

Bölüm 17

TİROİD KANSERİNDE MOLEKÜLER GÖRÜNTÜLEME

Aziz GÜLTEKİN¹

GİRİŞ

Tiroid kanseri kadınlarda en sık görülen ikinci malignite olup endokrinolojik maligniteler arasında görülme sıklığı açısından birinci sıradadır. Diferansiye tiroid kanserlerinin tanı ve tedavisinde halen en sık iyotlu radyonüklidler kullanılmaktadır. Yeni görüntüleme metodlarının ortaya çıkması ve gelişmesi, yeni radyofarmasötiklerin keşfi ile tiroid kanserinde özellikle prognozu kötü vakalar için yeni tanı ve tedavi seçenekleri ortaya çıkabilir.

Bu bölümde, tiroid kanserinde moleküler görüntülemenin klinik evrelemeyi, patolojik değerlendirmeyi nasıl tamamlayabileceğini ve yeni moleküler tanı/tedavi gelişmelerinin sonuçları iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu vurgulayarak, tiroid kanseri görüntülemedeki mevcut uygulamalara ve son gelişmelere genel bir bakış açısı sunmak amaçlanmıştır.

TİROİD KANSERİ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignitesi olup sıklıkla genç kadınları etkilemektedir (1). Ülkemizde tiroid kanserleri kadınlarda en sık görülen ikinci, erkeklerde en sık görülen sekizinci kanser türüdür. Görülme sıklığı kadınlarda yüzbinde 22.1, erkeklerde yüzbinde 6.3 tür (2). Tiroid karsinomunun ana histolojik tipleri diferansiye (papiller, foliküler ve Hürthle hücreli), medüller ve agresif, indiferandiye bir tümör olan anaplastik tiroid kanseridir. Tiroid karsinomu için ölüm oranları genel olarak çok düşüktür. Diferansiye tiroid karsinomları (DTK) genellikle mükemmel bir prognoza sahiptir ve 10 yıllık sağkalım oranları %90-95'in üzerindedir. Buna karşılık, anaplastik tiroid karsinomu (ATK) neredeyse her zaman öldürücüdür. Ancak diferansiye tiroid karsinomları tüm tiroid kanserlerinin % 95'inden fazlasını oluşturduğundan tiroid karsinomu ölümlerinin çoğu papiller, foliküler ve Hürthle hücreli karsinomlardan kaynaklanmaktadır.

¹ Doç. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, agulteekin@pau.edu.tr,
ORCID iD: 0000-0002-0311-8077

yüksek (>150 ng/mL) hastalar arasında MTK metastazlarında tutulum göstermesi muhtemeldir ve genel duyarlılığı %47-83'tür (46).

F18-FDG PET, MTK metastazları için orta derecede duyarlılığa sahiptir (%59-69) (47). Tümör belirteçlerinin iki katına çıkma süreleri kısa olan (<1 yıl) hastalar arasında en yüksek verim elde edilir. F-18 FDG PET ile ilgili bir çalışma, yüksek kalsitoninli MTK'de duyarlılığı %92, özgüllüğü %86 olarak bulunmuştur ve bu durum yönetim kararları üzerinde önemli etkiye sahiptir (48). Ga-68 DOTATATE, metastatik MTK'yi değerlendirmek için kullanılabilir ancak kemik metastazlarına karşı sınırlı hassasiyet gösterir. Pozitif tutulum Lu-177 ile teranostik tedavi için bir fırsat oluşturur.

SONUÇ

Tiroid kanserinin moleküler görüntülemesinde 1940'lerden beri I-131 başta olmak üzere çeşitli iyotlu radyofarmasötikler kullanılmıştır. Günümüzde de DTK'da iyotlu radyonüklid ajanlar tiroid kanserindeki önemini devam ettirmektedir. Özellikle PET/BT görüntüleme teknolojisindeki yenilikler ve yeni radyofarmasötiklerin keşfi ile bu ajanların tiroid kanserinin görüntülenmesinde artan sıklıkta kullanıldığı görülmektedir. Radyoaktif iyota dirençli tiroid kanserlerinde, bu ajanların tedavi edici radyonüklidlerle de işaretlenerek teranostik amaçlı kullanımı özellikle zor vakalar için kişisel tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına ve tedavide yeni ufukların açılmasına yol açacaktır.

KAYNAKÇA

1. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. 07.09.2023 tarihinde <http://cancerstatisticscenter.cancer.org> adresinden ulaşılmıştır.
2. Türkyılmaz M. Türkiye kanser istatistikleri, Ankara: Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı; 2022.
3. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al., eds. SEER cancer statistics review, 1975-2015. 07.09.2023 tarihinde https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/ adresinden ulaşılmıştır.
4. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E878-887.
5. Stroup AM, Harrell CJ, Herget KA. Long-term survival in young women: hazards and competing risks after thyroid cancer. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012:641372.
6. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Aug;20(8):925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
7. Klain M, Zampella E, Nappi C, et al. Advances in Functional Imaging of Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers* 2021, 13, 4748. <https://doi.org/10.3390/cancers13194748>.

