



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI



**Radyoaktif İyota Refrakter Diferansiye Tiroit Kanserlerinde
F-18 FDG PET/BT ile Ga-68 PSMA PET/BT Görüntülemesinin
Karşılaştırılması**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali KİBAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Sait SAĞER

İSTANBUL-2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANA BİLİM DALI

Radyoaktif İyota Refrakter Diferansiye Tiroit Kanserlerinde
F-18 FDG PET/BT ile Ga-68 PSMA PET/BT Görüntülemesinin
Karşılaştırılması

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali KİBAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Sait SAĞER
İSTANBUL-2024

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgilerini, deneyimlerini her daim paylaşan, akademik rehberliklerini ve özverili katkılarını esirgemeyen, her zaman samimi desteklerini hissettiren, başta ana bilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman ve Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Levent Kabasakal, Prof. Dr. Mustafa Demir, Doç. Dr. Lebriz Uslu-Beşli, Doç. Dr. Sertaç Asa ve Dr. Öğr. Üyesi Onur Erdem Şahin'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez süresince her daim fikirlerine danıştığım, tecrübelerinden ve yol göstericiliğinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Sait Sağer'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma, başta tez hastalarımın görüntülemelerinin yapılmasındaki desteklerinden dolayı PET/BT teknisyeni arkadaşlarıma ve radyofarmasi ekibimize olmak üzere birlikte çalıştığımız hemşire, fizikçi, kimyager, biyolog, teknisyen, tıbbi sekreter, personel mesai arkadaşlarıma, tez evrak işlemlerindeki destekleri için kürsü sekreterimize ve dekanlık görevlilerimize teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan aileme her daim desteklerinden dolayı sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Ali Kibar

İstanbul-2024

SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	v
ETİK KURUL ONAYI.....	v
ÖZET (TÜRKÇE)	vi
ABSTRACT (İNGİLİZCE).....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroit Bezi Anatomisi.....	3
2.2. Tiroit Bezi Embriyolojisi.....	4
2.3. Tiroit Bezi Histolojisi	4
2.4. Tiroit Bezi Fizyolojisi	5
2.5. Tiroit Kanserleri.....	6
2.5.1. Genel Bilgiler.....	6
2.5.1.1. Epidemiyoloji	6
2.5.1.2. Risk Faktörleri	7
2.5.1.3. Histopatolojik Sınıflandırma	8
2.5.2. Diferansiye Tiroit Kanserleri	11
2.5.2.1. Papiller Tiroit Kanseri (PTK)	11
2.5.2.2. Foliküler Tiroit Kanseri (FTK).....	12
2.5.2.3. Onkositik Tiroit Kanseri (OTK).....	12
2.5.3. Diğer Tiroit Kanserleri	13
2.5.3.1. Anaplastik Tiroit Kanseri (ATK)	13
2.5.3.2. Medüller Tiroit Kanseri (MTK).....	13
2.5.4. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Evreleme	14
2.5.5. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Tanı-Görüntüleme Yöntemleri	16
2.5.5.1. Ultrasonografi (USG).....	16
2.5.5.2. BT/MR.....	17
2.5.5.3. Radyoaktif İyot (I-123, I-131, I-124) Görüntülemesi/Sintigrafi.....	17
2.5.5.4. FDG Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	19
2.5.6. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri	19
2.5.6.1. Cerrahi	19
2.5.6.2. Radyoaktif İyot (RAI).....	20
2.5.7. Radyoaktif İyoda Refrakterlik ve Yönetimi	21

2.6.	Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1.	Çalışma Evreni, Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	22
3.1.1.	Çalışma Evreni	22
3.1.2.	Dahil Edilme Kriterleri	23
3.1.3.	Dışlanma Kriterleri	23
3.2.	Görüntüleme Protokolü	23
3.2.1.	F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT	23
3.3.	İstatistiksel Analiz	24
3.4.	Görüntülerin İncelenmesi	24
4.	BULGULAR	25
4.1.	Genel Hasta Verileri	25
4.2.	PET Verileri ve Verilerin Karşılaştırılması	34
4.3.	Örnek Görüntüler	36
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇ	46
7.	KAYNAKLAR	47
8.	ÖZGEÇMİŞ	57
9.	İNTİHAL RAPORU	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

Tg: Tiroglobulin

Anti-Tg: Anti-tiroglobulin

FDG: F-18 florodeoksiglikoz

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni

DTK: Diferansiye tiroit kanseri

NCCN: Amerikan Ulusal Kanser Ağı

EANM: Avrupa Nükleer Tıp Derneği

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

RAİ: Radyoaktif iyot

MİT: Monoiyodotirozin

DİT: Diiyodotirozin

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin, Tiroksin

TSH: Tiroit stimülan hormon

TPO: Tiroit peroksidaz

NIFTP: Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non-İnvaziv Foliküler Tiroit Neoplazmı

İEFVPTK: İnvaziv Enkapsüle Foliküler Varyant Papiller Tiroit Kanseri

PTK: Papiller tiroit kanseri

FTK: Foliküler tiroit kanseri

OTK: Onkositik tiroit kanseri

ATK: Anaplastik tiroit kanseri

MTK: Medüller tiroit kanseri

MNG: Multinodüler guatr

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MAPK: Mitojenle aktive protein kinaz

İİA: İnce iğne aspirasyonu

AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi

NED: No evidence of disease, hastalığa ait bulgu olmayan durum

USG: Ultrasonografi

ATA: Amerikan Tiroit Derneği

ETA: Avrupa Tiroit Derneği

TT: Total tiroidektomi

TYT: Totale yakın tiroidektomi

RAIR-DTK: Radyoaktif iyoda refrakter diferansiye tiroit kanseri

VOI: Volümetrik ilgi alanı

TBR: Lezyon/arka plan oranı

TENIS: Thyroglobulin Elevation Negative Iodine Scintigraphy

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların geçmişte aldıkları tedaviler.....	27
Şekil 2: Lezyon lokasyonlarına göre deteksiyon oranları.....	28
Şekil 3: 5 no'lu hastanın PET görüntüleri.....	36
Şekil 4: 8 no'lu hastanın PET görüntüleri.....	37
Şekil 5: 22 no'lu hastanın PET görüntüleri.....	38
Şekil 6: 22 no'lu hastanın PET görüntülerinin devamı.....	39
Şekil 7: 24 no'lu hastanın PET görüntüleri.....	40
Şekil 8: 24 no'lu hastanın PET görüntülerinin devamı.....	41
Şekil 9: 26 no'lu hastanın PET görüntüleri.....	42

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: TSH'nin tiroit hormon sentezindeki rolü.....	5
Tablo 2: DSÖ 5. baskı Tiroit Tümörleri Sınıflandırması (2022).....	10
Tablo 3: RAİ tedaviye yanıt.....	15
Tablo 4: Prognoz tablosu.....	16
Tablo 5: Hasta özellikleri.....	26
Tablo 6: Lezyonların dağılımı.....	28
Tablo 7: Tüm lezyonların SUVmaks değerlerinin incelenmesi.....	29
Tablo 8: Her iki görüntülemeye pozitif olan lezyonların SUVmaks değerlerinin incelenmesi.....	29
Tablo 9: Hasta özelinde lezyonların SUV değerlerinin incelenmesi.....	29
Tablo 10: Lezyon lokasyonları ve sayıları	34

ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-83045809-604.01.01-531782 sayılı yazı ile onaylanmış ve etik açıdan uygun görülmüştür.

ÖZET (TÜRKÇE)

Amaç: Radyoaktif iyoda refrakter diferansiye tiroit kanserinde (RAİR-DTK) görüntülemelerde İyot-131 (I-131) refrakter durumdan dolayı istenen başarı sağlanamamaktadır. Bu sebeple rutin kullanımda olan FDG PET/BT ile Ga-68 PSMA PET/BT'nin lezyon deteksiyonu başarılarının karşılaştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT ile PSMA'nın teranostik potansiyelinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2022-2024 yılları arasında bölümümüzde RAİR-DTK tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Aralarında 3 aydan fazla olmamak koşuluyla FDG PET/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT görüntülemeleri yapıldı. Her iki görüntülemelerde arka plan aktivitesinden yüksek tutulum gösteren alanlar pozitif olarak değerlendirildi. Fizyolojik tutulum alanları ve BT kesitlerinde benign görünümde olan odaklar dahil edilmedi. İki görüntüleme yönteminin lezyon deteksiyon oranları hesaplandı. Lezyonların SUVmaks değerleri ile kan havuzu (aorta) SUVort değerleri birbirine bölünerek lezyon/arka plan oranı (TBR) hesaplandı.

Bulgular: FDG PET/BT'de Ga-68 PSMA PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha fazla sayıda lezyon tespit edildi. Tiroit loju, lenf nodu, akciğer ve diğer bölgelerde FDG PET/BT daha çok sayıda lezyon gösterirken; kemikte Ga-68 PSMA PET/BT'de daha fazla sayıda lezyon saptandı. FDG PET/BT SUVmaks değerleri ve TBR değerleri Ga-68 PSMA PET/BT'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca Ga-68 PSMA PET/BT'de 10 hastada karaciğer SUVmaks değerinden daha yüksek SUVmaks değeri olan lezyon/lezyonlar saptanmış olup bu hastaların PSMA bazlı radyonüklit tedavilerden fayda görebilecekleri öngörülmüştür.

Sonuç: Genel olarak FDG PET/BT Ga-68 PSMA PET/BT'den daha yüksek lezyon deteksiyonu göstermiş olsa da PSMA PET daha fazla kemik lezyonu tespit etmiştir. Ayrıca tedavi imkanları kısıtlı olan bu hasta grubunda radyonüklit tedavi imkanını

öngörmek açısından da PSMA PET faydalı olabilecektir. Daha geniş serilerle yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: FDG, Kanser, PET, PSMA, Tiroit



ABSTRACT (İNGİLİZCE)

Aim: In imaging radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (RAIR-DTC), the desired success is not achieved due to the refractory status to Iodine-131 (I-131). Therefore, our study aims to compare the lesion detection rates of routinely used FDG PET/CT with those of Ga-68 PSMA PET/CT. Additionally, the study also aims to evaluate the theranostic potential of PSMA using Ga-68 PSMA PET/CT.

Materials and Methods: Patients with RAIR-DTC followed in our department between 2022 and 2024 were included in the study. FDG PET/CT and Ga-68 PSMA PET/CT imaging were performed within a maximum interval of 3 months between them. Areas showing higher uptake than the background activity in both imaging modalities were considered positive. Physiological uptake areas and foci with a benign appearance on CT sections were excluded. The lesion detection rates of the two imaging methods were calculated. The tumor-to-background ratio (TBR) was calculated by dividing the SUVmax values of the lesions by the SUVmean values of the blood pool (ascending aorta).

Results: A significantly higher number of lesions were detected in total with FDG PET/CT compared to Ga-68 PSMA PET/CT. FDG PET/CT demonstrated a greater number of lesions in the thyroid bed, lymph nodes, lungs, and other regions, while Ga-68 PSMA PET/CT detected more lesions in the bone. The SUVmax and TBR values on FDG PET/CT were found to be significantly higher compared to Ga-68 PSMA PET/CT. Additionally, in 10 patients, Ga-68 PSMA PET/CT detected lesions with SUVmax values higher than the liver SUVmax values, suggesting that these patients might be candidates for PSMA-based radionuclide therapy.

Conclusion: Although FDG PET/CT generally demonstrated higher lesion detection compared to Ga-68 PSMA PET/CT, PSMA PET was found to be more successful in detecting bone lesions. Additionally, PSMA PET may be beneficial in predicting the

potential for radionuclide therapy in this patient group with limited treatment options. Further studies with larger cohorts are necessary.

Keywords: FDG, Cancer, PET, PSMA, Thyroid



1. GİRİŞ

Endokrin sistemin en sık görülen kanseri olan tiroit kanserinin görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (1). Bu sebeple tiroit kanserinin tanı ve tedavisi her geçen gün önem kazanmaktadır. Hastaların yaklaşık %95'inde kanser tiroide lokalize iken veya sadece bölgesel lenf nodu metastazları varken tespit edilmekte ve bu hastalarda beş yıllık sağkalım %98-100 olmaktadır (2). Ancak, hastaların bir kısmı tanı anında uzak metastazlar ile başvurmakta, bir kısmı ise yıllar içerisinde metastatik hale gelmektedir. Bu hastaların yönetimi prognoz açısından önem arz etmektedir. Özellikle metastatik, tiroglobulin (Tg) değeri yüksek, yüksek riskli patolojisi olan hastalarda F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme için kullanılabilir (3).

Nükleer tıbbın hızlı gelişimi sonucunda birçok yeni radyofarmasötik kullanıma girmektedir. Bunlardan biri de özellikle prostat kanserinin evrelemesinde kullanılan Ga-68 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET'dir (4). PSMA'nın tümör neovaskülarizasyonunda da rol oynaması sebebiyle tiroit kanseri görüntülemesinde de kullanılabileceği öngörülmüştür (5,6).

PSMA'nın bir diğer önemi ise PET ile yapılan görüntüleme sonrasında lezyonlarda belirli bir seviyenin üzerinde radyofarmasötik tutulumu görülmesi durumunda Aktinyum-225 (Ac-225), Lutesyum-177 (Lu-177) gibi tedavi edici alfa ve beta emisyonu yapan moleküllerle bağlanıp hastalara tedavi amaçlı olarak verilebilmesidir. Prostat kanserinde bu tedaviler rutin şekilde kullanılmakta ve Amerikan Ulusal Kanser Ağı (NCCN), Avrupa Üroloji Derneği (EAU), Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) gibi kuruluşların güncel kılavuzlarında yer almaktadır (7,8).

Tiroit kanseri genel olarak iyi bir prognoza sahip olsa da hastaların önemli bir kısmı cerrahi sonrasında radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ihtiyacı duymaktadır. Birçok hasta radyoaktif iyottan fayda görse de diferansiye tiroit kanserlerinin (DTK) yaklaşık %10'u, metastatik diferansiye tiroit kanserlerinin (mDTK) ise yaklaşık %50'si radyoaktif iyoda refrakter (RAİR) olmaktadır; bu hastalarda 10 yıllık sağkalım yaklaşık %10'dur (9,10).

RAİR tiroit kanserlerinde sağkalımın düşük olması sebebiyle bu hasta grubuna yönelik fayda sağlayabilecek bir çalışma yapmak istedik. RAİR hastalarda radyoaktif iyot hastalığının görüntülenmesinde yetersiz kaldığı için FDG PET yapılmaktadır. Biz de

FDG PET'in yanı sıra PSMA PET görüntülemesi yaparak hem bu hasta grubunda yeni bir görüntüleme yöntemini test etmek hem de PSMA'nın teranostik potansiyelini değerlendirmek istedik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroit Bezi Anatomisi

Tiroit bezi daha önceleri Leonardo Da Vinci, Vesalius, Columbus, Michelangelo, Eustachius gibi kişiler tarafından tariflense de ilk olarak anatomist Thomas Wharton'ın 1656 yılında yazdığı "Adenographia" isimli kitabında adlandırılmıştır (11). Yunancada oval kalkan anlamına gelen "thyreos" kelimesinden türetilmiştir (12).

Tiroit bezi ön boyunda; orta hatta; trakeanın önünde; sternotiroid ve sternohyoid kasların posteriorunda; sternokleidomastoid kasların arasında; krikoid kartilajın etrafını saracak şekilde; sternum ve klavikuların 1-3 cm üstünde lokalizedir. Sağ lob ve sol lob birbirine isthmus adlı bir yapı ile bağlanmaktadır. Bazı kişilerde piramidal lob denilen, isthmustan kraniyele doğru hyoid kemiğe uzanım gösteren bir lob daha mevcuttur (13).

Nadir olmakla birlikte tiroit bezi ektopik yerleşimli olabilmektedir. Dilden diyaframa kadar uzanan bir lokalizasyonda olabilen ektopik tiroit bezinin en sık görüldüğü yer ise dil köküdür (14).

Normal tiroit bezi boyutları kraniokaudal olarak 4-4,8 cm; genişlik olarak 1,2-1,8 cm ve derinlik olarak 1,6-1,8 cm'dir (15). Bezin yaklaşık ağırlığı ise 10-20 gram arasında değişmektedir (16).

Çok zengin bir kanlanması olan tiroit bezinin böbreklerden altı kat, beyinden ise üç-dört kat daha vasküler olduğu öngörülmektedir. Bezin üst ve alt kısmı farklı arterlerden beslenmektedir. Üst kısım eksternal karotid arterin bir dalı olan süperior tiroit arter tarafından; alt kısım ise subklaviyan arterden ayrılan tiroservikal gövdenin üç dalından biri olan inferior tiroit arter tarafından kanlanmaktadır. Ayrıca popülasyonun yaklaşık %10'unda, çoğunlukla brakiosefalik gövdeden köken alan tiroit ima arteri mevcuttur. Süperior ve orta tiroit venleri bezin üst-orta kısmını drene ederek internal juguler vene dökülür; inferior tiroit venler bezin alt kısmını drene eder, birbiriyle anastomoz yaparak bir pretrakeal venöz pleksus oluşturur ve brakiosefalik vene drene olur (17).

Bezin lenfatik drenajı alt derin servikal, prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal nodlara olmaktadır. Bezin üst kısmının drenajı daha çok superior pretrakeal ve

servikal lenf nodlarına olurken, alt kısım ve isthmus daha çok paratrakeal ve alt derin servikal nodlara drene olur (13).

Tiroit bezinin inervasyonu otonom sinir sistemi tarafından yapılmaktadır. Parasempatik uyarım nervus vagus tarafından, sempatik uyarım ise sempatik gövdenin inferior, orta ve superior ganglioları tarafından sağlanmaktadır (13).

2.2. Tiroit Bezi Embriyolojisi

Tiroit bezi embriyodaki ilk gelişen endokrin bezdir. Endoderm kökenli olup dil kökü komşuluğundaki 1. ve 2. faringeal keselerden gelişim gösterir. Gestasyonun 3. haftasında yaklaşık 20-24. günlerde primitif farinksin endodermal hücreleri çoğalarak tiroit divertikülünü oluşturur. Gestasyonun 5. haftasında tiroit divertikülü kaudale doğru göç eder, bu süreçte dil köküne tiroglossal kanal aracılığıyla bağlı kalır. Tiroit bezinin sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılması da yine 5. haftada gerçekleşir. Yine 5. haftada 4. ve 5. faringeal keselerden köken alan ultimobronkiyal cisimler oluşur. Bu cisimler parafoliküler C-hücrelerine diferansiye olurlar ve gelişen tiroitle birleşirler. Kalsitonin sentezinde rol alırlar. Gestasyonun 7. haftasında tiroit bezi boyundaki nihai lokasyonuna ulaşır. Tiroglossal kanal 10. haftada dejenere olur. 12. haftada tiroit bezi olgunluğa ulaşır (18–20).

