonra RAI I-131 verilir. Rutin uygulamada, tek doz sonrası da TSH düzeyinin yeterince yükseldiği görülmektedir. Stimüle tiroglobulin (Tg) ölçümü genellikle 3-5 gün sonra yapılır. rhTSH uygulamasının avantajı, hastanın ötiroid kalmasıdır. Böylece yaşam kalitesi korunur. Yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir; en sık baş ağrısı ve bulantı bildirilmiştir (8).

Literatürde düşük riskli ve ablasyon amaçlı uygulamalarda rhTSH ile hazırlığın, tiroid hormonu kesilmesi ile benzer ablasyon başarı oranları sağladığı gösterilmiştir (1,9). Bununla birlikte, yüksek riskli veya

metastatik hastalıkta hangi yöntemin üstün olduğu konusu halen tartışmalıdır.

**3. Klinik Duruma Göre Yöntem Seçimi:** Yöntem seçimi hastaya özgü olmalıdır. Aşağıdaki klinik durumlarda rhTSH tercih edilebilir (1,8,9,10):

- hipotiroidiyi tolere edemeyen hastalar,
- ileri yaş veya düşkün hasta grubu,
- kardiyovasküler komorbidite varlığı,
- böbrek fonksiyon bozukluğu,
- belirgin psikiyatrik komorbidite.

Metastatik hastalıkta ise hem tiroid hormonu kesilmesi hem de rhTSH kullanılabilir (11). Ancak geniş hacimli metastatik yükte TSH artışına bağlı gelişen ödem risk oluşturabilir. Özellikle santral sinir sistemi tutulumu bulunan hastalarda TSH yükselmesine bağlı ödem riskine karşı steroid profilaksisi düşünülmelidir. Profilaktik steroid tedavisi için yüksek riskli hastalarda I-131 tedavisinden 1-3 gün sonra oral prednizolon (0,3-0,5 mg/kg/gün) başlanmalı ve 3 ayda azaltılarak kesilmelidir (12). Düşük riskli hastalarda ise 0,1-0,2 mg/kg prednizolon başlanıp azaltarak 6 hafta sonra kesilmesi önerilir. Bununla birlikte diyabet, aktif ülser veya elektrolit bozukluğu gibi durumlarda steroid kullanımının riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

## II. I-131 Tedavi Öncesi Laboratuvar Değerlendirmesi

I-131 tedavisine hazırlık sürecinde laboratuvar değerlendirmesi, yalnızca biyokimyasal bir kontrol değildir. Tedavi zamanlamasını, güvenliğini ve beklenen yanıtı doğrudan etkileyen temel bir gerekliliktir. Özellikle serum Tg, anti-Tg antikörleri (anti-Tg Ab), TSH düzeyi ve renal fonksiyon parametreleri klinik karar sürecinde belirleyici parametrelerdir.

**1. Serum Tiroglobulin:** Tg, diferansiye tiroid hücreleri tarafından sentezlenen ve dolaşıma salınan spesifik bir tümör belirteçidir. Total tiroidektomi sonrası ölçülen Tg düzeyi, rezidü tiroid dokusu veya persistan hastalık hakkında dolaylı bilgi sağlar.

Cerrahi sonrası I-131 tedavisi genellikle en az 6 hafta sonra planlanmalıdır (1). Bu süre, cerrahi müdahaleye bağlı geçici Tg artışının plato düzeyine gerilemesi açısından önemlidir. Tg'nin ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 65 saat olup, cerrahi sonrası oluşan serum pikinin tamamen gerilemesi yaklaşık 10 yarı ömür, yani yaklaşık 25 gün sürmektedir (13). Bu biyolojik kinetik göz önünde bulundurulmadan yapılan erken ölçümler yanıltıcı olabilir.

Tg düzeyi mutlaka eş zamanlı TSH düzeyi ile birlikte yorumlanmalıdır (14).

**2. Anti-Tg Antikörleri:** Her Tg ölçümünde anti-Tg Ab düzeyi eş zamanlı değerlendirilmelidir (14). Anti-Tg Ab varlığı, immünolojik bağlanma interferansı nedeniyle Tg ölçümünü yalancı düşük veya yalancı yüksek gösterebilir. Bu nedenle anti-Tg Ab pozitif hastalarda Tg değeri tek başına güvenilir değildir.

**3. Serum TSH:** TSH düzeyi, hem stimülasyon yeterliliğinin hem de tedavi zamanlamasının göstergesidir. I-131 uygulamasından hemen önce serum TSH düzeyinin  $\geq 30$  mU/L olması hedeflenir (1,2,3). TSH'nin bu eşik değere ulaşamaması durumunda; hormon kesilme süresinin yetersizliği veya hasta uyumsuzluğu gibi durumlar söz konusu olabilir.

**4. Renal Fonksiyon (Kreatinin ve Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı):** I-131'in %90'dan fazlası glomerüler filtrasyon yoluyla atılır (15). Bu nedenle tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) değeri, biyolojik yarı ömür ve güvenli sistemik dozimetri açısından kritik önem taşır.

**5. Tam Kan Sayımı:** Yüksek doz veya ardışık çoklu I-131 siklusu planlanan hastalarda bazal hematopoetik rezerv değerlendirilmelidir. Lökopeni, nötropeni veya trombositopeni varlığında kemik iliği toksisitesi riski artar. Özellikle metastatik hastalıkta tekrarlayan tedaviler söz konusu ise bu değerlendirme daha da önem kazanır.

**6.  $\beta$ -hCG:** Üreme çağındaki tüm kadınlarda I-131 tedavi öncesinde gebelik dışlanmalıdır. Serum  $\beta$ -hCG testi, mutlak kontrendikasyon olan gebeliği güvenilir biçimde dışlamak için zorunludur.

**7. Gerekliğinde Ek Parametreler:** Serum kalsiyum (hipoparatiroidi varlığı), karaciğer fonksiyon testleri veya lipid profili değerlendirilebilir.

## III. I-131 Tedavi Öncesi Görüntüleme

I-131 tedavisine hazırlık sürecinde görüntülemenin amacı, mevcut klinik bilgiler ışığında tedavi planının rasyonel olup olmadığını kontrol etmektir. Bu nedenle görüntüleme, rezidüel doku, persistan hastalık veya uzak metastaz varlığını ortaya koyarak hazırlık planını optimize etmek için kullanılır.

**1. Boyun Ultrasonografisi:** Boyun ultrasonografisi (USG), diferansiye tiroid kanseri hastalarında en temel ve en erişilebilir görüntüleme yöntemidir. USG'nin temel amacı: tiroid lojunda makroskopik rezidüel doku varlığını, santral ve lateral kompartman lenf nodları ve

linik olarak sessiz fakat yapısal olarak belirgin hastalığı saptamaktır.

Hazırlık aşamasında, makroskopik rezidüel doku ve/veya belirgin lenf nodu metastazı varlığında I-131 tedavisinin rolü yeniden gözden geçirilmelidir. Cerrahi rezeksiyon gerektiren hastalık varlığında öncelik tamamlayıcı cerrahi olabilir. Bu nedenle USG, yalnızca tanısal olmayıp tedavi sıralamasını belirleyen bir araçtır. Ancak USG'nin trakea-özofagus arkasındaki derin santral nodları değerlendirmede sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

**2. Tanısal Tüm Vücut Taraması ve Tek Foton Bilgisayarlı Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (SPECT/BT):** Total tiroidektomi sonrası I-131 planlanan hastalarda tanısal I-131 veya I-123 tüm vücut taraması (dWBS), özellikle orta-yüksek ve yüksek riskli olgularda veya klinik olarak persistan hastalık şüphesinde uygulanabilir (1). *Stunning* etkisi oluşturabileceği için I-131 ile görüntüleme düşük dozda (1-2 mCi) yapılmalıdır. Ancak bu dozda tetkikin beklenmeyen bir patolojiyi saptama duyarlılığı tartışmalıdır. Bu nedenle ulaşılabilirse *stunning* etkisi olmayan I-123 ile görüntüleme tercih edilmelidir. Tedavi öncesinde dWBS'nin rolü üç başlıkta özetlenebilir:

1. Beklenmeyen uzak metastaz saptanması,
2. Rezidüel fonksiyonel tiroid dokusunun dağılımının görülmesi,
3. Tedavi doz stratejisinin gözden geçirilmesi.

SPECT/BT eklenmesi, tutulumun anatomik lokalizasyonunu netleştirerek benign ve malign odak ayrımını kolaylaştırır. Bu özellikle mediastinal veya kemik tutulumlarında klinik kararı etkileyebilir. Ayrıca dozimetri çalışmalarına da önemli katkı sağlar.

**3. Kesitsel Görüntüleme (BT ve Manyetik Rezonans):** USG ve dWBS'nin sınırlı kalabileceği durumlarda kesitsel görüntüleme faydalı olabilir. Özellikle, derin santral veya mediastinal lenf nodları, akciğer metastazları, kemik tutulumları şüphesinde Toraks BT veya ilgili bölgeye yönelik manyetik rezonans (MR) gerekebilir (16,17). Mümkünse kontrastsız BT tercih edilmelidir. Gadolinyum iyot içermediğinden I-131 hazırlığını bozmadığından, alternatif olarak gadolinyumlu MR da kullanılabilir.

**4. 18Flor-Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/BT:** Florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT, radyoiyot negatif fakat Tg yüksekliği olan veya kötü diferansiye histoloji şüphesi bulunan hastalarda değerlidir. Ancak I-131 tedavisine hazırlık sürecinde rutin bir basamak değildir (18). PET/BT'nin önemi, radyoiyot tutmayan ancak metabolik

olarak aktif metastazların saptanmasıdır. Bu durumda I-131 tedavisinin etkinliği sınırlı olabilir ve sistemik tedavi seçenekleri gündeme gelebilir. Dolayısıyla PET/BT sonucu, tedavi stratejisinin yeniden belirlenmesine katkı sunar.

**5. Teknesyum-99m Perteknetat Sintigrafisi:** Total tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusunun değerlendirilmesinde teknesyum-99m (Tc-99m) perteknetat sintigrafisi kullanılabilir. Yöntem rezidü tiroit dokusunun gösterilmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir (19). Bazı çalışmalarda Tc-99m tutulumu ile RAİ ablasyon başarısı arasında korelasyon gösterilmiştir (20). Bununla birlikte negatif bulgular rezidüel dokunun tamamen yokluğunu dışlamaz (19). Bu nedenle hazırlık sürecinde rutin önerilememekle birlikte sağladığı değerli bilgiler ile tedaviye yardımcıdır.

#### IV. İyot Yükünden Kaçınma ve Düşük İyot Diyeti

Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı yalnızca TSH stimülasyonuna bağlı olmayıp aynı zamanda hücre dışı stabil iyot havuzunun azaltılmasına bağlıdır.

**1. Düşük İyot Diyetinin Amacı ve Süresi:** Düşük iyot diyeti, günlük iyot alımını <50 µg düzeyine indirmeyi hedefler. Amaç, ekstratiroidal iyot havuzunu azaltmak, NIS üzerinden radyoiyot tutulumunu artırmak, rezidü ve metastatik dokuda absorpsiyonu maksimize etmektir. Diyet sırasında tüketebileceği veya yasaklanan gıdaların listesi Tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak gıdalar ile ilgili güncel ve kapsamlı bilgi için Türkiye Nükleer Tıp Derneği web sitesinde yayınlanan düşük iyotlu diyet kılavuzuna bakılması önerilmektedir. Diyet listesi hastaya yazılı, sade ve anlaşılır bir formatta verilmelidir. Karmaşık ve çelişkili tablolar yerine net kategoriler tercih edilmelidir.

Klinik uygulamada genellikle 1-2 hafta süreli diyet önerilmektedir. Pratik olarak 14 günlük diyet, özellikle diyetinde iyot miktarı yüksek olan hastalarda daha güvenli kabul edilir. Diyetin gereksiz yere uzatılması ise klinik yarar sağlamaz ve hasta uyumunu azaltır.

**2. Spot İdrarda İyot Ölçümü:** İdrar iyot düzeyi, yakın zamandaki iyot alımını yansıtır. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre (21):

- <100 µg/L: yetersiz alım,
- 100-199 µg/L: yeterli,
- 200-299 µg/L: fazla,
- ≥300 µg/L: aşırı alım.

Spot idrarda iyot ölçümü tüm hastalarda rutin olarak gerekli değildir. Özellikle; diyetle uyumu belirsiz

**Tablo 1. Tabloda iyottan fakir diyet yaparken uyulması gereken besinlerin listesi**

| Besin grupları        | Serbestler                                                     | Yasaklar                                                                                                       |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İçecekler             | Kahve, çay, karbonatlı içecekler, limonata, su                 | Süt, ayran, kefir, kırmızı meyve suları (vişne suyu, çilek suyu)                                               |
| Tahıl                 | Tuzsuz ev yapımı ekmek, un, yulaf ezmesi, pirinç               | Hazır bisküviler, poğaça, kraker, tuzlu ekmek, hazır ekmek                                                     |
| Süt ve türevleri      | Hiçbiri                                                        | Hepsi                                                                                                          |
| Tatlılar              | Şeker                                                          | Tüm hazır pasta ve tatlılar (baklava, şekerpare, şekerleme, renkli şeker, bonbon)                              |
| Yumurta               | Yemeklerin içinde az miktarda olabilir                         |                                                                                                                |
| Yağlar                | Sıvı yağ                                                       | Tereyağ, soya yağı                                                                                             |
| Meyve ve meyve suları | Kırmızı boya içermeyen tüm meyve suları ve meyveler            | Kırmızı boya içeren tüm meyve suları, konserve ve dondurulmuş meyve                                            |
| Et grubu              | Tuz eklenmemiş ve işlenmemiş her tür kırmızı et ve tavuk eti   | Balık eti, deniz ürünleri, işlenmiş etler (sosis, salam, sucuk)                                                |
| Kuru baklagiller      | Hiçbiri                                                        | Kuru fasulye, nohut, mercimek                                                                                  |
| Sebze                 | Kabuksuz patates; tüm sebzeler (konserve ve dondurulmuş hariç) | Konserve veya dondurulmuş tüm sebzeler, hazır patates püresi, dondurulmuş soğan, soya, fasulye, bakla, patates |
| Lezzet vericiler      | Nane, baharat, sirke, hardal                                   | Hazır gıdalar, kuruyemişler, kuru meyveler, çubuk kraker, patates cipsi                                        |

hastalarda, yakın zamanda kontrastlı tetkik yapılanlarda veya yüksek iyotlu beslenme alışkanlığı bulunanlarda objektif doğrulama aracı olarak kullanılabilir. Rutin kullanımın maliyet etkinliği ve klinik sonucu iyileştirdiğine dair güçlü kanıt sınırlıdır. Bu nedenle seçilmiş olgularda önerilmelidir.

**3. İyot içeren ilaç ve Maddelerden Kaçınma:** Yoğun iyot içeriğine sahip iyotlu kontrast maddeler radyoiyot tutulumu üzerinde belirgin rekabetçi etki oluşturabileceğinden, kontrastlı BT uygulamasından en az 4-6 hafta sonra I-131 tedavisi planlanmalıdır (22,23). Spot idrarda iyot ölçümü, iyot kısıtlamasının yeterliliğini objektif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Kontrast sonrası spot idrar iyodu, genellikle belirgin şekilde yükselir ve I-131 etkinliğini azaltabilecek düzeylerde olabilir. Bu nedenle tedavi öncesi bu değerin normal popülasyon aralığına (yaklaşık <100-200 µg/L) gerilemiş olması gereklidir. Eğer yüksek seyrediyorsa, iyot fazlalığının sürdüğü düşünülür ve I-131 tedavisi ertelenerek iyot klirensinin tamamlanması beklenir (23).

#### **İyot içeriği yüksek ilaçlar aşağıda özetlenmiştir:**

Amiodaronun her 200 mg tabletinde yaklaşık 75 mg iyot bulunur ve dokularda iyodun uzun süre depolanmasına yol açar. Kesilmesinden sonra iyot fazlalığı aylar boyunca devam edebildiğinden I-131 etkinliğini baskılayabilir (24). Bu nedenle amiodaron sonlandırıldıktan sonra en az 3 ay beklenmesi önerilmektedir (3).

İyotlu antiseptikler, iyot içeren öksürük şurupları, multivitamin ve mineral preparatları (etiketinde “iyot” veya “potasyum iyodür” bulunanlar) tedavi öncesinde kesilmelidir.

## **V. Özel Hasta Gruplarında I-131 Hazırlığı**

I-131 tedavisine hazırlık süreci standart prensiplere dayanmakla birlikte, bazı hasta gruplarında bireyselleştirilmiş yaklaşım gerektirir. Özellikle laktasyon, böbrek yetmezliği, pediatrik yaş grubu ve fertilitate planı olan hastalar ayrı değerlendirilmelidir.

**1. Laktasyon:** Laktasyon döneminde meme dokusunda NIS ekspresyonu belirgin artar. Bu fizyolojik adaptasyon, anne sütüne iyot sekresyonunu sağlamak amacıyla gelişir. Ancak aynı mekanizma radyoaktif iyotun meme dokusunda yoğun tutulmasına yol açmaktadır. Bunun sonucu olarak, annenin meme dokusunda radyasyona maruziyetin artması ve süt yoluyla bebekte internal radyasyon maruziyeti riski ortaya çıkar (25,26). Bu nedenle I-131 tedavisi planlanan hastalarda emzirme, tedaviden en az 3 ay önce kesilmelidir (25). Pratik olarak bu uygulama, çocuk için emzirmenin tamamen sonlandırılması anlamına gelir. I-131 uygulandıktan sonra çocuk için emzirmenin yeniden başlatılması mümkün olmaz. Bu nedenle yüksek riskli olmayan hastalarda, I-131 tedavisinin post-operatif dönemde bir yıl ertelenmesinin sağkalımı anlamlı değiştirmedeği gösterildiğinde, bebeğin en az 6 ay anne sütü alması beklenebilir. Tedavi

planlandıktan sonra yeterli süre beklenmesine rağmen süt kesilmez ise farmakolojik müdahale (cabergoline türevleri, haftada 2 doz) önerilir. Ancak bu yaklaşım, standart bir kılavuz önerisi olmayıp klinik değerlendirme temelinde bireyselleştirilmelidir. Tedavi sonrasında gebeliğin tespit edilmesi veya uygulamanın gebelik sırasında yanlışlıkla gerçekleştirilmesi durumunda, fetüsün gestasyonel yaşı ve maruziyet süresi dikkate alınarak olgu mutlaka multidisipliner bir kurul tarafından değerlendirilmelidir. Kurul kararına bağlı olarak, fetal tiroid dozunu azaltmaya yönelik potasyum iyodür ile tiroid blokajı gibi yöntemler değerlendirilebilir.

