



Tiroid Kanseri Takibinde Radyoaktif İyot Taramanın Yeri SPECT/BT Çağında Yeniden Değerlendirilmeli Midir?

Should the Place of Radioactive Iodine Whole Body Scintigraphy in Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer Reevaluated in the Era of SPECT/CT?

✉ Mine Araz, ✉ Nuriye Özlem Küçük

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

Öz

Radyoaktif iyot (RAİ) tarama, diferansiye tiroid kanserinde (DTK) uzun yıllardır kullanılan oldukça spesifik bir görüntüleme yöntemidir. Ancak boyun ultrasonografisi ve serum tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroglobulin (TgAb) ölçümlerinin kombinasyonu, hastalığın saptanması için yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca nispeten ucuz, pratik ve kolay ulaşılabilir olması, radyasyon maruziyetinin bulunmaması nedeniyle bu yöntemler, DTK takibinde rutin klinik pratikte kendine önemli bir rol edinmiştir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografinin tüm dünyada yaygınlaşması ile RAİ taramanın yeri yeniden sorgulanır hale gelmiştir. Hem dozimetrik uygulamalarda, hem de RAİ tedavisi sonrası erken dönemde ve uzun dönem takiplerde RAİ ile tüm vücut tarama, daha yüksek tanılabilirlik oranları ve kanıtlanmış prognostik önemi ile klinik pratikte daha sıklıkla kullanılır hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyoaktif iyot, I-131, I-123, radyonüklit görüntüleme, tiroid kanseri

Abstract

Radioactive iodine scan is a quite specific method used for many years in differentiated thyroid cancer (DTC). However, combination of neck ultrasonography and serum thyroglobulin and anti-thyroglobulin has a high sensitivity in detection of disease. Furthermore, this method has gained an important role in routine clinical practice in follow-up of DTC, because it is a relatively cheap, practical and easily achievable method, with no radiation exposure. With the spread of the single photon emission computed tomography/computed tomography in the whole world, the place for radioiodine scan has been questioned again. Radioiodine scan has become a more frequently used method in clinical practice both in dosimetric applications, at early period after radioactive iodine therapy an long term follow-up with higher accuracy rates and proven prognostic importance.

Keywords: Radioactive iodine, I-131, I-123, radionuclide imaging, thyroid cancer

Giriş

Radyoaktif iyot (RAİ), diferansiye tiroid kanseri (DTK) nedeniyle uzun yıllardır tedavi ve tedavi sonrası takiplerde tüm vücut tarama (TVT) amacıyla kullanılmaktadır. RAİ tarama, iyotun vücutta en çok diferansiye fonksiyonel tiroid dokusunda konsantre edilmesi, yüksek hedef/geri plan aktivitesi ve özgüllüğü nedeniyle DTK takibinde klinikte en çok kullanılan

radyonüklit görüntüleme yöntemidir (1). Ancak tedavi amaçlı verilen RAİ'nin radyasyon dozunun yüksek olması ve yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesini düşürebilmesi ve kümülatif yüksek doz uygulanan hastalarda sitopeni ya da lösemi başta olmak üzere sekonder malignite olasılığını artırdığına dair yayınlar bulunması nedeniyle rutin takiplerde kullanımı tartışmalı bir hal almıştır. Son yıllarda serum tiroglobulin (Tg) ve Anti-tiroglobulin (TgAb)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 666 73 13 E-posta: minesoylu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ölçümlerinin yüksek doğrulukla ölçülebilir hale gelmesi, bu belirteçlerin en az RAİ tutulumu kadar DTK için özgül olması, ultrasonografinin (USG) minimal radyasyon ile DTK'nin metastazlarının en sıklıkla görüldüğü boyun bölgesini başarıyla tarama imkanı sağlaması tartışmayı kuvvetlendirmiş ve özellikle düşük riskli hasta grubunda kullanımı artık sınırlanmıştır (2).

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT), planar görüntülerden sonra ilgili bölgeden elde edilen tomografik görüntüler ile BT görüntülerinin füzyonu son yıllarda yaygınlık kazanmış bir teknolojik olanaktır. İyot taramalarda en çok hataya sebep olan nedenler, fizyolojik tutulum alanlarının patolojik lezyonları maskeleymesi, küçük odakların TVT rezolüsyonu dışında kalması ve patolojik olarak değerlendirilen aktivite tutulumlarının doğru lokalize edilememesidir. Bu handikaplar, SPECT/BT'nin anatomik korelasyon ve BT bazlı atenüasyon düzeltme gibi avantajları sayesinde ortadan kalkmış, tüm vücut iyot tarama tetkikinin doğruluk oranını konvansiyonel planar görüntülemeye göre önemli ölçüde artmıştır (3). SPECT/BT özelliği bulunan hibrid gama kamera sistemlerinin tüm dünyada yaygınlık kazanması bir nevi yeni bir çağın başlangıcı olmuştur.

Bu makalede, RAİ TVT görüntüleme tekniği ve DTK hastalarında endikasyonları SPECT/BT'nin katkıları ve ilgili uygulama kılavuzlarındaki yaklaşım da göz önünde bulundurulacak şekilde anlatılacaktır.