8. Heston TF, Wahl RL. Molecular imaging in thyroid cancer. *Cancer Imaging*. 2010 Jan 20;10(1):1-7. doi: 10.1102/1470-7330.2010.0002.
9. Roseland ME, Dewaraja YK, Wong KK. Advanced imaging and theranostics in thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022 Oct 1;29(5):456-465. doi: 10.1097/MED.0000000000000740.
10. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? the increasing impact of overdiagnosis. *New Engl J Med* 2016; 375:614–617.
11. Benderradji H, Beron A, Wémeau JL, et al. Quantitative dual isotope (123) iodine/(99m)Tc-MIBI scintigraphy: a new approach to rule out malignancy in thyroid nodules. *Annales d'endocrinologie* 2021; 82:83–91.
12. Corn S, Mitmaker E, Tabah R, et al. Incidental thyroid uptake on PET scanning: epidemiology, clinical significance, and management challenge. *J Cancer Metastasis Treat* 2021; 7:41.
13. Leenhardt L, Leboulleux S, Bournaud C, et al. Recombinant thyrotropin vs levothyroxine withdrawal in 131i therapy of n1 thyroid cancer: a large matched cohort study (ThyrNod). *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1020–1028.
14. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
15. Hänscheid H, Lassmann M, Buck AK, et al. The limit of detection in scintigraphic imaging with I-131 in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Phys Med Biol*. 2014 May 21;59(10):2353-68. doi: 10.1088/0031-9155/59/10/2353.
16. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-470. doi: 10.1089/thy.2018.0597.
17. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, et al. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Mar;22(3):304-9. doi: 10.1089/thy.2011.0203.
18. Deandreis D, Rubino C, Tala H, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2017 May;58(5):717-722. doi: 10.2967/jnumed.116.179606.
19. Sarkar SD, Kalapparambath TP, Palestro CJ. Comparison of (123)I and (131)I for whole-body imaging in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2002 May;43(5):632-4.
20. Van Nostrand D, Bandaru V, Chennupati S, et al. Radiopharmacokinetics of radioiodine in the parotid glands after the administration of lemon juice. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1113-9. doi: 10.1089/thy.2009.0429.
21. Balachandran S, Sayle BA. Value of thyroid carcinoma imaging after therapeutic doses of radioiodine. *Clin Nucl Med*. 1981 Apr;6(4):162-7. doi: 10.1097/00003072-198104000-00006).
22. Carlisle MR, Lu C, McDougall IR. The interpretation of 131I scans in the evaluation of thyroid cancer, with an emphasis on false positive findings. *Nucl Med Commun*. 2003 Jun;24(6):715-35. doi: 10.1097/00006231-200306000-00015.
23. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits

- of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2892-9. doi: 10.1210/jc.2005-2838. Epub 2006 May 9.
24. Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology. *Cancers (Basel).* 2014 Sep 29;6(4):1821-89. doi: 10.3390/cancers6041821.
 25. Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract.* 2013;22(5):427-37. doi: 10.1159/000346303).
 26. Caetano R, Bastos CR, de Oliveira IA, et al. Accuracy of positron emission tomography and positron emission tomography-CT in the detection of differentiated thyroid cancer recurrence with negative (¹³¹I) whole-body scan results: A meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Feb;38(2):316-27. doi: 10.1002/hed.23881.
 27. Vrachimis A, Burg MC, Wenning C, et al. [(18)F]FDG PET/CT outperforms [(18)F]FDG PET/MRI in differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016 Feb;43(2):212-220. doi: 10.1007/s00259-015-3195-2.
 28. Albano D, Dondi F, Mazzeletti A, et al. Prognostic Role of 2-[¹⁸F]FDG PET/CT Metabolic Volume Parameters in Patients Affected by Differentiated Thyroid Carcinoma with High Thyroglobulin Level, Negative ¹³¹I WBS and Positive 2-[¹⁸F]-FDG PET/CT. *Diagnostics (Basel).* 2021 Nov 25;11(12):2189. doi: 10.3390/diagnostics11122189.
 29. Choudhury PS, Gupta M. Differentiated thyroid cancer theranostics: radioiodine and beyond. *Br J Radiol.* 2018 Nov;91(1091):20180136. doi: 10.1259/bjr.20180136.
 30. de Leijer JF, Metman MJH, van der Hoorn A, et al. Focal Thyroid Incidentalomas on F-18 FDG PET/CT: A Systematic Review and Meta-Analysis on Prevalence, Risk of Malignancy and Inconclusive Fine Needle Aspiration. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Oct 20;12:723394. doi: 10.3389/fendo.2021.723394.
 31. 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 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 32. Gherghe M, Lazar AM, Mutuleanu MD, et al. Radiomics Analysis of [¹⁸F]FDG PET/CT Thyroid Incidentalomas: How Can It Improve Patients' Clinical Management? A Systematic Review from the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 12;12(2):471. doi: 10.3390/diagnostics12020471.
 33. Ocak M, Demirci E, Kabasakal L, et al. Evaluation and comparison of Ga-68 DO-TA-TATE and Ga-68 DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2013 Nov;34(11):1084-9. doi: 10.1097/MNM.0b013e-328364eaab.
 34. Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. *Oncotarget.* 2018 Jan 4;9(11):9867-9874. doi: 10.18632/oncotarget.23984.
 35. Ciappuccini R, Saguët-Rysanek V, Giffard F, et al. Expression in Differentiated Thyroid Cancer: Association With Radioiodine, 18FDG Uptake, and Patient Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):3536-3545. doi: 10.1210/clinem/dgab563.
 36. Verma P, Malhotra G, Meshram V, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Patients With Differentia-