2.3. Tiroit Bezi Histolojisi

Normal tiroit bezi yumuşak, sarımtırak bir renge ve kolloitlere bağlı olarak yarı saydam bir görünüme sahiptir. Tiroit bezinin fonksiyonel ünitesi ortalama 20 µm çapa sahip foliküldür. Her 20-40 folikül birleşerek, lobüler arterler tarafından beslenen lobülleri oluşturur. Foliküller tek katlı küboid epitelle çevrili olup çekirdekleri net olarak seçilemez. Foliküllerin lümeni, bir kısmı da tiroglobulin olan, kolloitle doludur. Kalsiyum oksalat kristalleri de kolloidin içinde görülebilir. İntrafoliküler C-hücreleri her folikülü çevreleyen bazal laminada, foliküler hücrelerin yanında bulunurlar. Onkositik hücreler değişim geçirmiş foliküler hücrelerdir. Normal tiroit bezinde az miktarda olsalar da Graves hastalığında, otoimmün tiroiditte, adenomatöz nodüllerde ve tümörlerde daha sıklıkla görülebilmektedirler. Lenfoid hücreler de az miktarda görülebilir. İnterstisyel dokuda antijen sunucu dendritik hücreler az

miktarda bulunsa da otoimmün tiroit hastalıklarında ve foliküler lezyonlarda sayıları artabilir (21).

2.4. Tiroit Bezi Fizyolojisi

Tiroit hormonu, foliküler epitel hücrelerinin foliküler lümeni çevrelediği tiroit folikülünde sentezlenir. Foliküler lümen, foliküler epitel hücrelerinde sentezlenen lümene ekzositoz ile salınan tiroglobulin ile doludur. Foliküler epitel hücreleri içerisindeki iyot konsantrasyonu plazmaya göre 40 kat fazla olduğu için iyot, sekonder aktif transportla taşınmaktadır. Tiroit epitel hücresinde bazal membranda yerleşimli Na^+/I^- simporteri (sodyum iyot simporteri, NIS), bir I^- (iyodür) ve iki Na^+ (sodyum) molekülünü, Na^+/K^+ ATPaz'ın (sodyum potasyum ATPaz) yarattığı elektrokimyasal gradient sayesinde foliküler epitel hücrelerinin içerisine taşır. Tiroit stimulan hormon (TSH) NIS transkripsiyonunu artırarak iyot alımını artırır. I^- , folikül epitel hücrelerinden foliküler lümene ise başlıca pendrin adı verilen bir anyon taşıyıcı protein sayesinde geçer. I^- , foliküler lümede I^- 'ya oksidize olur ve Tg'nin tirozin rezidülerine kovalent bağlarla bağlanır. Mono-iyodotirozin (MIT) ya da di-iyodotirozin (DIT) rezidüleri birleşerek tetraiyodotironini (T4) oluşturur; daha az miktarda MIT ve DIT'in birleşmesi ile triiyodotironin (T3) oluşur. Tiroit peroksidaz (TPO) enzimi T4 ve T3 sentezinde katalizör rol oynar. Tg-tiroit hormon kompleksi, foliküler epitel hücreleri tarafından endositoza uğrar, bu süreç TSH tarafında aktive edilir. Hücre içinde lizozomlar sayesinde T4 ve T3, Tg'den ayrışır. Tiroit hormonu (ana olarak T4) bazal membrandan kana salınır.

TSH, ön hipofizden salınır. G-proteini ile eşlenmiş TSH reseptörüne bağlanır. Tiroit hormonu sentezinin birçok basamağında rol alır. TSH'nin etkileri Tablo 1'de görülmektedir (22–24).

Tablo 1: TSH'nin tiroit hormon sentezindeki rolü		
Fonksiyon	G-proteini	Etki
İyot mobilizasyonu	G_s	İyot uptake (NIS ekspresyonu artışı ve bazal membrana translokasyonu)
	$G_{q/11}$, G_s	Foliküler lümene iyot eflüksü

Hormon sentezi	G _s	Tg ve TPO ekspresyonu
	G _{q/11}	H ₂ O ₂ üretimi
	G _{q/11}	Tg iyodinasyonu
Hormon sekresyonu	G _s	İyodine Tg'nin foliküler epitel hücrelerine alınması
	G _s	Tiroit hormonu sekresyonu
Diğer	G _s , G _{q/11}	Foliküler epitel hücresi proliferasyonu

Tiroit hormonları (T3, T4) neredeyse vücuttaki tüm organları etkiler. Etkilerini nükleer reseptörlere bağlanarak gösterirler (25). Genel olarak etkileri şu şekilde listelenebilir:

- Bazal metabolizma artışı, oksijen kullanımının artışı
- Epinefrinin etkilerini stimüle ederek karbonhidrat metabolizmasının stimülasyonu (düşük dozlar glikojen sentezini artırırken, yüksek dozlar glikojenolizi artırır)
- Bağırsaklardan glikoz absorpsiyonunun artırılması ve adipoz doku ile kaslara glikoz alımının artırılması
- Protein sentezinin artışı (yüksek dozlarda katabolizma ve azot artışı da olabilir)
- Lipolizin artırılması
- Çocuklarda büyüme hormonu ile sinerjistik etki göstererek büyümenin düzenlenmesi
- Prenatal dönemde beyin matürasyonunun düzenlenmesi

Parafoliküler hücreler (C-hücreleri) tarafından üretilen kalsitoninin sentezi hiperkalsemiye sekonder olarak, ayrıca gastrin ve pentagastrin tarafından stimüle edilir. Paratiroit hormonun çoğu etkisine zıt etkiler gösterir. Kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyum seviyesini azaltır(26).

2.5. Tiroit Kanserleri

2.5.1. Genel Bilgiler

2.5.1.1. Epidemiyoloji

Tiroit kanseri insidansı son 40 yıl içinde dramatik bir artış göstermiştir. Tüm kanserler içerisinde en sık görülen 13. kanserdir. ABD’de 2022 yılında yaklaşık 44.000 yeni tiroit kanseri vakası görülmüştür ve bir kişinin ömür boyu tiroit kanserine yakalanma ihtimali %1,2 olarak tahmin edilmektedir (27). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre daha fazladır. Genel olarak yüksek gelir sahibi ülkelerde daha sık görülmektedir. Tiroit kanseri insidansı kadınlarda 55 yaşta, erkeklerde ise 65 yaşta en yüksek değere ulaşmış ve daha ileri yaşlarda azalmaktadır.

1980’lerden 2010’lu yıllara kadar yapılan gözlemler sonucunda ABD’de tiroit kanseri insidansının neredeyse üç katına çıktığı saptanmıştır. İnsidansı en fazla artan ise küçük boyutlu, erken evre PTK’ler olmuştur (28). İnsidansın artmasına rağmen ölüm oranları stabil seyretmiştir (2). Görüntüleme tekniklerinin (ultrasonografi vb.) ve tanısal araçların gelişip yaygınlaşması hastalığın tanısının daha fazla kişide ve daha erken konulmasına imkan tanımıştır (29,30). Sosyoekonomik özellikler de hastalığın insidansında rol oynayabilmektedir. Sağlığa erişimin kolay olduğu yerlerde rutin muayenede rastlantısal olarak tiroit kanserlerine tanı konulabilmektedir. Tiroit nodülü ve tiroit kanseri kadınlarda, erkeklere göre 2-3 kat daha fazla sıklıkla görülmektedir. Genel olarak tiroit kanseri mortalitesi oldukça düşüktür. Diferansiye tiroit kanserlerinde 10 yıllık sağkalım %90-95 civarında iken, anaplastik tiroit kanserleri genellikle ölümcül seyirlidir. 2023 yılında ABD’de 2120 kişinin tiroit kanseri sebebiyle hayatını kaybetmesi öngörülmektedir. Mortalite oranları genç kadınlarda daha düşük seyretmektedir (31,32).

2.5.1.2. Risk Faktörleri

Özellikle çocukluk çağında maruz kalınan iyonizan radyasyon tiroit kanserinin önemli risk faktörlerinden birisidir. Alınan doz ile risk artışı doğru orantılı olarak artış göstermektedir. Çocuklar için bu ilişki daha güçlüdür. Risk artışının belirgin olduğu belli bir eşik değerin olup olmadığı da merak konusu olup bu konuda çalışmalar yapılmıştır. 40 mGy, 50-100 mGy gibi farklı eşik değerleri bulan çalışmalar mevcuttur (33–35). Radyasyon maruziyeti sonrası en az 5-10 yıl geçtikten sonra klinik olarak görülebilir bir değişiklik meydana gelmektedir. Risk yaklaşık 30-40 yıl boyunca artış gösterdikten sonra tekrar azalışa geçmekte ancak yine de maruziyet öncesindeki seviyenin üstünde olmaktadır. Radyasyon maruziyetinin en sık sebebi bilgisayarlı

tomografi olup 20 yaşında yapılan tomografinin tiroit kanseri riskini, çekim bölgesine göre değişmekle birlikte, yaklaşık %40 kadar artırdığı gösterilmiştir (36).

Kadınlarda tiroit kanseri görülme riski erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır (31). Bununla ilgili değişik hipotezler öne sürülse de mekanizma olarak östrojenin tiroit hücrelerinde proliferasyona yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (37–39).

İyot eksikliğinin guatr ve hipotiroidizm gibi benign tiroit hastalıklarının riskini artırmamasının yanı sıra foliküler tiroit kanseri (FTK) ve anaplastik tiroit kanseri (ATK) riskini de artırdığı görülmektedir (40). İyot fazlalığının ise papiller tiroit kanseri riskini artırdığı öngörülmektedir (41,42).

Obezitenin de birçok hastalıkla ilişkili olduğu gibi tiroit kanseriyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obezitenin sebep olduğu düşük seviyeli kronik inflamasyon, insülin direnci ve bu sebeple artan büyüme faktörleri gibi etkenlerin tiroit kanseri riskinin artmasında rol aldığı öngörülmektedir (43–45). Bir derlemeye göre vücut kitle indeksindeki 5 birimlik bir artışın tiroit kanseri riskini %30 artırdığı, yine prospektif bir çalışmaya göre bel çevresinin ve bel kalça oranının da tiroit kanseri artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (46,47).

Sigara ve alkol kullananlarda, ilginç bir şekilde, tiroit kanseri riskinin daha az olduğu gösterilse de buna sebep olan net bir mekanizma ortaya konulamamıştır (48,49).

Genetik faktörler de tiroit kanseri gelişiminde rol oynamaktadır. Medüller tiroit kanseri (MTK) vakalarının %20-25'i RET mutasyonu sonucu herediter kaynaklı olarak görülmektedir. Medüller tiroit kanseri dışındaki tiroit kanserleri ise farklı oranlar verilse de yaklaşık %10 herediter kaynaklıdır. Gardner sendromu, Cowden sendromu, Carney kompleksi, Werner sendromu, ailesel adenomatozis polipozis sendromu gibi sendromlar da tiroit kanseri riskini artırmaktadır (50–53).

2.5.1.3. Histopatolojik Sınıflandırma

Tiroit kanserlerinin histopatolojik sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2022'de güncellediği 5. baskı kılavuzuna göre yapılmaktadır (Tablo 2). Bu sınıflamaya göre birçok tümör tipi olsa da sınıflandırma genel olarak foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar ve C-hücre kaynaklı kanser olarak ikiye ayrılabilir. DSÖ 2022 sınıflandırmasında C-hücre kaynaklı kanserin tek tipi medüller tiroit kanseri iken

DSÖ'nün 2017'de yayınladığı önceki sınıflandırmadan farklı olarak foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar üçe ayrılmıştır:

- Benign tümörler
- Düşük riskli neoplazmlar
- Malign neoplazmlar

Benign tümörler sınıflandırmasında yer alan "tiroidin foliküler nodüler hastalığı" tanısı sınıflandırmaya yeni dahil edilmiştir. Multinodüler guatr (MNG) tanısı patologlar tarafından kullanılıyor olsa da tiroidit, hiperplazi veya neoplastik sebeplerle tiroit bezi büyüyebilir. Multipl, folikül epiteli içeren tiroit lezyonları MNG ile sıklıkla görülmektedir. Bunlar kolloitten zengin veya hücreden zengin olabilirler. "Kolloit nodülleri", "hiperplazi", "adenomatoid nodüller" gibi isimlendirmeler verilmektedir. MNG'deki nodüller genel olarak hiperplastik ve non-klonal lezyonlar olarak bilinseler de bazı lezyonlar klonalite (neoplastik) gösterebilmekte ve adenomlara benzemektedirler. Bunların ayrımı net olarak yapılamamaktaydı. Bu karışıklığın önüne geçmek için "tiroidin foliküler nodüler hastalığı" tanısı güncel sınıflandırmada yer almaktadır.

Yine benign tümörler sınıflandırmasında yer alan yeni bir antite ise "papiller yapı gösteren foliküler adenom"dur. Bu lezyonlar iyi sınırlı, intrafoliküler sentripetal papiller büyümeler içeren ve PTK'nin nükleer özelliklerini içermeyen oluşumlardır. Genellikle otonom hiperfonksiyon gösterirler. Önceki sınıflandırmada hiperfonksiyon gösteren adenom (toksik adenom) olarak foliküler adenom kategorisindeydiler.

Yeni sınıflandırmayla birlikte "Hürthle hücre" teriminden de uzaklaşmıştır. Esasında bu tabir zaten uygunsuz şekilde kullanılmaktaydı. 1894 yılında Karl Hürthle tarafından tiroidin C-hücreleri Hürthle hücreleri olarak tanımlanmıştı. Yeni sınıflama "Hürthle hücre" yerine "onkositik hücre" tanımını kullanmaktadır. Hürthle hücreli adenom ve Hürthle hücreli karsinom artık onkositik adenom ve onkositik karsinom olarak isimlendirilmektedir.

DSÖ 2017 sınıflandırmasında da yer alan "Papiller Benzeri Nükleus Özellikleri Gösteren Non İnvaziv Foliküler Tiroit Neoplazmı" (NIFTP)'nin sınıflandırmasına subsantimetrik NIFTP ve onkositik NIFTP olarak iki subtip eklenmiştir.

Önceki sınıflandırmada papiller tiroit kanserinin subtipi olarak değerlendirilen invaziv enkapsüle foliküler varyant papiller tiroit kanseri (İEFVPTK) artık malign

neoplazmlar başlığı altında ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. Foliküler varyant papiller tiroit kanserinin iki tipi olan infiltratif ve enkapsüle formlardan infiltratif olan PTK subtipleri içinde sınıflandırılmaya devam etmektedir. Enkapsüle form daha çok foliküler tiroit kanserine (FTK) benzemektedir. BRAF benzeri infiltratif formun aksine RAS benzeri neoplazm özellikleri göstermektedir.

Önceki sınıflandırmada malign teratom olarak adlandırılan tümörler artık tiroblastom olarak adlandırılmaktadır. Tiroblastom nadir görülen, yüksek dereceli bir embriyonal tümördür.

Yine yeni sınıflandırmada olan başka bir malign neoplazi tipi ise yüksek dereceli foliküler kökenli tiroit kanserleridir. Bu tümörler prognoz olarak diferansiye foliküler kökenli tiroit kanserleri ile anaplastik tiroit kanseri arasında yer almaktadırlar. Bu yeni tipin iki alt tipi mevcut olup bunlar diferansiye yüksek dereceli tiroit kanseri ve az diferansiye tiroit kanseridir.

1 cm'den küçük PTK'ler rutin pratikte papiller mikrokarsinom olarak adlandırılmakta ve prognozları çok iyi olarak öngörülmektedir, ancak az bir kısım mikrokarsinom agresif seyretmektedir. Bu sebeple yeni sınıflandırmada papiller mikrokarsinomun ayrı bir subtip olarak değerlendirilmemesi ve bu tümörlerin de histolojik olarak subtiplendirmesinin yapılması önerilmektedir.

Ayrıca yeni sınıflandırmayla birlikte "varyant" yerine artık "subtip" kelimesi kullanıma alınmıştır. Bu isimlendirmenin diğer DSÖ sınıflandırmalarıyla uyumlu olması ve moleküler tanısal bir terim olan "genetik varyant" ile karışıklığı azaltması sebebiyle kullanılması uygun görülmüştür (54–57).

Gelişimsel anormallikler	Foliküler hücre kaynaklı neoplazmlar
1) Tiroglossal duktus kisti	1) Benign tümörler
2) Tiroidin diğer konjenital anormallikleri	a) Tiroidin foliküler nodüler hastalığı
Tiroit C-hücre kaynaklı karsinom	b) Foliküler adenom
1) Medüller tiroit kanseri	c) Papiller yapılı foliküler adenom
Mikst medüller ve foliküler kaynaklı karsinomlar	d) Tiroidin onkositik adenomu
Tiroidin tükrük bezi tipi karsinomları	2) Düşük riskli neoplazmlar
1) Tiroidin mukoepidermoid karsinomu	a) Papiller benzeri nükleer özellikler gösteren non invaziv foliküler tiroit neoplazmı

2) Tükürük bezi tipinin sekretuar karsinomu	b) Malign potansiyeli belirsiz tiroit tümörleri
Belirsiz histogenezli tiroit tümörleri	c) Hyalinize trabeküler tümör
1) Eozinofilili sklerozan mukoepidermoid karsinom	3) Malign neoplazmlar
2) Kribriform morular tiroit karsinomu	a) Foliküler tiroit karsinomu
Tiroit içindeki timik tümörler	b) İnvaziv kapsüllü foliküler varyant papiller karsinom
1) Timoma ailesi	c) Papiller tiroit karsinomu
2) Timus benzeri elementleri olan iğsi epitelyal tümör	d) Onkositik tiroit karsinomu
3) Timik karsinom ailesi	e) Foliküler kaynaklı karsinomlar, yüksek dereceli
Embriyonel tiroit tümörleri	i. Diferansiye yüksek dereceli tiroit kanseri
1) Tiroblastom	ii. Kötü diferansiye tiroit kanseri
	f) Anaplastik foliküler hücre kaynaklı tiroit karsinomu

2.5.2. Diferansiye Tiroit Kanseri

2.5.2.1. Papiller Tiroit Kanseri (PTK)

PTK, tiroit kanserleri arasında en sık görülen tiptir, tiroit kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır (58,59). Genellikle sporadik olarak gelişen bir tümördür. İnsidansı gün geçtikçe artmaktadır. En sık görülen genetik bozukluklar ise tiroit kanseri hücrelerinin büyümesini hızlandıran, intrasellüler mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolağıyla ilgili olanlardır. BRAF V600E mutasyonu PTK hastalarının yaklaşık %60'unda, RAS mutasyonu ise %13'ünde görülmektedir (60). BRAF mutasyonu daha çok klasik ve tall cell subtiplerinde görülmektedir. RAS mutasyonu ise daha çok foliküler tiroit kanserlerinde görülmektedir. BRAF mutasyonu olan hastalarda ekstratiroidal yayılım, servikal lenf nodu metastazları, lokal nüksler ve RAI'ye yanıt azlığı daha çok görülmektedir (61,62). TERT (telomerase reverse transcriptase) promoter mutasyonu PTK hastalarının %10'unda görülmekte ve agresif hastalık davranışıyla ilişkilendirilmektedir. RET füzyonları da en sık görülen kromozomal füzyonlardır. Özellikle çocuk hasta grubunda RET füzyonu olması

hastalığın daha agresif gideceğinin göstergesidir (63,64). Moleküler zeminde incelendiğinde PTK, FTK'ye göre daha az diferansiye bir kanser tipidir (65).

