



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL PROF.DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

TİROGLOBULİN YÜKSEKLİĞİ OLAN OPERE DİFERANSİYE
TİROİD KARSİNOMU HASTALARINDA PREABLATİF F-18 FDG
PET/BT GÖRÜNTÜLEME

Dr. Osman Kanatsız

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL PROF.DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
NÜKLEER TIP KLİNİĞİ

TİROGLOBULİN YÜKSEKLİĞİ OLAN OPERE DİFERANSİYE
TİROİD KARSİNOMU HASTALARINDA PREABLATİF F-18 FDG
PET/BT GÖRÜNTÜLEME

Dr. Osman Kanatsız

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Savaş Karyağar

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince Nükleer tıp adına öğrendiklerimin büyük bir kısmını borçlu olduğum, eğitim sürem boyunca büyük sabır ve iyi niyeti ile desteğini ve anlayışını esirgemeyen eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Tamer Özülker'e,

Uzmanlık tezimi yazarken tüm yol göstericiliği ve sabrıyla önümü aydınlatan, nükleer tıp eğitimim ve çalışma hayatında kendisinden çok şey öğrendiğim tez danışmanım Doç. Dr. Savaş Karyağar'a,

Büyük özverisi ve gayreti ile özellikle PET/BT konusunda öğrendiklerimin temelini atan Doç. Dr. Filiz Özülker'e,

Nükleer tıp eğitimi, pratiği, çalışma hayatı ve insan ilişkileri konusunda engin tecrübesinden çokça istifade ettiğim, kıymetli abim Uz. Dr. Mehmet Mülazımoğlu'na,

Her birinden ayrı ayrı çok şeyler öğrendiğim Uz. Dr. Şerafettin Hacımahmutoğlu, Uz. Dr. Özgür Eker, Uz. Dr. Ercan Uyanık başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecinde beraber çalışmaktan keyif aldığım ve bu tezimin yazılmasında büyük desteğini gördüğüm Uz. Dr. Osman Güven'e ve başta Dr. Seray Saraçoğlu ve Dr. Gündüzalp Buğrahan Babacan olmak üzere birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince huzurlu bir şekilde çalışmaktan zevk duyduğum fizik uzmanlarımız, görüntüleme teknisyenlerimiz, hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve diğer çalışanlarımıza,

Bu tezi yazıyor olmamı borçlu olduğum aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 TİROİD BEZİ	2
2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi.....	2
2.1.2 Fizyolojik-Histolojik Özellikleri.....	3
2.1.3 Tiroid Hormonu Sentezi ve İyot Metabolizması.....	4
2.2 TİROİD KANSERİ.....	6
2.2.1 Papiller Tiroid Kanseri.....	8
2.3 DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE PET/BT	16
2.3.1 PET/BT	16
2.3.2 F-18 FDG PET/BT	16
2.4 TİROGLOBULİN	18
2.4.1 Tg'nin yapısal özellikleri	18
2.4.2 Tiroidektomi sonrası RAI tedavisi öncesi(preablatif) Tg ölçümü	18
2.4.3 Preablatif sTg yüksekliği olan hastalarda F-18 FDG PET/BT.....	19
3. GEREÇ YÖNTEM	20

3.1. ETİK İLKELER.....	20
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	20
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	22
3.4. F-18 FDG PET/BT HASTA HAZIRLIĞI ve ÇEKİM PROTOKOLÜ	23
3.5 GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.6 PET/BT BULGULARININ DOĞRULUĞUNUN TESPİTİ.....	24
3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4. BULGULAR.....	26
4.1 HASTA KARAKTERİSTİKLERİ.....	26
4.2 F-18 FDG PET/BT BULGULARI.....	27
4.2.1 PET/BT bulgularının doğruluğunun değerlendirilmesi	28
4.2.2 ATA Risk gruplarına göre PET/BT bulgularının değerlendirilmesi.....	29
4.2.3 TNM evrelemesine göre PET/BT bulgularının değerlendirilmesi.....	30
4.2.4 F-18 FDG PET/BT bulguları ile RAİ tedavi dozlarının değerlendirilmesi	31
4.2.5 F-18 FDG PET/BT'nin etkinliği	32
4.3 UNİVARYANT ANALİZ	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

AJCC	:American Joint Committee on Cancer
ATA	:American Thyroid Association
BT	:Bilgisayarlı tomografi
DIT	:Diiyodotirozinler
DTK	:Diferansiye tiroid kanseri
EAA	:Eğri altında kalan alan
F-18	:Flor-18
FDG	:Florodeoksiglukoz
FTK	:Folliküler tiroid kanseri
GN	:Gerçek negatif
GP	:Gerçek pozitif
I-131	:Iyot 131
İİAB	:İnce iğne aspirasyon biyopsisi
keV	:Kiloelektronvolt
LN	:Lenf nodu
LT4	:Levotiroksin
mCi	:Milicurie
MIT	:Monoiyodotirozin
MRG	:Manyetik rezonans görüntülemesi
NIS	:Sodyum-iyot taşıyıcısı
NPD	:Negatif prediktif değeri
PET/BT	:Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi

PET	:Pozitron emisyon tomografisi
PTK	:Papiller tiroid kanseri
RAİ	:Radyoaktif iyot
rhTSH	:Rekombinant human tiroid stimulan hormon
PPD	:Pozitif prediktif değer
ROC	:Receiver operating characteristic
RT	:Radyoterapi
sTg	:Stimüle tiroglobulin
SUVmax	:Maksimum standart uptake değeri
T3	:Triiodotironin
T4	:Tiroksin
Tg	:Tiroglobulin
TK	:Tiroid kanseri
Tm	:Tümör
TNM	:Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
TSH	:Tiroid stimulan hormon
USG	:Ultrasonografi
WHO	:World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
YN	:Yalancı negatif
YP	:Yalancı pozitif

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2017 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) “Non-Medüller Tiroid Tümörleri” sınıflaması(16).....	8
Tablo 2: 2017 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Papiller Tiroid Kanseri Varyantları(16).....	9
Tablo 3: 2015’te düzenlenen hali ile ATA risk sınıflarının özellikleri(24).....	12
Tablo 4: AJCC/TNM evreleme sistemi(2017, 8. Sürüm) (29).....	13
Tablo 5: 2015 ATA kılavuzuna göre total tiroidektomi yapılmış ve RAI almış DTK’lı hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi (27,31).....	15
Tablo 6: Çalışma grubuna dahil edilen hastaların genel özellikleri ve hasta sayıları.....	26
Tablo 7: Çalışma grubundaki hastaların sürekli değişkenler açısından özellikleri	27
Tablo 8: Hasta grubunda F-18 FDG PET/BT özellikleri, evre ve risk gruplarına göre bulguların ve doğruluğunun incelenmesi ve hastalara verilen RAI tedavisi dozları.....	28
Tablo 9: PET/BT’de FDG tutulumu gösteren lezyonların dağılımı.....	29
Tablo 10: ATA Risk gruplarına göre PET/BT bulgularının değerlendirilmesi.	30
Tablo 11: TNM evrelerine göre F-18 FDG PET/BT bulgularının değerlendirilmesi	31
Tablo 12: PET/BT bulguları ile RAI tedavi dozlarının değerlendirilmesi	32
Tablo 13: Çalışma sonucuna göre hasta dağılımı ve PET/BT’nin etkinliği.....	33
Tablo 14: Çalışma sonunda metastatik ve non-metastatik oldukları belirlenen hastalarda PET/BT öncesi ölçülen sTg değerlerinin dağılımı, (*µg/L).....	33
Tablo 15: PET/BT ile tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan hasta gruplarında PET/BT öncesinde ölçülen sTg değerlerinin dağılımı, (*µg/L).....	34
Tablo 16: F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği yapılan hastaların alt gruplara göre dağılımı	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi(6).....	3
Şekil 2: Tiroid mikroskopik görünümü (7).....	4
Şekil 3: Tiroid hormon sentezi ve salgılanması(7)	6
Şekil 4: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)(2).....	7
Şekil 5: PTK'ne özgü nükleer özellikler (Nükleer boyut artışı, kontür düzensizliği ve soluk kromatin görünümü) klasik tip PTK materyalinde görülmektedir(H&E x40)(22).....	10
Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen vakalar	21
Şekil 7: Metastatik hastalıkta sTg eşik değeri belirlenmesi için çizilen ROC eğrisi	34
Şekil 8: Tedavi değişikliği için eşik sTg değeri belirlenmesi için çizilen ROC eğrisi	35

ÖZET

AMAÇ: Total tiroidektomi(TT) sonrası preablatif stimüle serum tiroglobulin (sTg) yüksekliği tespit edilen diferansiye tiroid karsinomu(DTK) hastalarında F-18 FDG PET/BT görüntülemesinin etkinliğini değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: TT sonrası radyoaktif I-131(RAI) ile ablasyon tedavisi için kliniğimize başvuran hastalar arasında serum sTg değeri yüksekliği nedeniyle F-18 FDG PET/BT görüntüleme yapılmış 32 DTK hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların PET/BT görüntüleme bulguları, patoloji verileri, T3, T4, TSH, sTg, anti-Tg değerleri, RAI ablasyon tedavisi sonrası yapılan I-131 tarama görüntüleri ve diğer görüntüleme bulguları retrospektif olarak incelendi. Sürekli değişkenler için uygun eşik değerler ROC eğrileri çizilerek belirlendi. Değişkenlerin metastatik hastalıklar ve tedavi değişiklikleri ile ilişkisinin değerlendirilebilmesi için Mann-Whitney U testi kullanılarak univaryant analizler ve alt grup analizleri için ki-kare testleri yapıldı.

BULGULAR: Çalışma grubundaki 32 hastanın 18'inde (%56,25) FDG pozitif metastatik bölgesel lenf nodu tespit edilmiş iken 2 hastada ek olarak (1 hastada beyin ve akciğer, 1 hastada kemik dokuda olmak üzere) uzak metastaz tespit edildi. PET/BT görüntüleme 11 hastada(%34,37) tedavi değişikliğine yol açmış olup 9 hastaya boyun diseksiyonu, 2 hastada beyin ve kemik metastazına RT uygulandı. Çalışma sonunda pozitif ve negatif olarak kabul edilen hasta gruplarında ortalanca ve minimum-maksimum sTg değerleri sırasıyla 357(27-2680) µg/L ve 70,20(24-512) µg/L olarak hesaplandı. Univaryant analiz ile metastatik ve non-metastatik hasta grubunda sTg değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi(p:0,001). F-18 FDG PET/BT görüntüleme sonrası tedavi değişikliği olan ve olmayan hasta gruplarında ortalanca ve minimum-maksimum sTg değerleri sırasıyla 357(91-2680) µg/L ve 82(24-1324) µg/L olarak hesaplandı. F-18 FDG PET/BT görüntüleme sonrası tedavi değişikliği olan ve olmayan hasta gruplarında sTg değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi(p:0,003).

SONUÇ: Opere DTK hastalarında preablatif yüksek sTg değerleri, risk grubundan bağımsız olarak metastatik hastalıklarla ilişkilidir ve hastaların önemli bir kısmında tedavi değişikliği gerekebilmektedir. Preablatif yüksek sTg değerleri olan DTK hasta

grubunda F-18 FDG PET/BT görüntüleme, metastatik hastalığın belirlenmesi ve uygun tedavi yönteminin gerçekleştirilmesi açısından oldukça etkili ve güvenle başvurulabilecek bir yöntemdir.

ANAHTAR KELİMELEER: F-18 FDG PET/BT, diferansiye tiroid kanseri, preablatif tiroglobulin yüksekliği



F-18 FDG PET/CT IMAGING IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PATIENTS WITH INCREASED LEVELS OF PREABLATION STIMULATED THYROGLOBULIN AFTER TOTAL THYROIDECTOMY

ABSTRACT

AIM: To assess the efficacy of F-18 FDG PET/CT imaging in differentiated thyroid cancer (DTC) patients with increased levels of preablation stimulated serum thyroglobulin(sTg) after total thyroidectomy operation (TT).

METHODS: Among the patients who applied to our clinic for radioactive I-131(RAI) ablation treatment after TT, 32 DTC patients who underwent F-18 FDG PET/CT imaging due to elevated preablation sTg levels were selected into the study. PET/CT findings, pathology reports, T3, T4, TSH, sTg, anti-Tg measurements, I-131 whole body imaging findings after RAI ablation treatment and other imaging findings were examined retrospectively. Optimal cut-off values for continuous variables were obtained from the plotted ROC curves. Univariate analysis was performed using the Mann-Whitney U test to assess the relationship of variables with metastatic diseases and treatment changes and chi-squared test was performed for subgroup analyses.