Radyoaktif İyot Tüm Vücut Tarama Çekim Protokolü

Hazırlık:

i). Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) Stimülasyonu

Tanısal RAİ TVT'nin yüksek duyarlılıkta yapılabilmesi için tiroid uyarıcı hormon (TSH) stimülasyonu gerekir. RAİ verilmeden önce serum TSH değeri >30 mU/L olmalıdır (4). Endojen TSH stimülasyonu için 4 hafta süreyle T4, 2 hafta süreyle T3 kesilir (4,5). Ancak uzun hipotiroidi süresinin yaşam kalitesini etkilemesi, böbrek fonksiyonlarını bozarak RAİ atılımını azaltması ve buna bağlı olarak tüm vücut radyasyon dozunun yüksek olması nedeniyle zaman içerisinde alternatif yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, T4 kesilmeden ekzojen rekombinan TSH enjeksiyonu ile TSH uyarısının sağlanmasıdır. Ardışık iki gün 0,9 mg rekombinan insan TSH'nin (rhTSH) im enjeksiyonunu takiben 24. saatte I-131 oral olarak uygulanır. I-131 uygulamasından 48 saat sonra TVT ve serum Tg, TgAb ölçümü yapılır (6). Pitüiter yetmezlik

olan hastalarda da rhTSH endikedir. Ancak rhTSH'nin kısa yarı ömrü nedeniyle rhTSH ile sağlanan uyarının kısa süreli olması, renal fonksiyonların korunması, sodyum-iyot simporter (NIS) ekspresyonunun yeterince artırılamaması ve buna bağlı olarak RAİ tutulumunun düşük olması, rhTSH'nin ek maliyeti gibi dezavantajları RAİ tarama hazırlığında göz önünde bulundurulmalıdır (7). Uzun süreli hipotiroidinin dezavantajlarını minimize etmek için rhTSH'den sonra ikinci seçenek olarak 4 haftadan daha kısa süre T4 kesilmesinin etkinliği araştırılmıştır. İki-üç hafta süreyle T4 kesilen hastalar kontrol grubu olarak 4-6 hafta süreyle T4 kesilen hastalar ile kıyaslandığında, hipotiroidi ilişkili şikayetlerin büyük ölçüde azaldığı ve çalışma grubunda her hastada hedeflenen serum değeri olan TSH >30 mU/L ulaşıldığı gösterilmiştir (8). Bazı araştırmacılar rhTSH enjeksiyonu öncesinde de ağır hipotiroidi semptomlarına sebep olmayacak kadar kısa süreli T4 kesilmesinin ekzojen iyot alımının etkisini minimize edeceğini göstermişlerdir (9). Ancak bu yaklaşımın RAİ TVT'nin duyarlılığı üzerine etkisi hakkında bir veri bulunmamaktadır (4).

Hangi hastada hangi TSH stimülasyon yönteminin seçileceği tartışmalı olup, hasta bazında karar verilmelidir. Normal tiroid dokusunda NIS ekspresyonunun sağlıklı olması nedeniyle uzun süreli TSH stimülasyonu gerekli değildir. Bu nedenle fonksiyone rezidü dokunun gösterilmesinin öncelikli hedef olduğu durumlarda rhTSH yeterli olacaktır. Ancak metastatik dokuda NIS ekspresyon miktarı ve fonksiyonelliği zayıf olduğundan, kuvvetli TSH stimülasyonu metastatik dokuda iyot tutulumu ve retansiyonunu artıracaktır. Bu durum, taramanın doğruluğu açısından önem taşımaktadır. rhTSH ile ve T4 kesilerek RAİ taramasının başarısının karşılaştırıldığı bir çalışmada, rhTSH uyarısı ile rezidü dokuların %17'sinin, metastatik odakların ise %29'unun atlandığı, buna karşın aynı hastalarda T4 kesilerek tekrarlandığında bu lezyonların görüntülenebilir hale geldiği gösterilmiştir (10). Ayrıca endojen stimülasyon ile Tg uyarısı rhTSH ile kıyaslandığında 3-5 kat daha yüksek olup, rhTSH ile hastalık değerlendirmesi suboptimal olabilmektedir (5).

ii). İyot Kısıtlaması

Rezidü veya metastatik dokuda RAİ tutulumunun artırılabilmesi için uygulamadan önce 2 hafta süreyle iyottan fakir diyet önerilir. Tiroid hormon preparatları ve iyot içeren diğer ilaçlar ve multivitamin preparatlar 4-6 hafta süreyle kesilmelidir. Gerekli görülürse idrar iyot ölçümü ile iyot maruziyetinin etkisinin ortadan kalktığı kesinleştirilebilir (11,12,13). RAİ uygulamasından 1-3

gün sonra tiroid hormon replasman tedavisi başlanabilir (14,15).

Her ne kadar iyot içeren kontrast madde maruziyeti sonrasında idrari iyot ölçümlerinin 4-6 hafta içinde normale döndüğü gösterilmiş olsa da, iyot tutulumu gösteren dokularda kontrast tutulumu diğer dokulara göre daha uzun olabileceği için, iyotlu kontrast kullanılarak yapılan radyolojik tetkiklerden en az 2 ay sonra RAİ uygulanması önerilmektedir (4,11,12,13). Nükleer Tıp Topluluğu'nun (*Society of Nuclear Medicine - SNM*) son kılavuzunda ise bu süre 3-4 hafta olarak verilmiştir. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 6 ay olan Amiodaron için önerilen süreler çok daha uzundur (5).

iii). Hazırlıkta Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Durumlar

RAİ uygulamasından önce gebelik dışlanmalıdır. On iki-55 yaş kadınlarda RAİ uygulaması öncesinde gebelik testi ile confirmasyon önerilmektedir (5). Emzirme, I-131 uygulamasından en az 6 hafta, tercihen 3-6 ay öncesinde kesilmiş olmalıdır (5,16,17,18). Böylelikle meme dokusunun alacağı radyasyon dozu minimize edilebilir. Eğer I-123 uygulandıysa, emzirmenin kesilmesi için 72 saat yeterlidir (5). Tanısal amaçla düşük doz I-131 uygulanan hastalarda 4 ay süreyle kontrasepsiyon önerilir (4). Tanısal I-131 TVT için kullanılan düşük dozlarda dahi serebral veya spinal metastazı olan hastalarda profilaktik kortikosteroid uygulaması düşünülebilir. İyot emiliminin optimal olabilmesi için oral uygulama öncesinde 4 saat, sonrasında 1 saat açlık önerilir (4).

