



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

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

✉ Gürsan Kaya¹, ✉ Murat Tuncel²

¹Yozgat Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Yozgat, Türkiye

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

Öz

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

Abstract

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

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

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

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

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

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



Copyright© 2026 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

Copyright© 2026 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

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

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

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

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

Giriş

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

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

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

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

Temel Tanımlamalar

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

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

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

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

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

Lokorejyonel ve Mediastinal Hastalık: Lenf Nodu Metastazları

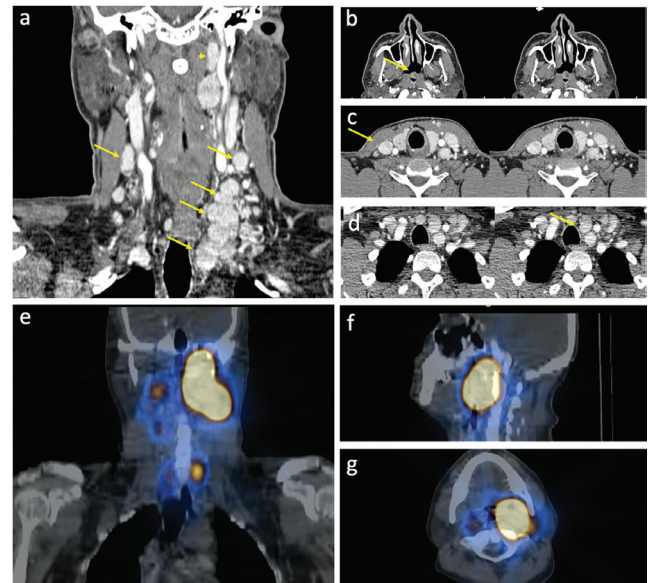
DTK, özellikle papiller tiroid kanseri (PTK), lenf nodu metastazı yapma eğilimindedir. Servikal ve üst mediastinal lenfatik yayılım, genellikle tümörün yerleşimine ve lenfatik drenaj yollarına bağlıdır. Santral (seviye VI-VII) kompartman metastazları, tiroid bezine komşu paratrakeal, pretrakeal ve prelaringeal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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

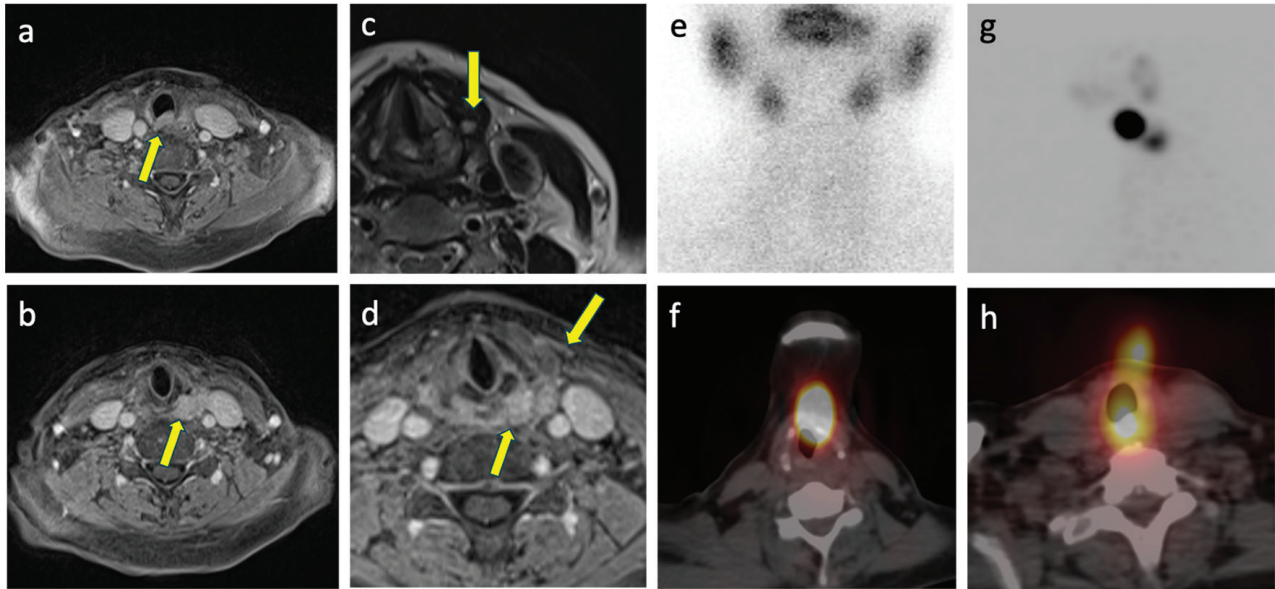
Büyüyen, agresif histolojik alt tipe sahip hastalarda görülen lenf nodu metastazlarında seçilmiş olgularda eksternal radyoterapi (EBRT) bir diğer adjuvan seçenektir. Cerrahi ile tam rezeksiyonun (R0) sağlanamadığı, rezidü