RESULTS: Of the 32 patients in the study group, metastatic regional lymph nodes were detected in 18 patients (56,25%); distant metastases were also detected in 2 of those patients(first patient had brain and lung metastases, the other one had bone metastases). Treatment was changed in 11 patients (34.37%) after PET/CT; 9 of them underwent neck dissection surgery and the remaining 2 were referred to radiation treatment for metastatic brain and bone lesions. Median and minimum-maximum sTg values were calculated as 357 (27-2680) µg/L and 70,20 (24-512) µg/L respectively in patient groups considered metastatic and non-metastatic at the end of the study. As a result of univariate analysis, statistically significant difference was found between sTg values in the metastatic and non-metastatic patient groups (p:0,001). Median and minimum-maximum sTg values were calculated as 357 (91-2680) µg/L and 82(24-1324) µg/L respectively in patient groups with and without treatment changes after F-

18 FDG PET/CT. Statistically significant difference was also found between sTg value in patient groups with and without treatment changes (p:0,003).

CONCLUSION: Post-operative preablation increased levels of sTg in DTC patients are associated with metastatic diseases regardless of risk groups and may require treatment changes in a significant number of patients. F-18 FDG PET/CT is a very effective and safe imaging modality for identifying metastatic diseases and deciding best treatment option in DTC patients with increased levels of preablation sTg after total TT.

KEYWORDS: F-18 FDG PET/CT, differentiated thyroid cancer, increased levels of preablation thyroglobulin,

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid kanseri(TK) Türkiye’de ve Dünya’da endokrin kanserleri arasında en sık görülen ve son 30-40 yıldır görülme sıklığı dramatik şekilde artan bir endokrin malignitesidir. Her ne kadar TK’lerinin büyük kısmını yavaş büyüyen, iyi seyirli diferansiye tiroid kanserleri(DTK) oluştursa da lenfatik metastaz yapmaya yatkın bir tümör olması nedeniyle hastalarda başlangıçta ve takip aşamasında azımsanmayacak oranda lokal veya uzak metastazlar görülebilmektedir(1,2). DTK’lerinin toplumda görülme sıklığının yüksek olması da metastatik hastalık tabloları ile karşılaşma oranını artırmaktadır.

Diferansiye tiroid kanseri tedavisinde küratif tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi sonrası hastalara ablasyon veya tedavi amacıyla radyoaktif iyot(RAI) tedavisi verilmesi de gerekebilmektedir. Hastalık kontrolü ve etkin tedavi yönetimi için metastatik hastalık tabloları erken dönemde tespit edilmek durumundadır. Gerek lokal-bölgesel hastalık kontrolü gerekse uzak metastazların tedavisi daha iyi prognozla ilişkilidir.

Cerrahi sonrası RAI tedavisi amacıyla Nükleer Tıp kliniklerine yönlendirilen DTK hastalarında tedavi planlaması aşamasında rutin tetkikler ile sebebi açıklanamayan tiroglobulin(Tg) yüksekliği tespit edilmesi metastatik lezyonlar açısından kuşku uyandırıcı olup bu yüksekliğin sebebini aydınlatabilmek için ileri tetkikler gerekmektedir.

Biz de bu çalışmamızda nükleer tıp pratiğinde görece sık karşılaşılan bir tablo olan total tiroidektomi(TT) yapılmış ve ablasyon öncesinde serum stimüle tiroglobulin (sTg) yüksekliği mevcut olan DTK hastalarında F-18 FDG PET/BT çalışmasının metastaz tespiti ve hastalık yöntemindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

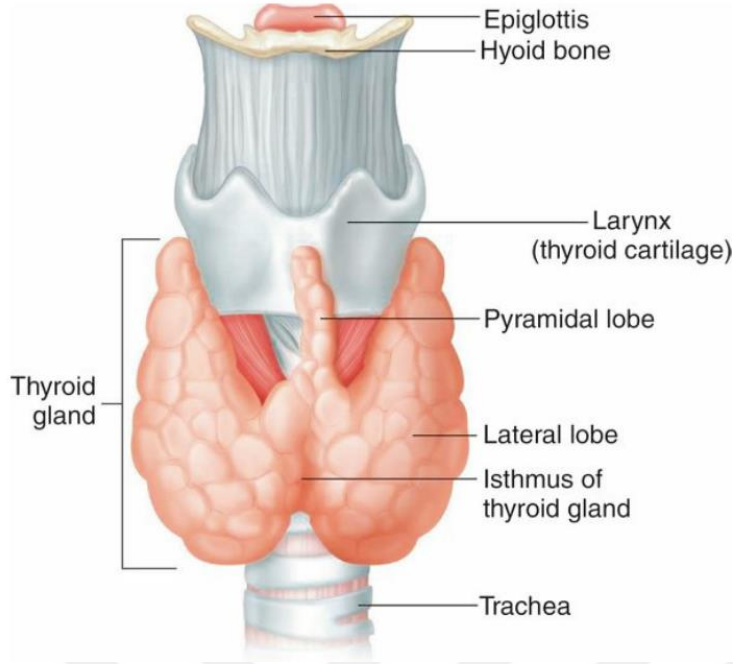
2.1 TİROİD BEZİ

2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boyunda trakea önünde yerleşimli, isthmus aracılığıyla birbirine bağlanmış 2 lobdan oluşmuştur. Tiroid bezi derin servikal fasya ile çevrilmiş ve sıkıca trakeaya tutunmuştur. Trakea ve larenks komşuluğunda, lateralde ise karotis kılıf ve sternoklomidomastoid kas komşuluğundadır. Anteriorunda strap kaslar, posteriorunda ise paratiroid bezleri ve recurrent larengeal sinir bulunmaktadır. Genel nüfusun yaklaşık yarısında piramidal lob da bulunur. Bu yapı isthmusdan köken alarak tiroid dokusundan yukarıya doğru uzanım gösteren ve tiroid kartilaj komşuluğunda yer alan ince uzun bir tiroid dokusudur. Embriyonel tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob tiroidit veya Graves hastalığı gibi bez hipertrofisine sebep olan durumlarda el ile de palpe edilebilir. Tiroid bezinin embriyonel gelişimine uygun olarak ağız tabanında foramen çekum seviyesinden miyokarda kadar ektopik tiroid dokusu bulunabilir. Büyüklüğü bölgelere, diyetdeki iyot durumuna, cinsiyet ve kilo gibi faktörlere göre değişmekle birlikte yaklaşık 15-20 gr ağırlığında ve her bir lobu 4x2x2 cm boyutlarındadır.

Tiroid her iki lobu eksternal karotis arterler ve subklavian arterlerden ayrı ayrı ayrılan superior ve inferior tiroid arterler ile yoğun şekilde kanlanır. İlaveten arkus aortadan köken alan a. thyroidea ima da bulunabilir. Venöz drenajı ise superior, orta ve inferior tiroideal venler aracılığı ile brakiosefalik vene aktarılır. (3)

Tiroid bezi geniş bir lenfatik ağ ile kuşatılmıştır. Tiroid lenfatik damarları isthmus aracılığıyla 2 lobu birbirine bağlar ve tiroid bezinin çevre yapılar ve lenf nodları ile de ilişkisini sağlar. Orta-alt juguler, para-peritrakeal bölgelere daha fazla olmakla birlikte pretrakeal, paratrakeal, peritiroideal, üst mediastinal, retroferangeal, paraözefageal, üst-orta-alt juguler zincirdeki lenfatik istasyonlara drene olabilir. Submandibuler (level I) bölgeye drenajı nadirdir.(4,5)

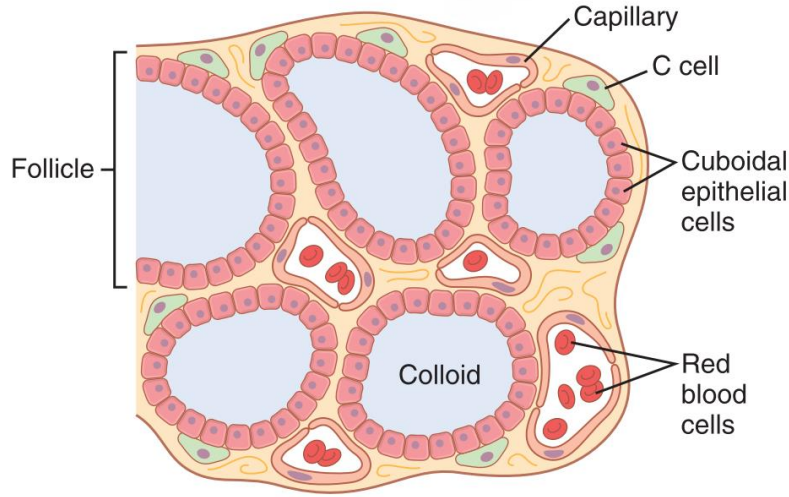


Şekil 1: Tiroid bezi anatomisi(6)

2.1.2 Fizyolojik-Histolojik Özellikleri

Tiroid bezi T3(triiodotironin) ve T4(tiroksin) hormonlarını sentezler ve kana salgılar. Bezin ürettiği hormonların yaklaşık yüzde 93'ü tiroksin ve yüzde 7'si triiodotironin olmakla beraber, üretilen ve salgılanan T4'ün neredeyse tamamı periferik dokularda T3'e dönüştürülür. Nitekim her ikisi de fonksiyonel açıdan önemlidir. Her iki hormonun işlevleri aynı olsa da etki hızları ve etkinlikleri farklılık gösterir. T3 T4'den biyolojik etki olarak yaklaşık 4 kat daha güçlü olmakla birlikte kanda çok hızlı bir şekilde metabolize edildiği için dolaşımında daha az bulunur(7).

Tiroid bezi kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan çok sayıdaki folikülden oluşmuştur. Bu foliküller salgıları üreten ve folikül içerisine salgılayan kübik epitel hücreleri ile çevrilidir. Kolloidin büyük kısmını tiroid hormonlarını içeren büyük bir glikoprotein olan Tg oluşturur. Tiroid bezinde folikül komşuluklarında yer alan ve kalsiyum metabolizmasında etkinliği bulunan bir hormon olan kalsitonini salgılayan C hücreleri de mevcuttur.(5,7,8)



Şekil 2: Tiroid mikroskopik görünümü (7)

2.1.3 Tiroid Hormonu Sentezi ve İyot Metabolizması

Tiroid hormon sentezi için iyot gereklidir. Yılda yaklaşık 50 mg, haftada 1 mg emilmiş iyot tiroid hormon sentezi için gereklidir. Diyetle alınan iyot mide ve duodenumdan emildikten sonra hızlıca kan dolaşımına verilir. Bu iyodun büyük çoğunluğu hızlıca böbrekler yoluyla atılır. Ancak dolaşımdaki iyotun yaklaşık %20'si tiroid bezine ulaşır hormon sentezinde kullanılabilir(7).