Radyofarmasötikler

i). I-131

Gama enerjisi (364keV) ile birlikte beta ışınımı da bulunduğundan tanı ve tedavi amacıyla kullanılır. Yarı ömrü yaklaşık 8 gündür. Tarama amacıyla kullanılan doz 37-185 MBq (1-5 mCi) arasında değişmektedir. RAİ tedavisi öncesinde tarama yapılacaksa stunning etkisini en aza indirebilmek için 37-74MBq (1-2 mCi) kullanılmalıdır. Endojen hipotiroidi ile TSH stimülasyonu yapılıyorsa, benzer şekilde 37-74MBq (1-2 mCi) yeterli sensitiviteyi sağlayabilmektedir. rhTSH ile stimülasyon yapılan hastalarda ise 148-185MBq (4-5 mCi) gibi daha yüksek dozlar önerilmektedir (5).

ii). I-123

Beta ışınımı olmayan bir ajan olarak I-131'in aksine sadece tanısal amaçlı kullanılır. Yarı ömrü 13,2 saat,

gama enerjisi 159 keV'dir. Oral olarak uygulanır. I-131'e göre efektif tüm vücut radyasyon dozunun düşük olması, enerjisinin gama kameralarda görüntülemeye daha uygun olması ve beta ışınımı olmadığından stunning'e sebep olmaması nedeniyle tanısal amaçla kullanım için ideal görüntüleme ajanı olsa da, yüksek maliyet ve elde edilebilirliğinin sınırlı olması, kısa yarı ömür nedeniyle dağıtımının güç ve görüntüleme aralığının dar olması, I-131'e göre sensitivitesinin düşük olması gibi önemli dezavantajları nedeniyle kullanımı I-131'den daha yaygın değildir (19,20,21). Takiplerde Tg yüksekliğinin odağının araştırılması için tarama amacıyla en az 74-148 MBq (2-4 mCi) uygulanması önerilmiştir (5,22). I-131 ile benzer şekilde, kullanılacak stimülasyon yöntemine göre doz değişikliğine gidilebilir (5). I-131 tedavisi öncesinde rezidüel tiroid dokusunun değerlendirilmesi amacıyla ise 10-40 MBq I-123 kullanılabileceği bildirilmiştir (4).

Görüntüleme Tekniği

Tanısal amaçlı I-131 TVT için oral I-131 uygulamasından 24-72 saat sonra, I-123 uygulamasından sonra 6-24. saatte görüntüleme yapılması önerilir (5). I-131 ile TVT'de erken görüntülemenin avantajı, eğer RAİ tutulumu gösteren bir odak saptanırsa erken dönemde yüksek RAİ tedavi dozu uygulanarak stunning etkisinin önlenmesidir. Yetmiş iki saate kadar alınan geç görüntüler ise, geri plan aktivitesinin azalarak patolojik odakların daha görünür hale gelmesi ve fizyolojik gastrointestinal sistem aktivitesinin zaman içerisinde hareket ettiğinin ve temizlendiğinin gözlenerek karın içerisindeki olası patolojik odakların net ayırt edilebilmesini sağlar (4).

Hipotiroid hastalarda iyot klirensi yavaşladığından, özellikle yüksek doz RAİ uygulanan tedavi hastalarında tarama erken dönemde yapılırsa geri plan aktivitesinin yüksek oluşu nedeniyle küçük rezidüel veya metastazlar tanınamayabilir. Tedavi sonrası tarama için önerilen optimal görüntüleme zamanı literatürde farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda 2-10 gün arasında bildirilmiştir (23). Eğer tedavi rhTSH eşliğinde verilmişse, renal klirens etkilenmeyeceği için görüntüleme 48 saat sonra yapılabilir (4,5).

Enstrümantasyon

I-131 TVT, large FOV çift başlı gama kameralarda yüksek enerjili paralel kolimatör ile yapılır. Enerji piki 364 keV, %20 pencere aralığı seçilir. I-123 ile TVT ise, mümkünse medium enerji kolimatör ile yapılmalıdır. 159 keV fotopikte, %15-20 pencerede görüntülenir (4,5).

Görüntüleme

Hasta supin pozisyonda yatarken, baş hafif ekstansiyonda iken görüntüleme yapılır. Anterior ve posterior tüm vücut görüntüleri için tarama hızı 8-13 cm/dk, 512X512 veya 1024X256 matrikste olabilir. Pinhol kolimatör ile ayrıca boyun bölgesinden statik görüntüleme yapılabilir. Boyunda tükrük bezleri gibi anatomik noktalar radyoaktif kaynakla işaretlenebilir. Metastaz açısından şüpheli alanlardan 256X256 matrikste 500.000 sayımlık veya 10-20 dk ek statik görüntüler alınabilir (4,5,23). I-123 için ise 256X1024 matriks kullanılabilir (5).

SPECT/BT

Tüm vücut SPECT/BT, yüksek radyasyon dozu, çekim süresinin çok uzun olması ve sensitiviteye önemli bir katkısının bulunmaması nedeniyle önerilmez. Bunun yerine, TVT'de fizyolojik tutulum yerleri dışında aktivite birikimi izlenen alanlardan ve/veya boyun-toraks gibi metastaz olasılığı yüksek vücut alanlarından bölgesel SPECT/BT çalışması yapılması önerilmektedir. SPECT parametreleri 364 keV enerji pikinde %10 pencere aralığında, 128X128 matrikste, 360°, 20-30 sn/görüntü olacak şekilde toplam 64 görüntü alınması önerilmektedir. Anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltme için kullanılacağından, kontrastsız ve düşük doz (130-140 keV, 80 mAs, 3 mm collimation, 0,8 pitch) BT görüntüleme yapılır. SPECT görüntüleri 3-dimensional ordered subset expectation maximization (OSEM) (8 iterations, 4 subsets) kullanılarak rekonstrüksiyon yapılır. Daha sonra iş istasyonlarında işlenerek multiplanar füzyon görüntüleri elde edilir (5,23).