En sık görülen subtip klasik PTK olup infiltratif foliküler, tall cell, kolumnar hücreli, hobnail, solit/trabeküler, diffüz sklerozan, warthin benzeri, onkositik klasik, berrak hücreli, spindle cell, fibromatöz fasiit benzeri dezmoid tip stromalı gibi subtipler de mevcuttur.

2.5.2.2. Foliküler Tiroit Kanseri (FTK)

FTK, tiroit kanserleri içinde en çok görülen 2. tiptir ve yaklaşık %4 oranında görülmektedir (66). İyot eksikliği ve endemik guatr hastalığın gelişmesinde önemli sebeplerdir. RAS mutasyonu ve PAX8-PPAR γ gen yeniden düzenlenmesi hastaların yaklaşık %80'inde saptanmıştır. Genellikle kalın bir kapsül varlığı izlenir. FTK, foliküler adenomdan yalnızca sitolojik özelliklerle ayrılamaz, bu sebeple tanısında iğne biyopsisi yeterli olmaz. Kapsüller invazyon veya vasküler invazyon varlığı tanı için gereklidir. İnce iğne aspirasyonu (İİA) sonucunda "foliküler neoplazm" tanısı alan hastaların %20'sinde FTK saptanmaktadır. FTK'ler genellikle lenfatik yayılım yapmazlar. İİA'da foliküler neoplazm saptanan hastaların büyük bir kısmında aslında malignite olmadığı için radyolojik veya intraoperatif ekstratiroidal yayılım bulgusu olmadığı sürece veya hasta operasyon sonucu malignite çıkması durumunda ikinci bir operasyon olmayı kabul ediyorsa total tiroidektomi önerilmemektedir (67). Genel olarak tedavisi PTK'lere benzemektedir. Kemik ve akciğer metastazları görülebilmektedir (31,66).

2.5.2.3. Onkositik Tiroit Kanseri (OTK)

Nadir bir tiroit kanseri türü olan OTK, tiroit kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. OTK tanısı DSÖ 2022 sınıflandırmasında getirilmiştir. Eskiden Hürthle hücreli karsinom olarak adlandırılmaktaydı. Tümörün en az %75 onkositik hücrelerden oluşması, PTK ve yüksek dereceli tümör özelliklerini taşıması gerekmektedir. Onkositik hücreler fonksiyonları bozulmuş mitokondrilerin birikimi sonucunda granüler eozinofilik bir sitoplazmaya sahiptirler. OTK için bilinen bir risk faktörü bulunmamaktadır. Kadın/erkek oranı FTK'ye göre daha düşüktür. Genel

olarak enkapsüle tümörler olup kapsül invazyonu ve/veya vasküler invazyon görülebilmektedir. RAI'yi PTK ve FTK'ye göre daha az konsantre edebilmektedir. Tedavisi PTK ve FTK gibi cerrahidir. RAI tutulumu göstermeyen hastalarda, yüksek riskli özellikler ve Tg yüksekliği mevcutsa FDG PET yapılabilir (31,54).

2.5.3. Diğer Tiroit Kanseri

2.5.3.1. Anaplastik Tiroit Kanseri (ATK)

ATK nadir görülen bir tiroit kanseri olup tiroit kanserleri içinde yaklaşık %1 sıklıkta görülmektedir. Çok agresif bir tümör olan ATK'nin ortalama yaşam süresi 6 ay olup 1 yıllık sağkalım yaklaşık %20'dir. 10 yıllık sağkalımın ise %3-10 arası değiştiği bildirilmektedir. Sıklıkla 60 yaş üstü kişilerde görülmektedir. Genellikle boyunda hızlı büyüyen bir kitle ve bazı semptomları (seste çatallaşma, boyun ağrısı, disfaji, dispne) ile ortaya çıkmaktadır. En sık görülen mutasyonlar TERT, TP53, BRAF mutasyonlarıdır. ATK tedavisi çoğunlukla palyasyon amaçlıdır. Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler çoğunlukla birlikte kullanılmaktadır (68–70).

2.5.3.2. Medüller Tiroit Kanseri (MTK)

MTK tüm tiroit kanserleri arasında %2 oranında görülmektedir. Kalsitonin üreten C-hücreleri (parafoliküler hücreler) kökenli bir nöroendokrin tümördür. MTK vakalarının yaklaşık %80'i sporadik olarak gelişirken, geri kalanlar ise RET mutasyonu sonucu ortaya çıkan MEN2 sendromlarına bağlı olarak gelişmektedir. Sporadik gelişenler genelde 50-60 yaşlarında görülürken, kalıtsal olanlar daha erken yaşlarda görülmektedir. 5 yıllık sağkalım genel olarak %90'ın üstünde olmakla birlikte metastatik hastalarda bu oran yaklaşık %40 olarak öngörülmektedir (71). C-hücreleri genellikle tiroidin üst polünde yerleşimli oldukları için MTK'ler genelde bu lokasyonda saptanırlar. MTK kalsitoninin yanı sıra CEA ve ACTH, CGRP gibi hormonal olarak aktif peptitleri de üretebilir. Kalsitonin hastalığın tanısında ve takibinde kullanılabilir. Hastaların yaklaşık yarısında tanı anında servikal lenfadenopati görülmektedir. İİA ile tanı konulmaktadır. MEN2 sendromlarında hiperparatiroidizm ve feokromasitoma da görülebildiği için tanı konulduktan sonra bunlara yönelik de araştırma yapmak gerekmektedir. Hastalığın tedavisi total tiroidektomi ve lenf nodu metastazı şüphesi

bulunması halinde lenf nodu diseksiyonudur. RAI tedavisi MTK'de önerilmemektedir (26,31,72).

2.5.4. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Evreleme

Tiroit kanserinin ameliyat sonrası prognozunun öngörülmesinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi'nin (AJCC) 2017 yılında 8. sürümünü yayınladığı sınıflandırma kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada hastaların TNM evresinin yanı sıra yaş da dikkate alınmaktadır. Yaşı 55'ten küçük olan hastalar tümör boyutuna ve lenfatik metastaz durumuna bakılmaksızın uzak metastaz yoksa evre 1, uzak metastaz varsa evre 2 olarak değerlendirilmektedir. 55 yaş altı hastalarda evre 3 ve 4 bulunmamaktadır. 55 yaş ve üzeri hastalar ise tümör boyutu, lenf nodu metastazı durumu ve uzak metastaz durumuna göre 4 evreye ayrılmaktadır. AJCC evre 1-2-3-4 için 10 yıllık hastalık spesifik sağkalım sırasıyla %99,8, %88,3, %72,4, %71,9 olarak bulunmuştur (73). Prognoz için ayrıca AMES (yaş, metastaz, uzanım, boyut), AGES (yaş, evre, uzanım, boyut), MACIS (metastaz, yaş, rezeksiyonun tamlığı, invazyon, boyut) gibi skorlama sistemleri de bulunmaktadır.

AJCC sınıflaması olsa da tiroit kanserinde mortalitenin yanında morbiditenin de önemli olması ve lokal nükslerin yaygın şekilde görülebilmesi sebebiyle hasta yönetimi açısından en sık kullanılan kılavuzların başında ATA'nın 2015 yılında yayınladığı kılavuzundaki risk sınıflandırması yer almaktadır.

ATA'nın kılavuzuna göre hastalar düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma temel olarak operasyon patolojisini, lenf nodu metastazı durumunu ve tiroglobulin değerini temel almaktadır.

Bu sınıflandırmada yer alan veriler dışında BRAF ve TERT gibi mutasyonlara da bakılarak ekstra prognostik bilgiler elde edilebilir.

Tiroit kanseri takibi uzun soluklu bir süreç olduğu için takip içindeki verilerin kullanılması ve yeniden risk sınıflandırması yapılması gerektiğini bildiren yazarlar olmuştur (74–77). Tedaviye yanıt sınıflandırmasında dört grup önerilmiştir: Mükemmel yanıt, biyokimyasal inkomplet yanıt, yapısal inkomplet yanıt, belirsiz yanıt (Tablo 3).

Tablo 3: RAİ tedaviye yanıt			
Kategori	Tanım	Klinik Sonuç	Tedavi Önerileri
Mükemmel Yanıt	Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,2 ng/mL veya stimüle Tg <1 ng/mL	%1-4 rekürrens <%1 hastalık spesifik ölüm	TSH supresyonu ve takip sıklığı azaltılabilir
Biyokimyasal İnkomplet Yanıt	Negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥1 ng/mL veya stimüle Tg ≥10 ng/mL veya anti-Tg antikorlarının yükselmesi	>%30 spontan olarak hastalığa ait bulgu olmayan duruma (NED) geçiş %20 ek tedavi ile NED'ye geçiş %20 yapısal hastalık gelişir <%1 hastalık spesifik ölüm	Stabil veya düşen Tg değerleri varsa TSH supresyonu devam etmelidir. Tg veya anti-Tg değerleri yükseliyorsa ileri inceleme ve ek tedaviler yapılabilir.
Yapısal İnkomplet Yanıt	Hastalığın yapısal veya fonksiyonel kanıtının olması (herhangi bir Tg değerinde ve anti-Tg antikorlarının olup olmamasından bağımsız şekilde)	%50-85 ek tedaviye rağmen persistan hastalık %11 hastalığa spesifik ölüm (lokorejyonel metastazlar ile), %50 hastalığa spesifik ölüm (yapısal uzak metastazlar ile)	Ek tedaviler veya incelemeler tümör boyutu, lokasyonu, büyüme hızı, RAİ tutulumu, FDG tutulumu gibi klinik-patolojik bulgular ile değerlendirilir.
Belirsiz Yanıt	Görüntülemelerde belirsiz bulgular RAİ görüntülemesinde tiroit yatağında silik tutulum Nonstimüle Tg değerinin ölçülebilir ve <1 ng/mL olması Stimüle Tg değerinin ölçülebilir ve <10 ng/mL olması veya Yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı olmada anti-Tg antikorlarının stabil veya düşüşte olması	Takipte %15-20 yapısal hastalık saptanır Kalan hastalarda nonspesifik değişiklikler stabil gider ya da kaybolur <%1 hastalığa spesifik ölüm	Görüntülemeler ve serum Tg değerleri ile takip edilmelidir. Nonspesifik bulgular şüpheli duruma gelirse ek görüntülemeler veya biyopsi yapılabilir.

Ayrıca hastaların prognozunu öngörmeye ATA risk sınıflandırması ile AJCC hastalık evresinin kombine edilmesi sonucunda yaklaşık 5000 hasta ile yapılan bir çalışma sonucunda ulaşılan 10 yıllık sağkalım değerlerine Tablo 4'te yer verilmiştir (78).

Kategori	10 yıllık hastalığa spesifik sağkalım
Evre 1, düşük risk	%100
Evre 1, orta risk	%98
Evre 1, yüksek risk, <45 yaş	%95
Evre 1, yüksek risk, 45-55 yaş	%89
Evre 2, yüksek risk, <45 yaş	%78
Evre 2, yüksek risk, 45-55 yaş	%61

2.5.5. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Tanı-Görüntüleme Yöntemleri

2.5.5.1. Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi (USG) ucuz ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle günlük rutinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemidir. Tiroit bezinin ve boyundaki servikal lenf nodlarının incelenmesinde ilk olarak kullanılan yöntemdir. Gerek tanı öncesi gerekse tedavi sonrası takiplerde vazgeçilemez bir rolü vardır.

Tiroit bezindeki nodüllerin değerlendirilmesinde TSH'nin baskılı olduğu durumda bunun hiperaktif bir nodüle bağlı olup olmadığı dışlanmalıdır. Böyle bir durum saptanması halinde nodül neredeyse her zaman benign olarak kabul edilip biyopsiden kaçınılmalıdır. Diğer durumlarda ise nodülün özelliklerine göre ultrasonografik olarak ileri değerlendirme yapmak gerekir.

Nodüller açısından şüpheli özellikler şu şekilde sıralanabilir (3,79):

- Mikrokalsifikasyonlar
- Düzensiz sınır
- Uzunluğunun genişliğinden çok olması
- Yumuşak dokuya eşlik eden rim kalsifikasyonları
- Ekstratiroidal uzanım
- Hipoekojenite

Amerikan Tiroit Derneği (ATA) ve Avrupa Tiroit Derneği (ETA) önerilerine göre 1 cm'den küçük nodüllerde biyopsi önerilmemektedir. Şüpheli nodüllerin ise İİA ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

İİA sonucunda tiroit kanseri tanısı konulan hastalarda boyun lenf nodlarının da detaylı incelenmesi ve şüpheli lenf nodlarının örnekleme yapılması cerrahinin büyüklüğünün belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Lenf nodları açısından şüpheli özellikler şu şekilde sıralanabilir (3):

- Boyut artışı (kısa aksın >8-10 mm olması)
- Yağlı hilusun izlenmemesi
- Sferik görünüm
- Hiperekojenite
- Kistik değişiklikler
- Kalsifikasyonlar
- Periferik vaskülarite

Operasyon sonrası ise USG'nin ilk 6-12 ayda yapılması önerilirken, genellikle 1. yılda yapılan yeniden değerlendirmenin durumuna göre çoğu hastada yıllık USG takipleri yeterli olmaktadır (80).

2.5.5.2. BT/MR

Klinik olarak ileri evre hastalık şüphesi olması durumunda (invaziv primer tümör, çok ve büyük lenf nodu olması) BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir. Bu görüntülemelerin kontrastlı olarak yapılması lezyonlar ile diğer dokuların ayırımını kolaylaştırması açısından önemlidir. BT kontrast maddesinin iyot içeriğinin vücuttan yaklaşık 4-8 haftalık bir sürede atılacağı göz önünde bulundurulmalı ve sonrasında yapılacaksa iyot görüntüleme veya taramanın buna göre planlanması önemlidir (3,81).

2.5.5.3. Radyoaktif İyot (I-123, I-131, I-124) Görüntülemesi/Sintigrafi

İyot görüntüleme tiroit kanseri hastalarında yaygın kullanımda olan bir yöntemdir. Tedavi amaçlı kullanılan I-131 tarama amaçlı olarak da kullanılabilir. I-131'in yanı sıra I-123 de gama enerjisi sayesinde

görüntüleme de kullanılabilir. I-124 ise pozitron yayması sebebiyle PET radyofarmasötüğü olarak kullanılabilir. I-123 ve I-124 maliyet ve temin etme problemleri nedeniyle rutin klinik pratikte sık kullanılamamaktadır.

İyot görüntülemesi farklı amaçlarla yapılabilir. Total tiroidektomi operasyonu sonrasında, RAİ tedavisi öncesinde, hastalığın lokal ve uzak yayılımının tespit edilmesi ve metastatik odakların RAİ konsantrasyon kapasitelerinin değerlendirilmesi başlıca kullanım alanlarıdır. ETA bunu rutin olarak önermez de SNMMI/EANM ortak kılavuzunda RAİ tedavisi öncesi iyot görüntülemenin yapılabileceği ve bu görüntüleme sonucunda hasta yönetiminin değişebileceği vurgulanmaktadır. Tedavi öncesi iyot görüntülemesi sonucunda hasta yönetiminin %58'e varan oranlarda değişebileceği bildirilmiştir (82,83).

İyot görüntülemesi ve tedavisi öncesinde hastanın yapması gereken bazı hazırlıklar bulunmaktadır. Levotiroksin (T4) kullanan hastaların 3-4 hafta süreyle, triiodotironin (T3) kullanan hastaların ise 2 hafta süreyle ilaçlarını kesmeleri gereklidir. Bu sayede TSH değerleri yükselmekte (ideal olarak 30'un üstünde olması gerekmektedir) ve verilecek radyoaktif iyodun dokularda tutulumunun artırılması hedeflenmektedir. İlacın kesilmesi yerine rekombinant TSH ile de TSH değerleri yükseltilebilir. Ayrıca hastaların görüntüleme/tedavi öncesindeki 1-2 haftalık süreçte iyot kısıtlı diyet yapması önerilmektedir.

Tarama için genellikle 2-5 mCi I-131 kullanılmaktadır. Genellikle hastaya doz verildikten 1-3 gün sonra görüntüleme yapılmaktadır. Buradan elde edilecek bilgiye göre görüntüleme sonrasında "stunning" (verilen düşük doz I-131 sebebiyle teorik olarak hücrelerin iyot alım kapasitesinin düşmesi) ihtimalini azaltmak amacıyla beklenmeden tedavi dozu verilmelidir.

I-131 tedavisi sonrası görüntüleme yapılması çok önemlidir. Bu görüntülemenin tedaviden kaç gün sonra yapılacağı ile ilgili net bir fikir birliği olmamakla birlikte 2-10 gün arası yapılması önerilmektedir. Erken (2-3. gün) ve geç (7-10. gün) görüntülemenin birbirine üstünlüğünü gösteren yayınlar mevcut olup iki farklı günde görüntüleme de yapılabilir (84,85).