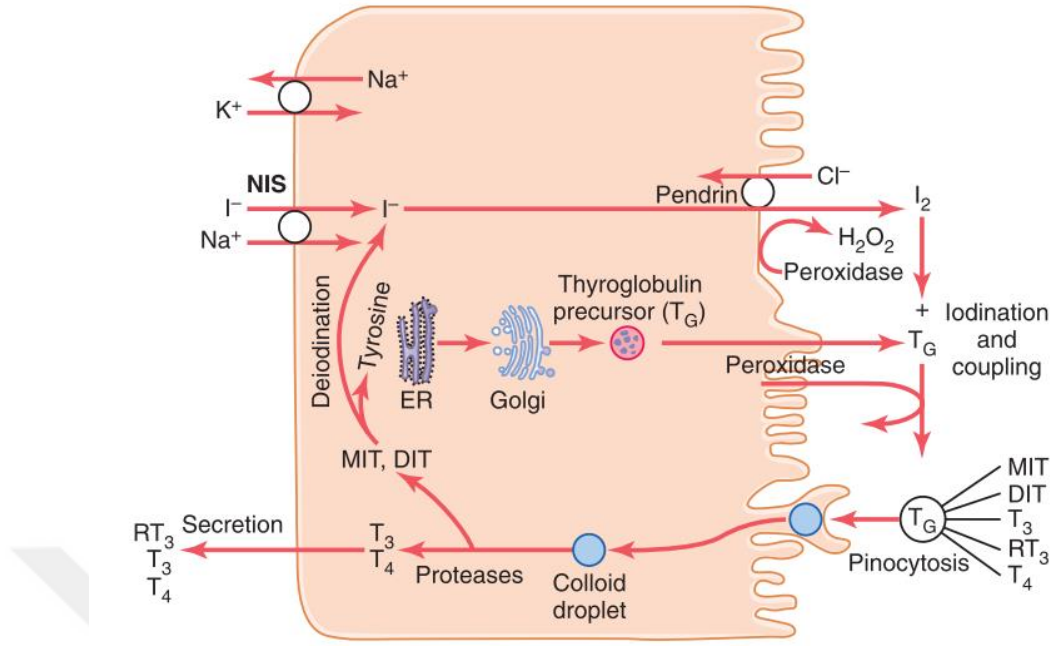
İyotun barsaklardan emiliminde ve kandan emilip tiroid foliküllerinde depolanmasında sodyum-iyot taşıyıcı (NIS) olarak adlandırılan bir iyot pompası rol oynar. Diyetle alınan iyot duodenumda iyodüre indirgenir ve 1 saat içinde yaklaşık %90'ı emilip kan dolaşımına geçer(6). Na-K ATPaz olarak isimlendirilen enerji bağımlı bir taşıyıcı protein tarafından sağlanan sodyum gradienti sayesinde tiroid içerisine yüksek oranda iyot alınabilir. Bu pompa sayesinde iyot tuzaklanarak tiroid bezinde kandakinin yaklaşık 30 katı kadar iyot konsantre edilebilir. Bezin fazla çalıştığı durumlarda bu oran 250 kata kadar çıkabilir. İyot tutma hızı TSH seviyesi başta olmak üzere çeşitli etkenler tarafından düzenlenir. TSH, tiroid bezindeki iyot pompasını aktive ederek iyot tutulumunu artırırken TSH yokluğunda iyot pompasının aktivitesi azalır. Yine apikal hücre zarından foliküle iyot taşınmasında Pendrin isimli iyot-klor zıt taşıyıcı proteini görev alır. TSH tiroid bezinde iyot tutulumunu, iyodun

organifikasyonunu, tiroglobulinin hidrolizini ve tiroid hormonlarının kana salgılanmasında en önemli tetikleyicidir(6,7,9).

Tiroit hücreleri, Tg isimli yaklaşık 660 kiloDalton molekül ağırlığında, büyük bir glikoprotein molekülünü sentezleyip folikül içine salgılar. Tg molekülünde iyot ile birleştirilerek tiroid hormon sentezinde kullanılacak olan yaklaşık 70 adet tirozin aminoasidi bulunur. Tiroid hormonları Tg molekülü bünyesinde oluşur ve depolanır. Tg normal koşullarda kan dolaşımında önemli miktarda bulunmamakla birlikte hastalık durumlarında(tiroidit veya TK gibi) kan dolaşımına geçebilir(6).

İyot hücre içerisinde hidrojen peroksit kullanan, Tiroid Peroksidaz olarak adlandırılan bir enzimle oksidasyona uğrar. Bu sayede deoksido iyot tirozin aminoasidi ile birleşebilecek forma dönüştürülmüş olur. Sonrasında iyodun organifikasyonu olarak isimlendirilen işlemle Tg yapısında bulunan tirozin aminoasidi ile deoksido iyot saniyeler içinde hızlıca bağlanır. Tirozinin iyodinizasyonundan sonra monoiyodotirozin ve diiyodotirozin molekülleri oluşur. Daha sonra bu moleküller de eşleşerek tiroksin ve triiyodotironin olarak adlandırılan tiroid hormonlarını oluşturur. 2 diiyodotirozin birleşerek esas sentezlenen hormon olan tiroksini(T4), 1 diiyodotirozin ve 1 monoiyodotirozin de birleşerek tiroksinin 1/15'i kadar sentezlenen triiyodotironin(T3) hormonunu oluşturur. T3 oluşumu esnasında az miktarda reverse T3(rT3) olarak adlandırılan işlevsel olmayan bir hormon da ortaya çıkar. Sentezlenen T4 ve T3 hormonları Tg ile bağlı olarak foliküllerde depolanır. Bu sayede vücut için yaklaşık 2-3 ay yetecek miktarda tiroid hormonu depolanmış olur(7,10).

T4 ve T3 hormonları bezde kolloid halinde bulunan Tg molekülünden bir takım enzimatik reaksiyonla ayrıştırılarak serbest halde kana salınır.



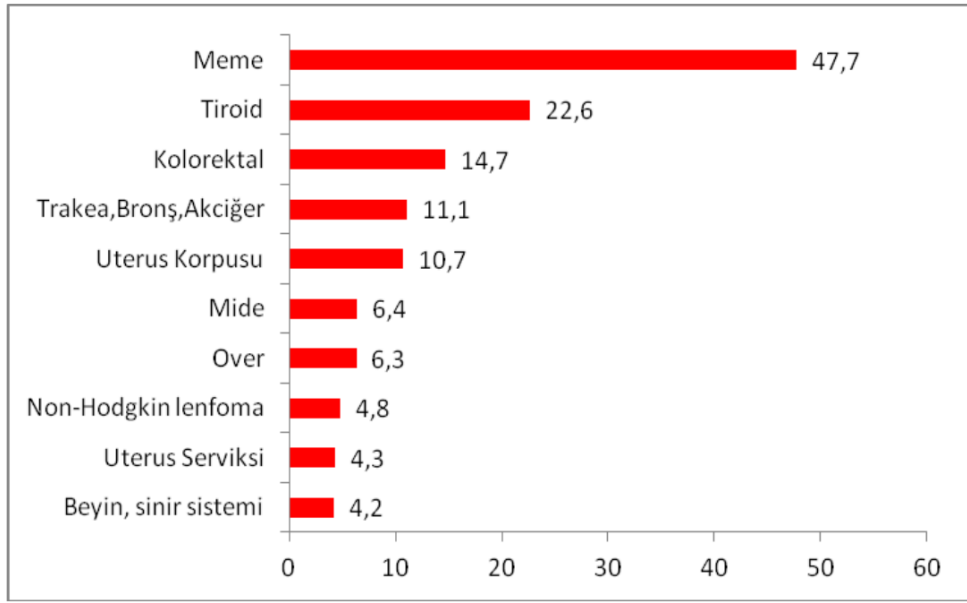
Şekil 3: Tiroid hormon sentezi ve salgılanması(7)

Tiroid bezinden salgılanan hormonun yaklaşık %93'ü T4 olarak, %7'si ise T3 olarak salgılanır. Fakat ilerleyen günlerde T4'ün yaklaşık yarısı T3'e dönüştürülür. Kana geçen bu hormonların %99'undan fazlası büyük oranda tiroksin bağlayıcı globüline, düşük miktarda da prealbumin ve albümine bağlanır. Bu hormonlar proteinlere güçlü bir şekilde bağlanırlar ve yavaşça dokulara geçerler. T4'ün %50'si yaklaşık 6 günde, T3'ün %50'si ise daha zayıf bağlandığı için yaklaşık 1 günde dokulara geçer. Hücre içerisinde hızlıca proteinlere bağlanır. Etkileri yavaş başlar ve uzun sürer. Vücutta birçok metabolik yolağı aktive eder, kardiyak, nörolojik sistemleri etkiler; neredeyse tüm fizyolojik ve metabolik süreçler üzerinde geniş etkileri vardır(5,7,11,12).

2.2 TİROİD KANSERİ

Tiroid kanseri en sık görülen endokrin malignite olup görülme sıklığı son 30 yılda yaklaşık 3 kat artmıştır(13). TK'lerinin yaklaşık %95'ini DTK'leri oluşturmakta olup bunların da çok büyük bir kısmını papiller tiroid kanseri(PTK) oluşturmaktadır. DTK'lerinin yaklaşık %10-15 kadarını ise folliküler tiroid kanseri(FTK)

oluşturmaktadır(14). 2017 yılında yayınlanan kanser istatistiklerine göre 2015 yılında ülkemizde kadınlarda TK insidansı 22,6/100000'dır ve kadınlarda 2. en sık görülen kanserdir(2)(Şekil4). Erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha sık görülmektedir. Diğer malignitelere göre daha genç hasta grubunda görülmekte olup(en sık 45-54 yaş arası) ortalama 51 yaşında tanı almaktadır(15).



Şekil 4: Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşıya göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)(2)

Tablo 1: 2017 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) “Non-Medüller Tiroid Tümörleri” sınıflaması(16)

I. Epithelial Tumors	II. Nonepithelial Tumors
<i>Follicular cell neoplasms</i>	<i>Paraganglioma</i>
Benign follicular tumors	<i>Peripheral nerve sheath tumors</i>
Follicular adenoma	Schwannoma
Hyalinizing trabecular tumor	Malignant peripheral nerve sheath tumor
Hürthle cell adenoma	<i>Vascular tumors</i>
Borderline follicular tumors/encapsulated or well-circumscribed follicular-patterned tumors with well-developed or equivocal nuclear features of papillary thyroid carcinoma	Hemangioma, lymphangioma
FT-UMP	Angiosarcoma
WDT-UMP	<i>Smooth muscle tumors</i>
NIFTP	Leiomyoma
Carcinoma	Leiomyosarcoma
Papillary carcinoma	<i>Solitary fibrous tumor</i>
Follicular carcinoma	<i>Histiocytic tumors</i>
Hürthle carcinoma	Langerhans cell histiocytosis
Poorly differentiated carcinoma	Rosai-Dorfman disease
Anaplastic (undifferentiated) carcinoma	Follicular dendritic cell sarcoma
Squamous cell carcinoma.	<i>Lymphoma</i>
<i>Other epithelial tumors</i>	<i>Teratoma</i>
Salivary gland-type carcinomas	
Mucoepidermoid carcinoma	
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	
Mucinous carcinoma	
Thymic tumors	
Ectopic thymoma	
Intrathyroid epithelial thymoma/CASTLE	
Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation	
	III. Secondary Tumors

2.2.1 Papiller Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri hastalarının yaklaşık %80 kadarını PTK oluşturmaktadır(14). Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülmektedir. Yavaş büyüyen tümörler olup iyi prognozlidir. Çoğunlukla tesadüfen saptanır(17). En çok tanı konulan ve en iyi prognozlu TK tipidir. 5 yıllık tahmini sağ kalım oranı % 98.1 olup lokalize hastalıkta bu oran 99.9’a çıkmaktadır. Fakat uzak metastaz gelişmiş olan hastalarda bu oran düşmektedir.

PTK, lenfatik yayılım yapmaya meyillidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu multifokal ve bilateral kanser olgularının % 20’sinde görülür(18). Vakaların yaklaşık % 50’sinde boyun lenfatiklerine yayılım görülebilmektedir. TK cerrahisinde rutin lenfatik diseksiyon yapılan merkezlerden bildirildiğine göre lenf nodu metastazı görülme oranı %90’lara kadar çıkabilmektedir. Uzak metastazlar ise vakaların

yaklaşık %20 kadarında gelişmekte olup akciğer, kemik ve beyin metastazları görülür(18–20).