**2. Böbrek Yetmezliği:** I-131'in %90'dan fazlası glomerüler filtrasyon yoluyla atılır (15). Bu nedenle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda radyoiodotun biyolojik yarı ömrü uzar ve sistemik maruziyet artabilir. eGFR <60 mL/dk olan hastalarda, eliminasyon süresi uzayarak sistemik maruziyet artabilir ve kemik iliği dozu yükselebilir. Hidrasyon ve daha dikkatli yakın izlem gerekir.

eGFR <30 mL/dk veya diyaliz bağımlı hastalarda ise doz bireyselleştirilmelidir ve diyaliz zamanlaması tedavi planına entegre edilmelidir. Ayrıca diyaliz ekibi radyasyon güvenliği konusunda bilgilendirilmelidir. Böbrek yetmezliğinde I-131 klirensi belirgin azaldığı için hem hemodiyaliz (HD) hem de periton diyalizi (PD) hastalarında genellikle %25-30 (bazı PD olgularında daha fazla) doz azaltımı önerilmektedir (27,28). HD hastalarında I-131 uygulamasından sonra ilk diyaliz seansının 48. saatte yapılması, rezidü tiroid dokusunda maksimum tutulumu korumak açısından en sık önerilen yaklaşımdır (27). Literatürde HD için 48 saat veya 5. günde diyaliz uygulanan farklı protokoller bildirilmiş olup genel bir uzlaşma yoktur (29,30). PD hastalarında ise I-131 yarı ömrünün yaklaşık 5 kat uzadığı gösterilmiş, bu nedenle doz azaltımı ön planda tutulmuş ve çoğu olguda rutin PD programı sürdürülmüştür.

Renal yetmezliği olan hastalarda endojen hipotiroidi ile GFR'nin daha da azalabileceği göz önünde bulundurularak rhTSH ile stimülasyon tercih edilebilir.

**3. Pediatrik Hasta:** Pediatrik diferansiye tiroid kanseri erişkinlerden farklı biyolojik davranış gösterebilir. Çocuklarda lenf nodu ve uzak metastaz oranı daha yüksek olmakla beraber daha iyi uzun dönem sağkalım görülür. I-131 tedavi hazırlığında temel prensipler erişkinlerle benzerdir. Ancak radyasyon duyarlılığı daha yüksek olduğundan gereksiz uygulamalardan kaçınılmalıdır. Hem tiroid hormonu kesilmesi hem de rhTSH kullanılabilir. Hormon kesilerek

tedavi uygulanacak ise pediatrik olgularda hormonu 15 gün kesmenin TSH'ı yeterli düzeye çıkaracağı bilinmelidir.

Pediatrik hastalarda kümülatif doz önemlidir. Nadir de olsa sekonder malignite riski ile ilişkilendirilmiştir (31). Bu nedenle pediatrik hastalarda, endikasyon dikkatle değerlendirilmeli ve (ALARA) prensibi ile düşük doz ile başlayarak gereksiz yüksek doz uygulamalardan kaçınılmalıdır.

**4. Fertilite ve Gebelik Planlaması:** I-131 tedavisi gonadal dokuda geçici radyasyon etkisine yol açabilir.

Kadın hastaların; I-131 tedavi sonrası en az 6 ay gebelikten kaçınması önerilir (32,33). Bu süre, oosit maturasyon siklusunun tamamlanması, potansiyel genetik hasarın ortadan kalkması açısından güvenli kabul edilir.

Kümülatif dozun yüksek olmasının beklendiği erkek hastalarda (>14 GBq) sperm dondurma seçeneği sunulmalıdır (25). I-131 tedavi sonrası sperm parametrelerinde geçici azalma ve bozulma görülebilir. Bu nedenle en az 3-6 ay etkin kontrasepsiyon önerilmektedir.

## Sonuç ve Klinik Öneriler

Radyoaktif iyot tedavisinin başarısı, yalnızca uygulanan aktiviteye bağlı olmayıp tedavi öncesi hazırlığın çok iyi planlanması ve yönetilmesine bağlıdır. Yeterli TSH stimülasyonu, iyot yükünün azaltılması ve I-131 farmakokinetiğini etkileyebilecek klinik faktörlerin optimize edilmesi titizlikle değerlendirilmelidir. Özel hasta gruplarında bireyselleştirilmiş yaklaşım benimsenmelidir. Tedavinin teknik uygulamasından bağımsız olarak, I-131 tedavi hazırlık süreci klinik başarının ilk basamağıdır.

## Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al.; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16:109-142.
3. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al.; European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1941-1959.

4. Lipp HP. Administration and pharmacokinetics of levothyroxine. 2021 Mar 12. In: Kahaly GJ, editor. 70 Years of Levothyroxine [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021.
5. Kannan S, Mahadevan S, Sadacharan D, Thirumurthi K. Is 3-4 weeks required for TSH to rise post thyroidectomy? A prospective study and discussion of its implications on patient care. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23:452-455.
6. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol.* 1977;50:799-807.
7. Bacher R, Hohberg M, Dietlein M, et al. Thyroid uptake and effective half-life of radioiodine in thyroid cancer patients at radioiodine therapy and follow-up whole-body scintigraphy either in hypothyroidism or under rhTSH. *J Nucl Med.* 2019;60:631-637.
8. Taieb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:115-123.
9. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20:173-179.
10. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:49-64.
11. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not elevate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid.* 2006;16:1121-1130.
12. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2025. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2025. Available from: [https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/tiroid2025\\_11042025.pdf](https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/tiroid2025_11042025.pdf)
13. Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L. The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol.* 1997;23:208-210.
14. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3615-3627.
15. Perry WF, Hughes JF. The urinary excretion and thyroid uptake of iodine in renal disease. *J Clin Invest.* 1952;31:457-463.
16. Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Diagnostic performance of CT in detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29:4635-4647.
17. Xing Z, Qiu Y, Yang Q, et al. Thyroid cancer neck lymph nodes metastasis: meta-analysis of US and CT diagnosis. *Eur J Radiol.* 2020;129:109103.
18. Kim R, Kim CK, Park JJ, et al. Prognostic significance for long-term outcomes following radical prostatectomy in men with prostate cancer: evaluation with prostate imaging reporting and data system version 2. *Korean J Radiol.* 2019;20:256-264.
19. Ozdemir D, Cuhaci FN, Ozdemir E, et al. The role of postoperative Tc-99m pertechnetate scintigraphy in estimation of remnant mass and prediction of successful ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2016;37:640-645.
20. Giovannella L, Paone G, Ruberto T, Ceriani L, Trimboli P. <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate scintigraphy predicts successful postoperative ablation in differentiated thyroid carcinoma patients treated with low radioiodine activities. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34:63-69.
21. World Health Organization. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2007. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43781>
22. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. *Thyroid.* 2014;24:872-877.
23. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid.* 2012;22:926-930.
24. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118:706-714.
25. Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, et al. ICRP publication 140: radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. *Ann ICRP.* 2019;48:5-95.
26. International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. *Ann ICRP.* 2004;34:v-vi, 1-79. Erratum in: *Ann ICRP.* 2004;34:281. Erratum in: *Ann ICRP.* 2006;36:77. Erratum in: *Ann ICRP.* 2013;42:341.
27. Fofi C, Festuccia F, Barberi S, et al. Hemodialysis in patients requiring <sup>131</sup>I treatment for thyroid carcinoma. *Int J Artif Organs.* 2013;36:439-443.
28. Toubert ME, Michel C, Metivier F, Peker MC, Rain JD. Iodine-131 ablation therapy for a patient receiving peritoneal dialysis. *Clin Nucl Med.* 2001;26:302-305.
29. Kaptein EM, Levenson H, Siegel ME, Gadallah M, Akmal M. Radioiodine dosimetry in patients with end-stage renal disease

- receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3058-3064.
30. Pahlka RB, Sonnad JR. The effects of dialysis on <sup>131</sup>I kinetics and dosimetry in thyroid cancer patients--a pharmacokinetic model. *Health Phys.* 2006;91:227-237.
31. Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, et al. Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid cancer and risk of second primary malignancies. *J Clin Oncol.* 2022;40:1439-1449. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022;40:2283.
32. International Atomic Energy Agency. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation: specific safety guide. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2018. Available from: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation>
33. International Atomic Energy Agency. Quantitative nuclear medicine imaging: concepts, requirements and methods. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2014. Available from: <https://www.iaea.org/publications/10380/quantitative-nuclear-medicine-imaging-concepts-requirements-and-methods>



# Diferansiye Tiroit Kanserlerine Yaklaşım: Tedavi Takibi ve Hormon Replasmanı

## Differentiated Thyroid Carcinomas: Therapeutic Follow-up and Hormone Replacement

© Zeynep Burak<sup>1</sup>, © Tansel Ansal Balcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

### Öz

Diferansiye tiroit kanseri tanısı alan ve primer tedavisi tamamlanan olgularda takip seçenekleri bireyin hastalıktan ölüm riski ve/veya hastalık nüks riski değerlendirilerek belirlenmektedir. Günümüzde tüm hastalar için standart bir yaklaşım yerine bireye özgü takip yöntemi önerilmektedir. Dinamik risk değerlendirmesi olarak tanımlanan bu yaklaşım tek seferlik olmayıp devam eden ve hasta takibinde herhangi bir zaman aralığında riskin yeniden belirlenmesini gerektiren bir süreçtir. Bu süreçte biyokimyasal takip yöntemi olarak tiroit fonksiyon testlerine ek olarak serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin antikor (anti-Tg Ab) değerlerinin ölçülmesi önerilmektedir. Morfolojik takip yöntemleri arasında en sık başvurulan tetkik boyun ultrasonografisidir (US). US ile sonuç elde edilemeyen olgularda ve hastalığın doğası gereği uzak metastaz beklentisi yüksek olan patolojik tiplerde flor-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi ve diğer kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Takip aralıkları hastalığın başlangıçtaki nüks riskine ve ilk tedaviye verilen yanıtı göre değişiklik göstermekle birlikte bütün olgular 6-18 ay aralıklarla serum Tg ve anti-Tg Ab ölçümü ile boyun US ile takip edilmelidir. Takip sürecinde tiroit uyarıcı hormon düzeyi hastanın nüks riskine ve tedavi yanıtına göre belirlenmeli, yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda ömür boyu sürecek hormon replasmanının supresif düzeyde tutulmasına özen gösterilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Dinamik risk değerlendirme, diferansiye tiroit kanseri, tedavi takibi, hormon replasmanı

### Abstract

In patients diagnosed with differentiated thyroid cancer who have completed primary treatment, follow-up strategies are determined by evaluating the individual's risk of disease-related mortality and/or risk of disease recurrence. Currently, instead of applying a uniform standard approach to all patients, an individualized follow-up strategy is recommended. This approach, defined as dynamic risk stratification, is not a one-time assessment but an ongoing process that requires reassessment of risk at any point during patient follow-up. As part of the biochemical follow-up process, measuring serum thyroglobulin (Tg) and anti-thyroglobulin antibodies (anti-Tg Ab) is recommended, in addition to thyroid function tests. Among morphological follow-up methods, neck ultrasonography (US) is the most commonly used method. In cases where the US is inconclusive and in pathological subtypes with a high expectation of distant metastasis due to the nature of the disease, fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography and other cross-sectional imaging modalities are utilized. Although follow-up intervals vary depending on the initial risk of recurrence and the response to initial treatment, all patients should be monitored with serum Tg and anti-Tg Ab measurements and neck US at intervals of 6-18 months. During follow-up, thyroid stimulating hormone levels should be individualized based on the patient's risk of recurrence and therapeutic response; moreover, in elderly patients and those with comorbidities, particular caution should be exercised to avoid maintaining lifelong hormone replacement therapy at suppressive levels.

**Keywords:** Dynamic risk stratification, differentiated thyroid carcinoma, follow-up, hormone replacement

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

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

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

Geliş Tarihi/Received: 12.02.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atıf: Burak Z, Balcı TA. Differentiated thyroid carcinomas: therapeutic follow-up and hormone replacement. Nucl Med Semin. 2026;12:71-82



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.

## Giriş

### Tedavi Takibi

Günümüzde diferansiye tiroit kanserinde (DTK) tedavi sonrası takip stratejisi, standart ve tek tip bir yaklaşım yerine bireye özgü olarak yürütülmelidir. İlk olarak Tuttle ve ark. (1) 2010 yılında *Thyroid* dergisinde yayınladıkları Dinamik Risk Değerlendirme stratejisi temel alındığında nüks riski çok düşük olgularda aktif izlem bir seçenek olabilirken (2), rezidüel yapısal hastalığı olanlarda veya nüks riski yüksek hastalarda daha agresif yaklaşım önerilmektedir.

Aktif izlem, tiroit parankiminde sınırlı olan, 1 cm'den küçük boyutlu, malignite tanısı kanıtlanmış düşük riskli kanser odağının, hastanın onayı alınarak cerrahi girişim yapılmadan izlenmesi durumudur. Her ne kadar uluslararası kılavuzlarda seçili hasta gruplarında başvurulacak bir yöntem olarak önerilse de aktif izlem, ülkemiz gerçeğinde kanser tanısı almış hastaların cerrahiye tercih etmeleri, cerrahinin riskli olduğu olgularda radyofrekans ablasyon gibi alternatif yöntemlerin de uygulanabilmesi nedeniyle genel olarak kabul görmeyen bir yaklaşım olduğundan bu yazının içeriğine alınmamıştır.

DTK tanısı alan ve primer tedavisi tamamlanan olgularda tedavi ve takip seçenekleri risk kriterleri göz önüne alınarak yapılmalıdır.

### Riski Belirleyen Kriterler

#### Tiroit Kanserinden Ölüm Riski

DTK için hastalığa bağlı ölüm riski *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ve *Union International Cancer Control* tarafından saptanan tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi ile belirlenmektedir. 2017'de yayınlanan 8. edisyonda (3), mortalite riski açısından yaş eşiği 45'den 55'e çıkarılmıştır. Mikroskobik tiroit dışı yayılım ve lenf nodu metastazları ile ilgili güncellenen değişikliklerden sonra olguların yaklaşık 1/3'i bir alt evreye geçmektedir. Ancak DTK'de kalıntı veya nüks hastalık olasılığı mortalite riskinden daha yüksek olduğundan TNM evresi rekürrens riski ile birlikte değerlendirilmelidir.

#### Tiroit Kanserinin Nüks Riski

Amerikan Tiroit Derneği (ATA) erişkin DTK'lerde yapısal nüks riskini sınıflayan kriterleri 2025 yılında güncellemiştir (4). Detaylarına bu yazıda girilmeyecek olan bu güncellemede daha önce düşük, orta ve yüksek

risk olarak belirtilen 3 risk kategorisi, orta risk grubuna giren parametrelerin fazla sayıda ve çok değişkenli olması ve nüks oranlarında saptanan farklılık nedeniyle düşük, orta düşük, orta yüksek ve yüksek risk olarak 4 gruba ayrılmıştır. Onkositik kanserler ayrı bir grup olarak tanımlanmış, foliküler kanserler ile papiller kanserin invaziv enkapsüle varyantı ayrı ve ortak bir grup olarak sınıflamada yerini almıştır.

Sonuç olarak yukarıdaki risk verileri birlikte değerlendirildiğinde ilk tedaviden sonra genel olarak takip aralıkları ve inceleme yöntemleri şu değişkenlere göre belirlenmektedir:

- tanı anındaki yaş,
- tümörün histopatolojik özellikleri,
- başlangıçtaki TNM evresi ve yapısal nüks riski (erişkin DTK ATA risk sınıflamasına göre),
- uygulanan cerrahi yöntem ve radyoaktif iyot (RAI) tedavisi,
- tedaviye verilen yanıt.

Başlangıçta yapılan risk değerlendirmesi, hastalığın seyri ve tedavi yanıtına göre zaman içerisinde değişiklik gösterebilir. DTK'nin tedavi sonrası rutin takibi biyokimyasal ve morfolojik olarak iki yöntemle yapılmaktadır.

- Serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin antikoru (anti-Tg Ab) değerlerinin seri olarak ölçülmesi biyokimyasal yöntem olup rezidü veya nüks hastalığın tespiti için önemli belirteçlerdir. Ultraduyarlı ölçüm yöntemleri ile L-tiroksin tedavisi altında iken bile hastalığın saptanması mümkün olabilmektedir.
- Morfolojik değerlendirme tiroit yatağını ve bölgesel lenfatikleri yüksek duyarlılıkla görüntüleyen boyun ultrasonografisi (US) ile yapılmaktadır. Gerektiğinde RAI tüm vücut tarama sintigrafisi ve ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Foliküler ve onkositik tiroit kanserinde, yüksek dereceli ve az diferansiye DTK'lerde US'nin yanı sıra yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi (HRCT) ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) gibi kesitsel incelemeler ön plana çıkmaktadır.

### Takip Yöntemleri

#### Serum Tg ve Anti-Tg Ölçümü

Tedavi sonrası takipte en güvenilir biyokimyasal belirteç anti-Tg Ab negatif olduğunda, baskılanmış (bazal)

veya tiroit uyarıcı hormon (TSH) ile uyarılmış serum Tg düzeyidir. Total tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanmış hastalarda Tg değerinin ölçülemeyecek kadar düşük olması mükemmel yanıtı güçlü bir şekilde destekler (5). Ultraduyarlı yöntem ile ölçüm yapılan olgularda baskılanmış Tg değerinin  $<0,2$  ng/mL veya uyarılmış Tg değerinin  $<1$  ng/mL olması tedaviye mükemmel yanıtı gösterir.

Lobektomi yapılan veya cerrahi sonrasında RAI ablasyon tedavisi verilmeyen olgularda bazal serum Tg değerleri daha yüksek saptanmaktadır. Serumda ölçülebilir Tg değeri her zaman nüks anlamına gelmez ancak Tg veya anti-Tg Ab düzeylerindeki artış eğilimi kalıntı veya nüks hastalık açısından anlamlıdır. Bu nedenle mümkün olduğunca aynı ölçüm yöntemi ile seri takip yapılması önerilmektedir. Anti-Tg antikorlarının varlığı Tg ölçümünü etkileyerek genellikle yanlış negatif, nadiren yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu yüzden Tg ile birlikte mutlaka anti-Tg antikor düzeyi de değerlendirilmelidir. Nüks riski orta yüksek veya yüksek olan olgularda seri ölçümlerde serum anti-Tg Ab yüksekliği rezidü veya metastatik hastalığı destekleyen bir bulgudur (6). Serum Tg ve anti-Tg Ab ölçüm yöntemleri ve uygulama alanları ile ilgili detaylı bilgi Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi 2021 yılı 7. sayısında yayınlanmıştır (7).

### Boyun US

Boyun US bölgesel kalıntı veya rekürren hastalığın saptanmasında en değerli ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Anti-Tg Ab negatif ve bazal Tg değeri  $\geq 1$  ng/mL olan olgularda tiroit yatağı ve servikal lenf nodlarının değerlendirmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir (8). Ancak operatöre bağımlı olması, derin yerleşimli yapıların ve kemik ya da hava ile örtülü alanların görüntülenmesindeki kısıtlılıkları nedeniyle deneyimli kişiler tarafından yapılması önerilir. Cerrahi yatakta saptanan nüksler genellikle hipoekoiktir, mikrokalsifikasyon içerebilir, sınırları düzensizdir, damarlanması artmış olabilir ve uzun eksenli kısa ekseninden büyüktür (9). Bütün bu özelliklere rağmen tiroit yatağında normal doku görünümünü veren nüksler de olabilmektedir. Boyun lenfatiklerinin US ile değerlendirmesindeki patolojik kriterler cerrahi sonrasında elde edilen verilere göre tanımlanmış olup, zaman içerisinde büyüme gösteren ve kısa aksları 8-10 mm'yi geçen, kistik görünümlü veya hiperekojen odak içeren lenf nodları metastaz açısından şüpheli olarak tanımlanmaktadır (10). Şüpheli lenf nodlarında US

eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve Tg *wash-out* ölçümü yapılması tanı konması açısından önemlidir. Ancak bu işlem, sonuç hastanın tedavisini ve takibini değiştirecek ise yapılmalıdır. Biyopsinin zaman içerisinde boyut artışı gösteren kuşku nodülleri saptandığında veya santral veya lateral kompartımanlarda kısa aksları 8 veya 10 mm'den büyük lenf bezlerinin varlığında yapılması önerilmektedir. Daha küçük lezyonlar 6-12 ay aralıklarla takip edilerek büyüme saptanın ise İİAB yapılabilir.