RAİ tedavisi sonrasında 6-12. ayda (12-24. ay olarak belirten kaynaklar da mevcuttur) dinamik risk sınıflandırması yapılması amacıyla da iyot görüntüleme

yapılabilmektedir. Bu sayede hastaların prognozuyla ilgili daha doğru bir öngöründe bulunulabilmektedir (77,81).

Görüntülemelerde genellikle uygulanan çekim protokolü tüm vücut planar görüntüsünün alınmasından sonra ilgili bölgelerden (boyun, toraks, vs.) SPECT/BT görüntüleri alınmasıdır. SPECT/BT görüntülemesinin planar görüntülemeye eklenmesi görüntülemenin hassasiyetini artırmaktadır (86,87).

2.5.5.4. FDG Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

FDG PET görüntülemesi pre-op dönemde rutin olarak önerilmemektedir. Az diferansiye, onkositik ve invaziv kanserlerde ise inisiyal evreleme amacıyla kullanılabilir. Metastatik hastalarda ise hastalığın hızlı ilerleyişini öngörmede ve metastatik ya da lokal invaziv kanserlerde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. FDG tutulumu olması, metastatik hastalarda iyoda yanıt azlığın ve genel sağkalımın kötü gideceğinin göstergesidir (88).

RAİ görüntülemesinin negatif olduğu ve yüksek Tg değerleri (genellikle >10 ng/mL) olan hastalarda FDG PET yapılması önerilmektedir. Ayrıca anti-Tg değerleri yüksek olan hastalarda Tg değerlerinin güvenilirliği azalmış olacağı için FDG PET görüntüleme yapılabilmektedir (3).

2.5.6. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde Tedavi Yöntemleri

2.5.6.1. Cerrahi

ATA 2015 kılavuzuna göre <1 cm boyutlu, ekstratiroidal yayılım saptanmayan, klinik olarak lenf nodu metastazı izlenmeyen (cN0), unifokal, baş-boyun radyasyonu ve ailesel tiroit karsinomu olmayan hastalarda lobektomi yeterli görülmektedir. 1-4 cm boyutlu lezyonlarda ekstratiroidal yayılım ve cN0 olan hastalarda bilateral veya unilaterale operasyon yapılabilir, ancak post-op dönemde RAİ tedavisi mümkün kılınmak isteniyorsa total tiroidektomi (TT) yapılması uygun görülmektedir. 4 cm'den büyük tümör boyutu, ekstratiroidal yayılım, cN1 veya uzak metastaz (M1) olması durumunda totale yakın tiroidektomi (TYT) veya TT önerilmektedir. SNMMI ve EANM'nin ortak kılavuzuna göre 2-4 cm arası tümörlerin Avrupa'da çoğunlukla total tiroidektomi olması yönünde görüşün olduğu bildirilmektedir (89). Unifokal mikrokarsinomlarda ekstrakapsüler uzanım ve lenf nodu metastazı olmaması

durumunda lobektomiye alternatif olarak aktif izlem yapılabileceğini öneren yayınlar da mevcuttur (90).

PTK hastalarının %20-60'ında servikal lenf nodu metastazları görülmektedir. Pre-op dönemde saptanan şüpheli lenf nodu olması durumunda lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir. Profilaktik santral boyun diseksiyonu ise cN0 hastalarda ancak T3-T4 tümör olması durumunda veya cN1 olan hastalarda önerilmektedir. Diğer durumlarda genel olarak profilaktik santral lenf nodu diseksiyonu yapılması operasyona sekonder komorbiditeler açısından önerilmemektedir. (3,31,81)

2.5.6.2. Radyoaktif İyot (RAİ)

Radyoaktif iyot yani I-131, tiroit kanserlerinin tanı ve tedavisinde merkezi bir rol üstlenmektedir. İlk olarak kullanıma 1940'lı yıllarda girmiştir. Yarı ömrü 8 gün olan I-131, bozunum gösterirken beta⁻ (β^-) partikülü ve gama (γ) ışını yaymaktadır. Abundansı en fazla olan β enerjisi 606 keV (%89), γ enerjisi ise 364 keV'dir (%81). β partikülü sayesinde hücrelerde DNA kırıkları oluşturarak hücre apoptozuna yol açar ve tedavi edici etkisini gösterir; γ ışını sayesinde ise SPECT ile görüntüleme yapılması imkanını sağlar.

ATA, ETA, SNMMI gibi farklı derneklerin post-op dönemde RAİ kullanımıyla ilgili farklı kılavuzları bulunmaktadır. Genel kabul olarak 3 farklı amaçla RAİ tedavisi planlanmaktadır: Remnant ablasyonu, adjuvan tedavi, bilinen hastalığın tedavisi. Remnant ablasyonunda düşük riskli hastalarda post-op kalan dokunun (benign olarak öngörülen) yok edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca bu sayede tiroglobulin ile takip daha kolay yapılmaktadır. Adjuvan tedavide amaç cerrahi eksizyon sonrası mikroskopik düzeyde kalmış olabilecek hastalığın tedavisidir. Hastalığa spesifik sağkalım ve hastaliksız sağkalımın iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bilinen hastalığın tedavisinde ise persistan veya tekrarlayan PTK odaklarının tedavisi hedeflenmektedir. Küratif veya palyatif amaçlı yapılabilmektedir. Kılavuzlarda farklılıklar olsa da genel olarak ablasyonda 30-50 mCi, adjuvan tedavide 50-150 mCi, bilinen hastalığın tedavisinde ise 100-200 mCi arasında dozlar kullanılmaktadır. Diffüz metastatik hastalıkta 200 mCi'nin de üstüne çıkılabilmektedir. ATA risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli hastaların hepsinde, orta riskli hastaların ise bir kısmında RAİ

önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda ise RAİ tedavisi genellikle önerilmemektedir (3,91,92).

2.5.7. Radyoaktif İyoda Refrakterlik ve Yönetimi

Radyoaktif iyoda refrakter diferansiye tiroit kanseri (RAİR-DTK) için birçok farklı tanımlama yapılmış olsa da herkes tarafından kabul edilen net bir tanı kriteri bulunmamaktadır. RAİR-DTK tanısı için en sık kullanılan göstergeler şu şekildedir:

- Tanısal RAİ görüntülemesinde tutulum olmaması
- RAİ tedavisi sonrası yapılan yüksek doz görüntülemesinde tutulum olmaması
- Bazı tümör odaklarında RAİ tutulumu varken bazılarında olmaması
- RAİ tedavisine rağmen metastatik odakların progrese olması
- FDG PET görüntülemesinde tutulum olması

2019 yılında yayınlanan ATA, ETA, SNMMI ve EANM ortak bildirisinde birçok farklı hasta klinik senaryosu değerlendirilmiştir.

Tanısal RAİ görüntülemesinde tutulum olmaması hastanın RAİR-DTK olma ihtimalini artırmaktadır. İyot diyetine uyum, yeterli TSH stimülasyonu gibi faktörler ile farklı merkezlerde farklı görüntüleme protokollerinin olması uygunsuz şekilde hastaların RAİR-DTK olarak tanımlanmasına sebep olabilmektedir. Ayrıca RAİ tarama görüntülemesinde odak saptanmayan ancak RAİ tedavisi sonrası yapılan yüksek doz görüntülemesinde metastatik odak saptanan birçok hasta olduğu da literatürde bildirilmektedir (93,94).

RAİ tedavisinden birkaç gün sonra yapılan yüksek doz görüntülemesinde aktivite tutulumu gösteren odak olmaması durumu hastanın RAİR-DTK olasılığını en çok artıran durumlardan biridir. Ancak, görüntülemenin yapıldığı güne göre yaklaşık %10 kadar metastatik odağın atlanabileceği ile ilgili literatürdeki bilgiler de akılda tutulmalıdır (84,95,96).

Bazı lezyonların RAİ tutulumu göstermesi durumunda tutulum göstermeyen odaklar için lokal tedaviler (cerrahi, radyoterapi, ablasyon, vs.) düşünülebilir.

RAİ sonrası lezyonlarında progresyon izlenen hastalarda RAİR-DTK düşünülebilir ancak progresyonun ne kadar bir sürede olduğu ve progresyonun büyüklüğü de dikkate alınmalıdır. Bu konularda net bir sınır çizilmediği için kesin bir tanı konulamaz.

600 mCi RAİ tedavisine rağmen progresyon izlenmesi de tek başına RAİR-DTK tanısı için yeterli değildir.

RAİR-DTK hastalarında lokal ve sistemik tedaviler uygulanabilmektedir. Tümör yükünü azaltmak ve semptomatik kontrol sağlamak için rezeksiyon, radyoterapi ve ablyasyon yöntemleri kullanılabilir. Bunların dışında sistemik olarak hastalara multikinaz inhibitörleri (lenvatinib, sorafenib vs.) başlanabilir (9,81,97,98).

2.6. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA)

PSMA, yani glutamyl karboksipeptidaz II, bir transmembran proteindir. Transmembranöz yerleşimli olup ekstramembranöz kısmı ve enzimatik aktivitesi sayesinde görüntüleme ve tedavi açısından önemli bir hedef olmuştur. Prostat kanseri hücrelerinde normal prostat hücrelerine göre yüksek oranda eksprese edilmektedir ve internalize olmaktadır. Bu sebeple her geçen gün prostat kanseri görüntülemesinde daha kritik bir rol almaktadır. Ga-68 PSMA PET prostat kanseri hastalarının evrelemesinin yapılmasında önemli bir rol oynamakta ve kılavuzlarda yer edinmektedir. Ayrıca Lu-177 PSMA ve Ac-225 PSMA gibi radyonüklitler prostat kanseri tedavisinde rutin pratikte kullanılmaktadır (99).

PSMA prostat kanseri hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmekle birlikte birçok farklı tümörde neovasküler endotel hücrelerde de eksprese edilmektedir (100–104). Bu sebeple prostat kanseri dışında diğer solit kanserlerde de PSMA PET ile görüntüleme yapılabilir. Henüz PSMA PET'in henüz prostat kanseri dışında rutin kullanımı olmasa da farklı kanser türlerindeki çalışmalar devam etmektedir. Bu sayede hastalıkların yayılımının daha iyi anlaşılmasına ve yüksek tutulum seviyesi olan tümöral odaklar olması halinde radyonüklit tedavi verilebilmesine imkan sağlanmaktadır (4,105–107).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Evreni, Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

3.1.1. Çalışma Evreni

Kliniğimizde Haziran 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında RAİR-DTK tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi.

3.1.2. Dahil Edilme Kriterleri

- RAİR-DTK tanısı olan (aşağıdakilerden en az biri),
 - o Yüksek doz veya tarama RAİ görüntülemesi negatif ancak Tg yüksekliği olan
 - o RAİ tedavisinin sonrasında Tg değerleri RAİ tedavisi öncesine göre artmış olan
 - o RAİ tedavisi sonrasında lezyonlarında progresyonu olan
 - o RAİ görüntülemesinde lezyonların sadece bir kısmında pozitiflik olan
- 18 yaşından büyük,
- FDG PET/BT ile PSMA PET/BT görüntülemesi arasında 3 aydan az süre olan, hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.3. Dışlanma Kriterleri

- Anaplastik veya medüller tiroit kanseri tanısı olan,
- 18 yaşından küçük olan,
- İkinci malignitesi olup en az 5 yıldır tam kür olarak takip edilmeyen, hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Görüntüleme Protokolü

3.2.1. F-18 FDG PET/BT ve Ga-68 PSMA PET/BT

Hastalara en az 4 saatlik bir açlık süresi sonrasında ortalama 9,27 mCi F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon öncesi kan glikoz seviyesinin 180 mg/dL altında olduğu kontrol edildi. Bölümümüzde güncel iyi üretim uygulamalarına göre sentezlenen Ga-68 PSMA kalite kontrollerini geçtikten sonra güncel kılavuzlardaki önerilere uygun olarak hastalara ortalama 6 mCi aktivite iv yoldan enjekte edildi (4). Görüntülemeler için Biograph 6 (Siemens, Knoxville, Tennessee, ABD) veya Discovery PET-CT 710 (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) cihazları kullanıldı. PET/BT görüntülemesi enjeksiyondan 45-60 dk sonra başlatıldı. BT görüntülemesi anatomik korelasyon ve anatomik lokalizasyon amaçlı kullanılmış olup düşük doz BT ayarları kullanıldı (130 kVp, 48-76 mAs). FDG PET/BT görüntülemesi verteksten uyluğa kadar, PSMA PET/BT görüntülemesi ise verteksten ayak ucuna kadar yapıldı. Baş-boyun-toraks kesitlerinde yatak başı 3 dk, vücudun geri kalan kısımlarda yatak başı 2 dk PET akvizasyonu yapıldı (4).

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 24 programı kullanıldı. FDG ve PSMA PET/BT sonucunda hesaplanan SUVmaks ve TBR değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi yapıldı.

3.4. Görüntülerin İncelenmesi

Görüntüler GE Advantage Workstation 4.7 (GE Healthcare, Milwaukee, USA) konsolunda 2 nükleer tıp uzmanı (20 yıl ve 4 yıl deneyimli) tarafından incelendi.

Her iki görüntüleme yöntemi için kan havuzundan (aorta) 1 cm çapında, karaciğerden ise 3 cm çapında volümetrik ilgi alanları (VOI) çizilerek SUVmaks ve SUVort değerleri hesaplandı. Etraftaki arka plan aktivitesinden fazla aktivite tutulumu gösteren odaklar pozitif olarak değerlendirildi. Fizyolojik tutulumlar ve BT kesitsel görüntülerinde benign olduğundan emin olunan lezyonlar pozitif olarak değerlendirilmedi. Lezyonların standart referansı olarak biyopsi (22 hasta) ve takipteki diğer incelemeler (diğer FDG PET/BT, BT, USG, MR) göz önünde bulunduruldu. Şüpheli bulunan odaklarda önceki veya sonraki görüntülemeler ve biyopsi sonuçları ile değerlendirme yapıldı. Her odağın PET imajlarından sınırları çizilerek SUVmaks değeri ölçüldü. Lezyon SUVmaks değerleri aorta SUVort değerine bölünerek lezyon/arka plan oranı (TBR) hesaplandı.

Lezyonlar tiroit loju, lenf nodu, akciğer, kemik ve diğer olmak üzere 5 farklı bölgede sınıflandırıldı. Her bölge için lezyon sayıları belirlendikten sonra her hasta için her iki görüntüleme yönteminde bölgelere göre pozitif lezyon sayısı hesaplandı. (106)

4. BULGULAR

4.1. Genel Hasta Verileri

2022-2024 yılları arasında toplam 33 RAİR-DTK hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaklaşık yarısı (n=16) kadın, diğer yarısı (n=17) ise erkekti. Hastaların görüntüleme anındaki yaş ortalamaları $62\pm 10,47$ olarak saptandı.

Hastalara enjekte edilen aktivite miktarları FDG PET/BT için ortalama $9,27\pm 1,96$ mCi; PSMA PET/BT için ise $6,00\pm 1,72$ mCi idi. Hastaların ilk PET görüntülemesi tanı anından ortanca 6,2 yıl (aralık: 1-18 yıl) sonraydı. İki görüntüleme arasındaki süre ortalama 16,73 olarak hesaplandı. Hastaların iki görüntüleme arasındaki tedavilerinde bir değişiklik saptanmadı. Hastaların ortanca TSH, Tg, anti-Tg değerleri sırasıyla 0,177 mIU/L (aralık: 0,005-100), 32,37 ng/dL (aralık: 0,04-5000), 15,50 ng/dL (aralık: 10,60-958) olarak hesaplandı.

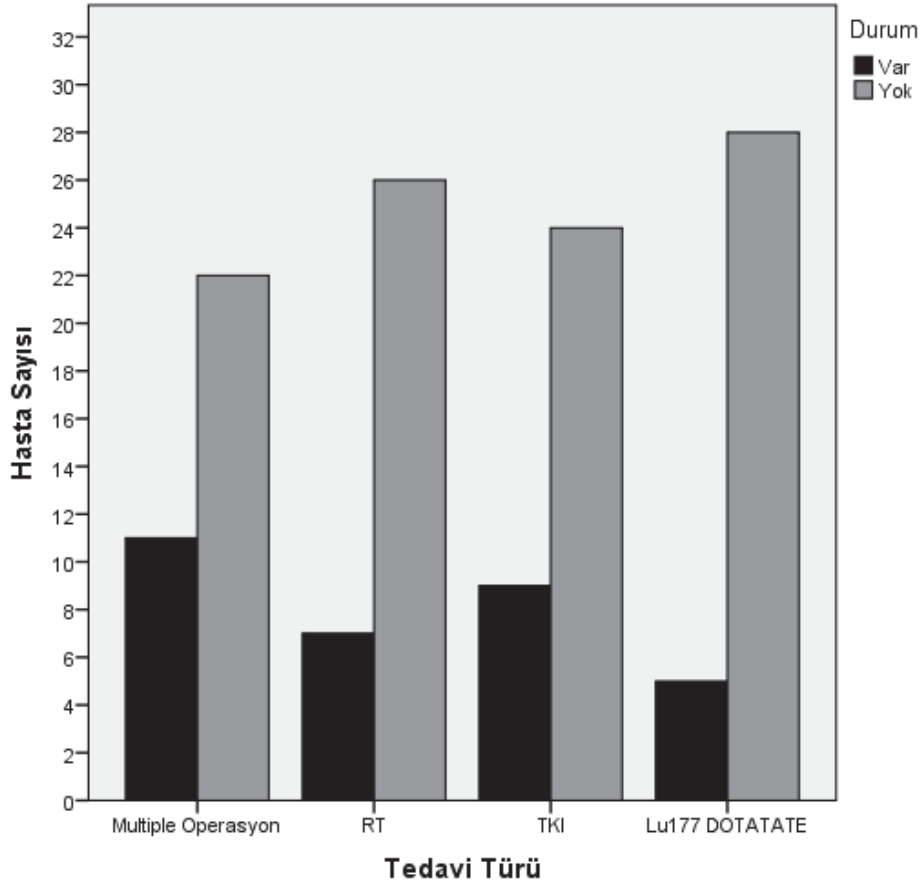
Tüm hastalar total tiroidektomi operasyonu geçirmiş olup patoloji sonucunda 30 hasta PTK, 2 hasta FTK, 1 hasta OTK olarak raporlanmıştır. 30 PTK hastasının 19'u klasik, 3'ü foliküler, 2'si onkositik, 4'ü solit trabeküler, 2'si tall cell subtipidir (patolojide en belirgin olan subtip). Tanı anındaki en büyük primer tümör çapı ortalama 3,72 cm olarak saptanmıştır. 12 hastada tümör multifokalite göstermektedir. Hastalar ortalama $514,4\pm 260,4$ mCi RAİ tedavisi almıştır. Ayrıca 20 hasta total tiroidektomi ve RAİ tedavisi dışında ek tedavilere (multiple operasyon, radyoterapi, tirozin kinaz inhibitörü, Lu-177 DOTATATE) ihtiyaç duymuştur. 17 hastada görüntülemeden önce yapılan son RAİ tedavisi sonrası yapılan yüksek doz görüntülemesinde patolojik bir aktivite tutulum odağı saptanmamıştır.