PTK'leri çok iyi prognozlu olmalarına karşın sıkça görülen boyun lenf nodu metastazları düşük riskli hastalık tablosunda dahi artmış lokal-bölgesel nüks ile ilişkilidir. Bu da hastanın hayat kalitesini belirgin bir şekilde etkilemekte ve hastalık prognozunu değiştirmektedir. Buradan hareketle PTK yönetiminde genel sağkalım odaklı hastalık yönetimi fikri yerini nüks-progresyonsuz hastalık yönetimi ilkesine bırakmıştır(19). Her ne kadar çok sıkça görülse de boyun lenf nodu metastazlarının hastanın genel sağ kalımını etkilemediği kabul edilmektedir(19,20). PTK'nin çeşitli varyantlarının davranışı klasik varyanta göre farklılık göstermektedir. Varyantlar ile ilgili farklılıklar Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu varyantlardan Diffüz Sklerozan, Tall Cell, Hobnail varyantlar daha agresif davranışlı varyantlar olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2: 2017 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Papiller Tiroid Kanseri Varyantları(16)

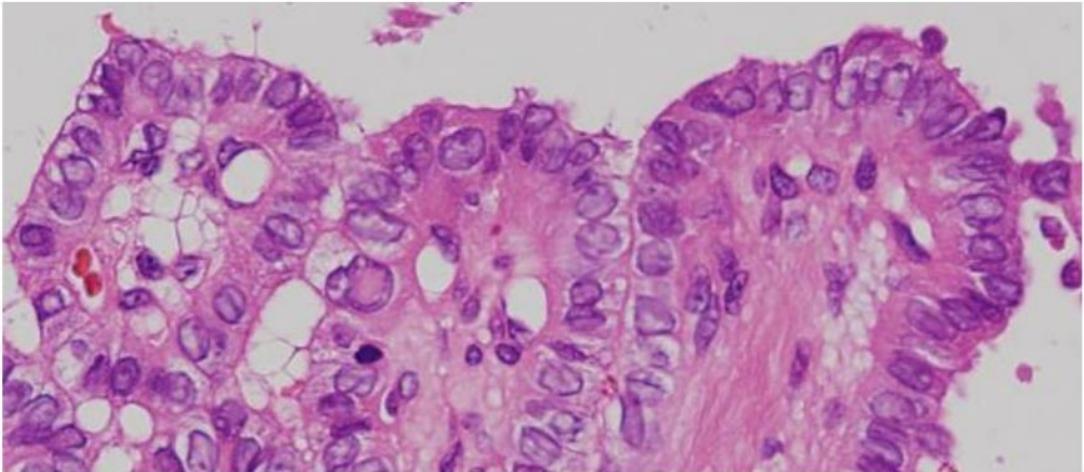
Varyant	Agresiflik/Prognoz*
1. Konvansiyonel/Klasik	---
2. Papiller Mikrokarsinom	Daha az/Daha iyi
3. Enkapsüle	Daha az/Daha iyi
4. Folliküler	Aynı/Benzer
5. Diffüz sklerozan	Daha fazla/Benzer
6. Tall cell	Daha fazla/Kötü
7. Columnar cell	Değişken/Değişken
8. Cribriform-morular	Kesin bilgi yok
9. Hobnail	Yüksek/Daha kötü
10. Papiller tiroid kanseri fibromatozis/fasiit benzeri stroma ile	Kesin bilgi yok
11. Solid/trabeküler varyant	Daha fazla/Değişken
12. Onkositik	Kesin bilgi yok
13. Spindle cell	Kesin bilgi yok
14. Clear cell(Berrak Hücreli) varyant	Kesin bilgi yok
15. Warthin benzeri varyant	Aynı/Benzer
* Klasik tip/konvansiyonel varyant ile karşılaştırıldığında	

2.2.1.1 Risk faktörleri: Çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon maruziyeti, kadın cinsiyet, yaş ve aile öyküsü DTK gelişiminde bilinen risk faktörleridir. Ayrıca PTK gelişimi ile ilgili çeşitli genetik mutasyonlar da tanımlanmıştır(21).

2.2.1.2 Tanı ve histopatoloji: Tanı muayene veya görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen tiroid nodülü-patolojik lenf nodundan yapılan biyopsi sonucu konulur. TK tedavisinde TT ve gereklilik halinde RAİ tedavisi uygulaması altın standard olarak günümüz pratiğinde uygulanmaktadır. Seçili vakalarda santral-lateral boyun lenfatik diseksiyonları da yapılabilmektedir. İzlemde rutinde TSH supresyon tedavisi altında serum Tg düzeyleri ve boyun ultrasonografisi ile takibi yapılmaktadır.

PTK, son WHO(2017) tanımlamasına göre “Foliküler diferansiasyon emareleri gösteren ve belirli nükleer özelliklere sahip malign epitelyal bir tümör” olarak tanımlanmaktadır(22,23). PTK tanısı için histolojik olarak papiller yapılar, invazyon veya PTK’ne özgü hücresel değişikliklerin görülmesi gerekmektedir. Papiller yapılar veya invazyon yokluğunda PTK’ne has nükleer değişiklikler(PTK-N) görülmesi kanser tanısı için elzemdir(22,23). Bunlar:

- 1) Çekirdek boyut ve şekil değişiklikleri
- 2) Çekirdek membran(zar) düzensizliği
- 3) Belirgin kromatin özellikleridir.



Şekil 5: PTK’ne özgü nükleer özellikler (Nükleer boyut artışı, kontür düzensizliği ve soluk kromatin görünümü) klasik tip PTK materyalinde görülmektedir(H&E x40)(22)

2.2.1.3 Ameliyat öncesi değerlendirme: Tiroid kanseri küratif tedavisi cerrahidir. Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu, malignite ile uyumlu veya malignite için kuşku bulunan hastalara ameliyat önerilir. Olası lenfatik

metastazların saptanması ve doğru cerrahi stratejinin belirlenebilmesi adına ameliyat öncesi boyun bölgesini ultrasonografisi ile değerlendirmesi gerekmektedir.

2.2.1.4 Ameliyat sonrası değerlendirme ve risk belirleme: Ameliyat sonrasında hastalara rutin olarak patolojik değerlendirme ve evreleme yapılmalıdır. Nüks-mortalite riski değerlendirmesi açısından 2015 ATA (American Thyroid Association) rehberinde önerilen risk sınıflaması(tablo 3) ve AJCC/TNM (American Joint Committee on Cancer/Tumor-Nod-Metastas) evreleme sistemi(tablo 4) kullanılabilir(24). Ayrıca tedavi öncesi bakiye doku miktarının belirlenmesi amacıyla Tg düzeyi ve tiroid sintigrafisi, boyun lenfatik istasyonlarının değerlendirilmesi amacıyla boyun ultrasonografisi ve gerekli hallerde boyun-torakal bölge bilgisayarlı tomografisi(BT), magnetik rezonans görüntülemesi(MRG) veya F-18 ile işaretli florodeoksiglukoz (F-18 FDG) Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) kullanılabilir.

2.2.1.5 RAİ, tedavi hazırlığı ve tedavi sonrası tüm vücut RAİ tarama :

Ameliyat sonrasında DTK hastalarında RAİ tedavisi bakiye tiroid dokusunun ablasyonu, nüks-mortalitenin azaltılması amaçlı mikroskopik rezidü hastalığın yok edilmesi(adjuvan tedavi) veya metastatik hastalığın tedavisini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır(25,26). Tedavi öncesi TSH stimülasyonu (TSH>30 mU/mL) ile RAİ tedavisinden hastanın en iyi şekilde faydalanması hedeflenir. Post-op tiroid hormon preparatlarının 2-4 hafta kesilmesiyle endojen hipotiroidi oluşturulur. Hasta toleransının kısıtlı olduğu durumlarda veya fazla bakiye doku varlığı nedeniyle hipotiroidi sağlanamayan hastalarda rekombinant human tiroid stimulan hormon(rhTSH) preparatlarıyla da istenilen TSH hedefine ulaşılabilir. RAİ tedavisi verilmeden önce TSH, Tg ve anti-Tg düzeyi ölçülmeli ve iyottan fakir diyetle uygulanmalıdır.

RAİ doz seçimi hastaya özel olarak belirlenir. Bakiye doku ablasyonu amacıyla düşük riskli ve az sayıda risk faktörü bulunan orta riskli hastalarda 30-50 mCi RAİ tedavisi uygulanabilir. Yüksek riskli hastalık, lenfovasküler invazyon, agresif varyantlar, rezidüel tümör veya metastaz varlığında 100-200 mCi gibi yüksek dozlara çıkılabilir(27,28).

Tablo 3: 2015'te düzenlenen hali ile ATA risk sınıflarının özellikleri(24)

ATA risk sınıflarının özellikleri	
Düşük risk	Aşağıda yazılı tüm özellikleri taşıyan PTK vakaları -Bölgesel ve uzak metastaz yok -Tüm makroskopik tümör rezeke edilmiş -Bölgesel doku ve yapılara tümör invazyonu yok -Agresif histoloji yok (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli vb.) -RAİ verilmişse taramada tiroid yatağı dışında tutulum yok -Vasküler invazyon yok -Klinik N0 veya ≤ 5 patolojik N1 mikrometastaz ($\leq 0,2$ cm) - İntratiroidal enkapsüle folliküler varyant papiller karsinom - İntratiroidal iyi diferansiye folliküler tiroid karsinomu -Sadece kapsüler invazyon ve minimal (≤ 4 odak) vasküler invazyon gösteren intratiroidal folliküler tiroid kanseri - İntratiroidal unifokal veya multifokal papiller mikrokarsinom (BRAFV600E + olanlar dahil)
ATA Orta risk	Peritiroidal yumuşak dokuya mikroskobik invazyon İlk tedavi sonrası RAİ taramasında boyunda iyot tutan metastatik odak Agresif histoloji (tall cell, hobnail varyant, kolumnar hücreli vb.) Vasküler invazyon gösteren papiller karsinomlar Klinik N1 hastalık veya >5 patolojik N1, tüm metastatik lenf nodları <3 cm Minimal ekstratiroidal yayılım ve BRAFV600E mutasyonu gösteren multifokal papiller mikrokarsinom
ATA Yüksek risk	Peritiroidal yumuşak dokuya makroskopik invazyon İnkomplet tümör rezeksiyonu Uzak metastaz Postoperatif dönemde uzak metastaz düşündüren serum Tg yüksekliği ≥ 3 cm patolojik N1 Yaygın vasküler invazyon (≥ 4 odak) gösteren folliküler tiroid kanseri
ATA: Amerikan Tiroid Derneği(American Thyroid Association), RAİ: Radyoaktif iyot	

Tablo 4: AJCC/TNM evreleme sistemi(2017, 8. Sürüm) (29)

Primer Tümör(T)				
Tx		Değerlendirilemiyor		
T0		Primer tümör bulgusu yok		
T1	T1a	≤1 cm*		İntratiroidal
	T1b	1 cm- ≤2 cm*		İntratiroidal
T2		2 cm- ≤4 cm*		İntratiroidal
T3	T3a	> 4 cm*		İntratiroidal
	T3b	HB T	TDY (MKİ)	Sternotiroid Sternohiyoid Omohiyoid
T4	T4a	HB T	TDY	Cilt altı
				Larinks, trakea
				RLS
				Özefagus
	T4b	HB T	TDY	Prevertebral fasya
				MD
Karotis arter				
*: en geniş çap, HB: Herhangi bir, TDY: Tiroid dışı yayılım, MKİ: Makroskopik kas invazyonu, RLS: Rekürren laringeal sinir, MD: Mediastinal damarlar				
Bölgesel Lenf Düğümü (N)				
Nx		Değerlendirilemiyor		
N0		Bölgesel lenf düğümü metastazı yok		
N1	N1a	Santral boyun		VI
		Üst mediastinal		VII
	N1b	İpsilateral		I, II, III, IV, V
		Kontralateral		
		Bilateral		
		Retrofaringeal		
Metastaz (M)				
Mx	Değerlendirilemiyor			
M0	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz var			
TNM Evreleri (E)				
	55 Yaş Altı		55 Yaş Üstü	
E I	HB T ve N, M0		T1a, N0, M0 T1b, N0, M0 T2, N0, M0	
E II	HB T ve N, M1		T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N0, M0 T3, N1, M0	
E III			T4a, HB N, M0	
E IV			HB T ve N, M1	

RAİ tedavisi sonrası 5-8. günler arasında tüm vücut iyot taraması(I-131 TVT) yapılır. Bu görüntülemeye bakiye doku, olası metastatik lenf nodları ve uzak metastazlar görüntülenebilir ve bu sayede tedavi sonrası doğru evreleme de yapılabilir. RAİ tedavisi sonrası 2-3. günde tiroid hormon preparatları kullanımına başlanılır.

Tedavi sonrası erken dönemde radyasyon tiroiditi, tat bozukluğu, sialadenit, bulantı, kusma gibi istenmeyen etkiler görülebilir. Maksimum oral sıvı alımının sağlanması, limon, sakız veya limonlu şeker gibi tükürük salgısını artırıcı gıdalar, sık idrara çıkılması gibi yöntemler ile bu etkilerin önüne geçmek ve hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunu olabildiğince azaltılmak amaçlanır.

2.2.1.6 DTK hastalarının takibi: Gerekli tedavi sonrasında (cerrahi ± RAİ tedavisi) tiroid homon preparatı(levotiroksin-LT4) kullanmaya başlamış olan hastanın risk grubuna göre TSH hedefi belirlenilir ve buna göre takibi sağlanır. Hormona duyarlı olan bu hastalıkta TSH supresyonu takipte çok önemli bir yer tutar. Tg, bu hastalarda tümör belirteci olarak kullanılır. Kontrollerde TSH, Tg, Anti-Tg, T4 seviyeleri ölçülür ve düzenli olarak boyun USG ile hasta takipleri yapılır. Genel olarak olası metastazların sıklıkla ilk 5 yılda geliştiği bilinmekle birlikte son dönemde yadsınamayacak oranda 5 yıldan sonra da metastaz-nükslerin gelişebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(28). Gerekli durumlarda sTg ölçümü ve düşük doz RAİ ile TVT yapılabilir; F-18 FDG PET/BT veya diğer görüntüleme yöntemlerine de başvurulabilir.