### Tüm Vücut RAI Sintigrafisi

Lobektomi yapılan olgularda veya cerrahi sonrasında RAI tedavisi verilmeyen kişilerde, kalıntı tiroit dokusu RAI'yi tutacağından tüm vücut görüntülemeye olası hastalığın araştırılması başarısız olmaktadır. Dolayısı ile RAI tüm vücut görüntüleme, cerrahi sonrası evrelemede de kullanılmakla birlikte özellikle RAI ablasyon veya adjuvan tedavi verilmiş hastalarda yarar sağlamaktadır. Ne var ki güncel kılavuzlar RAI tedavisi sonrasındaki takipte tanısal RAI tarama sintigrafisini rutin olarak önermemektedir. Çünkü ablasyon işleminin başarısı serum Tg değerinin ölçülemeyecek düzeye inmesi ( $<0,2$  ng/mL) ve boyun US'de patolojik bulgu olmaması ile belirlenebilmektedir (11). Duyarlılığı boyun US ve serum Tg değeri kadar yüksek olmadığından birçok çalışmada iyot-131 (I-131) tüm vücut sintigrafisinin boyun lenfatiklerindeki metastazları gösteremediği bildirilmiştir. Bu nedenle tanısal tüm vücut RAI sintigrafisi:

- orta-yüksek ve yüksek riskli olgularda nüks kuşkusu varsa,
- anti-Tg antikoru pozitif olanlarda,
- post-terapötik RAI sintigrafisinde boyun bölgesi dışında tutulum saptananlarda veya,
- rezidü tiroit dokusu büyük olan olgularda yararlı olabilir.

Tanısal RAI sintigrafisinde pozitif tutulum saptanması yüksek özgünlüğe sahiptir ancak yanlış pozitif bulgular da görülebileceğinden mümkün ise her olguda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) ile görüntüleme yapılmalıdır. Hipotiroidinin riskli olduğu hastalarda rekombinant TSH (rhTSH) ile stimülasyon tercih edilebilir. Tüm vücut RAI görüntüleme uygulama prosedürü bu sayıda başka bir makalede anlatılmıştır.

### Flor-18 (F-18) Florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT ve Diğer Kesitsel Görüntüleme Yöntemleri

İyi diferansiye DTK'larda uzak metastaz sık görülen bir durum olmadığı için HRCT, BT, manyetik rezonans (MR) görüntüleme veya PET-BT rutin başvuru yöntemler değildir.

- **F-18 FDG PET-BT:** Onkositik tiroit kanserinde, agresif varyantlı papiller DTK'lerde, anaplastik/yüksek dereceli ve az diferansiye DTK'lerde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Bunların dışında boyun US ve RAI tüm vücut sintigrafisi negatif olmasına rağmen Tg değeri yükselen veya Tg değerinin ikiye katlanma süresi bir yıldan kısa olan olgularda PET-BT yüksek duyarlılığa sahiptir (12). F-18 FDG'nin pozitif olması genellikle kötü prognozu ve RAI'ye refrakter hastalığı yansıtır. Önerilen, görüntülenmenin uyarılmış serum Tg değerinin >10 ng/mL olduğu koşulda yapılmasıdır. PET-BT ayrıca az diferansiye DTK'lerde ve progresyon riski yüksek metastatik olgularda sistemik tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.
- **BT:** Akciğer görüntülenmesi için HRCT, lenfatik yapıların ve mediastinal tutulumun değerlendirilmesi için ise kontrastlı boyun ve toraks BT önerilmektedir. Uzak metastaz riski yüksek olan foliküler tiroit kanserinde HRCT çekilmesi hastanın klinik durumuna göre düşünülebilir. RAI tedavisi planlanıyor ise iyotlu kontrast madde kullanımı sonrası en az 8 hafta beklenmesi gerektiği unutulmamalıdır (13). Ancak suda çözünen iyotlu kontrast madde kullanılıyor ise bu süre 4 haftaya kadar düşebilmektedir (14).
- **MR:** Kemik patolojilerinin değerlendirilmesinde, santral sinir sistemi veya medulla spinalis tutuluşları araştırıldığında başvurulacak görüntüleme yöntemi MR'dir. Boyun ve toraksta organ invazyonlarının değerlendirilmesinde de MR yararlı olabilir.

### Primer Tedavi Sonrası Yanıtın Değerlendirilmesi

Hastalar tedaviden sonraki ilk 1-2 yılda tedaviye verdikleri yanıtı göre değerlendirilerek takip edilmelidir. Ancak dinamik risk değerlendirmesi tek seferlik olmayıp devam eden ve hasta takibinde herhangi bir zaman aralığında riskin yeniden belirlenmesini gerektiren bir süreçtir. Dinamik risk değerlendirmesi yalnızca total

tiroidektomi ve RAI ablasyon uygulanan hastalar için tanımlanmış olmakla birlikte lobektominin yaygınlaşması ve düşük riskli DTK olgularına RAI ablasyon tedavisinin tercih edilmemesi sonucunda bu olgular için de modifiye edilerek kullanılmaktadır (15).

Total tiroidektomi ve RAI ablasyon tedavisi uygulanan olgularda primer tedavi sonrasında yanıt şu şekilde olabilir (16):

- **Mükemmel Yanıt:** Biyokimyasal ve yapısal hastalığın olmamasıdır. Görüntülemelerde patolojik bulgu olmaması ve anti-Tg Ab negatif iken serum baskılanmış Tg değerinin <0,2 ng/mL veya uyarılmış değerinin <1 ng/mL olması durumudur.
- **Biyokimyasal İnkomplet Yanıt:** Görüntülemelerde patolojik bulgu yok ve anti-Tg Ab negatif iken serum Tg değerinin anormal olması (serum baskılanmış Tg değerinin  $\geq 1$  ng/mL veya uyarılmış Tg değerinin  $\geq 10$  ng/mL olması) veya serum anti-Tg Ab değerinin yükselmesi durumudur.
- **Belirsiz Yanıt:** Non-spesifik biyokimyasal bulguların olması (anti-Tg Ab değeri stabil veya azalma trendinde iken baskılanmış serum Tg değeri >0,2 ng/mL ve <1 ng/mL veya uyarılmış serum Tg değerinin >1 ng/mL ve <10 ng/mL olması) veya görüntülemelerde benign veya malign olarak sınıflandırılmayan non-spesifik bulguların saptanmasıdır.
- **Yapısal İnkomplet Yanıt:** Serum Tg değeri ne olursa olsun görüntülemelerde yeni gelişen veya devam eden bölgesel veya uzak hastalığın saptanması durumudur.

Lobektomi yapılan ve/veya RAI tedavisi verilmeyen olgularda tedavi yanıtı değerlendirme ve takip stratejisi farklıdır (17).

- **Lobektomi:** Günümüzde lobektomi; AJCC 8. edisyona (3) göre ek risk taşımayan T1 tümörlerde genel yaklaşım olarak, T2 tümörlerde, yani 4 cm altı olup tiroitte sınırlı, ek risk taşımayan ve RAI tedavi planlanmayan DTK'lerde ise opsiyonel olarak önerilen bir cerrahi yaklaşımdır (18,19). Bu olgularda nüks olasılığı düşük olmakla birlikte takipte servikal lenf bezlerinde metastaz saptanabilmektedir (20). Lobektomili olguların takibinde başvurulabilecek en güvenilir yöntem boyun US'dir. Kalan lobun US ile düzenli olarak incelenmesi önerilmektedir. Takipte sıklıkla benign

nodüller saptanabilmekte olup (%20-50), rekürrens saptanma oranı görece daha düşüktür (%5). Cerrahi sonrasında kalan tiroit dokusunun varlığı nedeniyle lobektomi sonrasında serum Tg değeri takipte güvenilir bir belirteç değildir. Ayrıca serum Tg değeri, ölçüm esnasındaki TSH düzeyine göre de değişiklik göstermektedir. Serum Tg değerinin >30 ng/mL olmasının nüks açısından uyarıcı olabileceğini bildiren yayınlar olmakla birlikte (15) günümüzde bu değerin güvenilir olmadığı belirlenmiştir. Lobektomi uygulanan olgularda ancak Tg değerinin yükselme trendi nüks açısından kuşku doğurabilir.

- Lobektomi sonrasında mükemmel yanıt bulgusu; görüntülemelerde karşı lobda patoloji saptanmaması veya karşı lobda düşük riskli veya biyopsi ile kanıtlanan benign nodüllerin olması ve patolojik lenf nodu saptanmaması, anti-Tg Ab değeri düşük iken serum Tg değerinin stabil seyretmesidir.

- Yapısal inkomplet yanıt bu olgularda görüntülemelerde yapısal hastalığın gösterilmesidir (görüntülemelerde nüks açısından şüpheli bulgular olabilir ya da biyopsi ile kanıtlanan lokal veya uzak hastalık olması durumudur).

Lobektomi uygulanan olgularda önerilen takip stratejisi Şekil 1'de özetlenmiştir.

- **RAİ Tedavisi Verilmeyen Olgular:** Düşük ve düşük-orta risk grubunda oldukları için I-131 ile ablasyon tedavisi uygulanmayan olgularda rezidü dokunun varlığı ve serum Tg değerinin belirli bir düzeyde olması beklenen bir durumdur. Cerrahi açıdan deneyimli merkezlerde total tiroidektomi sonrasında serum Tg değeri ölçülemeyecek düzeye inebilmektedir (<0,2 ng/mL). Bu olgularda belirli bir serum Tg eşik değerini gösteren kanıt yetersiz olduğundan Tg değeri azalma gösterse bile risk açısından yorum yapmak güçtür (21).

Total tiroidektomi sonrasında RAİ tedavi verilmeyen grupta tedavi yanıtı değerlendirmesine yönelik aşağıdaki kriterler belirtilmektedir (4,22):

- RAİ tedavisi verilmeyen olgularda kabul gören mükemmel yanıt bulgusu görüntülemelerde patoloji saptanmaması, anti-Tg Ab negatif iken serum bazal Tg değerini <2,5 ng/mL olmasıdır.

- Görüntülemelerde patolojik bulgu yok iken, serum bazal Tg değerinin >5 ng/mL olması veya anti-Tg antikorlarının yükselmesi biyokimyasal inkomplet yanıt kuşkusunu uyandırmalıdır.

- Görüntülemelerde non-spesifik bulgular var ve anti-Tg Ab azalmakta iken bazal serum Tg değerinin 2,5 ile 5 ng/mL arasında olması belirsiz yanıt durumu ile uyumludur.

- Görüntülemelerde saptanan veya biyopsi ile kanıtlanan hastalık varlığı yapısal inkomplet hastalık ile uyumludur.

Total tiroidektomi sonrasında RAİ ablasyon tedavisi verilmeyen olgularda yılda bir boyun US ve 6-12 ayda bir serum Tg ve anti-Tg Ab değerlerinin ölçülmesi takip stratejisi olarak önerilmektedir (Şekil 2).

### Yanıta Göre Takip Stratejileri

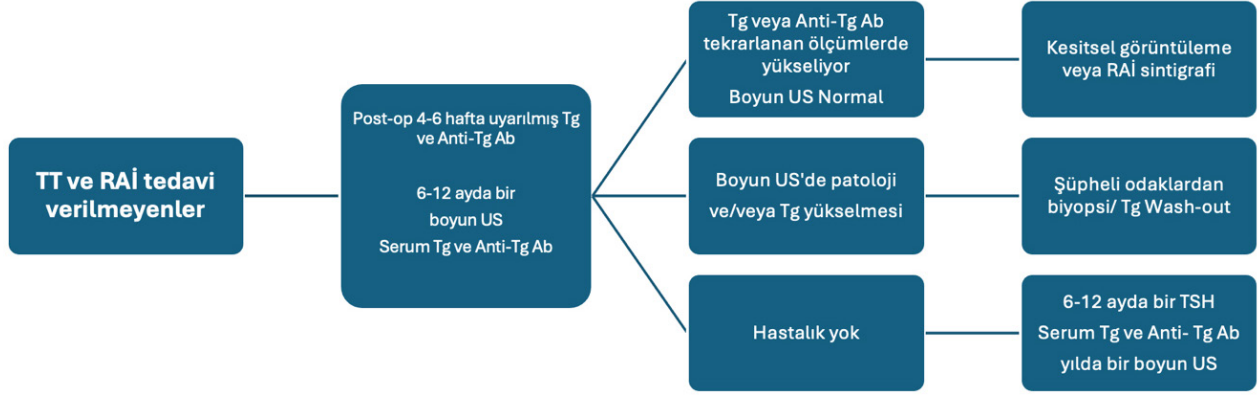
Cerrahi tedavi ve RAİ ablasyon tedavisinden sonra bütün olgular 6-18 ay aralıklarla serum Tg ve anti-Tg Ab ölçümü ve boyun US ile takip edilmelidir (22). Bu aralık olgunun tedaviye verdiği yanıt ve nüks riskine göre belirlenir (Şekil 3).

- **Mükemmel Yanıt:** Bütün risk grupları göz önüne alındığında tedaviye mükemmel yanıt veren olguların takipte nüks etme riski %15'in altındadır. Bu grup içinde yalnız düşük riskli olgular değerlendirildiğinde mükemmel yanıt verenlerde nüks riski %2 ve altında saptanmıştır (4). Düşük ve orta riskli olgular, mükemmel yanıt elde edildi ise, 12 aylık periyotlarla serum Tg ve anti-Tg Ab değerleri ve boyun US ile takip edilebilirler. Minimal invaziv foliküler

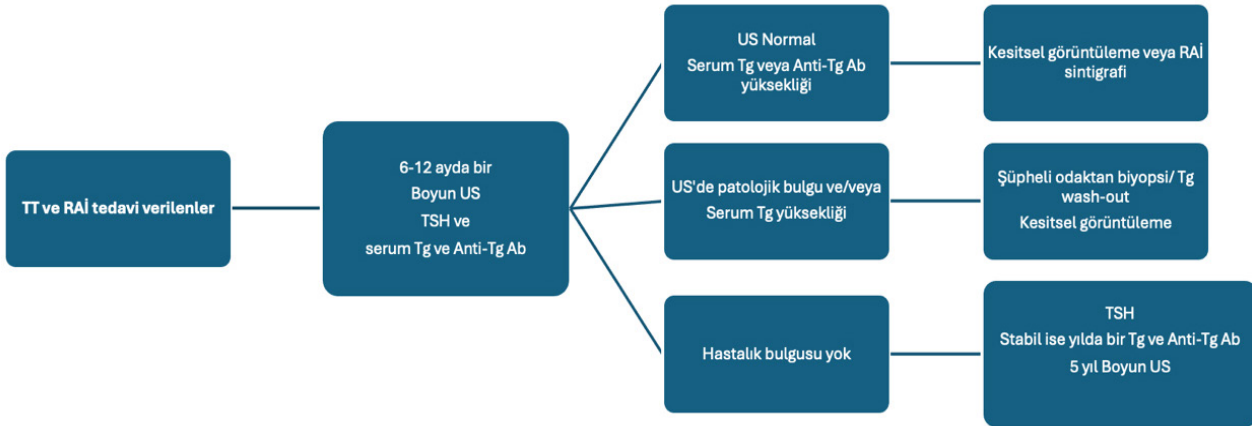


**Şekil 1.** Lobektomi yapılan tiroit kanseri olgularında önerilen takip yöntemi (23)

LAP: Lenfadenopati, Tg: Tiroglobulin, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, US: Ultrasonografi



**Şekil 2.** Total tiroidektomi (TT) yapıldıktan sonra radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi verilmeyen hastalarda önerilen takip yöntemi  
Tg: Tiroglobulin, Anti-Tg Ab: Anti-tiroglobulin antikor, US: Ultrasonografi, TSH: Tiroit uyarıcı hormon



**Şekil 3.** Total tiroidektomi (TT) ve radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi uygulanan olgularda önerilen takip prosedürü (23)  
US: Ultrasonografi, TSH: Tiroit uyarıcı hormon, Tg: Tiroglobulin, Anti-Tg Ab: Anti-tiroglobulin antikor

kanserlerde takip protokolü düşük riskli grup ile aynıdır. Mükemmel yanıt veren yüksek risk grubunda nüks riski daha yüksek olduğundan takip aralıklarının 6 ayda bir yapılması önerilmektedir.

- **Belirsiz Yanıt ve Biyokimyasal İnkomplet Yanıt:** Belirsiz yanıt saptanan hastalar genelde iyi prognoza sahiptir. Olguların %80-90'ında non-spesifik biyokimyasal bulgular L-tiroksin supresyon tedavisi ile geriler veya stabil kalır. Ancak %20 kadar olguda klinik tablo fonksiyonel veya yapısal hastalığa dönüşerek progrese olmaktadır (21). Biyokimyasal inkomplet yanıt olan olguların ise yaklaşık %60'ında takipte yapısal hastalık gelişmemekte ve serum belirteçleri zamanla düşmektedir. Bu olguların ancak %20'sinde ilk 5 yıl

içinde nüks geliştiği belirtilmiştir. Yanıtın belirsiz veya biyokimyasal inkomplet olduğu olgularda 6 ayda bir biyokimyasal ve morfolojik inceleme yapılmalı, serum markırları stabil kalanlarda aralıklarla görüntülemeye devam edilmelidir. US eşliğinde İİAB ve Tg wash-out uygulaması kuşku lu lenf nodu veya rezidü hastalık tanısının konmasında önemlidir. Görüntülemelerde boyun US ve tüm vücut RAI sintigrafisine ek olarak HRCT, PET-BT gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir. Görüntülemelerde patolojik bulgu saptanamaz iken serum Tg veya anti-Tg Ab değeri yükselme eğiliminde ise ampirik RAI tedavi uygulaması önerilen bir yaklaşımdır. Rekürrens riski yüksek olup serum Tg değeri düşük olan olgularda hastalığın dediferansiyasyon gösterebileceği

akılda tutularak ileri görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

- **Yapısal İnkomplet Yanıt:** Bu olgularda multidisipliner yaklaşım gereklidir. Hastalığın RAİ tutması veya tutmamasına göre ve bölgesel veya uzak hastalık varlığına göre tedavi yaklaşımı değişir. Morfolojik bulgular açısından cerrahi girişim için uygun olanlarda yapısal hastalığın opere edilmesi hastalıksız sağkalım açısından çok önemlidir. Cerrahi için riskli olup bölgesel hastalığı olan olgularda lokal ablatif tedaviler veya radyoterapi uygulaması göz önünde bulundurulmalıdır (4). RAİ duyarlı hastalık olduğunda lokal girişimin ardından adjuvan veya metastaza yönelik RAİ tedavisi kümülatif doza ulaşıncaya kadar tekrarlanarak uygulanabilir. Eğer hastalık RAİ tutmuyor ise bölgesel tedavilere ek olarak kinaz inhibitörleri ile sistemik tedavi bir seçenektir.