Girişimler

Görüntüleme öncesinde mesanenin boş olması istenir. Oral kavite veya özofagus aktivitesinin temizlenebilmesi için hasta su içtikten sonra ek görüntüleme yapılabilir. Gastrointestinal sistem aktivitesinden ayırt edilemeyen olgularda, fizyolojik aktivitenin temizlendiğinden emin olmak için geç görüntüleme veya laksatif uygulaması kullanılabilir. Kontaminasyon varlığını teyit edebilmek için uygun temizlik ve kıyafet değişikliği sonrası geç görüntüleme, lateral pozisyonda statik görüntüleme yapılabilir (5).

Dozimetri

Oral uygulamadan sonra RAİ hızla emilir. Primer atılım yolu üriner sistemdir. Kritik organ RAİ için mesane duvarı olup, 74-148 MBq doz uygulandığında; I-123 için mesane

duvarının aldığı doz 0,097 mGy/MBq, I-131 için ise 0,66 mGy/MBq'dir. Efektif tüm vücut radyasyon dozu ise I-123 için 0,01 mSv/MBq, I-131 için 0,058 mSv/MBq'dir (5).

Endikasyonlar

ii). Preoperatif Dönemde İyot Tarama

Preoperatif dönemde I-131 veya I-123 ile TVT endikasyonu yoktur. I-123 ile tiroid sintigrafisi preoperatif dönemde tiroid nodüllerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (18). Bu amaçla Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi daha ucuz, kolay ulaşılabilir ve hasta için daha az zahmetli bir protokol ile değerlendirmeye olanak sağladığından, sıklıkla tercih edilen radyofarmasötiktir (24).

ii). Radyoaktif İyot Tedavisi Öncesinde

Total tiroidektomi sonrasında RAİ tedavisi planlanan hastalarda evreleme amacıyla RAİ tarama endikasyonunun bulunup bulunmadığı uzun süre tartışılmıştır. RAİ ablasyon dozu verilmeden önce bilinmeyen metastazların tanısız iyot tarama ile gösterilip, ablasyon dozu yerine direkt yüksek doz RAİ verilmesi, iyot taramada rezidü doku bulunmazsa ablasyon amaçlı radyoaktif iyot tedavisinden (RAİT) vazgeçilmesi veya beyin metastazı gibi beklenmedik olgularda gerekirse steroid eşliğinde yüksek doz I-131 uygulamasına gidilmesi gibi katkılarının olabileceği varsayımı ile bu endikasyonda kullanımını öneren araştırmacılar mevcuttur. Ancak I-131'in stunning etkisi ortaya çıkmadan yüksek doz tedavisinin günler içinde verilebilmesi her zaman mümkün olmayacağından, eğer evreleme elzem ise bunun mümkünse I-123 ile yapılması görüşü günümüzde kabul görmektedir. Üstelik, yapılan bazı çalışmalarda rezidü tiroid dokusundaki yüksek RAİ tutulumu nedeniyle metastatik odakların beklenildiği gibi gösterilemeyebileceği ve bu nedenle tedavi öncesi taramanın tedavi sonrası yüksek doz iyot ile yapılan taramaya göre sensitivitesinin düşük olduğu rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda da RAİT öncesinde evrelemenin klinik olarak RAİT verilip verilmemesi kararını önemli ölçüde etkilemediği ortaya konmuştur. Yüksek riskli hastalıkta stimüle Tg ve TgAb detekte edilemezken iyot tarama normal olsa dahi okült metastazlara yönelik adjuvan RAİT endikasyonu bulunmaktadır. Düşük ve orta riskli hastalıkta da benzer şekilde iyot tarama normal olsa dahi minimal veya belirgin Tg yüksekliği ve/veya TgAb pozitifliği olan hastalarda RAİT verilmesi gerekmektedir. Çok düşük riskli hastalıkta ise iyot taramanın takiplerde dahi endikasyonunun sınırlı olması ve serum Tg ve TgAb

normal olduğu sürece zaten RAİT endikasyonunun bulunmaması nedeniyle sadece evreleme amacıyla I-123 ile yapılsa dahi RAİ ablasyonu öncesinde rutin olarak tarama önerilmemektedir (18). Dolayısıyla rezidü tiroid dokusunun büyüklüğünün araştırılması için Tc-99m perteknetat ile tiroid sintigrafisi çok daha basit uygulanabilen, ucuz, pratik bir yöntem olup, Tc-99m perteknetatın erişilebilirliği daha kolaydır (25). Amerika Tiroid Derneği'nin (*American Thyroid Association - ATA*) 2015 yılında yayınladığı kılavuzda tiroid sintigrafisi için I-123 kullanılması önerilmiş olsa da, Avrupa ve Amerika'da Nükleer Tıp otoritelerince bu yaklaşım kabul görmemiştir (18,24). Ancak, dozimetri amacıyla RAİ tedavisi öncesi tarama endikasyonu bulunmaktadır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin önerdiği yöntem ile kan ve kemik iliği dozu göz önünde bulundurularak hasta bazında doz hesaplaması yapılır. RAİ uygulamasından sonra en geç 24. saatten itibaren başlayarak, bir efektif yarı ömür boyunca tekrarlayan TVT'ler ve kan örneklemeleri gerekmektedir (26). Yapılan çalışmalarda, dozimetrik yöntemle RAİ tedavisi verilen hastalarda elde edilen tam yanıt oranları ampirik doz uygulaması ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksek olup, ampirik dozlara göre çok daha yüksek dozlar uygulanmasına rağmen yan etki profilinde önemli bir farklılık olmadığı da gösterilmiştir (27,28).