Hasta özellikleri ve lezyon dağılımı Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir. Hastaların geçmişte aldıkları tedaviler Şekil 1'de, lezyonların lokasyonlarına göre deteksiyon oranları ise Şekil 2'de verilmiştir.

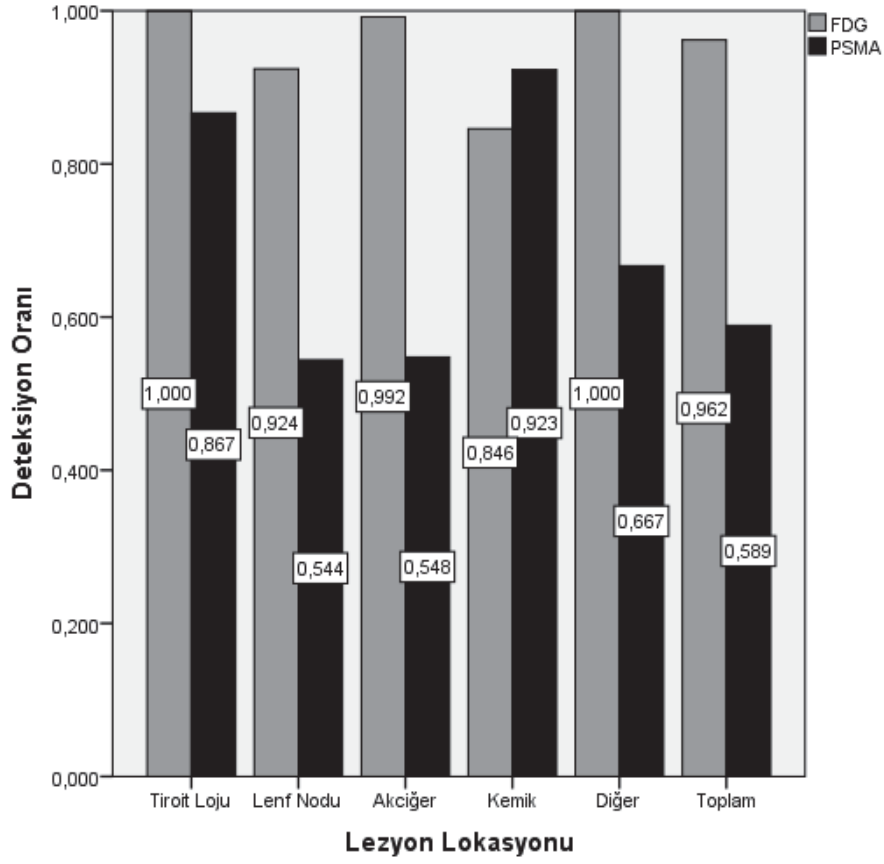
Tablo 5: Hasta özellikleri										
No	Cinsiyet	Yaş	Tip	Subtip	TSH	Tg	Anti-TG	FDG Lezyon	PSMA Lezyon	Toplam Lezyon
1	E	71	PTK	Onkositik	0,026	53	13,2	20	6	20
2	K	61	PTK	Solit/Trabeküler, Klasik	100	3,04	15,4	0	1	1
3	K	67	PTK	Klasik	0,02	77,7	11	9	3	9
4	K	67	PTK	Klasik	0,027	7,1	17,1	2	3	3
5	E	57	PTK	Solit/Trabeküler, Tall cell, Klasik	1,82	5000	719	5	7	7
6	K	50	PTK	Klasik	0,009	55,7	19,3	2	1	2
7	E	65	PTK	Klasik	0,106	803,2	15,8	21	16	22
8	K	48	OTK	-	0,2	4561	27,6	10	3	10
9	K	52	PTK	Klasik	0,472	2,88	12,5	1	1	1
10	K	47	PTK	Foliküler	0,042	1339	464	10	6	10
11	E	48	PTK	Onkositik	0,177	234,6	13,55	10	9	10
12	E	56	PTK	Klasik	0,408	0,57	29,65	2	2	2
13	E	77	PTK	Klasik	3,3	6,9	14,7	5	3	5
14	E	76	PTK	Solit/Trabeküler	0,011	4,97	12,9	5	5	5
15	K	71	PTK	Foliküler	0,254	15,7	17,5	0	1	1
16	K	77	PTK	Klasik	0,244	91	13	15	15	15
17	K	60	PTK	Foliküler	3,11	49,6	15,6	3	0	3
18	K	59	PTK	Klasik	1,92	0,76	13,1	2	0	2
19	E	51	PTK	Klasik	0,061	29,5	10,9	0	1	1
20	K	72	FTK	-	0,388	32,37	11,22	4	2	4
21	E	53	PTK	Klasik	0,052	1096	14,4	8	5	8
22	K	52	FTK	-	0,15	0,04	11,4	4	4	4
23	E	57	PTK	Klasik	0,142	78,8	11,7	2	3	3
24	E	75	PTK	Klasik	0,175	107	407	21	21	21
25	E	50	PTK	Klasik	0,323	12,6	16,9	19	7	19
26	E	69	PTK	Tall cell, Onkositik, Klasik	0,005	2	958	15	1	15
27	E	76	PTK	Tall cell, Klasik	0,094	1,27	14,5	1	1	1
28	K	75	PTK	Klasik, Onkositik	0,143	0,25	16,1	11	2	11
29	E	69	PTK	Klasik, Onkositik	0,164	6,26	16,7	5	1	5

30	K	55	PTK	Solit/Trabeküler, Foliküler	100	33,9	15,5	0	0	0
31	E	75	PTK	Klasik, Az diferansiye	8,43	1422	21,1	11	8	12
32	K	62	PTK	Klasik	2,61	430	10,6	1	1	1
33	E	57	PTK	Klasik, Tall cell, Solit/Trabeküler, Onkositik	77,7	3,89	62,7	3	0	3

Şekil 1: Hastaların geçmişte aldıkları tedaviler



Şekil 2: Lezyon lokasyonlarına göre deteksiyon oranları



Tablo 6: Lezyonların dağılımı

	FDG (+) PSMA (+)	FDG (+) PSMA (-)	PSMA (+) FDG (-)	Toplam
Loj	13	2	0	15
Lenf Nodu	37	36	6	79
Akciğer	68	57	1	126
Kemik	10	1	2	13
Diğer	2	1	0	3
Toplam	130	97	9	236
	FDG (+)		PSMA (+)	
Toplam	227		139	

Lokasyon	Ortanca FDG SUVmaks (aralık)	Ortanca PSMA SUVmaks (aralık)
Tiroit Loju	6,27 (2,40-27,66)	2,75 (1,92-20,93)
Lenf Nodu	7,07 (2,27-41,24)	3,51 (1,68-18,03)
Akciğer	4,89 (1,09-28,75)	2,91 (0,77-38,34)
Kemik	6,30 (1,43-31,69)	4,25 (1,83-7,91)
Diğer	7,75 (3,98-11,43)	5,33 (1,68-15,31)
Total	6,10 (1,09-41,24)	3,10 (0,77-38,34)

Lokasyon	Ortanca FDG SUVmaks (aralık)	Ortanca PSMA SUVmaks (aralık)
Tiroit Loju	6,59 (2,40-27,66)	2,75 (1,92-20,93)
Lenf Nodu	6,88 (2,27-41,24)	3,59 (1,68-18,03)
Akciğer	5,40 (1,09-28,75)	2,86 (0,77-38,34)
Kemik	6,63 (1,43-31,69)	4,29 (1,83-7,91)
Diğer	9,59 (7,75-11,43)	8,50 (1,68-15,31)
Total	6,34 (1,09-41,24)	3,02 (0,77-38,34)

Hasta No	Ortanca FDG SUVmaks (aralık)	Ortanca PSMA SUVmaks (aralık)	FDG Karaciğer SUVmaks (SUVort)	PSMA Karaciğer SUVmaks (SUVort)	FDG Aorta SUVort	PSMA Aorta SUVort
1	10,77 (1,95-41,24)	5,06 (3,89-6,81)	5,32 (2,82)	11,29 (7,71)	2,16	2,26
2	-	2,33	4,40 (2,70)	8,48 (5,70)	1,83	1,20

3	4,91 (2,27- 11,14)	2,21 (1,48- 2,89)	6,86 (3,06)	10,34 (6,84)	2,28	1,27
4	10,07 (5,39- 14,75)	2,39 (1,92- 15,57)	7,21 (3,63)	5,25 (3,25)	2,57	1,06
5	10,40 (5,29- 11,43)	3,93 (3,1- 15,31)	6,10 (3,35)	4,73 (3,01)	1,88	1,34
6	16,22 (4,78- 27,66)	11,71	4,03 (2,52)	5,89 (4,32)	1,65	0,99
7	5,44 (2,43- 8,74)	2,82 (2,28- 5,82)	4,36 (2,49)	15,15 (11,65)	1,58	1,08
8	10,36 (7,07- 30,12)	3,54 (1,68- 38,34)	3,37 (1,91)	4,84 (3,98)	1,25	1,56
9	6,30	2,83	3,62 (1,74)	6,52 (4,16)	1,41	1,74
10	4,13 (2,33- 6,24)	2,27 (0,77- 11,27)	4,10 (2,58)	3,49 (2,63)	1,63	0,94
11	4,33 (1,66- 10,30)	2,81 (1,30- 4,61)	4,04 (2,21)	9,60 (6,55)	2,39 (1,67)	1,83 (1,20)
12	1,92 (1,43- 2,40)	2,53 (2,31- 2,75)	4,23 (2,39)	8,59 (6,93)	1,70	1,35

13	14,11 (3,33- 14,53)	2,18 (1,92- 3,26)	4,79 (2,26)	7,18 (5,05)	1,28	1,06
14	2,20 (1,09- 3,48)	1,82 (1,73- 4,62)	4,09 (2,57)	5,35 (4,33)	1,59	1,30
15	-	11,98	5,81 (2,88)	4,46 (2,60)	2,22	0,92
16	14,55 (8,80- 23,64)	2,91 (1,55- 4,21)	5,95 (2,62)	3,52 (2,30)	1,77	0,87
17	4,86 (4,68- 6,27)	-	5,01 (2,88)	12,71 (9,96)	1,90	1,63
18	6,67 (5,89- 7,45)	-	8,05 (3,11)	5,63 (3,83)	2,29	1,35
19	-	2,48	5,88 (3,95)	7,72 (5,73)	2,85	0,95
20	3,35 (2,94- 8,87)	5,94 (3,96- 7,91)	7,05 (2,99)	16,21 (12,13)	1,73	1,69
21	4,41 (1,32- 7,32)	2,80 (1,70- 5,61)	5,05 (3,07)	15,40 (11,00)	2,06	1,40
22	6,13 (5,05- 8,06)	3,80 (1,83- 6,18)	5,15 (3,24)	5,80 (4,40)	2,25	1,07
23	3,74 (3,23- 4,25)	2,23 (1,95- 2,72)	4,38 (2,10)	4,27 (2,13)	1,51	0,76

24	5,99 (3,58- 12,52)	6,09 (2,47- 10,43)	4,15 (2,00)	10,25 (6,96)	1,32	0,94
25	5,45 (2,47- 9,91)	1,77 (1,01- 1,96)	5,00 (2,40)	5,58 (3,75)	1,70	0,63
26	7,63 (3,06- 10,85)	1,90	3,83 (2,20)	7,19 (5,62)	1,21	0,71
27	15,50	2,07	4,53 (2,44)	6,85 (4,87)	1,46	0,90
28	3,07 (1,76- 16,30)	2,68 (2,57- 2,79)	4,38 (2,82)	6,74 (5,57)	1,97	1,21
29	7,55 (4,92- 12,07)	3,73	4,86 (2,78)	11,03 (9,92)	1,96	1,90
30	-	-	7,88 (3,69)	17,23 (5,06)	2,69	1,46
31	3,01 (1,47- 5,48)	10,70 (1,83- 20,93)	2,55 (1,73)	8,14 (4,52)	1,21	1,31
32	9,62	4,20	4,86 (2,44)	8,85 (6,35)	1,70	1,60
33	6,40 (4,33- 8,67)	-	7,65 (3,64)	15,76 (7,38)	2,37	0,86

Tablo 10: Lezyon lokasyonları ve sayıları

Hasta No	Loj		Lenf Nodu		Akciğer		Kemik		Diğer		Toplam	
	FDG	PSMA	FDG	PSMA	FDG	PSMA	FDG	PSMA	FDG	PSMA	FDG	PSMA
1	0	0	12	5	7	0	1	1	0	0	20	6
2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
3	0	0	2	1	7	2	0	0	0	0	9	3
4	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	2	3
5	1	1	0	2	3	3	0	0	1	1	5	7
6	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1
7	0	0	7	7	14	8	0	1	0	0	21	16
8	0	0	4	1	5	1	0	0	1	1	10	3
9	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
10	2	1	0	0	8	5	0	0	0	0	10	6
11	0	0	2	2	6	5	2	2	0	0	10	9
12	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
13	1	1	3	2	1	0	0	0	0	0	5	3
14	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	5	5
15	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
16	0	0	1	1	14	14	0	0	0	0	15	15
17	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0
18	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
20	0	0	2	0	1	1	1	1	0	0	4	2
21	0	0	1	1	5	4	1	0	1	0	8	5
22	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	4	4
23	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	2	3
24	1	1	5	5	15	15	0	0	0	0	21	21
25	1	1	14	4	4	2	0	0	0	0	19	7
26	0	0	0	0	15	1	0	0	0	0	15	1
27	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
28	2	2	0	0	9	0	0	0	0	0	11	2
29	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0	5	1
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	2	2	4	4	5	2	0	0	0	0	11	8
32	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
33	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Toplam	15	13	73	43	125	69	11	12	3	2	227	139

4.2. PET Verileri ve Verilerin Karşılaştırılması

FDG PET/BT sonucunda 227, PSMA PET/BT sonucunda 139 lezyon tespit edilmiş olup total lezyon sayısı 236 olarak hesaplanmıştır. İki hastada akciğerde miliyer metastaz saptanmış olup bu hastaların birinde akciğer lezyonları hem FDG hem PSMA PET pozitif diğerinde ise sadece FDG pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu iki hastadaki akciğer lezyonlarının tek tek sayılamayacak olmasından ötürü bu iki hastanın ve ≥ 15 akciğer lezyonu olan hastaların akciğer lezyon sayıları 15 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bir hastada beyin metastazı (FDG (+); PSMA (+)), bir hastada pankreas metastazı (FDG (+); PSMA (+)), bir hastada ise kas metastazı (FDG (+); PSMA (-)) saptanmıştır.

18 hastada FDG PET/BT daha fazla lezyon saptarken, 6 hastada PSMA PET/BT daha fazla sayıda lezyon saptamıştır. 9 hastada ise her iki görüntüleme yöntemi eşit sayıda lezyon göstermiştir.

7 no'lu hastada toplamda FDG PET'te daha fazla lezyon saptanmasına rağmen PSMA PET'te FDG PET'te izlenmeyen bir kemik lezyonu saptanmıştır. 31 no'lu hastada ise akciğer lezyonlarının 4 tanesi sadece FDG PET'te izlenirken, 1 tanesi sadece PSMA PET'te izlenmiştir. 3 hastada FDG PET/BT lezyon göstermezken PSMA PET/BT lezyon göstermiştir; 3 hastada PSMA PET/BT lezyon göstermezken FDG PET/BT lezyon göstermiştir; 1 hastada ise her iki görüntüleme yönteminde de lezyon saptanmamıştır.

Lezyon deteksiyon oranları toplamda FDG PET/BT ve PSMA PET/BT için sırasıyla %96,2 ve %58,9 olarak hesaplanmıştır. FDG PET/BT ve PSMA PET/BT deteksiyon oranları lokasyonlara göre sırasıyla tiroit lojunda %100 (15/15) ve %86,7 (13/15); lenf nodlarında %92,4 (73/79) ve %54,4 (43/79); akciğerde %99,2 (125/126) ve %54,8 (69/126); kemikte %84,6 (11/13) ve %92,3 (12/13); diğer bölgelerde %100 (3/3) ve %66,7 (2/3) olarak bulunmuştur.

Tüm lezyonlar dahil edildiğinde FDG PET/BT ortalama SUVmaks 6,10 (1,09-41,24), PSMA PET/BT ortalama SUVmaks 3,10 (0,77-38,34) olarak bulunmuştur (Tablo 7). Sadece her iki görüntüleme de pozitif olan lezyonlar dahil edildiğinde ise FDG PET/BT ortalama SUVmaks 6,34 (1,09-41,24), PSMA PET BT ortalama SUVmaks 3,02 (0,77-38,34) olarak bulunmuştur (Tablo 8). Her hasta özelinde lezyon ortalama

SUVmaks, karaciğer SUVmaks ve SUVort ve aorta SUVort değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Ayrıca her iki görüntüleme yönteminde pozitif olan lezyonlarda yapılan TBR hesaplamasında ortalama TBR FDG PET/BT $5,16 \pm 4,19$, TBR PSMA PET/BT $4,26 \pm 3,93$ olarak hesaplanmıştır.