### Postoperatif Tiroit Hormon Tedavisi

DTK'lerin tedavisi çoğu hastada cerrahi, postoperatif RAİ tedavisi ve levotiroksin ile hormon replasman tedavisi şeklinde üç ayrı aşamada planlanır. Hormon replasman tedavisi tiroidektominin şekli ve olgunun risk grubuna göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tüm hastalarda gerekli olup dozu ve başlama zamanı açısından farklılık gösterir. Bu bölümde postoperatif dönemde uygulanan tiroid hormon replasmanı hakkında bilgilendirmeler yapılacaktır.

Tiroid hormonları, vücudumuzdaki tüm hücrelerin sağlığı ve metabolizma için hayati önem taşır. Bilindiği üzere hormon fazlalığı/hipertiroidi durumunda metabolizma hızı artarken, hormon azlığı/hipotiroidi durumunda metabolizma yavaşlar. Her iki durumda da tedavi edilmezse morbidite ve mortalite riski mevcuttur.

Tiroit kanseri olgularında total tiroidektomiye takiben erken dönemde hormon replasmanına başlanmaktadır. Lobektomi yapılmış hastalarda amaç dışarıdan hormon alımına gerek olmaması olduğu halde genellikle bir süre sonra hormon replasmanına ihtiyaç ortaya çıkar ve takipte TSH düzeyine göre replasman tedavisine geçilebilir (24). Ayrıca nüks riski yüksek ya da metastatik hastalarda "supresyon tedavisi" olarak adlandırılan ve serum TSH düzeyini baskılı (normal sınırının altında) tutmak üzere ayarlanacak düzeyde, yani replasman dozuna göre daha yüksek dozda tiroid hormonu kullanımı önerilmektedir. Çünkü TSH, tiroid folikül hücreleri için aslında bir büyüme faktörü şeklinde uyarıcı işlev görür. TSH yüksek olduğunda normal tiroid hücreleri gibi kanserli tiroid hücrelerinin de

büyüme ve çoğalma hızı, dolayısıyla nüks-metastaz riski artar (25). Bundan dolayı özellikle yüksek riskli diferansiye tiroid kanserli hastalarda serum TSH seviyesinin düşük/baskılı olması istenir (26).

Hormon replasman/supresyon tedavisine ve dozlarına karar verirken diferansiye tiroid kanserli hastalarda post-operatif erken dönemde yapılan risk sınıflaması ve tedavi yanıtına göre sağlanması gereken TSH düzeyleri ulusal/uluslararası birçok derneğin kılavuzları temel alınarak belirlenmiştir (4,23,27).

2015 yılında yayınlanan ATA kılavuzunda TSH düzeyi yüksek risk grubunda  $<0,1$  mU/L, orta riskte  $0,1-0,5$  mU/L ve düşük risk grubunda  $0,5-2$  mU/L aralıklarında önerilirken (19), ATA-2025'te risk sınıfı düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek olarak düşük, düşük-orta, orta-yüksek, yüksek olarak 4 gruba çıkarılmış olmasına rağmen, TSH hedefi tedavi yanıtına göre normal referans aralığı "içinde" veya "altında" olarak 2 farklı şekilde tanımlanmıştır (28). TSH hedefi konusundaki bu yumuşatılmış yaklaşımın nedeni kesin sayısal değerler konusundaki verilerin yetersiz veya çelişkili oluşudur. Rezidü dokunun fazlalığı veya nüks oluşumunda, normal referans aralığının altında bir TSH hedeflenebileceği belirtilmiştir.

Lobektomi uygulanan olgularda mükemmel yanıt elde edilmiş ise TSH normal aralıkta tutulabilirken, yapısal olarak kalıntı hastalık söz konusu ise TSH'nın alt limitin altında tutulması önerilmektedir. Güncel veriler ışığında düşük veya orta riskli hastalığı olan ve biyokimyasal veya yapısal nüks belirtisi göstermeyen hastalarda, uzun süreli TSH baskılaması önerilmemektedir. TSH baskılanmasının riskleri ve faydaları hasta bazında değerlendirilerek TSH hedefi takip muayenelerinde yeniden gözden geçirilmelidir.

ATA-2025 kılavuzuna tedaviye yanıtı göre hedeflenen TSH düzeyi Tablo 1'de tanımlanmıştır.

Tiroidektomi sonrası oluşan hipotiroidiyi engellemek ve hedeflenen TSH düzeyine ulaşmak için kullanılan

**Tablo 1. ATA-2025 kılavuzunda tedaviye yanıtı göre hedeflenen TSH düzeyi**

| Tedavi yanıtı                                            | TSH hedefi                             |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Mükemmel                                                 | TSH, normal aralıkta tutulabilir       |
| Belirsiz                                                 | TSH, normal aralıkta tutulabilir       |
| Biyokimyasal yetersiz                                    | TSH, normal aralığın altında tutulmalı |
| Yapısal yetersiz                                         | TSH, normal aralığın altında tutulmalı |
| TSH: Tiroit uyarıcı hormon, ATA: Amerikan Tiroid Derneği |                                        |

hormon, vücudun kendi tiroid hormonu olan tiroksin (T4) eşdeğeri levotiroksindir (LT4). T4, vücutta daha aktif form olan triiyodotironin (T3)'e dönüşür. Her ne kadar T3 içeren preparatlar mevcut olsa da yarı ömrünün kısalığı nedeniyle günlük doz sayısının artırılması gerekir, bu nedenle postoperatif dönem haricinde pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. RAİ tedavisi öncesinde levotiroksinin uzun süre kesilmesi gerekiyor ise kısa süreli olarak T3 kullanımı tercih edilebilir.

DTK'li hastalar hormon düzeylerinin ayarlanması için serum TSH, FT3 ve FT4 düzeyleri ile takip edilirler. Hormon replasmanının hipotiroidi veya tirotoksikoz oluşturacak düzeylere ulaşmayacak dozlarda yapılmasına dikkat edilmelidir. Total tiroidektomi yapılmış hastalarda, cerrahi öncesindeki serum FT3 düzeyleri elde edebilmenin ancak süpresif dozlarda verilecek levotiroksin ile mümkün olduğu gösterilmiştir (29). Ito ve ark. (29), bu çalışmalarında, preoperatif dönemde ve postoperatif 12. ayda serum TSH ve FT3 düzeylerini incelemişler ve erken dönemde hafif TSH supresyonu oluşturacak levotiroksin dozunda semptomlar ve biyokimyasal belirteçler açısından ötiroid duruma en yakın klinik elde etmişlerdir.

Total tiroidektomili hastalarda ötiroidi oluşturmak için 1,6-1,8 µgr/kg/gün levotiroksin önerilirken, TSH supresyonu oluşturacak levotiroksin dozu ise 2-2,5 µgr/kg/gün olarak belirlenmiştir (30,31). Tedaviye ilk başlarken levotiroksin dozu belirlemede genellikle sadece hasta kilosu ve yaş kriteri olarak alınmasına rağmen günümüzde kilo, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, demir veya mineral takviyesi alımı ve hatta preoperatif TSH düzeyi gibi başka parametreleri de göz önüne alan doz hesaplamaları yapılmaktadır ve bu amaçla oluşturulmuş çeşitli formüller rapor edilmiştir (32).

Vücuttaki yarılanma süresi uzun olduğundan (ortalama 7 gün) kandaki hormon düzeyinin stabil olması için günde bir defa Levotiroksin alınması yeterlidir. Bazı ilaçlarla ve yiyeceklerle etkileşimi olması ve emiliminin daha iyi olması açısından sabah aç karnına alınması tavsiye edilir. Ancak sabah başka ilaçlar alması gereken veya mide problemleri olan hastalarda gece yatmadan önce alınması önerilebilir (33). Düzenli olarak günün aynı saatlerinde alınması önemlidir. Unutulması halinde hatırlanır hatırlanmaz alınmasında sakınca yoktur. Total tiroidektomili olgularda levotiroksin ömür boyu kullanılacak bir ilaçtır.

Hedeflenen TSH düzeyine ulaşıncaya kadar 6-8 haftalık aralıklarla serum FT3, FT4 ve TSH takibi

yapılmalıdır. Gerekli ise doz artışlarının 25 µgr/gün olarak yapılması önerilir. Sonrasındaki takipler erken dönemde 3-6 aylık periyotlarda yapılırken, hedeflenen TSH düzeyine ulaşıncaya takip aralıkları açılır ve çoğu hastada yıllık takip yeterli olur. Düşük risk grubundaki olgularda veya remisyonda olduğu tespit edilen hastalarda, daha yüksek TSH düzeyleri hedef olarak seçilebilir.

Levotiroksin, oral yolla alındığı için emilimini etkileyen faktörlerin olması kaçınılmazdır. Genellikle tablet formunda kullanılır ve 25-200 µgr aralığındaki dozlarda piyasaya sürülen formları vardır. Günümüzde jel kapsül ve sıvı formları da üretilmiş olup gastrointestinal emilim bozukluğu gibi bazı özel durumlarda bu formlar tercih edilebilir. Miccoli ve ark. (32), 2021 yılında yayınladıkları literatür taraması içeren makalede, sıvı ve jel formların, tablet formlarla karşılaştırıldığında yiyecek ve içeceklerle etkileşiminin daha az olduğunu ve daha stabil serum hormon düzeyleri elde edilerek hedeflenen TSH seviyesinin daha iyi sağlandığını belirtmişlerdir. Özellikle atrofik gastrik, bariyatrik cerrahi, proton pompa inhibitörü kullanımı ve laktoz intoleransı gibi malabsorbsiyona neden olan durumlarda sıvı levotiroksin formlarının kullanımını önermişlerdir. DTK'li total tiroidektomi yapılmış hastalarda sıvı ve tablet formunun etkinliğinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada da aynı levotiroksin dozu uygulanmasına rağmen, sıvı formda levotiroksin kullanıldığında TSH supresyonunun daha iyi olduğu belirlenmiştir (34).

Levotiroksin emilimi öncelikle gastrik pH düzeyine bağlıdır. Bazı ilaçlar ve yiyecekler levotiroksin emilimini değiştirirken, bazıları da metabolizmasını etkiler. Liften zengin ekmekler, soya proteini, kahve, özellikle greyfurt olmak üzere bazı meyve suları emilimini etkileyebilir. Alüminyum içeren antiasit ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, simetikon, sükralfat, kolestiramin, demir ve kalsiyum preparatları, C vitamini levotiroksin emilimini etkileyen en önemli farmasötiklerdir. Amiodaron, lityum, androjenik ve östrojenik ilaçlar, doğum kontrol hapları, bazı antidepresanlar, rifampin, oral antikoagülanlar, tirozin kinaz inhibitörleri etkileşimi olduğu bilinen ilaçlardır (35). Önemli ilaçlar Tablo 2'de sıralanmıştır. Ayrıca helikobakter pilori enfeksiyonu, hamilelik ve nefrotik sendrom durumunda levotiroksin ihtiyacının değiştiği rapor edilmiştir (31). Biyotin (B7 vitamini) içeren preparatlar, tiroid fonksiyon testleri ile etkileşerek yanlış sonuçlar alınmasına neden olabilir; test planlandığında 2-3 gün öncesinde kesilmesi uygun olacaktır (36).

**Tablo 2. Levotiroksin ile etkileşimi olduğu bilinen ilaçlar**

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| ilaç ismi-grubu                                             |
| Antidiyabetik ilaçlar                                       |
| Orlistat                                                    |
| Antikoagülan ilaçlar (kumadin vb.)                          |
| Proteaz inhibitörleri                                       |
| İyon değiştirici reçineler (kolestiramin vb.)               |
| Alüminyum, magnezyum, simetikon, proton pompa inhibitörleri |
| Kalsiyum tuzları, demir preparatları, kayexelat             |
| Tirozin kinaz inhibitörleri                                 |
| Östrojen, oral kontraseptifler, testosteron                 |
| Salisilatlar, steroidler, PTU, beta sempatotikler           |
| Bazı diüretikler (furosemid), fosfat bağlayıcılar           |
| Amiodaron, iyot içeren kontrast maddeler                    |
| Fenitoin                                                    |
| Enzim indükleyiciler (barbitürat, karbamazepin vb.)         |
| Antidepresan ilaçlar                                        |
| Soya içerikleri                                             |
| PTU: Propylthiouracil                                       |

Levotiroksin'in yan etkileri özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkabilmektedir ve hipertiroidi bulguları ile benzerdir. Yüksek hızda veya irregüler kalp atımı, saç dökülmesi, kilo kaybı, sinirlilik, tremor, uyku problemleri, unutkanlık, deri döküntüleri, kemik mineral yoğunluğunda azalma en bilinen yan etkilerdir. Bu yan etkiler içinde kardiyolojik ve iskelet sistemi ile ilişkili olanlar öne çıkmaktadır. Takiplerde hastanın tedavi yanıtına göre değerlendirme yapılması ve TSH supresyonuna sekonder oluşabilecek morbiditelere göre karar verilmesi önerilmektedir. Özellikle düşük risk grubundaki hastalar söz konusu olduğunda gereksiz yere yapılacak supresyon, özellikle uzun dönemde ekstra morbidite oluşturabilir (37).

ATA-2025'te de vurgulandığı üzere birçok çalışmada TSH supresyonu yapılan hastalarda tiroid kanseri ile ilişkili mortalite, progresyon ve rekürrens oranları gibi önemli parametreler düşük bulunmuştur. 2015'te yayınlanan ve 3238 hastanın ortalama 6 yıllık takip dönemini içeren bir çalışmada, subnormal-normal TSH seviyesi sağlayacak şekilde orta düzeyde supresyon uygulanan hastalarda tüm evreler için geçerli olmak üzere genel sağkalımda ve hastalıksız sağkalımda iyileşme olduğu izlenmiş olmakla birlikte TSH seviyelerinin aşırı düşük olduğu hastalarla bir fark saptanmamıştır (38). Benzer şekilde uzak metastazlı

ileri evre tiroid kanserli hastaları içeren bir çalışmada ise supresyon yapılmamış hastalarla karşılaştırıldığında TSH seviyesinin  $<0,1$  mIU/L olmasının yaşam süresini iyileştirdiği ancak  $<0,03$  mIU/L olacak şekilde aşırı supresyonun ekstra fayda sağlamadığı gösterilmiştir (39).

Sugitani ve Fujimoto'nun (40) yayınladığı tek merkezli-kontrollü yaklaşık 13 yıl süren iyi dizayn edilmiş bir çalışmada, hem düşük hem de yüksek riskli hastaları içeren benzer özellikteki 2 gruptan birindeki hastalara TSH supresyonu uygulanırken (218 hasta) diğer gruptaki hastalarda TSH düzeyi normal sınırlarda (215 hasta) tutulmuştur. Mikrokarsinom hastaları ve uzak metastazlı olanlar yani çok düşük risk veya çok yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup hiçbir hasta RAI almamıştır. Ortalama 7 yıl takip yapılmış olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%98-99) için gruplar arasında fark bulunmamıştır. Dolayısıyla iyi bir cerrahi yapılmış ve takipleri iyi yapılan düşük-orta-yüksek risk grubundaki hastalarda TSH supresyonu konusunda çok rijit olmak gerekmediği kanaatine varılmıştır.

Sugitani ve Fujimoto'nun (40) yayınladığı tek merkezli-kontrollü yaklaşık 13 yıl süren iyi dizayn edilmiş bir çalışmada, hem düşük hem de yüksek riskli hastaları içeren benzer özellikteki 2 gruptan birindeki hastalara TSH supresyonu uygulanırken (218 hasta) diğer gruptaki hastalarda TSH düzeyi normal sınırlarda (215 hasta) tutulmuştur. Mikrokarsinom hastaları ve uzak metastazlı olanlar yani çok düşük risk veya çok yüksek riskli hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup hiçbir hasta RAI almamıştır. Ortalama 7 yıl takip yapılmış olup 5 yıllık hastalıksız sağkalım (%98-99) için gruplar arasında fark bulunmamıştır. Dolayısıyla iyi bir cerrahi yapılmış ve takipleri iyi yapılan düşük-orta-yüksek risk grubundaki hastalarda TSH supresyonu konusunda çok rijit olmak gerekmediği kanaatine varılmıştır.

Gubbi ve ark. (41), tarafından yeni yapılmış bir meta-analizde TSH supresyon düzeyi sayısal olarak net belirtilmemiş olmakla birlikte, 5 yıllık takip süresinde orta ve yüksek risk grubundaki tiroid kanserli hastalarda progresyonsuz sağkalım, hastalıksız sağkalım ve rekürrenssiz sağkalım üzerine TSH supresyonunun etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Supresyon grubuna TSH düzeyi  $<0,5$  olan, subnormal veya suprese olarak belirtilen hastalar dahil edilirken, non-suprese gruba ortalama TSH değeri  $0,5-2$  mIU/L (düşük-normal) veya  $>2$  mIU/L olanlar dahil edilmiştir. Aynı meta-analizde TSH supresyonunun, kardiyovasküler olaylar ve

kemik yoğunluğunda azalma şeklinde sekonder negatif etkilerine vurgu yapılmaktadır.

TSH supresyon düzeyinin özellikle kardiyovasküler ve iskelet sistemi ile ilişkili morbiditesini araştıran başkaca çok sayıda çalışma ve meta-analiz mevcuttur (42-45). Bu makalelerde uzun süreli TSH supresyonunun özellikle aritmi olmak üzere kardiyolojik morbiditelerde artış oluşturduğu ve özellikle post-menopozal dönemde osteoporoz/osteopeni oluşumunu artırdığı belirtilmektedir. Sistolik ve diastolik hipertansiyon oluşturduğu da rapor edilmiştir (46). TSH supresyon kararı verirken veya replasman levotiroksin dozunu ayarlarken postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve kardiyak ritim bozukluğu olan hastalarda daha dikkatli olunmalı, tedavi bireyselleştirilerek hormon düzeyi düzenli takip edilmelidir. Bu hastalarda gerektiğinde doz azaltımı yapılmalı ve ilgili klinik branşlara konsülte edilerek beta-bloker gibi kardiyolojik, bisfosfonat, kalsiyum ve vitamin D gibi iskelet sistemine yönelik tedavilere başlanmalıdır.

TSH supresyon tedavisi yapılan hastalarda bazı psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların da görüldüğü rapor edilmiştir. Jin ve ark. (47), diferansiye tiroid kanserli hastalarda uzun süreli TSH supresyonuna bağlı kelime hatırlamada zorlanma, kısa süreli hafıza bozukluğu, dikkat eksikliği, depresyon şeklinde bulgular belirlemişlerdir. Özellikle düşük risk grubundaki hastalarda subklinik hipertiroidinin bu yan etkileri de düşünülerek optimal TSH hedeflerinin belirlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır.

## Sonuç

DTK'li hastalarda mükemmel yanıt elde edildiğinde TSH'nin normal aralıkta tutulması, yapısal olarak rezidü hastalık varlığında ise TSH'nin suprese edilmesi önerilmektedir. Supresyon miktarı ve süresi hasta bazında değerlendirilmelidir. Hastaların periyodik kontrolleri sırasında TSH baskılanmasının özellikle kardiyolojik ve iskelet sistemi üzerindeki riskleri düşünülerek TSH hedefleri tekrar değerlendirilmelidir.

## Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. 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.

2. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018;163:48-52.
3. Tuttle RM, Morris LF, Praw B, et al. Thyroid differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 873-890.
4. 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.
5. Giovannella L, Castellana M, Trimboli P. Unstimulated high-sensitive thyroglobulin is a powerful prognostic predictor in patients with thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2019;58:130-137.
6. Yin N, Sherman SI, Pak Y, Litofsky DR, Gianoukakis AG; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. The de novo detection of anti-thyroglobulin antibodies and differentiated thyroid cancer Recurrence. *Thyroid*. 2020;30:1490-1495.
7. Burak Z, Tamer F, Gümüş M. The role of thyroglobulin in the management of thyroid cancers. *Nucl Med Semin*. 2021;7:47-54. Turkish.
8. Zhao H, Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol*. 2019;112:14-21.
9. Chan BK, Desser TS, McDougall IR, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2003;22:1083-1090.
10. Chung SR, Baek JH, Rho YH, et al. Sonographic diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with thyroid cancer and comparison of European and Korean guidelines for stratifying the risk of malignant lymph node. *Korean J Radiol*. 2022;23:1102-1111.
11. Sol B, Bravenboer B, Velkeniers B, Raeymaeckers S, Keyaerts M, Andreescu CE. Undetectable thyroglobulin makes 123I whole-body scan and stimulated thyroglobulin obsolete in follow-up care of differentiated thyroid cancer: a retrospective study. *Thyroid Res*. 2021;14:23.
12. Araz M, Soydal Ç, Özkan E, et al. Role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer and its relationship with demographic-histopathologic risk factors and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography parameters. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021;36:425-432.
13. Wadsley J, Armstrong N, Bassett-Smith V, et al.; British Thyroid Association; British Thyroid Foundation; Butterfly Thyroid Cancer Trust; British Nuclear Medicine Society; Thyroid Cancer Support Group Wales; Institute of Physics and Engineering in Medicine; British Institute of Radiology; Royal College of Radiologists. Patient preparation and radiation protection guidance for adult

- patients undergoing radioiodine treatment for thyroid cancer in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023;35:42-56.
14. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid*. 2012;22:926-930.
  15. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2692-2700.
  16. 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.
  17. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:112-119.
  18. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg*. 2014;260:601-605; discussion 605-607.
  19. 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.
  20. Matsuzaki K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. *World J Surg*. 2014;38:68-79.
  21. Chou R, Dana T, Brent GA, et al. Serum thyroglobulin measurement following surgery without radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2022;32:613-639.
  22. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30:1856-1883.
  23. Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, et al. NCCN Guidelines® Insights: thyroid carcinoma, version 1.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23:e250033.
  24. Kim SY, Kim HJ, Kim SM, et al. Thyroid hormone supplementation therapy for differentiated thyroid cancer after lobectomy: 5 years of follow-up. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:520.
  25. Xiang Y, Xu Y, Bhandari A, et al. Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res*. 2021;13:6108-6116.
  26. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1167-1169.
  27. 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.
  28. Praw SS, Gigliotti BJ, Tessnow A, Kang H, Margulies DJ. Executive summary of the 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2025;35:1214-1220.
  29. Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:373-378.
  30. Grani G, Ramundo V, Verrienti A, Sponziello M, Durante C. Thyroid hormone therapy in differentiated thyroid cancer. *Endocrine*. 2019;66:43-50.
  31. Stramazzo I, Capriello S, Antonelli A, Fallahi P, Centanni M, Virili C. Seeking optimization of LT4 treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Hormones (Athens)*. 2022;21:537-543.
  32. Miccoli P, Materazzi G, Rossi L. Levothyroxine therapy in thyroectomized patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:626268.
  33. Pang X, Pu T, Xu L, Sun R. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92:475-481.
  34. Fallahi P, Ferrari SM, Materazzi G, et al. Oral L-thyroxine liquid versus tablet in patients submitted to total thyroidectomy for thyroid cancer (without malabsorption): a prospective study. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2018;3:405-408.
  35. Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine interactions with food and dietary supplements-a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:206.
  36. Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference. *Adv Clin Chem*. 2022;109:165-183.
  37. Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, Sosa JA. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*. 2017;38:351-378.
  38. 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.
  39. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:586-592.
  40. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4576-4583.
  41. Gubbi S, Al-Jundi M, Foerster P, et al. The effect of thyrotropin suppression on survival outcomes in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2024;34:674-686.

42. Pajamäki N, Metso S, Hakala T, et al. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88:303-310.
43. Yu J, Kaur R, Ayeni FE, et al. Cardiovascular outcomes of differentiated thyroid cancer patients on long term TSH suppression: A systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2023;55:379-387.
44. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: A prospective controlled study. *Surgery*. 2011;150:1250-1257.
45. Kwak D, Ha J, Won Y, et al. Effects of thyroid-stimulating hormone suppression after thyroidectomy for thyroid cancer on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11:e043007.
46. Yang X, Guo N, Gao X, et al. Meta-analysis of TSH suppression therapy and the risk of cardiovascular events after thyroid cancer surgery. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:991876.
47. Jin S, Yang YT, Bao W, et al. Naming difficulties after thyroid stimulating hormone suppression therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Endocrine*. 2019;65:327-337.



# Metastatik Diferansiye Tiroid Kanserine Güncel Yaklaşım: Organ Bazlı Klinik Senaryo Yönetimi

## Current Approach to Metastatic Differentiated Thyroid Cancer: Management of Organ-based Clinical Scenarios

✉ Gürsan Kaya<sup>1</sup>, ✉ Murat Tuncel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yozgat Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Yozgat, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Bu derleme, metastatik diferansiye tiroid kanseri (DTK) olgularında radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi, organ bazlı lokal yaklaşımlar ve moleküler hedefli sistemik tedavilerin güncel rolünü kapsamlı biçimde özetlemeyi amaçlamaktadır. Özellikle RAİ-refrakter hastalık tanımı; tirozin kinaz inhibitörleri (lenvatinib, sorafenib, kabozantinib) ve mutasyon spesifik (selperkatini, larotreklinib) tedavilerin progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkileri ile teranostik perspektif ele alınmıştır. Lokorejyonel nükslerde aktif izlem ve kompartman diseksiyonu stratejileri; akciğer metastazlarında parankimal tutulum paternlerinin (mikro-makronodüler) prognostik önemi; iskelet sistemi metastazlarında ise iskelet ilişkili olayların önlenmesine yönelik cerrahi, stereotaktik beden radyoterapisi ve kemik koruyucu ajanları (denosumab, zoledronik asit) içeren multimodal yönetim algoritmaları güncel Amerikan Tiroid Birliği (*American Thyroid Association*) 2025 ve Avrupa Nükleer Tıp Derneği/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği kılavuzları ışığında sunulmuştur. Ayrıca “flip-flop” fenomeni bağlamında florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin yeri, rediferansiyasyon protokolleri (mitojenle aktive olan protein kinaz/proto-onkogen serin/treonin protein kinazı inhibisyonu) ve fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü, prostat spesifik membran antijeni gibi yeni teranostik hedeflerin yanı sıra alfa yayıcı radyonüklid (astatin-211) tedavilerinin klinik potansiyeli tartışılmıştır. Metastatik DTK yönetiminde organ bazlı

### Abstract

This review aims to comprehensively summarize the current role of radioactive iodine (RAI) therapy, organ-based local approaches, and molecular targeted systemic therapies in metastatic differentiated thyroid cancer (DTC). The definition of radioiodine-refractory disease, the impact of tyrosine kinase inhibitors (lenvatinib, sorafenib, cabozantinib) and mutation-specific agents (selpercatinib, larotrectinib) on progression-free survival, and the theranostic perspective are evaluated in detail. Management algorithms, including active surveillance and compartment dissection for locoregional recurrences; the prognostic significance of parenchymal involvement patterns (micro- vs. macronodular) in pulmonary metastases; and multimodal strategies for skeletal metastases involving surgery, stereotactic body radiotherapy, and bone-modifying agents (denosumab, zoledronic acid) to prevent skeletal-related events that are presented in light of the updated American Thyroid Association 2025 and European Association of Nuclear Medicine/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging guidelines. Furthermore, the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography within the context of the “flip-flop” phenomenon, redifferentiation protocols (mitogen-activated protein kinase/proto-oncogene serine/threonine protein kinase inhibition), emerging theranostic targets such as fibroblast activation protein inhibitor and prostate-specific membrane antigen, and the clinical potential of alpha-emitting radionuclide

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Uzm. Dr. Gürsan Kaya, Yozgat Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Yozgat, Türkiye

E-posta: kayagursan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3157-5782

Geliş Tarihi/Received: 06.02.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 04.03.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 31.03.2026

Cite this article as/Atıf: Kaya G, Tuncel M. Current approach to metastatic differentiated thyroid cancer: management of organ-based clinical scenarios. Nucl Med Semin. 2026;12:83-95



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.

senaryoların ve moleküler karakterizasyonun entegrasyonu, gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin ve kür hedefli multidisipliner yaklaşımların temelini oluşturacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik tiroid kanseri, RAI, I-131, RAI-DTK, lenvatinib, teranostik, ATA 2025, FAPI, PSMA, astatin-211

(astatin-211) therapies are discussed. The integration of organ-based scenarios and molecular characterization in metastatic DTC management will form the basis for personalized treatment strategies and curative-intent multidisciplinary approaches in the future.

**Keywords:** Metastatic thyroid cancer, RAI, I-131, RAI-DTC, lenvatinib, theranostics, ATA 2025, FAPI, PSMA, astatin-211

## Giriş

Diferansiye tiroid kanseri (DTK) olgularının yaklaşık %5'i tanı anında, %5'i ise takip sürecinde metastatik hastalık geliştirmekte olup, bu durum sağkalım oranlarını doğrudan etkilemektedir (1,2). Amerikan Kanser Ortak Komitesi (*American Joint Committee on Cancer*)/tümör-lenf nodu-metastaz evreleme sisteminin sekizinci edisyonuna göre, bölgesel lenf nodu metastazları santral-N1a ve lateral-N1b olmak üzere servikal istasyonlar; uzak organ metastazları ise M1 olarak sınıflandırılmaktadır (3). Uzak metastazlar en sık akciğer, ikinci sıklıkta ise kemik tutulumu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (4).

Metastatik DTK'nin klasik yönetiminde temel yaklaşım; lokal-bölgesel lenf nodu metastazlarında cerrahi rezeksiyon ve Amerikan Tiroid Birliği (*American Thyroid Association*, ATA) kılavuzlarına göre belirlenen risk stratifikasyonu/dinamik tedavi yanıtına dayalı radyoaktif iyot (RAI) tedavisidir. Uzak metastazı olan olgularda RAI, tarihsel olarak etkinliğini ve standart tedavi konumunu korumakla birlikte; güncel klinik senaryolarda metastaz-yönelimli lokal ablatif tedaviler (cerrahi, radyoterapi, minimal invaziv termal ablasyon) ve sistemik tedaviler de hastalık yönetiminde sıklığı giderek artan bir rol oynamaktadır (4).

Bununla birlikte, metastatik DTK olgularının yaklaşık %60-70'inde zamanla RAI direnci gelişmektedir. RAI-refrakter hastalık (RAI-DTK) olarak adlandırılan bu tabloda tirozin kinaz inhibitörleri (TKi) ve diğer hedefe yönelik sistemik tedaviler ön plana çıkmaktadır (5). Ayrıca bu süreçte, tümörün iyot tutulumunu yeniden kazandırmayı hedefleyen rediferansiyasyon stratejileri ve iyot analogu olan astatin-211 gibi halojen-alfa yayıcı radyonüklid tedavilere yönelik klinik araştırmalar umut vadetmektedir (6,7).

Bu derlemenin amacı; metastatik DTK yönetimini organ bazlı bir yaklaşımla (lokorejyonel/mediastinal hastalık, akciğer ve iskelet sistemi metastazları) ele almak ve özellikle RAI-DTK olgularında teranostik perspektif ışığında güncel tedavi seçeneklerini sunmaktır.

## Temel Tanımlamalar

Metastatik DTK'nin güncel yönetim algoritmalarının anlaşılması için aşağıdaki klinik tanımlamaların netleştirilmesi büyük önem taşımaktadır:

**RAI-DTK:** ATA (4), Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (*European Society for Medical Oncology*) (8) ve Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM)/Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Derneği (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging/European Association of Nuclear Medicine*) (9) kılavuzlarına göre; tanısal taramada veya tedavi sonrası I-131 tüm vücut taramasında (TVİT) hiç tutulum göstermeyen metastazların varlığı, başlangıçta RAI tutmasına rağmen sonradan tutulumun kaybolması, RAI tedavisine (veya yüksek kümülatif dozlara rağmen, tarihsel örn. >600 mCi) rağmen progresyon gösteren hastalık durumudur.

**TENIS Sendromu (*Thyroglobulin Elevated, Negative Iodine Scintigraphy*):** Stimüle veya baskılanmış tiroglobulin (Tg) düzeylerinin yüksek olmasına rağmen, I-131 ile TVİT negatif olan klinik tablodur. Genellikle tümör hücrelerinin dediferansiyasyonunu [sodyum-iyot simporteri (NIS) ekspresyon kaybı] işaret etmektedir.

**Oligometastatik Hastalık:** Sınırlı sayıda (genellikle ≤3-5) ve anatomik olarak lokalize edilebilen metastatik odakların varlığıdır. Bu grup hastalarda küratif veya uzun dönem hastalıksız sağkalım (PFS) hedefli metastaz-yönelimli lokal tedaviler [stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), cerrahi, ultrasonografi (USG) eşliğinde ablasyon] uygulanabilmektedir.

**Teranostik Yaklaşım:** Spesifik bir moleküler hedefin (örneğin I-131, prostat spesifik membran antijeni (PSMA), fibroblast aktivasyon proteini (FAP) veya somatostatin reseptörü (SSTR)) aynı anda hem görüntüleme pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) hem de hedefe yönelik radyonüklid tedavi amacıyla kullanılmasıdır.

### Lokorejyonel ve Mediastinal Hastalık: Lenf Nodu Metastazları

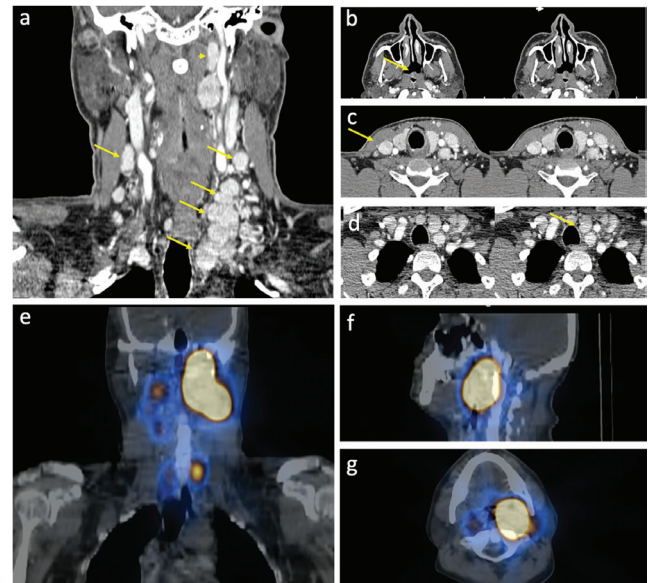
DTK, özellikle papiller tiroid kanseri (PTK), lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Servikal ve üst mediastinal lenfatik yayılım, genellikle tümörün yerleşimine ve lenfatik drenaj yollarına bağlıdır. Santral (seviye VI-VII) kompartman metastazları, tiroid bezine komşu paratrakeal, pretrakeal ve prelaringeal lenf nodlarını içerirken; lateral (seviye II-V) kompartman metastazları juguler zincir boyunca lateral boyun lenf nodlarını tutmaktadır. “Skip metastaz” fenomeni olarak adlandırılan durum, bazı hastalarda santral kompartmanda metastaz saptanmaksızın direkt lateral boyun metastazlarının görülmesidir ve özellikle tümörün üst pol yerleşimli olduğu olgularda rastlanabilmektedir. Bu fenomen nedeniyle, lateral boyunda metastaz saptanan olgularda santral bölge “negatif” görünse dahi cerrahi planlama titizlikle yapılmalıdır (4,10).

Tanısal görüntüleme ve biyopsi, cerrahi planlamanın temel taşlarıdır. Boyun USG’si, tiroid kanseri tanısı ve takibinde ilk tercih edilen yöntem olup patolojik lenf nodlarının haritalanmasında kritik rol oynamaktadır. USG’de malignite lehine bulgular (boyut artışı, yuvarlak şekil, mikrokalsifikasyon, kistik dejenerasyon, hilus kaybı ve periferik vaskülarizasyon) gösteren lenf nodlarından USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilmektedir. Sitolojik incelemeye ek olarak, özellikle kistik lenf nodlarında veya sitolojinin yetersiz kaldığı durumlarda, ince iğne yıkama sıvısında (*washout*) Tg ölçümü yapılması tanısal doğruluğu artırmaktadır. Metastatik DTK varlığında yıkama sıvısı Tg düzeyi, eş zamanlı serum örneğine göre anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır (4).

Operasyon öncesi boyun ve üst mediastinal bölgenin haritalanmasında kontrastlı boyun BT veya nadir de olsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılabilmektedir; özellikle USG’nin akustik penceresinin yetersiz kaldığı retrosternal alan, derin lojlar veya nüks olgularındaki fibrotik dokularda multimodal kesitsel görüntüleme cerrahiye yol göstermektedir (Şekil 1). Fonksiyonel görüntüleme de metastaz yönetiminde yerini almıştır: RAI tedavisi sonrası I-131 SPECT/BT, tutulum gösteren odakların anatomik lokalizasyonunu netleştirmektedir. Öte yandan, florodeoksiglukoz PET/BT (FDG PET/BT) özellikle RAI tutmayan, Tg yüksekliği (uyarılmış >10 ng/mL) olan (TENIS sendromu: Tg yüksek, TVİT negatif) ve konvansiyonel görüntülemeye odak saptanamayan hastalarda endikedir. Tiroid

kanserinde gözlenen “flip-flop fenomeni” uyarınca, tümör dediferansiye oldukça RAI tutulumu azalırken glukoz metabolizması artmaktadır. Bu nedenle RAI-DTK evrelemesinde FDG PET sıklıkla tercih edilmektedir (9,11,12).

Yönetim stratejileri; hastanın risk grubuna, metastaz yüküne ve yerleşimine göre belirlenmektedir. Cerrahi tedavi (boyun diseksiyonu), lenf nodu metastazlarında temel yaklaşımdır. Terapötik lenf nodu diseksiyonu, görüntüleme veya biyopsi ile metastatik olduğu kanıtlanan (cN1) kompartmanların temizlenmesini hedeflemektedir.



