



Medüller Tiroid Kanseri PET/BT Görüntüleme

PET/CT Imaging in Medullary Thyroid Cancer

Engin Alagöz

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

Öz

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve tüm tiroid kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturan, nadir ancak klinik açıdan özgün bir nöroendokrin malignitedir. Diferansiye tiroid kanserlerinden farklı olarak iyot tutulum özelliği göstermemesi, özgün moleküler sürücü mutasyonlara sahip olması ve daha agresif biyolojik davranış sergileyebilmesi nedeniyle tanıdan tedaviye ve izleme kadar tüm klinik süreçlerde kendine özgü bir yaklaşım gerektirir. Klinik seyri açısından MTK, erken dönemde servikal lenf nodu metastazı yapabilmesi ve hastalığın ilerleyen evrelerinde karaciğer, akciğer ve kemik gibi uzak organlara yayılım gösterebilmesi nedeniyle dikkatli bir evreleme ve yakın izlem gerektirir. Serum kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen düzeyleri tanı ve takipte temel biyobelirteçler olarak kullanılmakla birlikte, bu biyokimyasal göstergeler her zaman hastalığın anatomik yayılımını ve tümör yükünü doğru biçimde yansıtmayabilir. Bu nedenle fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, hastalığın biyolojik özelliklerinin ve tümör heterojenitesinin değerlendirilmesinde önemli bir tamamlayıcı rol üstlenmektedir. Son yıllarda flor-18 (¹⁸F)-dihidroksifenilalanin, ¹⁸F-florodeoksiglukoz, ve galyum-68-dodekantetraasetik asit tyr³-oktreatat gibi farklı pozitron emisyon tomografisi radyofarmasötiklerinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte MTK'nin metabolik aktivitesi, amin asit metabolizması ve somatostatin reseptör ekspresyonu ayrı ayrı değerlendirilebilir hale gelmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri yalnızca lezyon lokalizasyonunu değil, aynı zamanda tümör agresifliğini ve hedefe yönelik tedavilere uygunluğunu da ortaya koyarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Bu derlemede, MTK'de

Abstract

Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a rare but clinically distinctive neuroendocrine malignancy arising from the parafollicular C cells of the thyroid gland and accounts for approximately 1-2% of all thyroid cancers. Unlike differentiated thyroid cancers, MTC does not demonstrate iodine uptake, harbors distinct molecular driver mutations, and may exhibit more aggressive biological behavior; therefore, it requires a disease-specific approach throughout the entire clinical spectrum, from diagnosis to treatment and follow-up. From a clinical standpoint, MTC requires careful staging and close surveillance, as it may present with cervical lymph node metastases at an early stage and disseminate to distant organs such as the liver, lungs, and bones in advanced disease. Although serum calcitonin and carcinoembryonic antigen levels are essential biomarkers for diagnosis and follow-up, these biochemical parameters do not always accurately reflect the anatomical extent of disease or overall tumor burden. Consequently, functional imaging modalities play an important complementary role in the assessment of tumor biology and intratumoral heterogeneity. In recent years, the clinical implementation of various PET radiopharmaceuticals, including fluor-18 (¹⁸F) dihydroksifenilalanin, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, and gallium-68-dodecanetetraacetic acid tyr³-octreotate, has enabled separate evaluation of metabolic activity, amino acid metabolism, and somatostatin receptor expression in MTC. These imaging techniques provide not only precise lesion localization but also valuable insights into tumor aggressiveness and suitability for targeted therapeutic approaches, thereby contributing to the development of personalized treatment strategies. This review

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

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

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

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

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



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

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

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

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

Giriş

Medüller tiroid kanseri (MTK), tiroidin parafoliküler C hücrelerinden gelişen, moleküler patogenezi ve biyolojik davranışıyla iyi diferansiye tiroid kanserlerinden belirgin farklılıklar gösteren nöroendokrin bir malignitedir. Kendine özgü biyolojik özellikleri ve klinik seyri nedeniyle tanı ve tedavide diğer tiroid kanserlerinden farklı bir yaklaşım gerektirir. Son yıllarda flor-18-dihidroksifenilalanin (^{18}F -DOPA), ^{18}F -florodeoksiglukoz (^{18}F -FDG), ve galyum-68-dodekantetraasetik asit tyr³-oktreotat (^{68}Ga -DOTATATE) gibi farklı pozitron emisyon tomografisi (PET) ajanlarıyla yapılan PET/bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri, MTK'nin biyolojik davranışının daha kapsamlı biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmış ve klinik yönetim stratejilerinde önemli değişikliklere yol açmıştır.

Amaç

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

Genel Bilgiler

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

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

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

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

Tablo 1. MTK ile ilişkili kalıtsal sendromların klinik özellikleri

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

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

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

Serum Tümör Belirteçleri

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

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

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

Görüntüleme Yöntemleri

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

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

Geleneksel Radyolojik Görüntüleme

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

Tablo 2. Postoperatif serum KT düzeyine göre görüntüleme önerileri

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

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

Tablo 3. MTK'de görüntüleme yöntemlerinin klinik rolü

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

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

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

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

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

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

Fonksiyonel-Moleküler Görüntüleme

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

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

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

¹⁸F-FDOPA PET/BT Görüntüleme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^{18}F -FDG PET/BT Görüntüleme

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

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

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

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

^{68}Ga -Somatostatin Analogları PET/BT Görüntüleme

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

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

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

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

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

^{68}Ga -FAPİ PET/BT Görüntüleme

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

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

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

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

⁶⁸Ga-PSMA PET/BT Görüntüleme

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

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

Diğer PET Ajanları

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

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

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

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

Sonuç

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

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

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

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