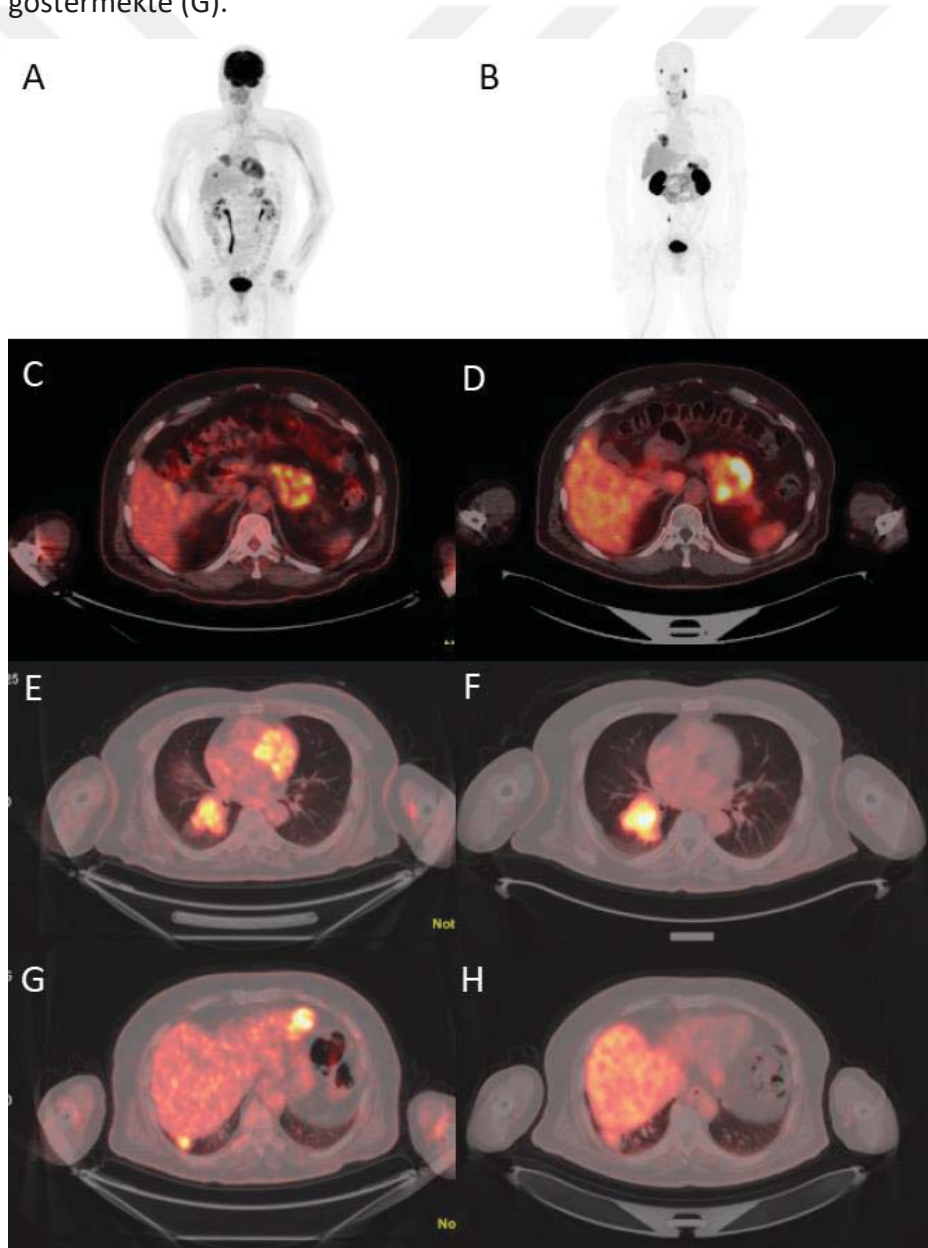
Wilcoxon testi sonucunda her iki görüntüleme de pozitif olan hastalarda ortalama FDG PET/BT SUVmaks değerleri anlamlı olarak PSMA PET/BT SUVmaks değerlerinden yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca ortalama FDG PET/BT TBR değerleri de PSMA PET/BT TBR değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).



4.3. Örnek Görüntüler

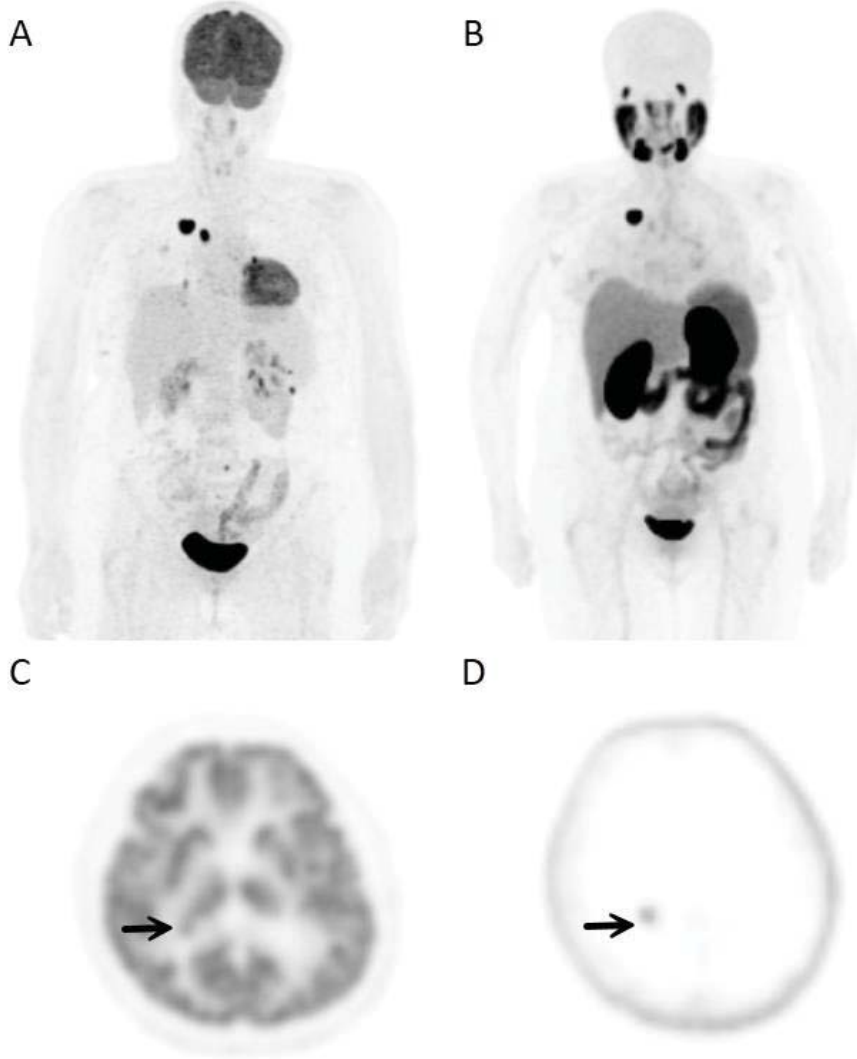
Şekil 3: 5 no'lu hastanın PET görüntüleri

57 yaşında kadın hasta, 2011 yılında 9 cm çapında, içerisinde solit, trabeküler alanlar içeren klasik tip papiller tiroit karsinomu tanısı almıştır. Multipl operasyon, 600 mCi RAI ve radyoterapi öyküsü mevcut. FDG PET/BT MİP görüntüsünde (A) ve PSMA PET/BT MİP görüntüsünde (B) çok sayıda metastatik odaklar izlenmekte. Pankreasta biyopsi ile verifiye tiroit karsinomu metastazı olan hastanın aksiyel kesitte PSMA PET'te (D) FDG PET'e (C) göre daha yüksek oranda aktivite tutulumu gösteren lezyonu mevcut. Büyük olan akciğer lezyonlarının biri PSMA PET'te daha yoğun aktivite tutulumu gösterirken (F), diğeri FDG PET'te daha yoğun aktivite tutulumu göstermekte (G).



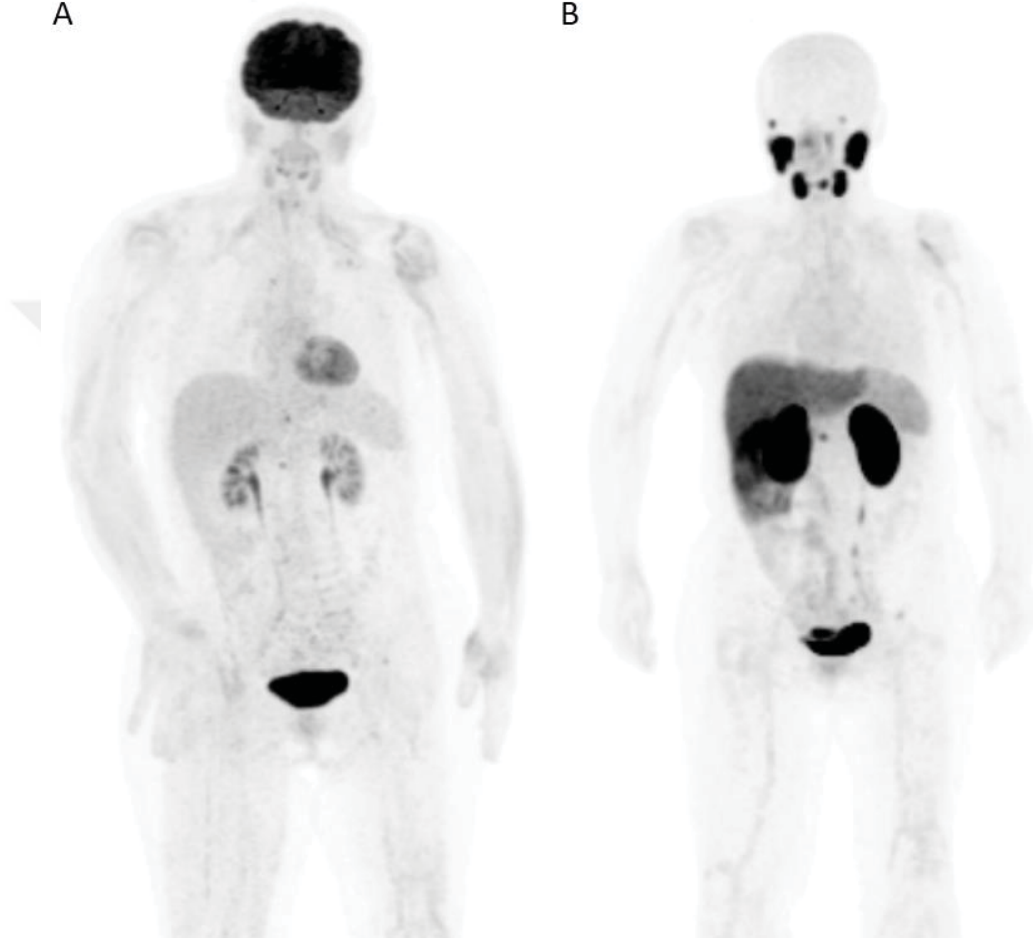
Şekil 4: 8 no'lu hastanın PET görüntüleri

48 yaşında kadın hasta, 2020 yılında onkositik tiroit karsinomu tanısı almıştır. 500 mCi RAİ ve sorafenib öyküsü mevcut. FDG PET/BT (A) ve PSMA PET/BT (B) MİP görüntülerinde akciğer metastazları izlenmekte. Aksiyel görüntülerde PSMA PET/BT'de (C) beyinde lateral ventrikül komşuluğunda fokal artmış aktivite tutulum odağı net bir şekilde görülürken FDG PET/BT'de (D) fokal aktivite tutulum odağı güçlkle ayırt edilmekte (siyah oklar).



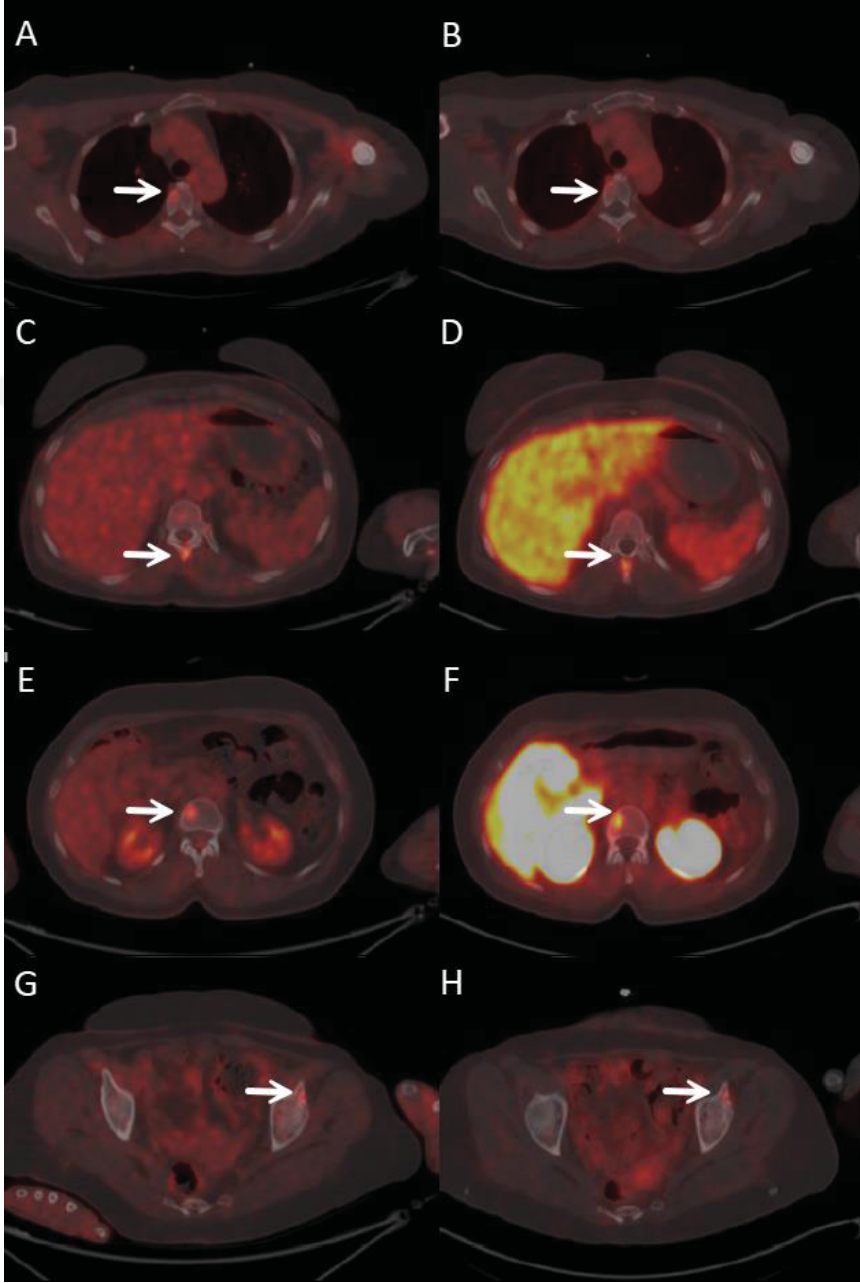
Şekil 5: 22 no'lu hastanın PET görüntüleri

52 yaşında kadın hasta, 2007 yılında 3 cm yaygın invaziv foliküler tiroit karsinomu tanısı almıştır. Sorafenib ve RT öyküsü mevcut. 100 mCi RAI sonrası Tg artışı olması üzerine PET görüntülemesi yapılan hastanın FDG PET/BT (A) ve PSMA PET/BT (B) MİP görüntülerinde kemik metastazları izlenmekte.



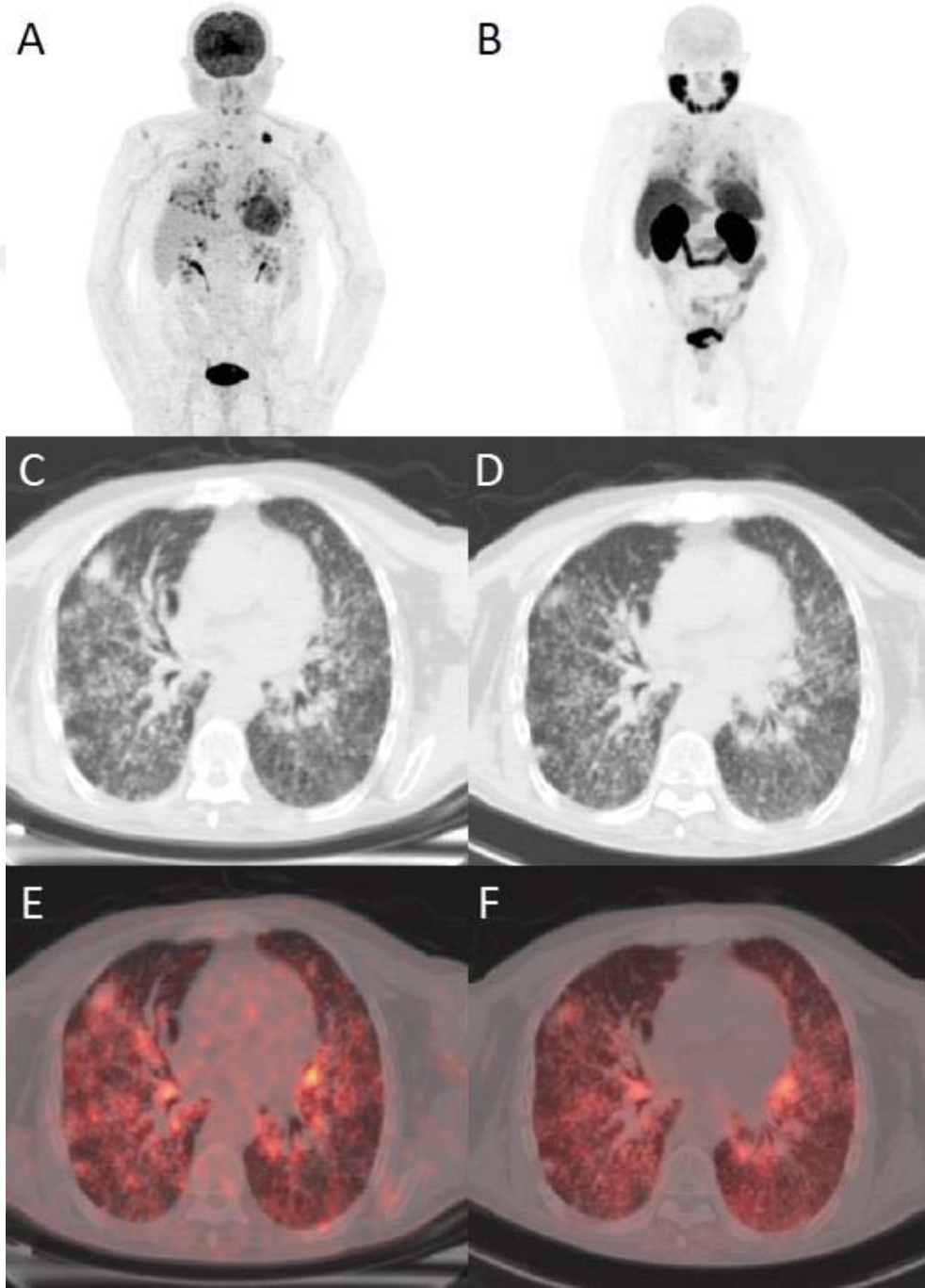
Şekil 6: 22 no'lu hastanın PET görüntülerinin devamı

Torakal 5. Vertebra korpusunda, torakal 11. vertebra spinöz prosesinde, lomber 1. vertebra korpusunda ve sol asetabulum tavanında FDG PET/BT'de (A, C, E, G) ve PSMA PET'te (B, D, F, H) fokal artmış aktivite tutulum odakları izlenmekte.