**Şekil 1.** Metastatik DTK’da kontrastlı BT ile nodal haritalama ve postoperatif RAI-avid rezidü değerlendirilmesi: Üst panel (a, b, c, d): kontrastlı boyun BT kesitlerinde; ultrasonografinin akustik penceresinin kısıtlı kaldığı derin lojlarda, retrofaringeal ve paravisseral alanlarda yerleşimli multipl metastatik lenf nodları izlenmektedir (sarı oklar). Bu görüntüler, cerrahi planlama öncesinde USG’nin saptayamadığı derin yerleşimli metastatik odakların tespitinde kesitsel görüntülemenin kritik rolünü vurgulamaktadır. Alt panel (e, f, g): total tiroidektomi ve boyun diseksiyonu sonrası elde edilen I-131 SPECT/BT füzyon görüntüleri; cerrahi eksplorasyonla tam rezeksiyonu sağlanamayan veya erişilemeyen derin yerleşimli rezidüel metastatik lenf nodlarındaki yoğun radyoaktif tutulumunu doğrulamaktadır. Klinik not: Kesitsel görüntüleme (BT/MRG), USG’nin kör noktalarında kalan metastatik yükün haritalandırılmasını sağlayarak cerrahi stratejiyi optimize ederken; post-terapötik SPECT/BT, cerrahi sonrası persistans gösteren hastalığın moleküler karakterizasyonu ve RAI tedavi yanıtının öngörülmesinde temel teşkil etmektedir

DTK: Diferansiye tiroid kanseri, BT: Bilgisayarlı tomografi, RAI: Radyoaktif iyot, USG: Ultrasonografi, I-131: İyot-131, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Cerrahi prensip olarak, sadece görünen nodun çıkarılması (*berry picking*) yerine, ilgili anatomik kompartmandaki lenfatik dokunun bir bütün olarak çıkarılması (kompartman diseksiyonu) esastır. ATA kılavuzları (2025 dahil), ileri evre (T3/T4) veya lateral metastazı (cN1b) olan olgularda profilaktik santral diseksiyonu önerebilirken (düşük kanıt düzeyi); düşük riskli (T1-T2) tümörlerde artmış morbidite riski nedeniyle rutin profilaktik cerrahiden kaçınılmasını tavsiye etmektedir. Lateral boyun için ise profilaktik cerrahi önerilmez, yalnızca kanıtlanmış metastaz varlığında terapötik diseksiyon uygulanmaktadır (4).

Nüks veya kalıcı lenf nodu metastazları yönetiminde “önce zarar verme” ilkesi gözetilmektedir. Her milimetrik nüks saptandığında otomatik olarak cerrahiye başvurmamak yerine; hastanın komorbiditeleri, metastazın boyutu, konumu ve büyüme hızı değerlendirilmektedir. Düşük hacimli (<8-10 mm çapında), hayati yapılara bası yapmayan ve stabil seyirli lenf nodlarında “aktif izlem” güvenli bir seçenektir (13). Tekrarlayan cerrahilerin getirdiği fibrozis ve sinir hasarı riskleri göz önüne alındığında, cerrahiye uygun olmayan hastalarda perkütan etanol ablasyonu veya termal ablasyon gibi lokal ablasyon yöntemleri de kılavuzlarda yer bulmaya başlamıştır (4).

Cerrahi sonrası adjuvan tedaviler, lokorejyonel kontrolü pekiştirmek için kullanılmaktadır. RAI tedavisi; cerrahi sonrası tiroid yatağında kalan rezidü dokuyu ablasyon amacıyla veya orta-yüksek nüks riski taşıyan (lenfovasküler invazyon, Nx/N1 durumu) hastalarda adjuvan amaçla (olası mikrometastazları hedefleyerek) uygulanmaktadır. Özellikle ATA yüksek risk grubunda ve yaygın lenf nodu tutulumu olan hastalarda postoperatif RAI standarttır. Tedavi genellikle dozimetrik planlama veya ampirik 30-150 mCi aktivitelerle, tiroid uyarıcı hormon (TSH) stimülasyonu altında uygulanmaktadır (4).

Lenf nodu metastazı uygulamalarında önemli birkaç konudan daha bahsedebiliriz. Her lenf nodu metastazı varlığı RAI'den yüksek fayda anlamına gelmemektedir. Beşten az sayıda ve <0,2 cm olan lenf nodlarının nüks riski düşüktür ve yeterli cerrahi rezeksiyonun yapıldığı hastalarda RAI verilmeden de hasta takip edilebilmektedir. Ancak lenf nodları sayısı ve boyutu daha fazla olur ve özellikle ektranodal yayılım izlenirse bu nüks riskini ve RAI ihtiyacını artırmaktadır. ATA 2025 kılavuzuna göre bu hastalar orta-yüksek risk grubunda yer almakta (nüks oranı >%16- 30) ve RAI verilmesi önerilmektedir (4).

Tiroid kanserinin lenf nodu metastazlarının tedavisinde esas tedavi cerrahidir ancak bazı hastalarda tedavi sonrası görüntülerinde önceden saptanmamış RAI avid lenf nodu metastazları çıkmaktadır. Bu hastalarda saptanan lenf nodları özellikle küçükse tekrar cerrahi ve RAI ihtiyacı olmadan sorunsuz olarak takip edilebilmektedir. Jiang ve ark. (14) yaptıkları çalışmada özellikle N0 veya N1a evresinde olan, düşük uyarılmış-Tg seviyesine sahip, küçük boyutlu, ikiden az, ultrason bulguları negatif olan, tedavi sonrası pozitif lenf nodu olan hastaların önemli bir kısmının ilk RAI sonrası stabil kaldığını ve tekrarlayan tedaviye ihtiyaç duymadığını öne sürmüştür. İlk I-131 tedavisi sonrasında tedavi yanıtını tahmin etmek için en uygun uyarılmış-Tg düzeyi ve lenf nodu boyutu eşik değeri sırasıyla 18,2 µg/L ve 5 mm olarak bulunmuştur. Benzer şekilde hastalarda İlhan ve ark. (15) Bir santimden küçük sadece tedavi sonrası görülen lenf nodu metastazlarının %88'inin tek dozla tedavi edildiğini tespit etmiştir. Diğer önemli bir konu da daha önce cerrahi olmuş ve tedavi almış hastalarda ikinci nüks cerrahisi sonrası tekrar RAI verilip verilmemesidir. Konuyla ilgili farklı sonuçlar belirten çalışmalar olsa da kapsamlı bir çalışmada Piccardo ve ark. (16) lenfadenektomi yapılmış ve lenf nodu nüksü yaşayan DTK'li hastalarda adjuvan radyoaktif iyot tedavisinin prognoz üzerindeki etkisini, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) ile değerlendirerek incelemiştir. Tiroid hormonu kullanırken (Tg-on) Tg  $\geq 1$  ng/mL olan ve RAI ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyen hastalara göre daha iyi PFS (*Log-rank*  $p=0,001$ ) ve OS ( $p=0,005$ ) gözlemlenirken, Tg-on <1 ng/mL olan hastalarda RAI'nin herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Bu çalışmada çok değişkenli modeller, yaş, Tg-on [ $\geq 1$  vs. <1 ng/mL, *hazard ratio* (HR): 18,2; %95 güven aralığı (GA): 5,09-64,8;  $p=0,001$ ] ve RAI'nin (verilmesi vs. verilmemesi, HR: 0,36; %95 GA: 0,15-0,9;  $p=0,02$ ) PFS ile ilişkili tek bağımsız faktörler olduğunu, ancak OS ile anlamlı olarak ilişkili olanların sadece yaş ve Tg-on olduğunu göstermiştir (HR: 8,31; %95 GA: 1,56-44,3;  $p=0,01$ ). Bununla birlikte, RAI ile tedavi edilen hastalarda, tedavi edilmeyen hastalara göre daha düşük ölüm riski (HR: 0,34; %95 GA: 0,1-1,15;  $p=0,08$ ) gözlenmiştir.

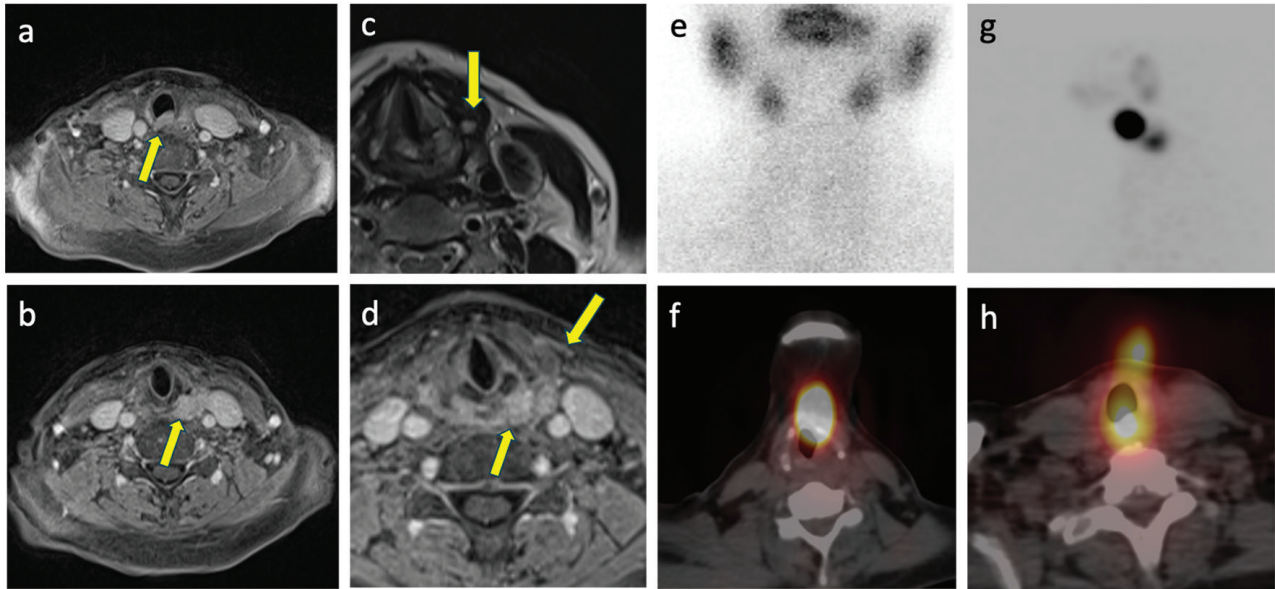
Büyüyen, agresif histolojik alt tipe sahip hastalarda görülen lenf nodu metastazlarında seçilmiş olgularda eksternal radyoterapi (EBRT) bir diğer adjuvan seçenektir. Cerrahi ile tam rezeksiyonun (R0) sağlanamadığı, rezidü

tümörün kaldığı veya cerrahi şansı kalmayan nükslerde lokal kontrolü sağlamak için EBRT düşünülebilmektedir. ATA kılavuzları, üst aerodigestif trakt invazyonu olan ve cerrahi+RAİ ile kontrol altına alınamayan durumlarda EBRT'yi bir seçenek olarak sunmaktadır (Şekil 2) (4,17).

#### En Sık Uzak Metastaz: Akciğer Metastazları

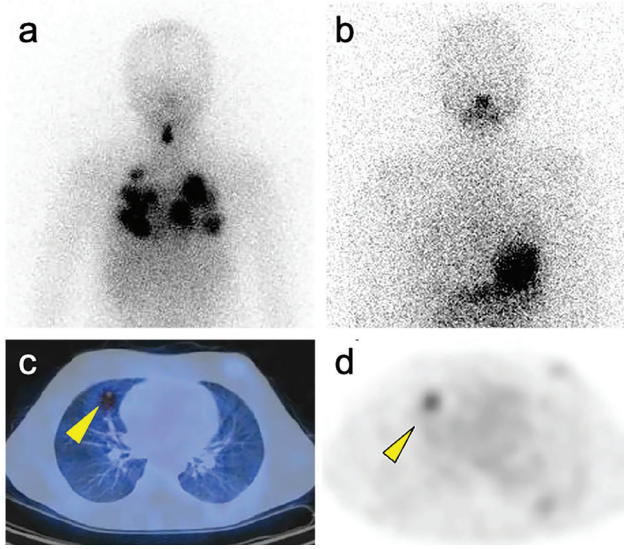
Akciğer metastazları, DTK'de en sık görülen uzak metastaz şekli olup prognozu belirgin biçimde etkilemektedir. Özellikle metastazların RAİ tutulum kapasitesi, hastalığın seyrini dramatik biçimde değiştirmektedir. Klasik olarak, mikronodüler (miliyer) tip akciğer metastazları genç hastalarda ve çocuklarda görülmektedir; bu nodüller genellikle <1 cm boyutlu, çok sayıda ve difüz odaklar şeklindedir. Bu tip metastazlar iyi diferansiye olup yüksek RAİ aviditesi göstermekte ve RAİ tedavisine mükemmel yanıt verme eğilimindedirler. Mikronodüler metastatik DTK hastalarında uzun dönem sağkalım oldukça iyi olup 10 yıllık sağkalım yaklaşık %75 civarında bildirilmektedir (Şekil 3) (18).

Buna karşın, makronodüler tip akciğer metastazları daha büyük nodül-kitleler ( $\geq 1-2$  cm) şeklinde olup sıklıkla ileri yaş hastalarda ortaya çıkmaktadır. Makronodüler odaklar çoğunlukla düşük düzeyde RAİ tutmakta veya tutmamaktadır (RAİR); bunun yerine dediferansiye özellikler gösterip FDG PET'te belirgin glikolitik aktivite sergilemektedirler. Bu grup hastalarda prognoz daha kötüdür; makronodüler metastazı olan DTK hastalarında 10 yıllık sağkalım sadece ~%30-40 olarak raporlanmıştır ancak yine de bu olgularda genç yaş (<55) ve düşük metastatik yük, en güçlü olumlu prognostik faktörlerdir (19,20). Benzer şekilde, sadece akciğere sınırlı metastazı olanların prognozu, kemik gibi ek organ metastazı olanlara göre çok daha iyidir (10 yıllık sağkalım yaklaşık %76'ya karşı %24). Bu veriler, akciğer metastazının yükü ve karakterinin (boyut, avidite, yaş) tedavi planlamasında dikkate alınması gereken kritik unsurlar olduğunu göstermektedir (18).



**Şekil 2.** Yaygın invaziv foliküler tiroid karsinomunda multimodal görüntüleme bulguları. Elli yedi yaşında, özofagus ve trakea invazyonu nedeniyle total tiroidektomi ve özofagus onarımı yapılan kadın hastanın postoperatif değerlendirmesi: **a, b:** Postoperatif dönemde çekilen boyun MRG; aksiyel kontrastlı T1 ağırlıklı kesitlerde krikoid kıkırdak posterioru ve sol posterolateral trakeal komşulukta heterojen kontrast tutan rezidüel tümöral dokular (sarı oklar) izlenmektedir. **c, d:** Adjuvan radyoaktif iyot (RAİ) ve radyoterapi (EBRT) sonrası takip MRG'lerinde nüks/rezidü dokuların radyolojik takibi ve stabilizasyonu (sarı oklar). **e-h:** İlk adjuvan 150 mCi I-131 tedavisi öncesi (e: tiroid sintigrafisi) ve sonrası (g: MIP, posterior görünüm) elde edilen SPECT/BT görüntüleri; tiroid yatağı ve trakea posteriorundaki rezidüel dokularda yoğun radyoaktif iyot tutulumu görülmektedir. Klinik not: Hastada yüksek riskli histolojik özelliklere (yaygın vasküler invazyon, nekroz) rağmen, erken dönemde RAİ tutulumunun korunması ve FDG PET'in negatif olması(gösterilmemektedir), tümörün başlangıçta iyi diferansiye karakterde olduğunu göstermektedir. Ancak takip sürecinde yükselen Tg seviyeleri ve gelişen RAİ-negatif akciğer metastazları, de-diferansiyasyon sürecine işaret etmektedir.

RAİ: Radyoaktif iyot, I-131; İyot-131, SPECT/BT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, MIP: Maksimum intensite projeksiyonu, EBRT: Eksternal radyoterapi, FDG PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi



**Şekil 3.** Akciğer metastazlarında radyoaktif iyot tedavi yanıtı ve SPECT/BT korelasyonu. Diferansiye tiroid kanserine bağlı yaygın mikronodüler akciğer metastazı olan hastada tedavi ve takip süreci: **a:** İlk yüksek doz radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi sonrası elde edilen planar I-131 taraması; her iki akciğer parankiminde yaygın, bilateral metastatik iyot tutulumunu göstermektedir. **c, d:** Toraks SPECT/BT füzyon (c) ve sadece SPECT (d) aksiyel kesitleri; BT’de izlenen milimetrik mikronodüllerin (sarı ok başı) RAİ-aviditesini net bir şekilde lokalize etmektedir. **b:** Tedaviden bir yıl sonra çekilen kontrol I-131 taraması; akciğerlerdeki metastatik tutulumun tamamen kaybolduğu ve tedaviye “tam yanıt” elde edildiği izlenmektedir. Klinik not: Bu olgu, mikronodüler akciğer metastazlarının RAİ tedavisine olan yüksek duyarlılığını ve SPECT/BT’nin milimetrik odaklardaki tanısal doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Literatürde belirtildiği üzere, genç hastalarda görülen RAİ-avid mikronodüler tutulum, makronodüler kitlere kıyasla anlamlı derecede daha iyi bir prognoza ve kür potansiyeline sahiptir

RAİ: Radyoaktif iyot, I-131: İyot-131, BT: Bilgisayarlı tomografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

**Görüntüleme Algoritması:** Takip ve tespit için doğru modalitenin seçimi esastır. Cerrahi sonrası ilk değerlendirmede ve şüpheli durumda yüksek çözünürlüklü Toraks BT tercih edilmektedir. Takiplerde radyasyon maruziyetini azaltmak için kontrastsız düşük doz BT kullanılabilir; ancak şüpheli progresyonda tam doz BT gereklidir. İyotlu kontrast maddeler RAİ tutulumunu geçici olarak bloke edeceğinden, RAİ planlanan hastalarda mediastinal lenf nodu aranmıyorsa, kontrast kullanımından kaçınılmalı veya tedavi 2-3 ay ertelenmelidir. Gerekli durumlarda 24 saatlik idrarda iyot atılımına göre tedavi zamanlaması yapılabilir (21).

RAİ tedavisi sonrası ilk TVİT ve özellikle SPECT/BT hibrit görüntüleme, odakların lokalizasyonunu doğrulamada altın standarttır. I-131 SPECT/BT, planar görüntülerdeki şüpheli odakların (ör. mediastinal lenf nodu mu, parankim nodülü mü, yoksa fizyolojik bir tutulum mu?) ayrımını sağlamaktadır. Ancak RAİ-negatif lezyonlarda FDG PET/BT devreye girmektedir. ATA kılavuzları, RAİ tedavisine yanıtız veya biyokimyasal uyumsuzluk (negatif TVİT, pozitif Tg) olan olgularda FDG PET önermektedir (22). FDG PET’in duyarlılığı metastatik DTK’de yüksek olup, özellikle hızlı progresyon gösteren (kısa Tg ikiye katlanma süresi) hastalarda prognostik bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, gerekli olgularda SSRT, PSMA ve FAP hedefli teranostik PET ajanları da moleküler karakterizasyon için kullanılabilmektedir (23).