Dozimetrik uygulamalarda SPECT/BT kullanıldığı takdirde, mutlak kuantifikasyon yapılabilmektedir. Yani, hedef volüm içindeki aktivite miktarı kesin olarak kuantifiye edilebilir. I-131'in yüksek gama enerjisi nedeniyle kullanılan yüksek enerjili kolimatörlerde uzaysal rezolüsyon, düşük enerjili kolimatör ile görüntülenen radyofarmasötiklere kıyasla çok daha kötüdür. Bu nedenle, SPECT görüntülerinde kuantifikasyonda hata olasılığı daha yüksektir. SPECT/BT ile dozimetri çalışmalarının büyük çoğunluğu fantom çalışması olmakla birlikte, *in vivo* çalışmaların eklendiği yayınlarda, gerçeğe yakın kuantifikasyon başarısının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (29,30). Sistemin uzaysal rezolüsyonunun yarısı veya daha küçük boyutlarda tümöral odaklar için ise parsiyel volüm etkisinin azaltılabilmesi için başka kompensasyon yöntemleri de gerekmektedir (31).

iii). Radyoaktif İyot Tedavisi Sonrası Tarama

Ablasyon, adjuvan veya tedavi amacıyla RAİ uygulanan her hastada mutlaka tedavi sonrasında TVT yapılmalıdır. Yüksek doz RAİ uygulaması sonrası yapılan taramanın hastalık evrelemedeki duyarlılığı çok yüksektir. Tedavi sonrası taramada hastaların %10-20'sinde preablatif tanısall I-131 TVT ile karşılaştırıldığında ek metastatik odak

gösterilebilmiştir (32). Hastaların %10'unda hastalığın evresinde, %9-15'inde tedavi sonrası takiplerde cerrahi, tekrar RAİ tedavisi verilmesi veya takip gibi klinik yaklaşımda değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (33,34). Ayrıca rezidü tiroid dokusundaki tutulum oranı primer tiroid cerrahisinin başarısı ve dolayısıyla DTK takibinde rekürrensi veya persistansı öngörmede önemli bir belirteçtir (35).

iv). Tanısal RAİ Tarama

Tedavi sonrası uzun dönem takiplerde ilk tercih edilecek radyolojik görüntüleme her zaman boyun USG'dir. DTK hastalarının takibinde düşük maliyetli oluşu, göz ardı edilebilir radyasyon maruziyeti, kolay ulaşılabilirliği ve tecrübeli ellerde yapıldığı takdirde yüksek tanısal gücü nedeniyle boyun USG, kontrol amacıyla veya nüks/persistans düşünülen hastalarda ilk basamak görüntüleme yöntemidir. RAİ tarama ise radyasyon maruziyetinin yüksek oluşu, düşük dozlarda dahi benign de olsa tükrük bezi hasarı gibi yaşam kalitesini etkileyebilecek yan etkilerinin bulunması, serum Tg ölçümü gibi duyarlılık ve özgüllüğü iyot taramadan daha yüksek bir tümör belirtecinin kullanımının yaygınlaşması, iyot taramanın yayınlanmış çok sayıda yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik nedenlerinin bulunması nedeniyle takiplerde belirli aralıklarla rutin kullanımı artık önerilmemektedir (18). Ancak yine de DTK'de oldukça spesifik ve sensitif bir yöntem oluşu nedeniyle uygun endikasyonda hasta yönetiminde önemli katkıları bulunmaktadır. İyot taramanın değerlendirilmesinde fizyolojik tutulum ile patolojik tutulumların daha önce bahsedilen ek görüntüleme yöntemleri ve SPECT/BT ile ayırımının yapılması tetkikin doğruluk oranını önemli ölçüde artırmaktadır (36). Bu nedenle tıpkı USG gibi, tüm vücut iyot tarama görüntülerinin değerlendirilmesinde de, gerekli hastada uygun ek görüntülemenin yapılması ve doğru şekilde yorumlanması açısından mesleki tecrübe kritik öneme sahiptir.

Ablasyon sonrası yaklaşık 6. günde yapılan taramada rezidü tiroid dokusunda veya metastatik odakta RAİ tutulumu varsa, 6-12. ayda tanısal amaçla düşük doz RAİ ile tarama yapılabilir. Takiplerde yapılan bu ilk tanısal TVT ile ablasyonun başarısından emin olunurken, tedavi sonrası taramada rezidü dokuda yoğun aktivite tutulumu nedeniyle maskelenmiş olabilecek metastatik odaklar detekte edilebilir hale gelebilir. Ayrıca RAİ ablasyon dozu sonrası 6-12. ayda RAİ dozunun tedavi edici etkinliği kesinleştikten sonra tarama ile eş zamanlı ölçülen serum stimüle Tg ve TgAb değerleri takiplerde önemli ölçüde yol göstericidir. 6-12.

ayda RAİ TVT normal hastalarda rekürrens ve mortalite oranlarının taraması pozitif olanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla DTK takibinde erken dönemde önemli bir prognostik veri sağlamaktadır (37,38). Dinamik risk stratifikasyonu gerektiren DTK takibinde, 6-12. ayda stimüle Tg ve TgAb değerleri detekte edilemiyorsa ve tarama normalse, ablasyon başarılı kabul edilir ve hasta düşük risk grubuna dahil edilerek takipleri planlanır. Tersine, RAİ tedavisi sonrası 6-12. ayda TVT'de tam remisyon elde edilemediyse, uzun dönem takiplerde rekürrens ve mortalitenin tam remisyon elde edilen hastalara göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (39). Bu aşamada tekrar RAİ tedavisi verilip verilmeyeceği, opere edilebilir bir odak varsa cerrahisinin mümkün olup olmayacağı, cerrahi sonrası tekrar RAİ tedavisine gerek olup olmadığı veya sadece yakın izlem stratejisinin yeterli olup olmayacağına, hasta bazında değerlendirerek, eş zamanlı Tg ve TgAb değerleri, diğer radyolojik görüntüleme sonuçları ve hastanın eşlik eden diğer hastalıkları da göz önünde bulundurularak karar verilir.