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

En Sık Uzak Metastaz: Akciğer Metastazları

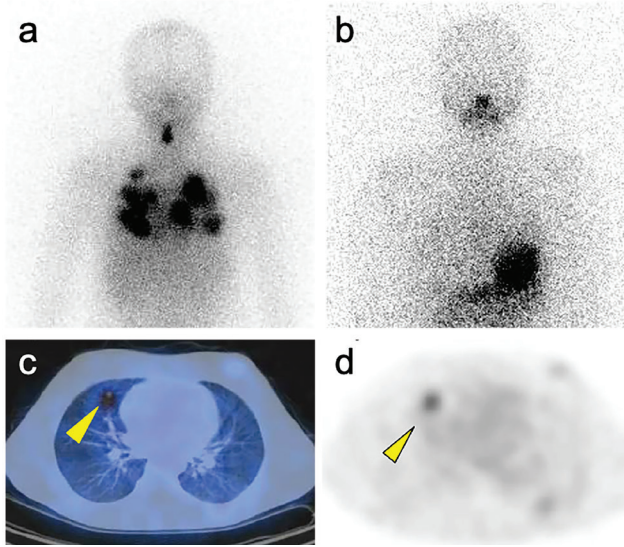
Akciğer metastazları, DTK'de en sık görülen uzak metastaz şekli olup prognozu belirgin biçimde etkilemektedir. Özellikle metastazların RAİ tutulum kapasitesi, hastalığın seyrini dramatik biçimde değiştirmektedir. Klasik olarak, mikronodüler (miliyer) tip akciğer metastazları genç hastalarda ve çocuklarda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

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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