Tedavi sonrası hastanın tedavi cevabıyla risk durumu değişiklik gösterebilir. Hastaların tedavi sonrası değerlendirilmesi ile gereksiz uzun süreli ve yüksek TSH supresyonu ile takip edilmesinin önüne geçilebilir. DTK takibinde 2015 ATA kılavuzunda yer alan tedavi yanıtını değerlendirme kriterleri kullanılmaktadır(27). Tedavi sonrası RAİ sonrası 3 ila 6. ayda hızlı bir yanıt alınması öngörülmesine karşın özellikle biyokimyasal yetersiz yanıt durumunda tedavi sonrası 1. yılda ve daha sonrasındaki dönemlerde de hedeflenen Tg düzeylerine ulaşılabilceği göz önünde bulundurulmalı ve ilave RAİ tedavisi konusunda aceleci olunmamalıdır(28,30).

Tablo 5: 2015 ATA kılavuzuna göre total tiroidektomi yapılmış ve RAİ almış DTK'lı hastalarda tedavi yanıtı değerlendirmesi (27,31)

Kategori	Tanımlama
Mükemmel yanıt	Klinik, biyokimyasal, yapısal olarak hastalık olmaması. Negatif görüntüleme ve suprese Tg <0,1-0,2 µg/L veya rhTSH-stimüle Tg <1 µg/L
Biyokimyasal yetersiz yanıt	Lokelize edilemeyen hastalığa rağmen anormal Tg veya yükselen anti-Tg düzeylerinin olması Negatif görüntüleme ve suprese Tg ≥1 µg/L veya stimüle Tg ≥10 µg/L veya yükselen anti-Tg antikorları
Yapısal yetersiz yanıt	Tg ve anti-Tg pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık olması
İndetermine yanıt	Benign veya malign olarak sınıflandırılmayan ve spesifik olmayan biyokimyasal veya yapısal bulguların olması. Yapısal hastalık bulgusu olmamakla birlikte, stabil veya azalan anti-Tg antikor düzeyleri olan hastalar bu gruba girerler. Fonksiyonel ya da kesitsel görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular (bir santimetreden küçük avasküler tiroid yatağı nodülleri, atipik görünümlü biyopsi yapılmamış servikal lenf nodları) veya RAİ taramada tiroid yatağında zayıf tutulum Bazal Tg ölçülebilir ama <1 µg/L Stimüle Tg ölçülebilir ama <10 µg/L veya Yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda stabil veya azalan anti-Tg antikorları

2.3 DİFERANSİYE TİROİD KANSERİNDE PET/BT

2.3.1 PET/BT

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan radyonüklitler ile işaretli radyofarmasötiklerin üç boyutlu dağılımını gösteren tomografik bir görüntüleme yöntemidir. İnsan vücudunda gerçekleşen biyokimyasal ve fonksiyonel olayların non-invaziv ve kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlar(32).

PET/BT rutin onkoloji uygulamalarında tanı, evreleme, yeniden evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacı ile yaygın olarak kullanılır. Güncel pratikte en çok kullanılan Flor-18 (F-18) ile işaret bir şeker analogu olan florodeoksiglukoz'dur (FDG).

2.3.2 F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET/BT günümüzde en yaygın kullanılan PET ajanıdır. Flor-18 bir siklotron ürünü olup, 109,7 dakika yarı ömre ve 511 keV enerjiye sahiptir. F-18 FDG bir glukoz analogu olarak hareket eder ve glukoz taşıyıcıları (GLUT) vasıtasıyla hücre içerisine girer. GLUT 1 aracılığıyla insülininden bağımsız olarak hücre içerisine giren FDG hızla heksokinaz enzimi tarafından fosforillenir. Fosforillenmiş glukoz glukoz 6 fosfat olarak glikolitik yolda metabolize olabilmesine karşın fosforillenmiş FDG yapısal farklılığından dolayı metabolik yolağa katılıp yıkılamaz. Fosfat grubunun sağladığı negatif yükü nedeniyle hücre dışına da geçemez ve hücre içerisinde hapsedilmiş olur. Kanser hücreleri normal hücrelerden daha fazla glukoz tüketmesi prensibi uyarınca kanser hücrelerinde daha fazla FDG tutulumu gerçekleşir.

F-18 FDG hücrel metabolik aktiviteyi gösterdiği için az diferansiye ve daha agresif tiroid tümörlerinde oldukça faydalıdır. İyot tutulumu yüksek olan DTK'lerinde çoğunlukla düşük FDG afinitesi izlenmektedir(33). Buradan hareketle tersi durumda yüksek FDG tutulumu gösteren tümörlerin daha agresif ve daha fazla malignite potansiyeli olduğu çıkarımı yapılabilir. Bu sebeple düşük riskli DTK hastalarında büyük oranda evreleme amacıyla F-18 FDG PET/BT kullanımı gerekli değildir.

2.3.2.1 Evreleme: Yüksek riskli az diferansiye TK hastalarında RAİ tutulumu düşük olabilir veya hiç iyot tutulumu olmayabilir. Bu yüzden bu hastalarda başlangıç evrelemesi amacıyla F-18 FDG PET/CT kullanılabilir. Ayrıca;

- İnvazif veya metastatik Hürthle hücreli kanserlerde başlangıç evrelemesinde
- Güçlü bir prognostik belirteç olduğu için bilinen metastatik hastalarda hastalığa bağlı mortalitenin öngörülebilmesi amacıyla
- Agresif varyantlarda (insuler, tall cell, kolumnar vb.) F-18 FDG PET/BT kullanılabilir.

F-18 FDG PET/BT en çok tümörün daha agresif olduğu yüksek riskli hastalarda ve metastatik hastalık durumunda fayda sağlar. Tanısal katkısının yanında standardize tutulumu değeri(standardized uptake value-SUV) aracılığıyla da tümörün biyolojik davranışını yansıtır. Tutulumun(SUV) yüksek olduğu tümörlerin RAİ tedavisine pek iyi yanıt vermeyeceği öngörülür. Dahası yüksek SUV değerleri prognozun kötü olacağının da habercisidir(34)ç

2.3.2.2 Tedavi yanıtı: ATA kılavuzuna göre DTK'larda F-18 FDG PET/BT'nin en önemli kullanım alanı tedavi sonrasında RAİ taraması negatif olup Tg yüksekliği gözlenen hastalardır(27).

Takip esnasında DTK hastalarının yaklaşık 1/3'ünde nüks-metastaz gelişmektedir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde uzak metastaz mevcuttur. Bunun yanında nüks-metastaz gelişmiş olan bu hastaların yaklaşık %30'unda dediferansiasyon gelişmekte olup bu durumda kanser hücrelerinin iyot tutma yeteneği ve Tg sentezleme özellikleri kaybolur. Dediferansiasyon durumunda prognoz kötüleşir ve standart tedavi seçeneklerine yanıt alma şansı azalır, standart takiplerle tümör yükü belirlenmesi güçleşir(35).

ATA kılavuzunda F-18 FDG PET/BT kullanımı(27)

- Bilinen uzak metastazlı hastada prognostik bir belirteç olarak hastalığa bağlı mortaliteyi öngörmek
- Hastanın ilave RAİ tedavisinden fayda görüp görmeyeceğini belirlemek
- Radyoterapi, cerrahi rezeksiyon ve sistemik tedavi yanıtını belirlemek amacıyla önerilmektedir.

2.4 TİROGLOBULİN

Tiroglobulin normal tiroid dokusunda sentezlenen bir glikoprotein olup DTK tedavi planı ve takibinde rezidü veya metastatik hastalığı göstermede kullanılan en önemli onkolojik belirteçtir.

2.4.1 Tg'nin yapısal özellikleri

Tg tiroisitlerce sentezlenen ve tiroid folikül lümenine salgılanan yaklaşık 660 kiloDalton ağırlığında bir glikoproteindir. Kolloidde depo halinde bulunur ve tiroid hormon sentezi ve depolanmasında önemli rol oynar. TSH stimülasyonu, tiroid içi iyot eksikliği-fazlalığı, ve tiroid stimülan immunglobulin(TSI) varlığı Tg sentezini uyarır. Normal şartlarda dolaşımda çok az miktarda bulunan Tg cerrahi girişim, tiroidit ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda seruma geçer ve ölçülebilir hale gelir(36). Fakat Tg serumda en fazla DTK tablolarında bulunur(37).

Tg'nin serum yarı ömrü 1-3 gün olup karaciğerde yıkıma uğrar. Tiroidektomi nedeniyle dolaşıma geçen Tg molekülleri post-operatif 3-4. haftada neredeyse tamamen dolaşımdan temizlenmiş olur(38).

2.4.2 Tiroidektomi sonrası RAİ tedavisi öncesi(preablatif) Tg ölçümü

Cerrahi sonrası ölçülen Tg değeri rezidü tiroid dokusunu veya kalıntı/nüks hastalığı yansıtması açısından önemli olup klinik tedavi yaklaşımını etkileyeceğinden prognostik öneme sahiptir. TSH stimülasyonu altında ölçülen Tg değeri(sTg) hastalık durumunu belirlemek ve tedavi seçeneklerine karar vermek için oldukça önemlidir. Başarılı bir ameliyat sonrası(TT) postoperatif sTg değerinin $>10 \mu\text{g/L}$ olması persistan hastalık olasılığını, ablasyon başarısının düşük olabileceğini, lokal veya uzak metastaz olasılığını artırarak ek inceleme yöntemlerine başvurulması gerektiğini gösterir(17,39).

Uzak metastaz gelişmiş olan DTK'ların daha kötü prognoza sahip oldukları kabul edilmektedir. Son çalışmalara göre uzak metastaz gelişen hastaların erken tespiti hastalığın prognozunu önemli derecede etkilemektedir(40).

Preablatif sTg ölçümünün risk belirlenmesinde, hastalık prognozunu ve ablasyon başarısını ön görmede, persistan hastalığı yansıtma ve metastaz tespitini belirlemedeki önemini vurgulayan çokça çalışma yapılmıştır(41–46).

2.4.3 Preablatif sTg yüksekliği olan hastalarda F-18 FDG PET/BT

Total tiroidektomi operasyonu sonrası yeterli süre geçmiş ve ablasyon tedavisi için başvuran DTK'lı hastalarda sTg değerinin >10 µg/L olması genellikle patolojik bir duruma işaret eder. RAİ tedavisi öncesi hazırlık aşamasında rutin tetkiklerde bu sTg yüksekliğini açıklayacak bir sebep bulunamaması halinde etiyolojiyi aydınlatmaya yönelik ileri tetkikler gerekmektedir.

Bakiye doku varlığı ve metastatik hastalık durumunda RAİ tedavisine daha iyi yanıt alabilmek için daha yüksek doz RAİ uygulanması, RAİ ncesi ilave cerrahi tedavi, olası metastatik kemik, beyin lezyonlarında radyoterapi gibi tedavi planında değişiklikler yapılması gerekebilecektir.

DTK'nde FDG afiniteli lenf nodu ve uzak metastaz tespiti hastalık prognozunu öngörmede de önemli bir yere sahiptir. Her ne kadar nodal metastazların genel sağ kalıma belirgin etkisinin olmadığı kabul edilse de erken dönemde tespiti ile boyun lenfatik diseksiyonları ile daha iyi lokal-bölgesel hastalık kontrolü sağlanabilmektedir. DTK'nde belirgin FDG tutulumu gösteren (FDG-avid) metastatik lezyonların daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve RAİ tedavisinden yeterince yarar görmeyeceği kabul edilmektedir(47).