- ted Thyroid Cancer With Thyroglobulin Elevation and Negative Iodine Scintigraphy Using ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2021 Aug 1;46(8):e406-e409. doi: 10.1097/RLU.0000000000003655.S
37. Sollini M, Kirienko M, di Tommaso L, et al. The complementary role of PSMA expression and [^{18}F]FDG PET/CT in predicting thyroid cancer outcome: from black and white to shades of gray, in the era of precision oncology. *EJNMMI Res*. 2023 Jun 1;13(1):54. doi: 10.1186/s13550-023-01004-2.
 38. Rizzo A, Racca M, Dall'Armellina S, et al. Potential Role of PSMA-Targeted PET in Thyroid Malignant Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 3;13(3):564. doi: 10.3390/diagnostics13030564.)
 39. Mori Y, Dendl K, Cardinale J, et al. FAPI PET: Fibroblast Activation Protein Inhibitor Use in Oncologic and Nononcologic Disease. *Radiology*. 2023 Feb;306(2):e220749. doi: 10.1148/radiol.220749.
 40. Piccardo A, Trimboli P, Puntoni M, et al. Role of ^{18}F -Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Detect Structural Relapse in High-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):549-556. doi: 10.1089/thy.2018.0552.
 41. Eo JS, Jeong JM. Angiogenesis Imaging Using (^{68}Ga)-RGD PET/CT: Therapeutic Implications. *Semin Nucl Med*. 2016 Sep;46(5):419-27. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.04.001.
 42. Parihar AS, Mittal BR, Kumar R, et al. ^{68}Ga -DOTA-RGD₂ Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Radioiodine Refractory Thyroid Cancer: Prospective Comparison of Diagnostic Accuracy with ^{18}F -FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Evaluation Toward Potential Theranostics. *Thyroid*. 2020 Apr;30(4):557-567. doi: 10.1089/thy.2019.0450.
 43. Sakulpisuti C, Charoenphun P, Chamroonrat W. Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals in Differentiated Thyroid Cancer. *Molecules*. 2022 Aug 3;27(15):4936. doi: 10.3390/molecules27154936.
 44. Samnick S, Al-Momani E, Schmid JS, et al. Mottok A, Buck AK, Lapa C. Initial Clinical Investigation of [^{18}F]Tetrafluoroborate PET/CT in Comparison to [^{124}I]Iodine PET/CT for Imaging Thyroid Cancer. *Clin Nucl Med*. 2018 Mar;43(3):162-167. doi: 10.1097/RLU.0000000000001977.
 45. Dittmann M, Gonzalez Carvalho JM, Rahbar K, et al. Incremental diagnostic value of [^{18}F]tetrafluoroborate PET-CT compared to [^{131}I]iodine scintigraphy in recurrent differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Oct;47(11):2639-2646. doi: 10.1007/s00259-020-04727-9.
 46. Treglia G, Tamburello A, Giovanella L. Detection rate of somatostatin receptor PET in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma: a systematic review and a meta-analysis. *Hormones (Athens)*. 2017 Oct;16(4):362-372. doi: 10.14310/horm.2002.1756.
 47. Rubello D, Rampin L, Nanni C, et al. The role of ^{18}F -FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2008 May;34(5):581-6. doi: 10.1016/j.ejso.2007.08.005.
 48. Saponjski J, Macut D, Saranovic DS, et al. Clinical relevance of ^{18}F -FDG PET/CT in the postoperative follow-up of patients with history of medullary thyroid cancer. *Radiol Oncol*. 2020 Nov 22;55(1):18-25. doi: 10.2478/raon-2020-0069.