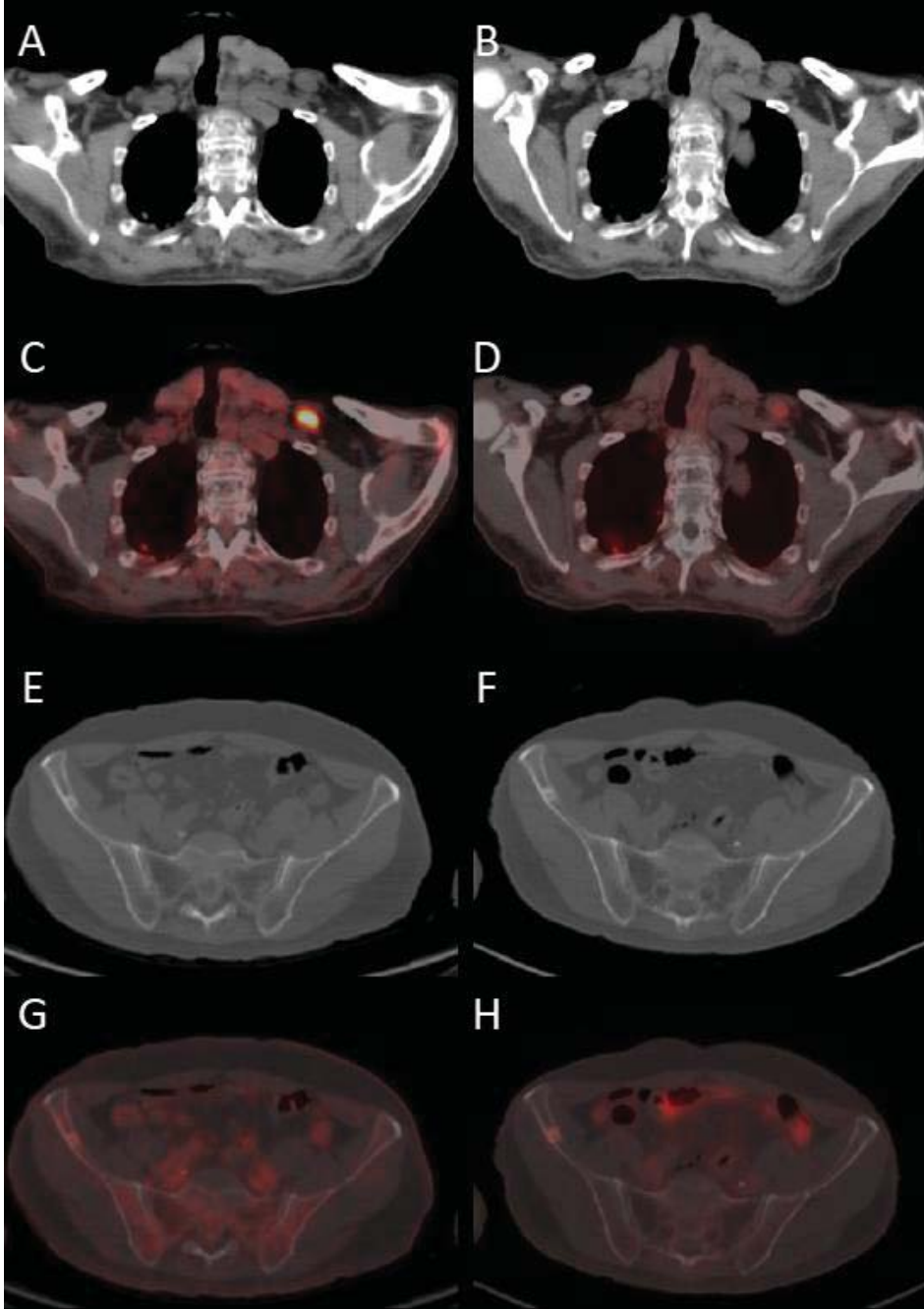
Şekil 7: 24 no'lu hastanın PET görüntüleri

75 yaşında erkek hasta, 2023 yılında sağ lobda 1 cm, sol lobda ise 5 cm çapında diferansiye PTK tanısı almıştır. 200 mCi RAI öyküsü olan hastanın Tg artışı olması üzerine PET görüntülemesi yapılmıştır. FDG PET'te MİP (A), aksiyel BT (C) ve aksiyel füzyon (E) görüntüsünde; PSMA PET'te MİP (B), aksiyel BT (D) ve aksiyel füzyon (F) görüntüsünde multipl, aktivite tutulumu gösteren akciğer lezyonları izlenmekte.



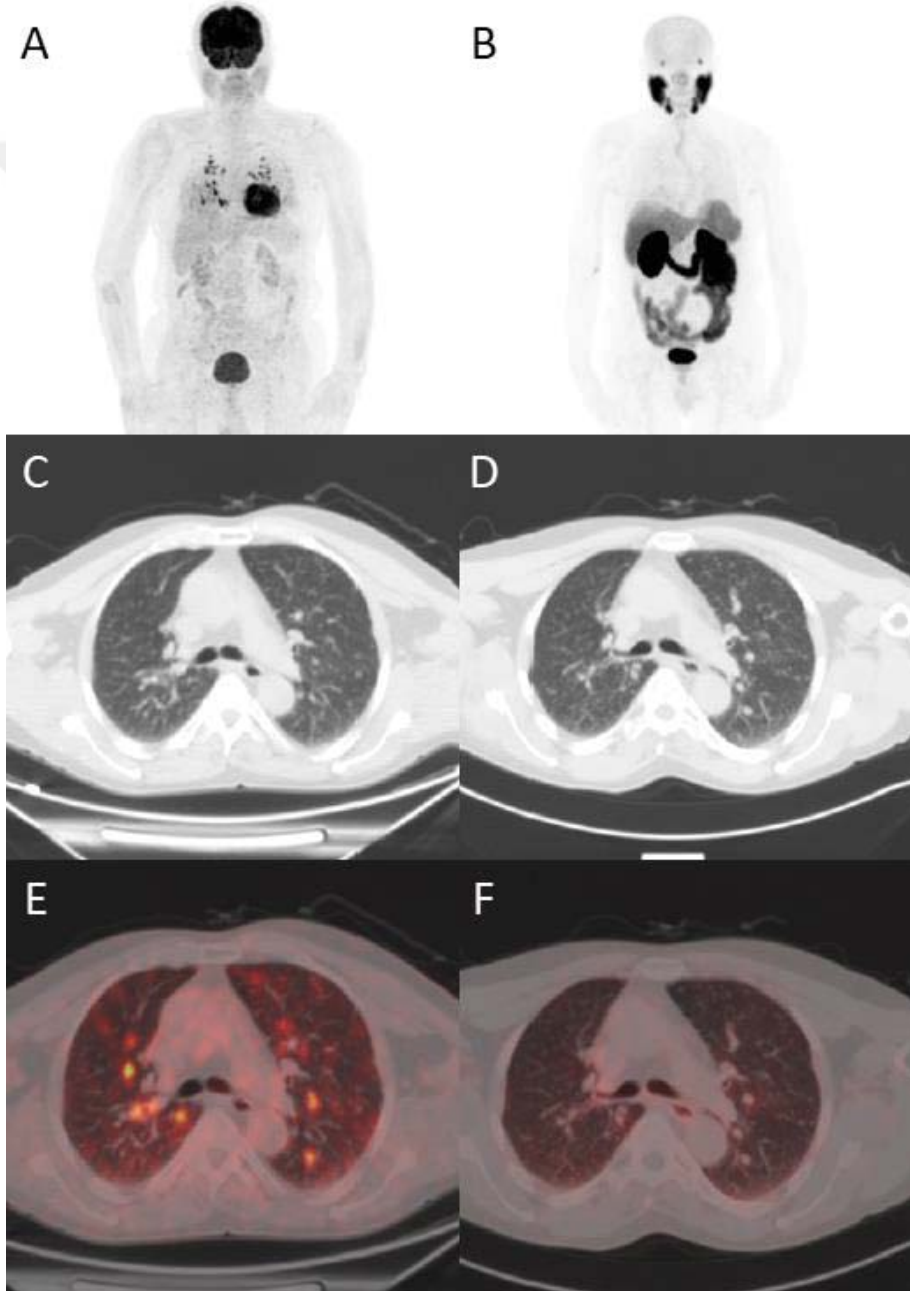
Şekil 8: 24 no'lu hastanın PET görüntülerinin devamı

FDG PET'te (aksiyel BT-A, aksiyel füzyon-C) sol supraklaviküler bölgede izlenen aktivite tutulumu gösteren lenf nodu PSMA PET'te (aksiyel BT-B, aksiyel füzyon-D) daha düşük düzeyde aktivite tutulumu göstermekte iken sağ iliak kemikte izlenen kemik lezyonu arka plan aktivitesi olmamasının da katkısıyla PSMA PET'te (aksiyel BT-F, aksiyel füzyon-H) FDG PET'e (aksiyel BT-E, aksiyel füzyon-G) göre daha belirgin şekilde izlenmektedir.



Şekil 9: 26 no'lu hastanın PET görüntüleri

69 yaşında erkek hasta, 2021 yılında tiroit sol lobda 4.2 cm çapında, içerisinde tall cell ve onkositik alanlar izlenen, damar invazyonu bulunan, klasik tip papiller tiroit karsinomu, sağ lobda 0.9 cm foliküler varyant papiller tiroit karsinomu tanısı almıştır. 500 mCi RAİ öyküsü olan hastada yeni lezyonlar gelişmesi üzerine PET görüntülemesi yapılmıştır. FDG PET'te (MİP-A, aksiyel BT-C, aksiyel füzyon E) akciğer lezyonlarında artmış aktivite tutulumu izlenirken PSMA PET'te (MİP-B, aksiyel BT-D, aksiyel füzyon F) akciğerde kayda değer aktivite tutulumu saptanmamıştır.



5. TARTIŞMA

Bilindiği üzere tiroit kanseri mortalitesi düşük bir hastalıktır. Çoğu hastada bilateral total tiroidektomi ve gereklilik halinde RAİ tedavisi verilmesi sonrasında hastalarda kür şansı olmaktadır. Ancak bir kısım hasta RAİ'ye direnç geliştirmekte olup bu hasta grubunda tedavi imkanları azalmaktadır. Biz de bu hasta grubuna yönelik fayda sağlayabilecek bir çalışma yapmak istememiz sebebiyle bu konuyu ele aldık.

FDG PET/BT metastaz şüphelenilen veya RAİR-DTK olan hastalarda rutin yapılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Hastalığın yayılımıyla ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır. PSMA PET/BT'yi bu hasta grubunda yapma sebebimiz ise hem FDG PET'e bir alternatif veya tamamlayıcı olabilir mi sorusunu cevaplamak hem de PSMA bazlı radyonüklitler ile tedavi yapılabilecek hastaları öngörmektir.

Çalışmanın limitasyonu olarak örneklem büyüklüğü belirtilebilir.

Çalışmamızda lezyonlar tiroit loju, lenf nodu, akciğer, kemik ve diğer olmak üzere beş grupta incelenmiş olup PSMA PET/BT'de daha çok kemik lezyonu saptanmakla birlikte diğer lokasyonlarda ve toplamda FDG PET'te daha çok lezyon saptanmıştır. FDG PET/BT için %96,2, PSMA PET/BT için %58,9 lezyon deteksiyon oranı bulunmuştur. Literatüre bakıldığında Lawhn-Heath ve ark.'ın yaptığı 11 tiroit kanserli hastanın (7 DTK, 4 indifferansiye tiroit kanseri) dahil edildiği çalışmada da benzer şekilde FDG PET/BT'nin %93,8 (41/43), PSMA PET/BT'nin ise %53,1 (28/43) lezyon deteksiyon oranı gösterdiği belirtilmiştir (108). Verma ve ark. tarafından 8 RAİ avid, 2 negatif iyot taraması olup tiroglobulin yüksekliği olan (TENIS) tiroit kanseri hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise PSMA PET BT'nin lezyon deteksiyon oranı %93,5 (30/32), FDG PET'nin ise %81,85 (23/32) olarak bulunmuştur (109). Yine Verma ve ark. tarafından 9 TENIS olan DTK hastasının dahil edildiği bir çalışmada da FDG PET/BT'nin %78,57 lezyon deteksiyon oranı gösterdiği, PSMA PET/BT'nin ise %64,28 lezyon deteksiyon oranı gösterdiği bildirilmiştir (110). Şimdiye kadar literatürdeki en geniş hasta grubu olan, 23 DTK, 17 RAİR DTK hastasının dahil edildiği bir çalışmada deteksiyon oranları FDG PET/BT ve PSMA PET/BT'de DTK hastalarında sırasıyla %90,00 ve %60,00; RAİR DTK hastalarında ise %96,88 ve %59,38 olarak bulunmuştur (111). Görüldüğü üzere lezyon deteksiyon oranlarının genel olarak FDG

PET'te daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak hasta bazlı değerlendirildiğinde bazı hastalarda PSMA PET'te FDG PET'e göre daha fazla sayıda lezyon tespit edilebildiği ve PSMA PET'te FDG PET'te izlenmeyen farklı lezyonların tespit edilebildiği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Ortanca SUVmaks değerlerini incelediğimizde FDG PET/BT'deki lezyonların ortanca SUVmaks değerlerinin (6,10 (aralık: 1,09-41,24)) PSMA PET/BT'den (3,10 (aralık: 0,77-38,34)) daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Ayrıca her iki görüntülemeye de pozitif olan lezyonların karşılaştırılmasında da yine benzer şekilde ortanca SUVmaks değerleri FDG PET/BT'de PSMA PET/BT'ye göre daha yüksek bulunmuştur (FDG PET/BT: 6,34 (aralık: 1,09-41,24); PSMA PET/BT: 3,02 (aralık: 0,77-38,34)). Lütje ve ark.'ın 5 RAİ negatif, FDG PET/BT pozitif hastayı dahil ettiği çalışmada ortanca PSMA PET/BT SUVmaks değerleri 13,12 (aralık: 3,3-39,7) olarak saptanmıştır (112). Verma ve ark. tarafından yapılan 9 TENIS sendromlu DTK hastasında ortanca PSMA SUVmax değeri 16,31 (aralık: 10,1-46,67) olarak bildirilmiştir (110). Yedisi DTK olmak üzere 12 tiroit kanseri hastasının dahil edildiği çalışmada ise FDG PET'te ortanca SUVmaks 9,0 (aralık: 2,6-28,4) olarak bulunurken PSMA PET'te 8,5 (aralık: 1,6-27,8) olarak bulunmuştur (108).

Çalışmamızda TBR hesaplaması için arka plan aktivitesi olarak kan havuzunu aldık. PSMA PET/BT'nin değerlendirmesinde EANM'nin önerdiği E-PSMA kılavuzunda kalitatif değerlendirmede kan havuzu, karaciğer ve parotis bezi baz alınmaktadır (106). PSMA PET'te karaciğerin fizyolojik olarak yüksek tutulum gösterdiği ancak FDG PET'te böyle bir durum olmadığı için karaciğer TBR hesabı için seçilmedi. Hasta grubumuzdaki hastalar multipl RAİ tedavisi gördükleri için tükürük bezlerinde hasar olması sebebiyle parotis bezi de karşılaştırma için arka plan olarak seçilmedi. TBR değerleri FDG PET'te PSMA PET'e göre daha yüksek bulundu. 20 ATK hastasının dahil edildiği bir çalışmada lezyon/mediastinal kan havuzuna göre ortalama PSMA TBR $4,49 \pm 3,34$ bulunmuş olup bu değerimizin bizim çalışmamızdaki ortalama PSMA TBR ($4,26 \pm 3,93$) değeriyle benzerlik gösterdiği dikkat çekmiştir (113).

PSMA PET ve FDG PET bir hastada beyin metastazı göstermiştir. Lawhn-Heath ve ark.'ın belirttiği gibi PSMA PET'te beyin arka plan aktivitesinin olmaması da lezyonların daha iyi görüntülenmesine katkı sunabilir (108). Ayrıca FDG PET'te bir hastada biyopsi kanıtlı kas metastazı saptanmış olup PSMA PET'te bu lezyon

izlenmemiştir. İlginç bir bulgu olarak bir hastada biyopsi kanıtlı pankreas metastazı saptanmış olup her iki görüntüleme yönteminde de bu lezyon izlenmiştir. Pankreas lezyonunun FDG SUVmaks'ı 11,43 (TBR 6,08), PSMA SUVmaks'ı 15,31 (TBR 11,43) hesaplanmış olup PSMA PET'te daha yüksek düzeyde SUVmax ve TBR değeri saptanmıştır.