Düşük riskli hastalarda (TNM evrelemesine göre T1-2/NOMO ve ekstrapireoidal yayılım yok) eğer RAİ tedavisi verildiyse, tedavi sonrası taramada boyun yatağı dışında tutulum yoksa, RAİT sırasında stimüle Tg <1 ng/mL ise, kısa süreli takiplerde suprese Tg ve TgAb değerleri normalse ve Boyun USG'de şüpheli bir odak bulunmuyorsa, 6-12. ayda dahi iyot taramanın gerekli olmadığına dair görüş yaygın olarak kabul görmeye başlamıştır (40). Ancak yüksek volümde iyot tedavisi uygulayan ve DTK hasta takibi yapan çoğu merkezde halen ablasyon başarısından emin olunması için endojen TSH stimülasyonu ile olmasa bile en azından rhTSH ile veya 2-3 hafta T4 kesilerek kısa süreli stimülasyon ile düşük doz RAİ ile TVT yapılmaktadır. Orta ve yüksek riskli hastalıkta bu aşamada RAİ tarama halen endike kabul edilmektedir. Ancak literatürde bu hastalarda da boyun USG ile eş zamanlı sadece stimüle Tg ve TgAb ölçümünün risk stratifikasyonu ve ablasyon başarısının değerlendirilmesi açısından yeterli olduğunu savunan yayınlar bulunmaktadır (41,42,43,44,45,46,47).

Tedavi amaçlı uygulanan yüksek doz RAİ'nin eliminasyonu en az 3 ay içinde tamamlanmaktadır. Üçüncü aydan önce yapılan RAİ taramanın yanlış pozitiflik oranının çok yüksek olduğu bildirilmiştir (48). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için en az 6 ay geçmesi gerekmektedir. RAİ 6-12. ayda tam olarak ne zaman tarama yapılması gerektiği halen tartışmalı olup, özellikle 37-74 MBq (1-2 mCi) gibi düşük dozlar

ile tarama yapılacaksa bu sürenin mümkünse 8-12. aya kadar geciktirilmesi önerilmektedir (48,49,50). Ablasyon başarısının değerlendirilmesi amacıyla tarama için rhTSH kullanılacaksa ve tedavi sırasında eğer endojen stimülasyon kullanıldıysa, rhTSH ile ölçülen stimüle Tg değerlerinin endojen stimülasyona göre daha az olduğu göz önünde bulundurularak tedavi yanıtı hakkında değerlendirme yapılmalıdır. Tedavi yanıtının başarısının kontrol edilmesi için bir başka metod da stimüle Tg ve TgAb değerleri ile değerlendirme yapmak ve eğer herhangi bir yükseklik saptanırsa odak araştırılması amacıyla I-131 dozu uygulayarak TVT'nin de eklenmesidir. Böylelikle TSH stimülasyonu ile Tg ve TgAb halen detekte edilemiyorsa, hastaya gereksiz RAİ uygulanmamış olacaktır. Bu yaklaşım, RAİ TVT'nin persistans veya rekürrensin saptanmasında sensitivitesinin serum Tg ve TgAb ölçümleri ile kıyaslandığında daha düşük olması gerçeğine dayanmaktadır. Ancak rhTSH ile stimülasyon yapıldıysa, bu yaklaşımın güvenilirliği halen tartışmalıdır (47).

Ablasyon sonrası takiplerde daha önce bahsedildiği üzere rutin RAİ taramanın yeri yoktur. Nüks veya persistan hastalık gelişen hastalarda odak araştırılması amacıyla iyot tarama kullanılabilir. Düşük radyasyon dozu ve gama kameralarda görüntülemeye daha elverişli oluşu nedeniyle I-123 tercih edilen radyofarmasötik olmakla birlikte, maliyet, kısa yarı ömür ve erişilebilirlik açısından I-131 daha yaygın olarak kullanılmaktadır (18).

RAİ tedavisi sonrası takiplerde tanısal RAİ TVT'lerde boyunda rezidü dokuda aktivite tutulumunun devam etmesinin prognostik önemi belirsizdir. Rezidü dokuda normal fonksiyone tiroisitlerde malign dejenerasyon olasılığı rekürrens riskini artırılabilir (51). Eğer rezidü doku büyükse, takiplerde hem tanısal iyot TVT'lerde olası metastatik odakların atlanabilecek olması hem de Tg negatifleşmediğinden her ikisinin de rekürrens tanısında sensitivitesi düşmektedir. Bu hastalarda tekrar RAİT, cerrahi veya RT düşünülebilir. Bu tedavilerden herhangi birinin yanıtının değerlendirilmesinde de iyot tarama endikedir (5). Uygulanan tedavi sonrasında geriye kalan dokular için adjuvan RAİ tedavisi planlanıyorsa, lezyonların iyot aviditelerinin değerlendirilmesinde de TVT kullanılabilir. Ancak I-131 ile stunning etkisi nedeniyle yüksek doz tedavi dozunun ertelenmesi gerekecektir. Bu durumda tarama I-123 ile yapılabilir veya Tg yüksekliği devam eden olguda tarama yapılmadan direkt tedavi dozu da verilebilir. Histolojik olarak nisbeten az diferansiye veya agresif varyant olup iyot tutma kapasitesinin düşük olabileceği öngörülebilir veya daha önce yapılan taramalarda düşük miktarda

RAİ tutulumu gösterdiği biliniyorsa, yine RAİ TVT gerekli değildir, direkt yüksek doz tedavi verilebilir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilebilmiş odakların RAİ aviditesinin değerlendirilmesinde tanısal RAİ tarama endikedir (4).