**Tedavi Yaklaşımı:** Birinci basamak tedavi, metastazların RAİ aviditesine göre değişmektedir. RAİ-avid metastazlar için I-131 tedavisi temeldir. Genellikle 100-200 mCi gibi yüksek ampirik aktiviteler uygulanabilirken; bazı merkezlerde dozimetrik yaklaşım tercih edilmektedir. Dozimetride hedef; 48. saatte tüm vücut retansiyonunun 120 mCi’yi (veya kemik iliği dozunun 200 cGy’yi) geçmemesi ve difüz akciğer tutulumunda akciğer retansiyonunun 80 mCi (Benua kriteri) sınırında tutulmasıdır (24,25). Bu yöntem, özellikle yaygın metastazlı genç hastalarda, pulmoner fibrozis ve kemik iliği supresyonu riskini minimize ederek maksimum etkin dozu vermeyi sağlamaktadır. Kümülatif doz konusunda kesin bir sınır olmamakla birlikte, çalışmalar >600 mCi dozlarda yan etki riskinin arttığını ve sağkalım katkısının azaldığını göstermektedir; ancak RAİ yanıtı devam eden seçilmiş olgularda daha yüksek kümülatif dozlara çıkılabilmektedir (>530 mCi alanlarda sağkalım avantajı gösterilmiştir) (4). Akciğer metastazlı hastalarda malign plevral efüzyon olması hastalığın prognozunu kötüleştirmekte ve çoğunlukla RAİR hastalarla ilişkili bulunmaktadır (26).

Sistemik tedavinin ayrılmaz parçası TSH supresyonudur. ATA 2025 kılavuzu TSH supresyonunu metastatik hastalarda önermeye devam etmekte ancak sonuçların net olmadığını belirtmektedir, kontrendikasyon (ör. ciddi kardiyak aritmi) yoksa, TSH düzeyi <0,1 mIU/L olacak şekilde agresif supresyon hedeflenebilir. Güncel bir meta-analizde de bu yaklaşım, tümör progresyonunu yavaşlatmada kanıtlanmış bir stratejidir (4,27).

**Lokal Tedaviler:** Oligometastatik (<5 odak) veya RAİR, yavaş ilerleyen odaklarda lokal tedaviler gündeme gelmektedir (28,29):

**1. Cerrahi Metastazektomi:** Tam rezeksiyon (R0) sağlanabilecek, solunum rezervi yeterli hastalarda en iyi uzun dönem sonuçları vermektedir (10 yıllık sağkalım yaklaşık %60-80) (30,31).

**2. Termal Ablasyon [radyofrekans (RFA)/mikrodalga/kriyo]:** Cerrahiye uygun olmayan, <3 cm boyutlu sınırlı metastazlarda perkütan yolla uygulanmaktadır (28).

**3. Stereotaktik Beden Radyoterapisi (SBRT):** Oligometastatik olgularda, odaklara milimetrik hassasiyetle yüksek doz radyasyon (1-5 fraksiyon) verilmesini sağlamaktadır. Özellikle cerrahi ve ablasyonun zor olduğu derin yerleşimli nodüllerde lokal kontrol sağlamaktadır (32).

Tüm bu kararlar; hastanın yaşı, metastaz yükü, RAI aviditesi ve tümörün büyüme hızı (*doubling time*) göz önüne alınarak multidisipliner konseylerde verilmelidir.

#### **İskelet Sistemi Tutulumu: Kemik Metastazları**

Kemik metastazları, DTK olgularında en yüksek morbiditeye yol açan ve yönetimi en karmaşık olan metastatik gruptur. Tiroid kaynaklı kemik metastazları, sıklıkla omurga ve pelvis gibi kırmızı kemik iliğinin yoğun olduğu aksiyel iskeleti tutmaktadır (>%80). En sık etkilenen anatomik bölgeler sırasıyla omurlar, pelvis, kostalar ve femur olarak bildirilmiştir. Kemik metastazları, tanı anında uzak metastazı olan hastaların ~%25'inde saptanmaktadır; özellikle özellikle foliküler veya Hürthle hücreli karsinom gibi alt tiplerde görülme olasılığı daha yüksektir (33).

Klinik tabloya sıklıkla iskelet ilişkili olaylar (SRE; *skeletal related events*) eşlik etmektedir: Şiddetli ağrı, patolojik kırıklar, medulla spinalis basısı, hiperkalsemi ve immobilitate hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde bozmaktadır. Tarihsele veriler, kemik metastazı saptanan hastaların %70'inin ilk tanıdan sonraki 4 yıl içinde kaybedildiğini göstermiş olsa da; güncel tedavilerle bu süre uzamıştır. Yine de 5 yıllık sağkalım ~%60, 10 yıllık sağkalım ~%25 gibi, akciğer metastazlarına kıyasla oldukça düşük seyretmektedir (33,34).

**Patofizyoloji:** Tümör hücreleri kemik dokusuna yerleşerek normal döngüyü bozmaktadır. DTK metastazları baskın olarak osteolitik (kemiği destrukte eden) karakterdedir. Tümör hücreleri, osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını başlatmaktadır; yıkılan kemik matriksinden salınan büyüme faktörleri (dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ , insülin benzeri büyüme faktörü) ise tümör büyümesini daha da tetiklemektedir. "Kısır döngü" olarak adlandırılan bu mekanizmada, tümör ayrıca nükleer faktör-kappa B

reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) üretimini artırarak osteoklastik aktiviteyi sürekli hale getirmektedir. Sonuç olarak, tedavi edilmezse kaçınılmaz kemik destruksiyonu ve nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (33,35).

**Görüntüleme Algoritması:** Multimodal yaklaşım esas olup MRG, yumuşak doku ve sinir elemanlarını yüksek çözünürlükle gösterdiğinden, özellikle omurga metastazlarında spinal kord basısını ve epidural uzanımı değerlendirmede altın standarttır. Nörolojik semptomu olan her hastada kontrastlı spinal MRG şarttır.

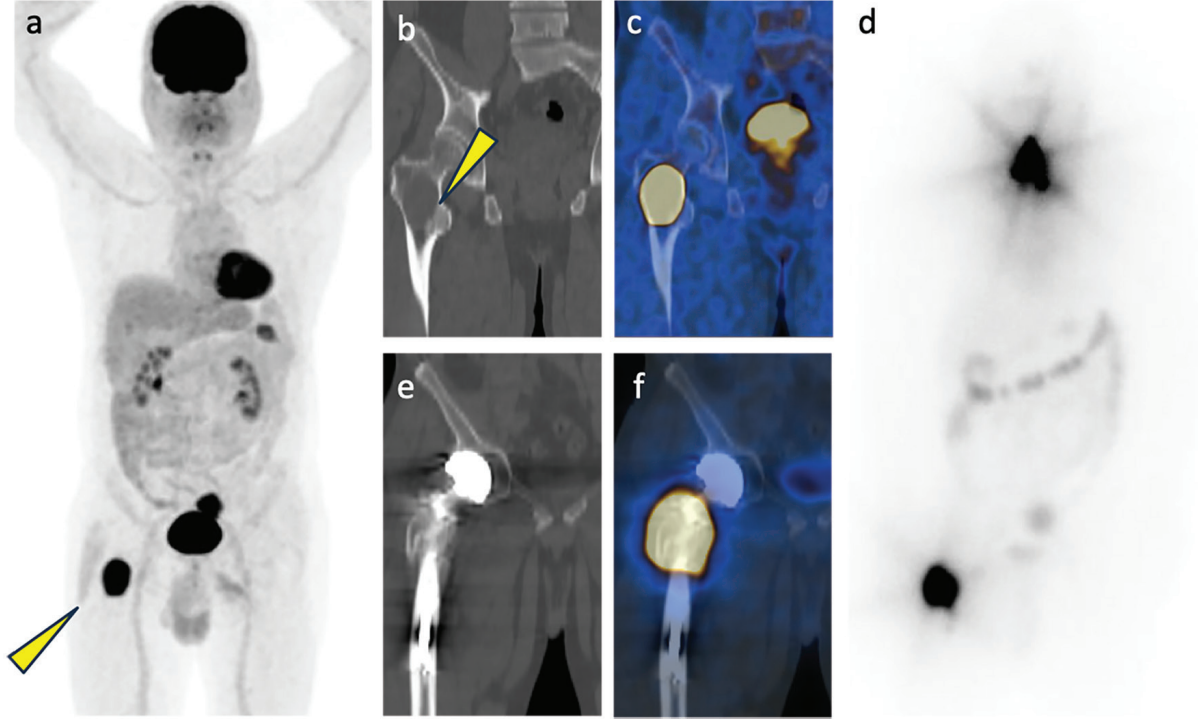
Geleneksel kemik sintigrafisi (Tc-99m bağlı bifosfonatlar), osteoblastik aktiviteye (kemik yapımı) dayandığı için, osteolitik karakterli DTK metastazlarında duyarlılığı düşüktür ve lezyonların yaklaşık %30'unu gözden kaçırabilmektedir ("soğuk lezyon"). SPECT/BT eklenmesi duyarlılığı artırsa da, günümüzde yerini büyük oranda PET tabanlı yöntemlere bırakmıştır. Flor-18 sodyum florür PET/BT, kemik döngüsünü çok yüksek duyarlılıkla (~%100) göstermektedir ancak özgüllüğü düşüktür (travma ve artrit metastazdan ayırmada korelasyon gerekir) ve erişimi kısıtlıdır (33,36).

RAİ tedavisi alanlarda TVİT, iyot tutan metastazları gösterse de dediferansiye odaklarda yetersizdir. Bu nedenle RAİR kemik metastazlarının yönetiminde en değerli yöntem FDG PET/BT'dir. FDG PET, RAİ tutulumunun kaybolduğu agresif odakları ve eşlik eden yumuşak doku bileşenini yüksek duyarlılıkla saptamaktadır. Pratik algoritmada; kemik ağrısı veya Tg yüksekliği olan hastada önce FDG PET/BT ile tüm vücut taranmalı, şüpheli odaklar MRG ile detaylandırılmalıdır (4,33,36).

ATA kılavuzuna göre RAİ tedavisi sağkalımı artırmak için yüksek 150-200 mCi dozlarda önerilmektedir (4). RAİ tedavisi kemiklerde belirgin destruksiyon yapmayan erken ve düşük hacimli RAİ avid hastalıkta yeterli olabilmekte iken (37), destruktif yumuşak doku bileşeni de olan litik kemik metastazlarında sağkalımı artırmak için aşağıda belirtilen kompleks tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (38).

**Kompleks Tedavi Yönetimi:** Tedavi; ağrı palyasyonu, iskelet bütünlüğünün korunması (SRE önlenmesi) ve hastalık-tümör kontrolünü hedeflemektedir (Şekil 4).

**1. Cerrahi Stabilizasyon:** Ağırlık taşıyan kemiklerde (özellikle femur) korteksin >%50'sinin destrukte olduğu veya Mirels skorunun yüksek olduğu "impending" (eli kulağında) kırık durumlarında profilaktik fiksasyon (çivileme, protez) hayat kurtarıcıdır (39). Omurga metastazlarında ise *Spinal Instability Neoplastic Score*



**Şekil 4.** İskelet sistemi metastazlarında multimodal yönetim: patolojik kırık riski ve postoperatif tedavi yanıtı. Sağ femur başında yüksek patolojik kırık riski (impending fracture) taşıyan metastatik DTK olgusunda cerrahi ve radyoyot tedavi süreci: **a, b, c:** Tedavi öncesi (pre-terapi) FDG PET/BT görüntülerinde; sağ femur boynu ve başını tutan, kortikal destrüksiyona yol açmış yoğun hipermetabolik osteolitik metastatik odak izlenmektedir (sarı ok başı). Mirels skorunun yüksek bulunması üzerine, gelişebilecek bir patolojik kırığı önlemek amacıyla cerrahi debulking ve total kalça protezi uygulaması kararlaştırılmıştır. **d, e, f:** Cerrahi stabilizasyon sonrası elde edilen I-131 TVİT ve SPECT/BT füzyon kesitleri; sağ kalça eklemine yerleştirilen metalik protezi ve çevresindeki anatomik değişikliği göstermektedir. **d:** Postoperatif dönemde uygulanan 200 mCi I-131 tedavisi sonrası tüm vücut taraması; cerrahi ve protez uygulamasına rağmen femur proksimalindeki rezidüel metastatik dokularda yoğun radyoyot tutulumunun devam ettiğini doğrulamaktadır

Klinik not: Literatür ve güncel kılavuzlar (ATA 2025), ağırlık taşıyan uzun kemiklerdeki litik metastazlarda radyoterapiden veya sistemik tedaviden önce cerrahi fiksasyonu önermektedir. Bu olguda uygulanan profilaktik cerrahi, hastanın mobilizasyonunu korurken; ardışık RAI tedavisi, cerrahi lojdaki tümör yükünü kontrol altına almayı hedeflemektedir

DTK: Diferansiye tiroid kanseri, RAI: Radyoaktif iyot, I-131: İyot-131, SPECT/BT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi, FDG PET: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi, TVİT: Tüm vücut tarama, ATA: Amerikan Tiroid Birliği

kullanılarak instabilite ve bası değerlendirilmektedir; gerekirse dekompresyon ve enstrümantasyon uygulanır (40). Önemli bir nokta olarak; tiroid metastazları hipervasküler olduğundan, cerrahi öncesi kanamayı azaltmak için anjiyografik embolizasyon yapılması cerrahi güvenliği artırabilmektedir ancak bu konuda net bir uzlaşma söz konusu değildir (41).

**2. Vertebral Girişimler:** Nörolojik defisiti olmayan, ağrılı vertebra çökme kırıklarında perkütan vertebroplasti veya kifoplasti (çimento enjeksiyonu) ile hızlı ağrı palyasyonu ve mekanik stabilizasyon sağlanmaktadır (42).

**3. Radyoterapi (EBRT/SBRT):** Konvansiyonel EBRT, *American Society for Radiation Oncology* kılavuzlarına

göre, ağrı palyasyonunda radyoterapide altın standarttır (43). Ancak oligometastatik, nüks veya cerrahiye uygun olmayan kritik lezyonlarda SBRT ile yüksek doz ablasyon sağlanabilmektedir. Güncel faz çalışmaları ile SBRT etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olup özellikle daha önce ışınlanmış bölgelerde (re-irradiasyon) güvenli bir seçenektir (44).

**4. Termal Ablasyon:** Cerrahi riskli hastalarda, RFA veya kriyoablasyon ile tümör perkütan yolla tahrip edilebilmektedir. İşlem sonrası oluşan kavite çimento ile doldurularak ("çimentoplasti") kemik direnci artırılmaktadır (45,46).

**5. Kemik Koruyucu Ajanlar:** Bifosfonatlar (zoledronik asit) veya RANKL inhibitörü (denosumab), SRE gelişimini geciktirmek için standarttır. ATA 2025 kılavuzu, semptomatik veya çoklu metastazı olan RAİR hastalarda bu ajanların rutin kullanımını önermektedir. Tedavi sırasında çene osteonekrozu ve hipokalsemi riski yakından izlenmelidir (4).

Bu kompleks süreç, nükleer tıp, endokrinoloji, ortopedi, cerrahi ve radyasyon onkolojisi uzmanlarından oluşan konseylerce yönetilmelidir.

### Rekombinant Tirotropin (rhTSH) Kullanımı

Metastatik DTK olgularında RAİ tedavisi öncesi hazırlık aşamasında, endojen TSH stimülasyonu (tiroid hormon kesilmesi) ile rhTSH kullanımı arasındaki seçim, metastazın anatomik lokalizasyonuna göre bireyselleştirilmelidir. Genel olarak metastatik hastalıkta LT4 kesilmesi ile sağlanan yüksek ve sürdürülebilir TSH seviyelerinin iyot tutulumunu maksimize ettiği kabul edilse de, rhTSH kullanımı özellikle yaşlı, komorbiditesi yüksek veya hipotiroidizmin metabolik yükünü tolere edemeyecek hastalarda güvenilir bir alternatiftir. Ayrıca, kafa tabanı, spinal kord veya havayolu komşuluğundaki metastatik odaklarda, ilaç kesimi sonrası gelişen TSH artışının tetikleyebileceği hızlı tümöral bası (*tumor swelling*) ve buna bağlı nörolojik/obstrüktif komplikasyon riskini minimize etmek için rhTSH kullanımı stratejik bir avantaj sunar. Güncel ATA ve EANM görüşleri, uzak metastazlı olgularda rhTSH'nin iyot tutulumu ve kısa dönem sonuçlar açısından endojen stimülasyona kıyasla denk sonuçlar verdiğini, fakat kemik metastazı gibi düşük iyot afinitesi olan odaklarda hala; daha uzun dönem stimülasyon etkisinden ötürü, endojen stimülasyonun bir adım önde olabileceğini vurgulamaktadır (4,9).

### Radyoaktif İyot Refrakter (RAİR-DTK) Hastalıkta Güncel Sistemik Tedaviler

DTK hastalarının büyük çoğunluğu cerrahi ve RAİ ile uzun dönem hastalıksız kalmaktadır; ancak metastatik hastaların bir kısmında tümör odakları RAİ'e yanıt vermez hale gelmektedir. RAİR-DTK tanımı, aşağıdaki durumlardan bir veya birkaçını kapsamaktadır: (a) Metastatik lezyonun tanısız veya tedavi sonrası TVİT'de hiç tutulum göstermemesi (de-diferansiyasyon); (b) başlangıçta RAİ tutan metastazın ardışık tedaviler sonrası RAİ alımını yitmesi; (c) RAİ ile tedaviye rağmen

metastazların progresyon göstermesi; (d) yüksek kümülatif RAİ aktivitelerine (tarihsel >600 mCi) rağmen artık yanıt alınamaması. Bu durumlarda hastalık genellikle FDG PET pozitif hale gelmiştir ve agresif seyirlidir (4,47).

RAİR süreçlerinin moleküler mekanizmaları, tümörün de-diferansiyasyonu ve NIS ekspresyon kaybı ile ilişkilidir. Diferansiye tiroid hücresi kimliğini sağlayan belirteçler (NIS, Tg, tiroid peroksidaz) baskılanmakta, sonuçta hücre iyodu alamaz hale gelmektedir. Bu süreçte genellikle *mitogen-activated protein kinase pathway* (MAPK) ve *phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway* yollarındaki mutasyonların (ör. *BRAF V600E*, *RAS*) aşırı aktivasyonu rol oynamaktadır. RAİR-DTK, günümüzde aktif sistemik tedavi gerektiren bir tablodur (48,49).

**Moleküler Hedefe Yönelik Tedaviler (TKİ):** Son on yılda, RAİR-DTK yönetimi sitotoksik kemoterapiden, anjiyogenez ve proliferasyonu [vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR), rearranged during transfection (RET), c-Kit] hedefleyen TKİ'lere evrilmiştir.