3. GEREÇ YÖNTEM

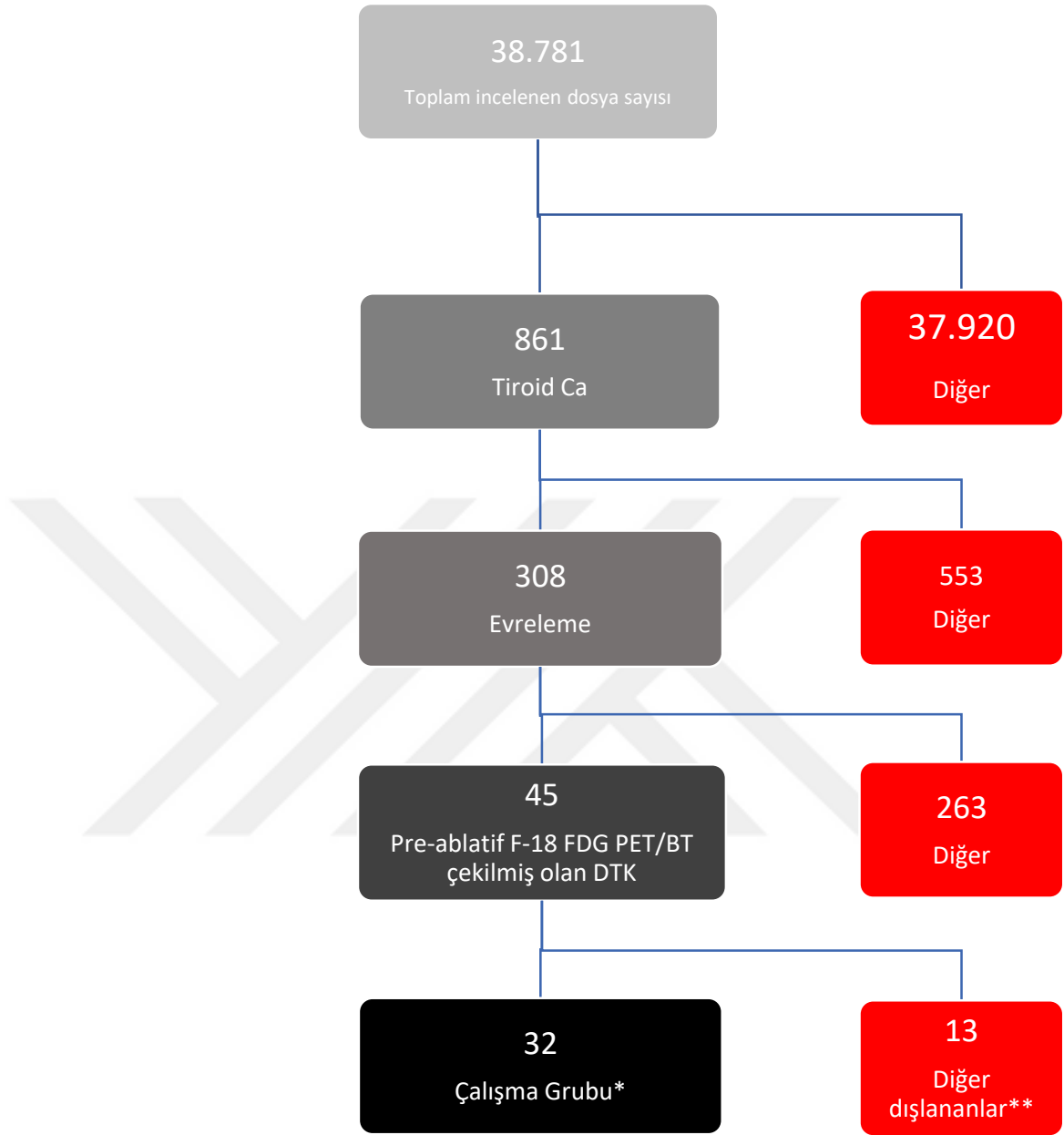
3.1. ETİK İLKELER

Bu tez çalışması, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ilkelerine ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca hazırlanan “İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu” standartlarına uygun bir şekilde tasarlanmış, yürütülmüş ve kaydedilmiştir.

Çalışmamız, İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Etik Kurulu’nun 23.02.2021 tarih ve 73 sayılı onayı ile yapılmıştır (EK-1).

3.2. HASTA SEÇİMİ

Temmuz 2012-Şubat 2021 tarihleri arasında İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği PET/BT ünitesine başvurmuş ve F-18 FDG PET/BT çekilmiş hasta dosyaları incelendi. Taranan toplam 38.781 hasta dosyasının 861’i TK tanısı ile başvurmuştu. Bu hastaların tamamının patoloji sonuçları PET/BT arşiv dosyalarında bulunmaktaydı. PET/BT birimine F-18 FDG PET/BT görüntülemesi için 861 hasta başvurmuştu. Bu hastaların 308’i evreleme aşamasında başvurmuş olan hastalardı. Diğer endikasyonlar ile başvurmuş olan hastalar ve DTK harici patolojik tanılı hastalar bu aşamada hariç tutuldu. Evreleme amacı ile başvurmuş olan 308 hastanın yalnızca 45’i RAİ tedavisi öncesi F-18 FDG PET/BT görüntülemesi için yönlendirilmiş sTg yüksekliği olan DTK tanılı hastalardı. 45 hastanın 5’i eşlik eden sekonder malignitesi olduğu için, 6’sı takip verilerine ulaşamadığı için, 2’si de TT değil lobektomi yapılmış olduğu anlaşıldığı için çalışma dışında tutuldu. Netice itibariyle çalışmamıza bilinen herhangi bir sekonder malignitesi bulunmayan, TT sonrası patolojik olarak DTK tanısı konulmuş, anti-Tg yüksekliği olmayan, daha önce hiç RAİ tedavisi almamış, RAİ tedavisi öncesi sTg yüksekliği bulunan 32 hasta dahil edilmiş oldu.



*Total tiroidektomi yapılmış ve ablasyon öncesinde serum stimüle tiroglobulin yüksekliği mevcut olup F-18 FDG PET/BT çekilmiş olan diferansiye tiroid kanseri hastaları

**5'i eşlik eden sekonder malignitesi olduğu için, 6'sının takip verilerine ulaşılamadığı için, 2'si de total tiroidektomi değil lobektomi yapılmış olduğu için çalışma dışında tutuldu; Toplamda 13 hasta.

Şekil 6: Çalışmaya dahil edilen vakalar

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma retrospektif olarak tasarlanmış olup hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanmasının ardından, çalışmamıza dahil edilebilecek hasta grubunun tespit edilmesi amacıyla hastanemiz Nükleer Tıp Kliniği PET/BT birimi arşivinden ve hastane bilgi yönetim sisteminden(HBYS) dosya taraması yapıldı. Çalışma için gerekli kriterleri karşılayan hasta ve/veya hasta yakınlarından bilgilendirilmiş/aydınlatılmış onam alındıktan sonra araştırma sürecine başlandı. Kliniğimizde görüntülemesi yapılmış olan uygun hastaların TSH, Tg, T4, Anti-Tg testleri, patoloji raporları gibi tanı ve takip parametrelerinin sonuçları ve hastaların demografik verileri hastane bilgi sistemi ile tespit edildi. Hastaların sistemdeki görüntüleme sonuçları, RAİ tedavisi öncesi biyopsi veya cerrahi işlem yapılan hastaların patoloji sonuçları, RAİ tedavisi sonrası yapılan I-131 TVT verileri ve tedavi sonrası Tg değeri ve diğer biyokimyasal verileri değerlendirilmek suretiyle tedavi yanıtı, persistan hastalık, metastatik hastalık ve progresyon durumu ile ilgili çıkarımlarda bulunuldu.

Tedavi yanıtı değerlendirilirken 2015 ATA Tiroid kanseri yönetimi kılavuzunda belirtilen “total tiroidektomi yapılmış ve RAİ tedavisi almış DTK hastalarında tedavi yanıtının değerlendirmesi” kriterleri kullanıldı(27).

ATA risk grubunun belirlenebilmesi ve TNM evrelemesi yapılabilmesi amacıyla hasta dosyalarından elde edilen patoloji verileri, tümör özellikleri ve risk faktörleri incelendi. RAİ tedavisi öncesinde hazırlık aşamasında yapılmış olan tiroid sintigrafisi, boyun ultrasonografisi sonuçları da değerlendirmeye alındı.

Tüm hastaların F-18 FDG PET/BT görüntüleri incelendi, kalitatif ve kantitatif veriler kaydedildi. Hastaların risk grupları, F-18 FDG PET/BT görüntülemesindeki bulgular, tm belirteci değerleri, yaş, cinsiyet, tümör evreleri, tedavi değişiklikleri, RAİ tedavisi dozları ve tedavi yanıtı (TSH, sTg değerleri) arasındaki ilişki uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak incelendi. İstatistiksel analiz neticesinde ulaşılan sonuçlar yorumlanırken konuya ilişkin literatür verileri de göz önünde bulunduruldu.

3.4. F-18 FDG PET/BT HASTA HAZIRLIĞI ve ÇEKİM PROTOKOLÜ

Çekim yapılacak hastalardan F-18 FDG PET/BT çekimi için en az 6 saatlik açlık istendi. Diyabetik hastalarda oral antidiyabetik ilaçlar kesildi ve yalnızca uzun etkili insülin preparatları en erken 12 saat önce yapılmış olacak şekilde insülin tedavisi düzenlendi. Halihazırda RAİ tedavisi planlanmakta olan hastalarda olası iyot maruziyeti ihtimalinden kaçınmak için oral veya intravenöz radyoopak madde kullanılmadı.

Çekim öncesi tüm hastalarda kan glukoz düzeyleri kontrol edildi. 180 mg/dl ve altında kan şekeri düzeyi tespit edilen hastalara damar yolu aracılığı ile 0.2 mCi/kg dozunda olacak şekilde F-18 FDG enjeksiyonu yapıldı.

Enjeksiyon yapıldıktan sonra bekleme odalarına alınan hastalar en az 60 dakika bekledikten sonra PET/BT çekimine alındı. PET/BT çekimleri supin pozisyonda yapıldı, çekim alanı verteks ile üst uyluk seviyesini kapsayacak şekilde belirlendi. Sonrasında anatomik korelasyon ve atenüasyon düzeltilmesinde kullanılmak üzere tanısal olmayan düşük doz BT ile çekim alanı tarandı. Ardından aynı alan için PET çekimine geçildi; her yatak için 3'er dakikalık süreyle çekimler yapıldı. PET/BT çekimleri için Siemens Biograph 6 LSO HI-RES PET/BT cihazı (Siemens Medical Solutions, Chicago, IL, ABD) kullanıldı. PET görüntüleri 3 boyutlu rekonstrüksiyon işlemine tabi tutulduktan sonra elde edilen post-rekonstrüksiyon görüntülerine düzleştirici Gaussian filtreleme işlemi yapıldı.

3.5 GÖRÜNTÜLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çekim sonrasında elde edilen PET ve BT görüntüleri PET/BT şeklinde birleştirilmiş olarak birlikte değerlendirildi. Vizüel olarak tespit edilen her lezyon için SUVmax değerleri General Electric Healthcare ADW 4.7 konsolları kullanılarak hesaplandı. BT görüntülerinde izlenen lezyonlara uyan lokalizasyonlarda eşlik eden artmış FDG tutulumları PET görüntülerinde arandı. Fizyolojik FDG tutulum alanları(kas aktivitesi, tükürük bezi aktivitesi, kahverengi yağ dokusu vb.) ve benign enflamatuvar proseslere ait olabilecek tutulumlar patolojik tutulumlardan ayırt edildi.

BT kesitlerinde karşılıkları mevcut olan FDG tutulumları kaydedildi. Kemik, akciğer, beyin ve vücudun diğer kısımlarındaki metastaz ile uyumlu olabilecek artmış FDG tutulumları da not edildi.

3.6 PET/BT BULGULARININ DOĞRULUĞUNUN TESPİTİ

Boyun bölgesinde sıkça görülebilen ve hatalı pozitifliklere sebep olabilecek reaktif-benign lenf nodları, enflamatuvar prosesler ve post-op değişikliklere ait olabilecek FDG tutulumlarının malign-metastatik tutulumlardan ayırt edilebilmesi için lezyona ait SUVmax eşik değeri 2,5 olarak kabul edildi. SUVmax değeri 2,5'dan düşük olan lenf nodları benign-reaktif hiperplazik lenf nodları lehine, bu eşik değerden daha yüksek değerler ise metastatik tutulumlar lehine yorumlandı ve not edildi.

F-18 FDG PET/BT'de FDG tutulumu gösteren ve metastatik tutulumlar açısından pozitif olarak değerlendirilen lezyonların doğruluğunun değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki veriler kullanıldı:

- İİAB ve/veya cerrahi rezeksiyon materyalinden elde edilmiş histopatolojik veriler
- RAİ tedavisi sonrası çekilen I-131 TVT görüntülerinde izlenen patolojik tutulumlar
- RAİ tedavisi sonrası yapılmış Tg ölçümü sonuçları ve yapılmışsa diğer görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgular.

F-18 FDG PET/BT görüntülerinde izlenen bulgular çalışma sonunda şu 4 şekilde değerlendirildi:

Gerçek pozitif(GP): F-18 FDG PET/BT görüntülerinde malign prosesler lehine değerlendirilmiş olan lezyonlar şu durumlarda gerçek pozitif olarak kabul edildi:

- İİAB ve/veya cerrahi rezeksiyon yapılmış olan ve histopatolojik olarak doğrulanmış malign metastatik lezyonlar
- RAİ tedavisi sonrası çekilen I-131 TVT görüntülerindeki patolojik tutulumlar

- RAI tedavisi sonrası sebat eden, artış gösteren veya tedavi yanıtı ile uyumlu olarak değerlendirilecek düşüş izlenmeyen Tg değerleri.