Çalışmanın amaçlarından biri de RAİR-DTK hastalarında PSMA bazlı radyonüklit tedavisine aday olabilecek hastalar olup olmadığını öngörmektir. Tiroit kanserinde böyle bir tedavinin net bir kılavuzu olmadığı için hasta seçimini öngörmeye prostat kanseri için olan kriterleri göz önünde bulundurmanın makul olacağı değerlendirildi. EANM-SNMMI'nın güncel Lu-177 PSMA kılavuzuna göre kan parametreleri, hasta özellikleri, komorbiditeler gibi faktörler olsa da bizim çalışmamızı ilgilendiren PSMA PET kısmına baktığımızda, PSMA PET'te karaciğerden yüksek tutulumu olan lezyonu olan hastalara Lu-177 PSMA tedavisi verilebileceği belirtilmiştir (105). Çalışmamızda 10 hastada PSMA PET'te karaciğer SUVmaks değerinden yüksek SUVmaks değeri olan lezyon/lezyonlar saptanmıştır. Bu hastaların radyonüklit tedavi açısından fayda görme ihtimali olduğu değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda FDG PET/BT'nin lezyon deteksiyon oranının daha yüksek olduğu gözlenmekle birlikte bazı hastalarda PSMA PET/BT'nin daha fazla sayıda lezyon tespit ettiği dikkati çekmiştir. Özellikle FDG görüntüleme sonrası açıklanamayan şekilde hastalık yayılımı olduğu düşünülen hastalarda PSMA PET/BT alternatif olarak değerlendirilebilir. Ayrıca hastaların yaklaşık üçte birinde PSMA PET/BT'de karaciğerden daha yüksek seviyede tutulum gösteren lezyon/lezyonlar saptanmış olması teranostik açısından bazı hastaların değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple PSMA PET'in RAİR-DTK hastalarında faydalı olabileceğini değerlendirmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Pizzato M, Li M, Vignat J, Laversanne M, Singh D, La Vecchia C, vd. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 01 Nisan 2022;10(4):264–72.
2. Thyroid Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [kaynak 18 Ocak 2024]. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, vd. 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*. 01 Ocak 2016;26(1):1–133.
4. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, vd. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 01 Nisan 2023;50(5):1466–86.
5. Ciappuccini R, Saguet-Rysanek V, Giffard F, Licaj I, Dorbeau M, Clarisse B, vd. PSMA Expression in Differentiated Thyroid Cancer: Association With Radioiodine, 18FDG Uptake, and Patient Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Aralık 2021;106(12):3536–45.
6. Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, Grünewald I, Barth P, Gevensleben H, vd. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. *Oncotarget*. 02 Şubat 2018;9(11):9867.
7. Prostate Cancer - TREATMENT - Uroweb [Internet]. [kaynak 18 Ocak 2024]. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>
8. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, vd. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 01 Ekim 2023;21(10):1067–96.
9. Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer: Molecular Basis of Redifferentiation Therapies, Management, and Novel Therapies. *Cancers (Basel)*. 01 Eylül 2019;11(9).
10. Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: an uncommon but challenging situation. *Arch Endocrinol Metab*. 01 Ocak 2017;61(1):81–9.
11. Connelly KJ, Park JJ, Lafranchi SH. History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr*. 29 Kasım 2022;95(6):546–56.

12. Ellis H. The early days of thyroidectomy. *J Perioper Pract.* 2011;21(6):215–6.
13. Allen E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. *StatPearls.* 24 Temmuz 2023;
14. Guerra G, Cinelli M, Mesoletta M, Tafuri D, Rocca A, Amato B, vd. Morphological, diagnostic and surgical features of ectopic thyroid gland: a review of literature. *Int J Surg.* 2014;12 Suppl 1:S3–11.
15. Vladimir P. Kharchenko , Peter M. Kotlyarov , Mikhail S. Mogutov , Yury K. Alexandrov , Alexander N. Sencha , Yury N. Patrunov DVB. *Ultrasound Diagnostics of Thyroid Diseases.* 2010. 47-48–49 s.
16. Surgical anatomy of the thyroid gland - UpToDate [Internet]. [kaynak 18 Ocak 2024]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-anatomy-of-the-thyroid-gland/print>
17. Singh R. Variations of venous drainage of the thyroid gland and their surgical implications: a narrative review. *J Vasc Bras.* 2023;22.
18. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. *StatPearls.* 01 Mayıs 2023;
19. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2008;22(1):57–75.
20. Ph.D. Moore, Keith L., Ph.D.; Persaud, T. V. N., M.D., Ph.D.; Torchia MG. *The Developing Human 10th Edition.* 2015. 168–170 s.
21. Werner & Ingbar's *The Thyroid.* 11. baskı. 2021. 562 s.
22. Kopp P, Pesce L, Solis-S JC. Pendred syndrome and iodide transport in the thyroid. *Trends Endocrinol Metab.* Eylül 2008;19(7):260–8.
23. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev.* Şubat 2014;35(1):106–49.
24. Koibuchi N. Molecular mechanisms of thyroid hormone synthesis and secretion. *Endocrinol.* 2018;73–81.
25. Anyetei-Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol.* 01 Nisan 2018;237(1):R19.
26. William J. Kovacs (Editor) SRO (Editor). *Textbook of Endocrine Physiology 6th Edition.* 2011. 328–330 s.
27. Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics [Internet]. [kaynak 01 Şubat 2024]. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/index.html
28. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 04 Nisan 2017;317(13):1338–48.

29. Li M, Maso LD, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 01 Haziran 2020;8(6):468–70.
30. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 10 Mayıs 2006;295(18):2164–7.
31. Agosto Salgado S, Applewhite M, Blomain E, Lamki Busaidy N, Campbell M, Dickson P, vd. NCCN Guidelines Version 2.2024 Thyroid Carcinoma. 2024;
32. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncol*. Kasım 2010;6(11):1771.
33. Lubin JH, Adams MJ, Shore R, Holmberg E, Schneider AB, Hawkins MM, vd. Thyroid Cancer Following Childhood Low-Dose Radiation Exposure: A Pooled Analysis of Nine Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Temmuz 2017;102(7):2575–83.
34. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan A Al, Lacroix L, de Vathaire F, Chevillard S, vd. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 16 Şubat 2017;61(2):180–7.
35. Sinnott B, Ron E, Schneider AB. Exposing the Thyroid to Radiation: A Review of Its Current Extent, Risks, and Implications. *Endocr Rev*. Ekim 2010;31(5):756.
36. Mathews JD, Forsythe A V., Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, vd. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 01 Haziran 2013;346(7910).
37. Zeng Q, Chen GG, Vlantis AC, Van Hasselt CA. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway. *Cell Prolif*. Aralık 2007;40(6):921–35.
38. Derwahl M, Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 01 Ekim 2014;21(5):T273–83.
39. Zhang L, Zhou M, Gao X, Xie Y, Xiao J, Liu T, vd. Estrogen-related genes for thyroid cancer prognosis, immune infiltration, staging, and drug sensitivity. *BMC Cancer*. 01 Aralık 2023;23(1):1–20.
40. Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies. *Thyroid Res*. 18 Haziran 2015;8(1).
41. Thyroid Cancer Risk Factors | Risk Factors for Thyroid Cancer | American Cancer Society [Internet]. [kaynak 07 Şubat 2024]. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>

42. Michikawa T, Inoue M, Shimazu T, Sawada N, Iwasaki M, Sasazuki S, vd. Seaweed consumption and the risk of thyroid cancer in women: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Eur J Cancer Prev*. Mayıs 2012;21(3):254–60.
43. Is obesity a risk factor for thyroid cancer? [Internet]. [kaynak 10 Şubat 2024]. Available at: <https://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ct-for-patients/vol-6-issue-7/vol-6-issue-7-p-5/>
44. Franchini F, Palatucci G, Colao A, Ungaro P, Macchia PE, Nettore IC. Obesity and Thyroid Cancer Risk: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 01 Şubat 2022;19(3).
45. Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obesity and thyroid cancer: epidemiologic associations and underlying mechanisms. *Obes Rev*. Aralık 2013;14(12):1006–22.
46. Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 01 Aralık 2015;16(12):1042–54.
47. Pasqual E, O'Brien K, Rinaldi S, Sandler DP, Kitahara CM. Obesity, obesity-related metabolic conditions, and risk of thyroid cancer in women: results from a prospective cohort study (Sister Study). *Lancet Reg Heal - Am*. 01 Temmuz 2023;23:100537.
48. Yeo Y, Shin DW, Han K, Kim D, Kim TH, Chun S, vd. Smoking, Alcohol Consumption, and the Risk of Thyroid Cancer: A Population-Based Korean Cohort Study of 10 Million People. *Thyroid*. 01 Nisan 2022;32(4):440–8.
49. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, vd. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies in the United States. *Cancer Causes Control*. Ekim 2012;23(10):1615.
50. Crnčić TB, Tomaš MI, Girotto N, Ivanković SG. Risk Factors for Thyroid Cancer: What Do We Know So Far? *Acta Clin Croat*. 01 Ekim 2020;59(Suppl 1):66.
51. Bano G, Hodgson S. Diagnosis and Management of Hereditary Thyroid Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2016;205:29–44.
52. Kamani T, Charkhchi P, Zahedi A, Akbari MR. Genetic susceptibility to hereditary non-medullary thyroid cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 01 Aralık 2022;20(1):1–19.
53. Capezzone M, Robenshtok E, Cantara S, Castagna MG. Familial non-medullary thyroid cancer: a critical review. *J Endocrinol Invest*. 01 Mayıs 2021;44(5):943–50.
54. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, Ghossein RA, Juhlin CC, Jung CK, vd. Overview of the 2022 WHO Classification of Thyroid Neoplasms. *Endocr Pathol*. 01

Mart 2022;33(1):27–63.

55. Jung CK, Bychkov A, Kakudo K. Update from the 2022 World Health Organization Classification of Thyroid Tumors: A Standardized Diagnostic Approach. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. 01 Ekim 2022;37(5):703–18.
56. Christofer Juhlin C, Mete O, Baloch ZW. The 2022 WHO classification of thyroid tumors: novel concepts in nomenclature and grading. *Endocr Relat Cancer*. 01 Şubat 2022;30(2).
57. Basolo F, Macerola E, Poma AM, Torregrossa L. The 5th edition of WHO classification of tumors of endocrine organs: changes in the diagnosis of follicular-derived thyroid carcinoma. *Endocrine*. 01 Haziran 2023;80(3):470–6.
58. Kitahara CM, Schneider AB. Cancer Progress and Priorities: Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 07 Temmuz 2022;31(7):1284.
59. Kitahara CM, Sosa JA. Understanding the ever-changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 01 Kasım 2020;16(11):617.
60. Agrawal N, Akbani R, Aksoy BA, Ally A, Arachchi H, Asa SL, vd. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 23 Ekim 2014;159(3):676–90.
61. Tufano RP, Teixeira G V., Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. Eylül 2012;91(5):274–86.
62. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, vd. BRAF Mutation Predicts a Poorer Clinical Prognosis for Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Aralık 2005;90(12):6373–9.
63. Nies M, Vassilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, vd. Distant Metastases From Childhood Differentiated Thyroid Carcinoma: Clinical Course and Mutational Landscape. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Nisan 2021;106(4):E1683–97.
64. Pekova B, Sykorova V, Dvorakova S, Vaclavikova E, Moravcova J, Kutra R, vd. RET, NTRK, ALK, BRAF, and MET Fusions in a Large Cohort of Pediatric Papillary Thyroid Carcinomas. *Thyroid*. 01 Aralık 2020;30(12):1771–80.
65. Asa SL. The Current Histologic Classification of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 01 Mart 2019;48(1):1–22.
66. McHenry CR, Phitayakorn R. Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland. *Oncologist*. 01 Mayıs 2011;16(5):585.
67. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, Vanderlaan PA. The

- 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 01 Eylül 2023;33(9):1039–44.
68. Jannin A, Escande A, Ghuzlan A Al, Blanchard P, Hartl D, Chevalier B, vd. Anaplastic Thyroid Carcinoma: An Update. *Cancers (Basel)*. 01 Şubat 2022;14(4).
 69. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ, vd. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 01 Mart 2021;31(3):337–86.
 70. Molinaro E, Romei C, Biagini A, Sabini E, Agate L, Mazzeo S, vd. Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2017 1311. 14 Temmuz 2017;13(11):644–60.
 71. Survival Rates for Thyroid Cancer | American Cancer Society [Internet]. [kaynak 16 Mart 2024]. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/thyroid-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
 72. Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary Thyroid Cancer: Updates and Challenges. *Endocr Rev*. 15 Eylül 2023;44(5):934–46.
 73. Tam S, Boonsripitayanon M, Amit M, Fellman BM, Li Y, Busaidy NL, vd. Survival in Differentiated Thyroid Cancer: Comparing the AJCC Cancer Staging Seventh and Eighth Editions. *Thyroid*. 01 Ekim 2018;28(10):1301–10.
 74. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, vd. 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*. 01 Aralık 2010;20(12):1341–9.
 75. 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(1):112–9.
 76. Giannoula E, Melidis C, Papadopoulos N, Bamidis P, Raftopoulos V, Iakovou I. Dynamic Risk Stratification for Predicting Treatment Response in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Med*. 01 Eylül 2020;9(9):1–13.
 77. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 11 Nisan 2019;104(9):4087–100.
 78. Ghaznavi SA, Ganly I, Shaha AR, English C, Wills J, Tuttle RM. Using the American Thyroid Association Risk-Stratification System to Refine and Individualize the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Disease-Specific Survival Estimates in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 10 Ekim

2018;28(10):1293.

79. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, vd. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023;12(5).
80. Differentiated thyroid cancer: Overview of management - UpToDate [Internet]. [kaynak 03 Nisan 2024]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/differentiated-thyroid-cancer-overview-of-management#H1372180109>
81. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version - PubMed [Internet]. [kaynak 03 Nisan 2024]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35649660/>
82. Van Nostrand D, Aiken M, Atkins F, Moreau S, Garcia C, Acio E, vd. The utility of radioiodine scans prior to iodine 131 ablation in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 01 Ağustos 2009;19(8):849–55.
83. Wong KK, Sisson JC, Koral KF, Frey KA, Avram AM. Staging of differentiated thyroid carcinoma using diagnostic 131I SPECT/CT. *AJR Am J Roentgenol.* Eylül 2010;195(3):730–6.
84. Salvatori M, Perotti G, Villani MF, Mazza R, Maussier ML, Indovina L, vd. Determining the appropriate time of execution of an I-131 post-therapy whole-body scan: comparison between early and late imaging. *Nucl Med Commun.* Eylül 2013;34(9):900–8.
85. Hung BT, Huang SH, Huang YE, Wang PW. Appropriate time for post-therapeutic I-131 whole body scan. *Clin Nucl Med.* Haziran 2009;34(6):339–42.
86. Xue YL, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of ¹³¹I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 01 Mayıs 2013;40(5):768–78.
87. Gulec SA, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Draganescu C, vd. 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.* 01 Temmuz 2021;31(7):1009–19.
88. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, vd. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2006;91(2):498–505.
89. Zulewski H, Giovanella L, Bilz S, Christ E, Haldemann A, Steinert H, vd. Multidisciplinary approach for risk-oriented treatment of low-risk papillary

- thyroid cancer in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 14 Ocak 2019;149:w14700.
90. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: A review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol*. 01 Mart 2018;44(3):307–15.
 91. Petranović Ovčariček P, Kreissl MC, Campenni A, de Keizer B, Tuncel M, Vrachimis A, vd. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management-the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 01 Ekim 2022;49(12):3959–63.
 92. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, vd. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J*. 02 Şubat 2022;11(1).
 93. Souza Do Rosário PW, Barroso ÁL, Lamego Rezende L, Lanza Padrão E, Alvarenga Fagundes T, Cancela Penna G, vd. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med*. Aralık 2004;29(12):795–8.
 94. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, vd. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid*. 2000;10(7):573–7.
 95. Hung BT, Huang SH, Huang YE, Wang PW. Appropriate time for post-therapeutic I-131 whole body scan. *Clin Nucl Med*. Haziran 2009;34(6):339–42.
 96. Chong A, Song HC, Min JJ, Jeong SY, Ha JM, Kim J, vd. Improved Detection of Lung or Bone Metastases with an I-131 Whole Body Scan on the 7th Day After High-Dose I-131 Therapy in Patients with Thyroid Cancer. *Nucl Med Mol Imaging (2010)*. Aralık 2010;44(4):273.
 97. Van Nostrand D. Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Time to Update the Classifications. *Thyroid*. 01 Eylül 2018;28(9):1083–93.
 98. Michael Tuttle R, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, vd. 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*. 01 Nisan 2019;29(4):461–70.
 99. Fanti S, Briganti A, Emmett L, Fizazi K, Gillessen S, Goffin K, vd. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy.

- Eur Urol Oncol. 01 Ekim 2022;5(5):530–6.
100. Van de Wiele C, Sathekge M, de Spiegeleer B, De Jonghe PJ, Debruyne PR, Borms M, vd. PSMA expression on neovasculature of solid tumors. *Histol Histopathol.* 2020;35(9):919–27.
 101. Baccala A, Sercia L, Li J, Heston W, Zhou M. Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. *Urology.* Ağustos 2007;70(2):385–90.
 102. Haffner MC, Laimer J, Chaux A, Schäfer G, Obrist P, Brunner A, vd. High expression of prostate-specific membrane antigen in the tumor-associated neo-vasculature is associated with worse prognosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Mod Pathol.* Ağustos 2012;25(8):1079–85.
 103. Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, Christos PJ, Chao KSC, Liu H, vd. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. *APMIS.* 2014;122(6):482–9.
 104. Jiao D, Li Y, Yang F, Han D, Wu J, Shi S, vd. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Tumor-Associated Vasculature Predicts Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Transl Gastroenterol.* 22 Mayıs 2019;10(5).
 105. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Hofman MS, Emmett L, Calais J, vd. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;(0123456789).
 106. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, vd. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 01 Mayıs 2021;48(5):1626–38.
 107. Miyahira AK, Soule HR. The History of Prostate-Specific Membrane Antigen as a Theranostic Target in Prostate Cancer: The Cornerstone Role of the Prostate Cancer Foundation. *J Nucl Med.* 01 Mart 2022;63(3):331–8.
 108. Lawhn-Heath C, Yom SS, Liu C, Villanueva-Meyer JE, Aslam M, Smith R, vd. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) PET for imaging of thyroid cancer: a feasibility study. *EJNMMI Res.* 2020;10(1).
 109. Verma P, Malhotra G, Agrawal R, Sonavane S, Meshram V, Asopa R V. Evidence of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med.* 01 Ağustos 2018;43(8):e265–8.
 110. Verma P, Malhotra G, Meshram V, Chandak A, Sonavane S, Lila AR, vd. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Patients With Differentiated Thyroid Cancer With Thyroglobulin Elevation and Negative Iodine Scintigraphy Using ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med.* 01 Ağustos 2021;46(8):E406–9.

111. Shi Y, Feng Y, Xu L, Li W, Guan L, Zuo R, vd. The value of Gallium-68 prostate-specific membrane antigen ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) PET/CT and 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (2-[¹⁸F]FDG) PET/CT in the detection of thyroid cancer lesions: a prospective head-to-head comparison. *Br J Radiol.* 02 Temmuz 2023;
112. Lütje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L, Gotthardt M, Poeppel TD, vd. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med.* 01 Ocak 2017;42(1):20–5.
113. Subudhi T, Damle N, Arora G, Prabhu M, Tripathi M, Bal C, vd. Ga-68 Prostate-Specific Membrane Antigen-HBED-CC Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Indian J Nucl Med.* 01 Ekim 2022;37(4):310–7.