TgAb pozitifliği bulunan hastalarda Tg hasta takibinde güvenli bir belirteç olmaktan çıkar (52,53). Dolayısıyla boyun USG halen en önemli görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, RAİ TVT'de diğer hastalara göre TgAb pozitifliği olan hastalarda RAİ tutulumu gösteren odakların takibinde daha büyük önem taşır. Tanı anında tiroiditi olan hastalarda RAİ tedavisi sonrasında 12-18 ay içerisinde TgAb seviyelerinin zaman içinde azalarak negatifleşmesi beklenir (54,55,56,57,58). TgAb düzeylerinin azalma göstermemesi, pozitifliğinin devam etmesi veya artış göstermesi, TgAb'nin antijeninin yani Tg'nin ve Tg üreten fonksiyone tiroid dokusunun varlığına işaret eder. Bu durumda TgAb, bir tümör belirteci olarak kabul edilerek odak arayışına gidilir. Boyun USG'den sonra yine ilk sırada RAİ TVT gelmektedir. Özellikle 6-12. ayda tarama normal olduğu halde takiplerde TgAb yükselişe geçtiyse ve boyun USG'de rezidü/nüks saptanmadıysa tarama uzak metastazların araştırılmasında kullanılabilir (54). Tarama normalse, Toraks BT, F-18 FDG PET/BT veya MR ile ileri tetkik edilmelidir (52,59). Eğer 6. ayda tarama normalse ve TgAb düşüştüyse bu durumda takiplerde RAİ TVT elzem değildir.

SPECT/BT'nin Katkısı

İmkanlar dahilinde, fizyolojik aktivite tutulumları ve/veya kontaminasyon ile metastatik odakların ayırıcı tanısında en faydalı yol süperpozisyonun sorununun ortadan kaldırılması için SPECT ile lokalizasyon veya SPECT/BT ile anatomik korelasyondur (4). Tedavi sonrasında özellikle rezidü doku, fizyolojik tiroid bezi aktivitesi ve metastatik lenf nodu aktivitesinin ayırıcı tanısında yüksek tanısal güce sahiptir. Tedavi sonrası taramada SPECT/BT'nin sensitivitesi %78, spesifitesi %100 olarak bildirilmiştir (60). Özellikle boyun bölgesi ve mediastende metastatik lenf nodlarının gösterilmesinde SPECT/BT'nin sensitivitesinin planar görüntülemeye üstün olduğu bildirilmiştir (36). Tedavi sonrası takiplerde planar sintigrafinin spesifitesi %78 iken, SPECT/BT ile bu oran %98'e yükselmektedir. Planar görüntüleme SPECT/BT eklenmesinin, hastaların %45-88'inde daha doğru sonuçlar verdiği, yaklaşık %25'inde ise takip ve tedavi stratejisinde değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir (61,62,63,64,65).

Sonuç

RAİ tarama, DTK'de spesifik bir görüntüleme yöntemi olup, gerekli olgularda SPECT/BT eklendiği takdirde sensitivitesi önemli ölçüde artmaktadır. Radyasyon maruziyeti, hipotiroidi ve nisbeten karmaşık prosedürlü bir tetkik oluşu nedeniyle özellikle düşük riskli hasta grubunda rutin takiplerde kullanımı önerilmez. Postablatif 6-12 ayda ablasyon başarısının değerlendirilmesi ve prognostik bilgi elde edilmesi amacıyla, uzun dönem takiplerde boyun USG'nin negatif olduğu olgularda rekürren veya persistan hastalığın gösterilmesinde kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Goldsmith SJ. Targeted Radionuclide Therapy: A Historical and Personal Review. *Semin Nucl Med* 2020;50:87-97.
2. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29:461-470.
3. Lee SW. SPECT/CT in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2017;51:297-303.
4. Verburg FA, Schmidt M, Kreissl MC, et al. [Procedural guideline for Iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma (version 5)]. *Nuklearmedizin* 2019;58:228-241.
5. Bartel Chair TB, Magerefteh S, Avram AM, et al. SNMMI Procedure Standard for Scintigraphy for Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med Technol* 2020;48:202-209.
6. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-3885.
7. Giovanella L, Duntas LH. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol* 2019;181:133-145.
8. Piccardo A, Puntoni M, Ferrarazzo G, et al. Could short thyroid hormone withdrawal be an effective strategy for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1218-1223.
9. Barbaro D, Boni G, Meucci G, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nucl Med Commun* 2006;27:627-632.
10. Caresia AP, Castell Conesa J, Obions Alfonso G, et al. Estudio comparativo entre la utilización de TSH recombinante y la estimulación endógena con TSH. Valoración en el seguimiento de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides

- [Comparison of administration of rhTSH with withdrawal of thyroid hormone. Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma]. *Rev Esp Med Nucl* 2006;25:236-241.
11. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res* 2015;193:731-737.
 12. Padovani RP, Kasamatsu TS, Nakabashi CC, et al. One month is sufficient for urinary iodine to return to its baseline value after the use of water-soluble iodinated contrast agents in post-thyroidectomy patients requiring radioiodine therapy. *Thyroid* 2012;22:926-930.
 13. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. *Thyroid* 2014;24:872-877.
 14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
 15. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941-1959.
 16. Bakheet SM, Hammami MM. Patterns of radioiodine uptake by the lactating breast. *Eur J Nucl Med* 1994;21:604-608.
 17. Hammami MM, Bakheet S. Radioiodine breast uptake in nonbreastfeeding women: clinical and scintigraphic characteristics. *J Nucl Med* 1996;37:26-31.
 18. 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.
 19. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic ¹³¹I and ¹²³I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:783-788.
 20. Lundh C, Lindencrona U, Postgård P, Carlsson T, Nilsson M, Forssell-Aronsson E. Radiation-induced thyroid stunning: differential effects of (¹²³I), (¹³¹I), (^{99m}Tc), and (²¹¹At) on iodide transport and NIS mRNA expression in cultured thyroid cells. *J Nucl Med* 2009;50:1161-1167.
 21. Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, et al. The role of ¹²³I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to ¹³¹I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:515-521.
 22. Gerard SK, Cavalieri RR. I-¹²³ diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 2002;27:1-8.
 23. Song HC, Chong A. Post-therapeutic I-¹³¹ whole body scan in patients with differentiated thyroid cancer. *Ali G editor* 12. 2011:231-250.
 24. Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1001-1005.
 25. Tsai CJ, Cheng CY, Shen DH, et al. Tc-^{99m} imaging in thyroidectomized differentiated thyroid cancer patients immediately before I-¹³¹ treatment. *Nucl Med Commun* 2016;37:182-187.
 26. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1405-1412.
 27. Klubo-Gwiedzinska J, Van Nostrand D, Atkins F, et al. Efficacy of dosimetric versus empiric prescribed activity of ¹³¹I for therapy of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3217-3225.
 28. Verburg FA, Hänscheid H, Biko J, et al. Dosimetry-guided high-activity (¹³¹I) therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:896-903.
 29. Israel O, Iosilevsky G, Front D, et al. SPECT quantitation of iodine-¹³¹ concentration in phantoms and human tumors. *J Nucl Med* 1990;31:1945-1949.
 30. Riggs SJ, Green AJ, Begent RH, Bagshawe KD. Quantitation in ¹³¹I-radioimmunotherapy using SPECT. *Int J Cancer Suppl* 1988;2:95-98.
 31. Dewaraja YK, Ljungberg M, Green AJ, et al. MIRD pamphlet No. 24: Guidelines for quantitative ¹³¹I SPECT in dosimetry applications. *J Nucl Med* 2013;54:2182-2188.
 32. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:629-634.
 33. Fatourech V, Hay ID, Mullan BP, et al. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-577.
 34. Souza Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Post I-¹³¹ therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29:795-798.
 35. Schneider DF, Ojomo KA, Chen H, Sippel RS. Remnant uptake as a postoperative oncologic quality indicator. *Thyroid* 2013;23:1269-1276.
 36. Mustafa M, Kuwert T, Weber K, et al. Regional lymph node involvement in T1 papillary thyroid carcinoma: a bicentric prospective SPECT/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1462-1426.

37. Verburg FA, de Keizer B, Lips CJ, Zelissen PM, de Klerk JM. Prognostic significance of successful ablation with radioiodine of differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:33-37.
38. Verburg FA, Stokkel MP, Düren C, et al. No survival difference after successful (131I) ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:276-283.
39. Thies ED, Tanase K, Maeder U, et al. The number of 131I therapy courses needed to achieve complete remission is an indicator of prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2281-2290.
40. Torlontano M, Crocetti U, D'Alonso L, et al. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003;148:19-24.
41. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, et al. Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:376-379.
42. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-178.
43. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1433-1441.
44. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-1501.
45. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3242-3247.
46. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150:105-112.
47. de Meer SG, Vriens MR, Zelissen PM, Borel Rinkes IH, de Keizer B. The role of routine diagnostic radioiodine whole-body scintigraphy in patients with high-risk differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2011;52:56-59.
48. Winter M, Winter J, Heinzel A, et al. Timing of post 131I ablation diagnostic whole body scan in differentiated thyroid cancer patients. Less than four months post ablation may be too early. *Nuklearmedizin* 2015;54:151-157.
49. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1674-1685.
50. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1663-1673.
51. Shattuck TM, Westra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2005;352:2406-2412.
52. Spencer CA. Clinical review: Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3615-3527.
53. Verburg FA, Luster M, Cupini C, et al. Implications of thyroglobulin antibody positivity in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position statement. *Thyroid* 2013;23:1211-1225.
54. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-351.
55. Chung JK, Park YJ, Kim TY, et al. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:215-221.
56. Kim TY, Kim WB, Kim ES, et al. Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1440-1445.
57. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-4689.
58. Pacini F, Mariotti S, Formica N, et al. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:373-380.
59. Riemann B, Uhrhan K, Dietlein M, et al. Diagnostic value and therapeutic impact of (18)F-FDG-PET/CT in differentiated thyroid cancer. Results of a German multicentre study. *Nuklearmedizin* 2013;52:1-6.
60. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2011;164:961-969.
61. Wong KK, Zanzhovsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Incremental value of diagnostic 131I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1785-1794.
62. Schmidt D, Szikszai A, Linke R, Bautz W, Kuwert T. Impact of 131I SPECT/spiral CT on nodal staging of differentiated thyroid carcinoma at the first radioablation. *J Nucl Med* 2009;50:18-23.
63. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid

- carcinoma: incremental value versus planar imaging. J Nucl Med 2009;50:184-190.
64. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT: an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. J Nucl Med 2012;53:754-764.
65. Maruoka Y, Abe K, Baba S, et al. Incremental diagnostic value of SPECT/CT with ¹³¹I scintigraphy after radioiodine therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. Radiology 2012;265:902-909.