Yalancı pozitif(YP): F-18 FDG PET/BT görüntülerinde pozitif olarak değerlendirilmiş ancak sonrasında histopatolojik olarak doğrulanmış bir malignite bulgusu bulunmayan, yapılan İİAB neticesinde metastaz tespit edilmeyen, I-131 tedavisi sonrası tarama görüntülerinde patolojik tutulum saptanmamış olan hastalardaki lezyonlar.

Gerçek negatif(GN): F-18 FDG PET/BT görüntülerinde ve diğer görüntülemelerde metastaz lehine değerlendirilebilecek lezyon emaresi bulunmayıp, takiplerinde ATA klavuzuna göre tedavi sonrası mükemmel-indetermine yanıt elde hastalar gerçek negatif olarak kabul edilmiştir.

Yalancı negatif(GN): F-18 FDG PET/BT’de metastatik hastalık lehine değerlendirilebilecek bulgu izlenmeyerek negatif olarak değerlendirilen, ancak takip esnasında diğer görüntüleme yöntemlerinde metastaz ile uyumlu bulgular ve tedavi sonrası yetersiz yanıt elde edilen hastalar yalancı negatif olarak kabul edildi.

3.7 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma ile elde edilen verilerin analizi SPSS Statistics for Windows 27.0(IBM Corp; New York) bilgisayar programı kullanıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler, ordinal değişkenler ve kategorik değişkenler için ortanca(minimum, maksimum) biçiminde sunuldu.

Sürekli değişkenler için uygun eşik değerler ROC eğrileri çizilerek belirlendi, çizilmiş olan ROC eğrilerinde Youden indeksi kullanılarak eşik değerler tespit edildi. Bu adımda istatistiksel anlamlılıkların tespiti için Mann-Whitney U testi kullanılarak univaryant analizler yapıldı. Sonrasında alt grup analizleri için iki kategorik değişken arasında anlamlı bir ilişkinin varlığının değerlendirilmesi amacıyla ki-kare testleri yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 HASTA KARAKTERİSTİKLERİ

Çalışmamıza dahil edilen toplam 32 hastanın 23'ü kadın(%72), 9'u erkekti(%28). ATA risk sınıflamasına göre hastaların 10'u düşük risk(%31,3), 14'ü orta risk(%43,8), 8'i de yüksek risk(%25) grubundaydı. 29'u Evre I, 1'i evre II ve 2'si de evre III olan hastaların 4'ü 50 mCi, 8'i 100 mCi, 17'si 150 mCi ve 3'ü de 200 mCi dozunda RAI tedavisi almıştı.(Tablo 6)

Tablo 6: Çalışma grubuna dahil edilen hastaların genel özellikleri ve hasta sayıları

Cinsiyet		ATA Risk grubu		TNM Evresi		RAİ tedavi dozu (mCi)	
Kadın	23	Düşük	10	I	29	50	4
		Orta	14	II	1	100	8
Erkek	9	Yüksek	8	III	2	150	17
						200	3

Çalışmaya katılan hastaların ortalanca yaşı 44 olup sınır değerler 24-77 idi. Ortanca sTg değeri 173,9(24-2680) µg/L olan grupta operasyon günü ile sTg ölçümü arasında geçen ortalanca süre 28,5(21-42) gün olarak hesaplandı. Hastaların sTg ile eş zamanlı ölçülen TSH değerleri ortalanca 47,35(31,80-100) mU/L olarak saptanırken ortalanca SUVmax değeri de 6,25(2,66-30) olarak hesaplandı(Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma grubundaki hastaların sürekli değişkenler açısından özellikleri

	Ortanca	Minimum	Maksimum
Hasta yaşı	44	24	77
Tiroglobulin ($\mu\text{g/L}$)	173,90	24,00	2680,00
Operasyon ile sTg ve TSH ölçümü arasında geçen süre (gün)	28,5	21	42
TSH (mU/L)	47,35	31,80	100,00
SUVmax	6,25	2,66	30,00

4.2 F-18 FDG PET/BT BULGULARI

Çalışma grubu F-18 FDG PET/BT bulguları açısından incelendiğinde 32 hastanın 18'inde(%56,25) FDG tutulumu gösteren lezyon tespit edildi; bu hastalar FDG pozitif olarak tanımlandı. 12 hastada(%37,50) ise FDG tutulumu gösteren lezyon mevcut değildi; bu hastalar FDG negatif olarak tanımlandı. 2 hastada (%6,25) FDG tutulumu gösteren boyun lenf nodları tespit edilmesine karşın FDG tutulumu göstermeyen ve PET/BT'de tespit edilememiş olan akciğer metastazları vardı; bu hastalar da FDG negatif grubuna dahil edildi. Çalışma grubundaki hastalara ait F-18 FDG PET/BT bulguları tabloda detaylı olarak tanımlanmıştır(Tablo 8).

Çalışma grubunda FDG pozitif grupta yer alan 18 hastanın tümünde boyun lenf nodu metastazları mevcuttu; bu grupta 1 hastada kemik dokuda ve 1 hastada ise beyin ve akciğerde olmak üzere FDG tutulumu gösteren ek metastatik odaklar mevcuttu.

Çalışma grubundaki hastaların 11'inde F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği olmuştu(%34,37). PET/BT'de boyunda FDG pozitif lenfatik metastaz tespit edilen 9 hastaya cerrahi rezeksiyon-boyun lenfatik diseksiyonları uygulanırken kemik metastazı tespit edilen hastaya buna yönelik cerrahi tedavi yapıldı ve sonrasında radyoterapi uygulandı. F-18 FDG PET/BT ile beyin metastazı tespit edilen hastaya da RAI tedavisi öncesinde radyoterapi uygulandı. Cerrahi-radyoterapi sonrası 11 hastaya da RAI tedavisi verildi.

Tablo 8: Hasta grubunda F-18 FDG PET/BT özellikleri, evre ve risk gruplarına göre bulguların ve doğruluğunun incelenmesi ve hastalara verilen RAI tedavisi dozları

		Çalışma sonunda			
		non-Metastatik		Metastatik	
		PET/BT		PET/BT	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
ATA Risk grubu	Düşük	7	0	0	3
	Orta	4	1	0	9
	Yüksek	1	2	2	3
TNM Evresi	I	11	3	2	13
	II	1	0	0	0
	III	0	0	0	2
RAI Dozu (mCi)	50	4	0	0	0
	100	5	1	0	2
	150	3	2	2	10
	200	0	0	0	3

4.2.1 PET/BT bulgularının doğruluğunun değerlendirilmesi

F-18 FDG PET/BT ile FDG tutulumu gösteren lezyon tespit edilip FDG pozitif olarak tanımlanan 18 hasta çalışma sonunda değerlendirildiğine; 15'inin gerçek pozitif(%83,33), 3'ünün ise yalancı pozitif(%16,66) olduğu tespit edildi. FDG tutulumu gösteren lezyon tespit edilemeyen ve FDG negatif olarak kabul edilen 14 hastanın 12'si gerçek negatif(%85,71), 2'si ise yalancı negatif(%14,29) olarak kabul edildi. FDG tutulum bölgeleri ve hasta sayıları detaylı olarak tabloda tanımlanmıştır(Tablo 9).

Tablo 9: PET/BT’de FDG tutulumu gösteren lezyonların dağılımı

FDG TUTULUMU	HASTA SAYISI		
	GP	YP	YN
Boyun lenf nodu	15	3	2
Boyun lenf nodu,Akciğer ve Beyin	1	0	0
Boyun lenf nodu ve Kemik	1	0	0

Çalışma sonucunda yalancı negatif olarak kabul edilen 2 hasta ATA’ya göre yüksek riskli, Evre I hastalardı ve her 2 hasta da 150 mCi RAİ tedavisi aldı. FDG tutulumu gösteren boyun lenf nodu metastazları olan bu 2 hastada RAİ tedavisi sonrası yapılan I-131 TVT görüntülerinde boyun bölgesindeki patolojik tutulumlara ilaveten F-18 FDG PET/BT çalışmasında saptanamamış olan her iki akciğerde diffüz I-131 tutulumları görüldü. RAİ tedavisi sonrasında bu 2 hastada da ATA kılavuzuna göre yeterli tedavi yanıtı elde edilememiştir.

Çalışma sonucunda yalancı pozitif olarak kabul edilen 3’ü de I. Evre olan 3 hastanın 2’si ATA’ya göre yüksek risk, 1’i ise orta risk grubundaydı. PET/BT’de her 3 hastada da boyunda FDG tutulumu gösteren lenf nodları tespit edilmişti; SUVmax değerleri sırasıyla 2,7-3,2-5,9; sTg değerleri sırasıyla 253-191-155 (µg/L) idi. Yüksek riskli 2 hastaya 150 mCi, 1 hastaya ise 100 mCi RAİ tedavisi verildi. Tedavi sonrası yapılan I-131 TVT’de metastaz lehine patolojik I-131 tutulumları izlenmeyen hastaların 2’sinde mükemmel yanıt, orta risk grubunda olan 1 hastada ise indetermine yanıt elde edildi. Takiplerinde patolojik görüntüleme ve biyokimyasal nüks-metastaz bulguları izlenmeyen bu hastalarda F-18 FDG PET/BT bulgularının yalancı pozitif olduğu kabul edildi.

4.2.2 ATA Risk gruplarına göre PET/BT bulgularının değerlendirilmesi

Düşük risk grubundaki 10 hastanın 3’ünde(%30) F-18 FDG PET/BT’de FDG tutulumu gösteren lezyon saptanmış olup bu hastalar çalışma sonunda gerçek pozitif olarak değerlendirilmiş, 7’sinde(%70) ise PET/BT’de patolojik bulgu izlenmemiş olup bu hastalar çalışma sonunda gerçek negatif olarak değerlendirilmiştir(Tablo10).

Tablo 10: ATA Risk gruplarına göre PET/BT bulgularının değerlendirilmesi

		Çalışma sonunda			
		non-Metastatik		Metastatik	
		PET/BT		PET/BT	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
ATA Risk grubu	Düşük	7	0	0	3
	Orta	4	1	0	9
	Yüksek	1	2	2	3

Orta risk grubundaki 14 hastanın 10'unda(%71,42) F-18 FDG PET/BT'de lezyon saptanmış olup çalışma sonunda bu hasta grubunun 9'unun gerçek pozitif olduğu(%90), 1 hastada (%10) ise tedavi sonrası patolojik I-131 tutulumu olmaması ve mükemmel yanıt elde edilmesi üzerine PET/BT bulgusunun yalancı pozitif olduğu anlaşılmıştır. PET/BT'de lezyon saptanmayan ve negatif olarak değerlendirilen 4 hasta(%28,58) ise gerçek negatif olarak değerlendirilmiştir.

Yüksek risk grubundaki 8 hastanın 5'inde(%62,5) PET/BT'de FDG tutulumu gösteren lezyon saptanmış olup çalışma sonunda bu PET/BT bulgularından 3'ünün gerçek pozitif, 2'sinin ise yalancı pozitif olduğu anlaşılmıştır. PET/BT'de FDG negatif olarak değerlendirilen 1 hastanın da çalışma sonunda gerçek negatif olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte yüksek risk grubunda PET/BT'de tutulum saptanmış olan 7 hastanın 2'inde metastatik lenf nodları tespit edilmişken akciğerlerde patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Ancak bu 2 hastanın RAİ tedavisi sonrası çekilen TVT görüntülerinde diffüz akciğer tutulumu izlenmesi ve takip verilerinde tedavi yanıtı alınamaması üzerine bu hastalar yalancı negatif olarak kabul edilmiştir.

4.2.3 TNM evrelemesine göre PET/BT bulgularının değerlendirilmesi

Hasta grubu AJCC/TNM evreleme sistemine göre değerlendirildiğinde toplam 32 hastanın 29'unun evre I(%90,6), 1 hastanın evre II(%3,1), 2 hastanın evre III(%6,2) olduğu görülmüştür(Tablo 11).