**Lenvatinib:** Güçlü bir multikinaz inhibitörü olan lenvatinib, RAİR-DTK için birinci basamak tedavide altın standarttır [*Food and Drug Administration* (FDA)/*European Medicines Agency* (EMA) onaylı]. Faz 3 *SELECT* çalışmasında; lenvatinib (24 mg/gün) kolunda PFS 18,3 aya ulaşırken, plasebo kolunda 3,6 ayda kalmıştır (HR=0,21; p<0,001). Bu, progresyon riskinde ~%79'luk dramatik bir azalma demektir. Objektif yanıt oranı (ORR) %64,8 gibi solid tümörler için oldukça yüksek bir değere ulaşmış, plaseboda ise %1,5'te kalmıştır. Takip analizlerinde OS farkı, plasebo grubundaki hastaların %80'inden fazlasının progresyon sonrası lenvatinibe geçmesi (*crossover*) nedeniyle istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da takip eden analizlerde 65 yaş üstü hastalarda OS avantajı da gösterilmiştir. Yan etkiler yönetilebilir ancak ciddidir: hipertansiyon, proteinüri, diyare ve kilo kaybı gibi seviye 3 toksisiteler görülmektedir. Bu nedenle hastaların çoğunda doz azaltımı gerekmektedir; klinik pratikte bazı merkezler "düşük doz başla" (18 mg) stratejisini benimsemiş olsa da, onaylı doz 24 mg'dır. Toksikite geliştiği takdirde doz azaltımına gidilmelidir. ATA lenvatinibi yüksek tümör yükü ve hızlı progresyonu olan hastalarda kategori 1 tercih olarak önermektedir (4,50,51).

**Sorafenib:** RAİR-DTK onayı alan ilk TKİ olmuştur. Faz 3 *DECISION* çalışmasında sorafenib, plaseboya karşı PFS'yi uzatmıştır (10,8 ay vs. 5,8 ay; HR=0,59). Ancak ORR (%12,2)

lenvatinibe kıyasla düşüktür; ilacın ana etkisi tümörü küçültmekten ziyade hastalığı stabilize etmektir (hastalık kontrol oranı %54,1). Sorafenib'in en sık görülen (yaklaşık 1/3 hasta) ve kısıtlayıcı yan etkisi el-ayak deri reaksiyonudur. Günümüzde sorafenib, lenvatinibin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda alternatif birinci basamak tedavi olarak konumlanmıştır (52).

**Cabozantinib:** Lenvatinib veya sorafenib gibi VEGFR hedefli tedaviler sonrası progresyon gösteren RAİR-DTK hastalarında standart ikinci basamak "*salvage*" (kurtarma) tedavisi olarak yerini almıştır. Faz 3 *COSMIC-311* çalışmasının güncellenmiş analizinde cabozantinib, ortanca progresyonsuz sağkalımı plasebo kolundaki 1,9 aya kıyasla anlamlı şekilde 11,0 aya çıkarmıştır (HR: 0,22,  $p<0,0001$ ). Özellikle daha önce lenvatinib almamış (sadece sorafenib sonrası) alt grupta medyan PFS farkı 16,6 ay vs. 3,2 ay ile oldukça çarpıcıyken, lenvatinib direnci sonrası grupta bu süre 5,8 ay vs. 1,9 ay olarak kaydedilmiştir. Yan etkiler nedeniyle 2/3 oranında olguda doz azaltımı gerekmesine ve ortalama günlük dozun düşürülmesine rağmen, ilaç yönetilebilir bir güvenlik profili ile FDA ve EMA onayına sahiptir (53,54).

**Kişiselleştirilmiş (Agnostik/Mutasyon Spesifik) Tedaviler:** Artık "tek beden herkese uymaz" yaklaşımı geçerlidir. Tümörün moleküler profiline göre tedavi şekillenmektedir:

**1. BRAF V600E Mutasyonu:** PTK'lerin ~%45'inde görülmektedir (55). Dabrafenib+trametinib kombinasyonu, FDA tarafından anaplastik tiroid kanserinde onaylı olsa da; RAİR-DTK'de "*off-label*" veya sepet çalışmalar kapsamında güçlü bir seçenektir (56).

**2. RET Füzyonları:** Radyasyon ilişkili olabilecek PTK'lerde siktir. Selektif RET inhibitörü selperkatinib (*LIBRETTO-001* çalışması), RET füzyon pozitif DTK hastalarında farklı alt gruplarda yaklaşık %80-90 arası yanıt oranları ve üç yıllık PFS %75-90 arası oranlar ile sonuçlanmıştır. 2024 itibarıyla FDA onayı almıştır. Yan etki profili multikinaz inhibitörlerine göre daha tolere edilebilirdir (57,58).

**3. Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptörü Füzyonları:** Nadir görülür ancak "*Lazarus yanıtı*" (çok dramatik iyileşme) alınabilmektedir. Larotrekatinib veya entrekatinib, tümör agnostik onaya sahiptir ve yüksek (%75'e varan) yanıt oranı sunmaktadır (59,60). *LANTERN* çalışması ile bu alanda da daha güçlü veriler beklenmektedir (NCT05783323).

**4. İmmünoterapi (MSI-H):** Klasik DTK immünoterapiye soğuk olsa da; *KEYNOTE-158* sepet çalışması tiroid kohortu sonuçlarına bakarak mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H) veya tümör mutasyon yükü yüksek nadir olgularda pembrolizumab endikasyonu mevcuttur (61).

**Rediferansiyasyon Tedavileri:** RAİR-DTK yönetiminde "kutsal kase" (*holy grail*), tümörü yeniden iyot tutar hale getirmektir. MAPK yolağını bloke ederek (MEK inhibitörü selumetinib veya BRAF inhibitörleri) NIS ekspresyonunun yeniden indüklenebileceği gösterilmiştir. Ho ve ark. (62), selumetinib ile hastaların bir kısmında I-131 tutulumunu tekrar sağlamış olsa da; sonraki faz 3 çalışmalar (ASTRA) (63) rutin kullanım için yeterli kanıt sunamamıştır. Ancak BRAF mutant hastalarda dozimetrimin de dahil edildiği; trametinib, selumetinib, dabrafenib veya vemurafenib ile *MERAIODE* ve *SEL-I-METRY* gibi rediferansiyasyon çalışmaları sonuçları umut vericidir (64-66).

#### Sonuç ve Gelecek Perspektifi

Metastatik DTK, modern onkolojide multidisipliner yaklaşımın en başarılı örneklerinden biridir. Nükleer tıp, endokrinoloji, cerrahi, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji iş birliğiyle; hastalık "ölümcül" bir tablodan, hastaların uzun yıllar kaliteli yaşayabildiği "kronik" bir hastalığa dönüşmüştür. Son yıllarda sağkalım oranlarında sağlanan belirgin iyileşmenin temel nedeni, tedavinin "kişiyeye özel" hale gelmesidir. Lenvatinib ve sorafenib gibi anjiyogenez inhibitörleri; selperkatinib ve larotrekatinib gibi nokta atışı mutasyon-spesifik ilaçlar sayesinde, RAİR hastalarda dahi tümör yükü kontrol altına alınabilmektedir. Kemik metastazlarında koruyucu (bifosfonat/denosumab) kullanımı ile iskelet olayları azalmış, hastaların komplikasyonsuz yaşam süreleri uzamıştır.

Bununla birlikte, metastatik evrede tam kür (hastalısız sağkalım) hala nadir bir sonuçtur; bu nedenle daha potent ve kalıcı tedavilere ihtiyaç vardır. İşte bu noktada "teranostik" gelişmeler ufukta belirmektedir. Teranostik, bir hedef molekülün hem görüntüleme hem tedavide kullanılması konseptidir; tiroid kanseri I-131 ile aslında bunun tarihsel olarak ilk örneğidir.

Günümüzde ise RAİR-DTK için yeni hedefler geliştirilmektedir.

**FAP:** Solid tümörlerin stromasında (kansere ilişkili fibroblastlar) yoğun olarak bulunan bir proteindir. FAPI-PET/BT, özellikle RAI tutmayan ve rediferansiye odakları saptamada FDG-PET'e kıyasla daha yüksek hassasiyet (tümör/arka plan oranı yüksek) gösterebilmektedir. Karaciğer, beyin ve lenf nodu gibi FDG'nin fizyolojik

tutulmuş nedeniyle maskelenemediği alanlarda FAPI üstünlük sağlamaktadır. Tedavi ayağında ise, <sup>177</sup>Lu-FAPI gibi radyonüklid tedavilerin erken sonuçları, RAIr agresif tiroid kanserlerinde medyan progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşmelere işaret etmektedir (67).

PSMA ise ismi prostat ile özdeşleşse de, tiroid kanseri gibi birçok tümörün neovaskülatöründe (yeni damar oluşumlarında) yoğun eksprese edilmektedir. PSMA PET/ BT ile yapılan çalışmalarda, metastatik odakların TVT'ye kıyasla çok daha yüksek oranda saptandığı (örneğin 64 lezyona karşılık 55 lezyon gibi) raporlanmıştır. Hatta bazı beyin ve akciğer metastazları sadece PSMA ile görüntülenebilmektedir. Bu tutulum, <sup>177</sup>Lu-PSMA tedavisinin ileri evre tiroid kanserinde de bir "kurtarma tedavisi" olarak kullanılabileceğini göstermektedir (68,69).

**Yeni Nesil Alfa Tedavileri (astatin-211):** RAI tedavisinin geleceğindeki en heyecan verici başlıklardan biri, beta yayıcı (I-131) yerine alfa yayıcı halojenlerin kullanımıdır. İyot ile aynı kimyasal grupta yer alan astatin-211 (At-211), tıpkı iyot gibi NIS aracılığıyla hücre içine alınmaktadır. Ancak At-211, I-131'e göre çok daha yüksek lineer enerji transferi gücüne sahiptir ve menzili çok kısadır (birkaç hücre çapı). Bu özellik, çevre dokuya (kemik iliği vb.) zarar vermeden, özellikle mikrometastatik odaklarda DNA üzerinde tamir edilemez çift zincir kırıkları oluşturmasını sağlamaktadır. Klinik öncesi ve erken faz çalışmalar, astatin tedavisinin RAI direnci gelişmekte olan veya mikrometastatik odaklarda I-131'den daha etkili olabileceğini öngörmektedir (70).

Bu gelişmeler ışığında, metastatik DTK yönetimi giderek daha teknoloji yoğun hale gelecektir. Klasik RAI paradigması; FAPI, PSMA ve astatin gibi moleküler ajanlarla genişlemektedir. Ancak en önemli unsur değişmemiştir: "multidisipliner konsey". Yaygın kemik metastazlı bir hastada önce cerrahi stabilizasyon, ardından lenvatinib+denosumab; veya büyük boyun nüksünde önce sistemik küçültme sonra cerrahi gibi stratejik kararlar ancak bir masa etrafında toplanan multidisipliner uzmanlarla mümkündür.

Sonuç olarak, metastatik DTK artık "umutsuz" bir tablo değildir. Uzmanlaşmış merkezlerde; cerrahi, RAI, akıllı ilaçlar ve teranostiklerin doğru kombinasyonu ile hastalarımız uzun yıllar hastalıklarını yönetebilmektedir. Gelecekte, tümörün genetiğine (mutasyonlar) ve fenotipine (NIS, PSMA, FAP durumu) göre şekillenen hibrit tedavilerle, "kronik hastalık" tanımını "kür" hedefine dönüştürmek nihai amacımızdır.

## Dipnotlar

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Hong CM, Ahn BC. Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer for reapplication of I-131 therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:260.
2. Zhang R, Zhang W, Wu C, et al. Bone metastases in newly diagnosed patients with thyroid cancer: a large population-based cohort study. *Front Oncol*. 2022;12:955629.
3. 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.
4. 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.
5. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8:227-245.
6. Lamartina L, Hadoux J, Borson-Chazot F, Do Cao C. ENDOCAN TUTHYREF network consensus recommendations for refractory thyroid cancer management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025;86:101732.
7. Watabe T, Hirata K, Iima M, et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med*. 2025;39:909-921.
8. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022;33:674-684.
9. Avram AM, Giovanella 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.
10. Kliseska E, Makovac I. Skip metastases in papillary thyroid cancer. *Coll Antropol*. 2012;36(Suppl 2):59-62.
11. Diwanji D, Carrodegua E, Seo Y, et al. Comparative uptake patterns of radioactive iodine and [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose (FDG) in metastatic differentiated thyroid cancers. *J Clin Med*. 2024;13:3963.
12. Özdemir E, Yildirim Poyraz N, Polat SB, Turkolmez S, Ersoy R, Cakir B. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in patients with TENIS syndrome: correlation with thyroglobulin levels. *Ann Nucl Med*. 2014;28:241-247.
13. Walter LB, Scheffel RS, Zanella AB, et al. Active surveillance of differentiated thyroid cancer metastatic cervical lymph nodes: a retrospective single-center cohort study. *Thyroid*. 2023;33:312-320.

14. Jiang Y, Liu S, Qiu X, et al. Do radioiodine-avid lymph nodes from differentiated thyroid cancer on the initial posttherapy scan need repeated <sup>131</sup>I therapy? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1099449.
15. İlhan H, Mustafa M, Bartenstein P, Kuwert T, Schmidt D. Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study. *Nuklearmedizin*. 2016;55:221-227.
16. Piccardo A, Puntoni M, Bottoni G, et al. Differentiated thyroid cancer lymph-node relapse. Role of adjuvant radioactive iodine therapy after lymphadenectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:926-934.
17. Roukoz C, Gregoire V. Indications of external beams radiation for thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;30:137-144.
18. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, Wei WJ, Luo QY. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:399-408.
19. Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, et al. Outcomes for minimally invasive follicular thyroid carcinoma in relation to the change in age stratification in the AJCC 8th edition. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:3576-3583.
20. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, et al. An international multi-institutional validation of age 55 years as a cutoff for risk stratification in the AJCC/UICC staging system for well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:373-380.
21. Tuncel M. Non-ultrasonographic and non-radioiodine imaging techniques in thyroid cancer. *Nucl Med Semin*. 2021;7:80-92.
22. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
23. Pishdad R, Santhanam P. Current and emerging radiotracers and technologies for detection of advanced differentiated thyroid cancer: a narrative review. *Cancers (Basel)*. 2025;17:425.
24. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1962;87:171-182.
25. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med*. 1999;43:313-323.
26. Kim CA, Yoo J, Kim WG, Kim TY, Kim WB, Jeon MJ. Clinical outcomes of malignant pleural effusion in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2025;32:e250190.
27. Ghaznavi S. Meta-analysis questions benefit of TSH suppression for most patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Thyroidol*. 2025;37:362-365.
28. Porcelli T, Sessa F, Luongo C, Salvatore D. Local ablative therapy of oligoprogressive TKI-treated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:871-879.
29. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:312.
30. Porterfield JR, Cassivi SD, Wigle DA, et al. Thoracic metastasectomy for thyroid malignancies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:155-158.
31. Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, et al. Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:625-630.
32. Tozzi A, Meaglia I, Trapani L, Ivaldi GB. Stereotactic radiotherapy for the treatment of pulmonary metastases: a narrative review. *AME Surgical Journal*. 2022;2:12-12.
33. Iñiguez-Ariza NM, Bible KC, Clarke BL. Bone metastases in thyroid cancer. *J Bone Oncol*. 2020;21:100282.
34. Slook O, Levy S, Slutzky-Shraga I, et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma and bone metastases. *Endocr Pract*. 2019;25:427-437.
35. Quinn JM, Athanasou NA. Tumour infiltrating macrophages are capable of bone resorption. *J Cell Sci*. 1992;101:681-686.
36. Nervo A, Ragni A, Retta F, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: current knowledge and open issues. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:403-419.
37. Robenshtok E, Farooki A, Grewal RK, Tuttle RM. Natural history of small radioiodine-avid bone metastases that have no structural correlate on imaging studies. *Endocrine*. 2014;47:266-272.
38. Wu D, Gomes Lima CJ, Moreau SL, et al. Improved survival after multimodal approach with <sup>131</sup>I treatment in patients with bone metastases secondary to differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2019;29:971-978.
39. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:2825-2827.
40. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35:E1221-E1229.
41. Geraets SEW, Bos PK, van der Stok J. Preoperative embolization in surgical treatment of long bone metastasis: a systematic literature review. *EFORT Open Rev*. 2020;5:17-25.
42. Ko YK, Kim YH. Percutaneous vertebroplasty for painful spinal metastasis: a good option for better quality of life. *Korean J Anesthesiol*. 2013;64:201-203.
43. Alcorn S, Cortés ÁA, Bradfield L, et al. External beam radiation therapy for palliation of symptomatic bone metastases: An ASTRO Clinical Practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2024;14:377-397.
44. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al.; trial investigators. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external

- beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1023-1033.
45. Tomasian A, Gangi A, Wallace AN, Jennings JW. Percutaneous thermal ablation of spinal metastases: recent advances and review. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210:142-152.
  46. Fallahi MS, Maroufi SF, Parmis Maroufi S, et al. Percutaneous cryoablation in the management of spinal metastases: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol.* 2025;174:303-314.
  47. Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48:23-35.
  48. Liu J, Liu Y, Lin Y, Liang J. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and redifferentiation therapy. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34:215-225.
  49. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:184-199.
  50. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:621-630.
  51. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:2692-2699.
  52. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384:319-328.
  53. Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer.* 2022;128:4203-4212. Erratum in: *Cancer.* 2023;129:807.
  54. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1126-1138.
  55. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:245-262.
  56. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33:406-415.
  57. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med.* 2020;383:825-835.
  58. Wirth LJ, Brose MS, Subbiah V, et al. Durability of response with selpercatinib in patients with RET-activated thyroid cancer: long-term safety and efficacy from LIBRETTO-001. *J Clin Oncol.* 2024;42:3187-3195.
  59. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;186:631-643.
  60. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-739.
  61. Oh DY, Algazi A, Capdevila J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer.* 2023;129:1195-1204.
  62. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:623-632.
  63. Ho AL, Dedecus M, Wirth LJ, et al.; ASTRA investigator group. Selumetinib plus adjuvant radioactive iodine in patients with high-risk differentiated thyroid cancer: a phase iii, randomized, placebo-controlled trial (ASTRA). *J Clin Oncol.* 2022;40:1870-1878.
  64. Lebourneux S, Do Cao C, Zerdoud S, et al. A phase ii redifferentiation trial with dabrafenib-trametinib and 131I in metastatic radioactive iodine refractory BRAF p.V600E-mutated differentiated thyroid cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29:2401-2409.
  65. Lebourneux S, Benisvy D, Taieb D, et al. MERAIODE: a phase II redifferentiation trial with trametinib and 131I in metastatic radioactive iodine refractory RAS mutated differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2023;33:1124-1129.
  66. Wadsley J, Ainsworth G, Coulson AB, et al. Results of the SEL-I-METRY phase II trial on resensitization of advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy. *Thyroid.* 2023;33:1119-1123. Erratum in: *Thyroid.* 2023;33:1385.
  67. Ballal S, Yadav MP, Satapathy S, et al. Long-term outcomes in radioiodine-resistant follicular cell-derived thyroid cancers treated with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTAGA.FAPi dimer therapy. *Thyroid.* 2025;35:188-198.
  68. Pitalua-Cortes Q, García-Perez FO, Vargas-Ahumada J, et al. Head-to-head comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 and 131I in the follow-up of well-differentiated metastatic thyroid cancer: a new potential theragnostic agent. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:794759.
  69. Assadi M, Ahmadzadehfar H. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE and <sup>177</sup>Lu-prostate-specific membrane antigen therapy in a patient with advanced metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer after failure of tyrosine kinase inhibitors treatment. *World J Nucl Med.* 2019;18:406-408.
  70. Watabe T, Mukai K, Naka S, et al. First-in-human study of [<sup>211</sup>At]NaAt as targeted  $\alpha$ -therapy in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer (Alpha-T1 Trial). *J Nucl Med.* 2025;66:1941-1947.