İskelet Sistemi Tutulumu: Kemik Metastazları

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

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

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

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

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

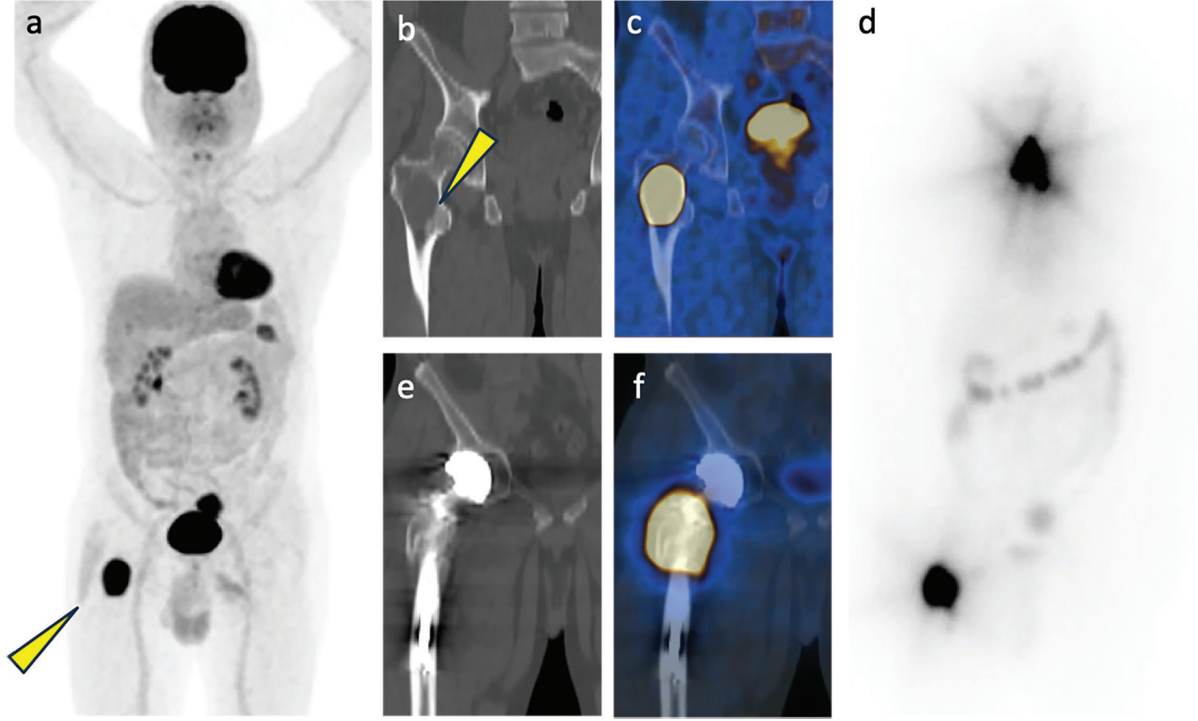
Geleneksel kemik sintigrafisi (Tc-99m bağlı bifosfonatlar), osteoblastik aktiviteye (kemik yapımı) dayandığı için, osteolitik karakterli DTK metastazlarında duyarlılığı düşüktür ve lezyonların yaklaşık %30'unu gözden kaçırabilmektedir ("soğuk lezyon"). SPECT/BT eklenmesi duyarlılığı artırsa da, günümüzde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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rekombinant Tirotropin (rhTSH) Kullanımı

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

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

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

Günümüzde ise RAİR-DTK için yeni hedefler geliştirilmektedir.

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

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

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

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

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

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

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Hong CM, Ahn BC. Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer for reapplication of I-131 therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:260.
2. Zhang R, Zhang W, Wu C, et al. Bone metastases in newly diagnosed patients with thyroid cancer: a large population-based cohort study. *Front Oncol*. 2022;12:955629.
3. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? *Thyroid*. 2017;27:751-756.
4. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2025;35:841-985. Erratum in: *Thyroid*. 2025;35:1350.
5. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8:227-245.
6. Lamartina L, Hadoux J, Borson-Chazot F, Do Cao C. ENDOCAN TUTHYREF network consensus recommendations for refractory thyroid cancer management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025;86:101732.
7. Watabe T, Hirata K, Iima M, et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med*. 2025;39:909-921.
8. Filetti S, Durante C, Hartl DM, et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol*. 2022;33:674-684.
9. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *J Nucl Med*. 2022;63:15N-35N.
10. Kliseska E, Makovac I. Skip metastases in papillary thyroid cancer. *Coll Antropol*. 2012;36(Suppl 2):59-62.
11. Diwanji D, Carrodegua E, Seo Y, et al. Comparative uptake patterns of radioactive iodine and [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose (FDG) in metastatic differentiated thyroid cancers. *J Clin Med*. 2024;13:3963.
12. Özdemir E, Yildirim Poyraz N, Polat SB, Turkolmez S, Ersoy R, Cakir B. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with TENIS syndrome: correlation with thyroglobulin levels. *Ann Nucl Med*. 2014;28:241-247.
13. Walter LB, Scheffel RS, Zanella AB, et al. Active surveillance of differentiated thyroid cancer metastatic cervical lymph nodes: a retrospective single-center cohort study. *Thyroid*. 2023;33:312-320.

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

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