Tablo 11: TNM evrelerine göre F-18 FDG PET/BT bulgularının değerlendirilmesi

		Çalışma sonunda			
		non-Metastatik		Metastatik	
		PET/BT		PET/BT	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
TNM Evresi	I	11	3	2	13
	II	1	0	0	0
	III	0	0	0	2

Evre I grubundaki 29 hastanın 16'sinde (%55,17) PET/BT'de FDG tutulumu gösteren lezyon saptanmış olup çalışma sonunda bunların 13'ünün gerçek pozitif, 3'ünün ise yalancı pozitif olduğu tespit edilmiştir. F-18 FDG PET/BT'de negatif olarak değerlendirilen 13 hastadan (%44,83) ise çalışma sonunda 11'inin gerçek negatif 2'sinin yalancı negatif olduğu anlaşılmıştır. Yukarıda bahsedilen PET/BT'de akciğer metastazları tespit edilemeyen ve çalışma sonunda yalancı negatif olarak kabul edilen 2 hasta da yine Evre I grubunda yer almaktadır.

Evre II grubunu oluşturan 1 hasta PET/BT'de negatif olarak değerlendirilmiş ve çalışma sonunda gerçek negatif grubunda olduğu görülmüştür (%100).

Evre III grubunu oluşturan 2 hasta PET/BT pozitif olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların çalışma sonunda gerçek pozitif oldukları anlaşılmıştır (%100).

4.2.4 F-18 FDG PET/BT bulguları ile RAİ tedavi dozlarının değerlendirilmesi

Çalışma grubu RAİ tedavi dozları açısından değerlendirildiğinde 32 hastanın 4'ünün (%12,5) 50 mCi, 8'inin (%25) 100 mCi, 17'sinin (%53,1) 150 mCi, 3'ünün (%9,4) ise 200 mCi dozlarında RAİ tedavisi aldığı görülmüştür. FDG negatif olan 14 hastadan 4'üne (%28,57) 50 mci, 5'ine (%35,71) 100 mCi, 5'ine (%35,71) ise 150 mci dozlarında RAİ tedavisi verilmiştir. FDG negatif olup da 200 mCi verilen hasta olmamıştır. FDG pozitif olan 18 hastanın 3'üne (%16,66) 100 mCi, 12'sine (%66,66) 150 mCi, 3'üne (%16,66) 200 mCi dozlarında RAİ tedavisi verilmiştir. FGD pozitif olup da 50 mCi verilen hasta olmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: PET/BT bulguları ile RAI tedavi dozlarının değerlendirilmesi

		Çalışma sonunda			
		non-Metastatik		Metastatik	
		PET/BT		PET/BT	
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
RAI Dozu (mCi)	50	4	0	0	0
	100	5	1	0	2
	150	3	2	2	10
	200	0	0	0	3

FDG negatif olan 4 hastaya 50 mCi RAI verildiği ve bu hastaların hepsinin(%100) çalışma sonunda gerçek negatif olduğu tespit edilmiştir. FDG pozitif olup 100 mCi verilen 3 hastanın 2'sinin(%66,67) gerçek pozitif, 1'inin(%33,33) yalancı pozitif olduğu; F-18 FDG PET/BT negatif olup 100 mCi verilen 5 hastanın tamamının ise gerçek negatif olduğu anlaşılmıştır(%100). PET pozitif olup 150 mCi verilen 12 hastanın çalışma sonunda 10'unun gerçek pozitif, 2'sinin yalancı pozitif olduğu; PET negatif olup 150 mCi verilen 5 hastanın çalışma sonunda 3'ünün gerçek negatif, 2'sinin ise yalancı negatif olduğu anlaşılmıştır. FDG pozitif olup 200 mCi verilen 3 hastanın çalışma sonunda tamamının gerçek pozitif olduğu anlaşılmıştır.

4.2.5 F-18 FDG PET/BT'nin etkinliği

Çalışma sonunda gerek biyopsi gerek diğer tetkikler ile pozitif olduğu kabul edilerek metastaz tanısı almış olan hastalar ve negatif olarak kabul edilen non-metastatik hastaların sonuçları ile F-18 FDG PET/BT bulguları değerlendirildi. SUVmax eşik değeri 2,5 olarak kabul edilmişti. PET/BT'nin duyarlılığı %88,23, özgüllüğü %80, pozitif prediktif değeri %83,33, negatif prediktif değeri %85,71 olarak bulundu(Tablo 13).

Tablo 13: Çalışma sonucuna göre hasta dağılımı ve PET/BT'nin etkinliği

Hasta Sayısı		F-18 FDG PET/BT	
GP	15	Duyarlılık	%88,23
GN	12	Özgüllük	%80
YP	3	PPD	%83,33
YN	2	NPD	%85,71

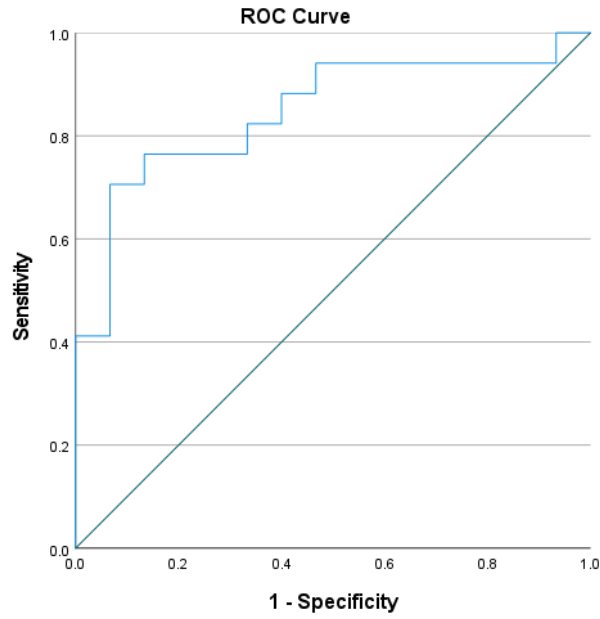
4.3 UNİVARYANT ANALİZ

Çalışma sonunda pozitif ve negatif kabul edilen hasta grupları arasında sTg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını değerlendirmek için (sTg değişkeninin dağılımının normal dağılıma uymaması nedeniyle) Mann-Whitney U Testi yapıldı. Buna göre her iki grup arasında sTg değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p:0,001$). Çalışma sonunda negatif ve pozitif olarak kabul edilen hasta gruplarında ortanca ve minimum-maksimum sTg değerleri sırasıyla 70,20(24-512) $\mu\text{g/L}$ ve 357(27-2680) $\mu\text{g/L}$ olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14: Çalışma sonunda metastatik ve non-metastatik oldukları belirlenen hastalarda PET/BT öncesi ölçülen sTg değerlerinin dağılımı, (* $\mu\text{g/L}$)

	Çalışma sonunda					
	non-Metastatik			Metastatik		
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum
sTg*	70,20	24,00	512,00	357,00	27,00	2680,00

Eşik değeri belirlemek amacıyla ROC Eğrisi çizildi (Şekil 7). Eğri altında kalan alan 0,847 olarak hesaplanırken; $p:0,001$, %95'lik güven aralığı için sınır değerler 0,70-0,98 olarak bulundu. Youden indeksine göre hesaplanan sTg eşik değeri 261 $\mu\text{g/L}$ olup duyarlılık %70,1, özgüllük %93,3 olarak bulundu.



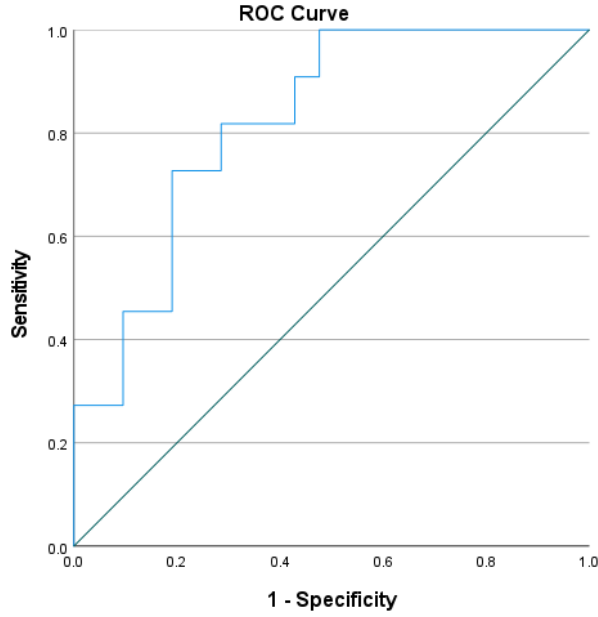
Şekil 7: Metastatik hastalıkta sTg eşik değeri belirlenmesi için çizilen ROC eğrisi

F-18 FDG PET/BT'den elde edilen veriler ile tedavi değişikliği olan ve olmayan gruplar arasında sTg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek için (sTg değişkeninin dağılımının normal dağılıma uymaması nedeniyle) Mann-Whitney U Testi yapıldı. Buna göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p:0,003). PET/BT sonucu ile tedavi değişikliği olmayan ve olan hasta gruplarında ortalanca ve minimum-maksimum sTg değerleri sırasıyla 82(24-1324) µg/L ve 357(91-2680) µg/L olarak hesaplandı(Tablo 15).

Tablo 15: PET/BT ile tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan hasta gruplarında PET/BT öncesinde ölçülen sTg değerlerinin dağılımı, (*µg/L)

	Tedavi değişikliği					
	Yok			Var		
	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum
sTg*	82,00	24,00	1324	357,00	91,00	2680,00

Eşik değeri belirlemek amacıyla ROC Eğrisi çizildi(Şekil 8). Eğri altında kalan alan 0,823 olarak hesaplanırken; $p:0,003$, %95’lik güven aralığı için sınır değerler 0,67-0,96 olarak bulundu. Youden indeksine göre hesaplanan sTg eşik değeri 86,5 $\mu\text{g/L}$ olup duyarlılık %100, özgüllük %53,4 olarak bulundu.



Şekil 8: Tedavi değişikliği için eşik sTg değeri belirlenmesi için çizilen ROC eğrisi

Yapılan ki-kare analizleriyle farklı ATA gruplarında ve TNM evrelerinde F-18 FDG PET/BT ile tedavi kararı değişikliği elde edilmesi açısından anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Bu analizlerde alt gruplar arasında PET/BT’nin tedavi değişikliği oluşturma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı gösterildi (p değerleri sırasıyla 0,65 ve 0,12). Ayrıca cinsiyet grupları arasında da anlamlı fark olmadığı saptandı($p:0,36$).

Bununla birlikte ATA yüksek risk grubundaki toplam 8 hastanın 2’sinde (%25) F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği kararı alınırken, orta risk grubundaki toplam 14 hastanın 6’sında (%42,85) ve düşük risk grubundaki 10 hastanın 3’ünde (%30) tedavi kararı değişikliği söz konusu oldu. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemesinin örneklemin dar

olmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü. Özellikle orta risk grubundaki hastaların 6'sında (%42,5) PET/BT ile tedavi değişikliği kararı alınması dikkat çekmektedir.

Tablo 16: F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği yapılan hastaların alt gruplara göre dağılımı

ATA Risk grubu		TNM Evresi	
Düşük riskli	3 (%30)	Evre I	9 (%31,9)
Orta riskli	6 (%42,5)	Evre III	2(%100)
Yüksek riskli	2 (%25)		

PET/BT'de FDG pozitif lezyon tespit edilip tedavi değişikliği yapılan hasta grubu incelendiğinde; FDG pozitif olan 3 düşük riskli hastadan 3'ünde(%100), orta riskli 10 hastadan 6'sında(%60), yüksek riskli 5 hastadan 2'sinde(%40) tedavi değişikliği yapılması da ayrıca dikkate değer bulunmuştur.

Benzer şekilde Evre I olan 29 hastanın 9'unda (%31.09), Evre III olan 2 hastanın 2'sinde (%100) F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği kararı alınmıştı. Ancak Evre II ve III gruplarının çok dar olması burada yapılan değerlendirmenin de yetersiz olmasına yol açmıştır.

PET/BT'de FDG pozitif lezyon tespit edilen hasta grubu içerisinde F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği olan ve olmayan gruplar arasında SUVmax değerleri açısından istatistiksel fark olup olmadığı incelendi. FDG afiniteli lezyon saptanan toplam 20 olguda tedavi değişikliğine yol açan ve açmayan alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p:0,126). Buna karşın tedavi kararı değişikliği gerçekleşmeyen alt grupta SUVmax değeri 5,5 (2,70-14,80) olarak hesaplanırken tedavi kararı değişikliği izlenen grupta 11,50 (2,66-30,00) olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

DTK hastaları genellikle tümör karakteristiğine uygun olarak uzun bir takip dönemi geçirmektedir. Bu hastalarda tedavi yönetimi ve takipte lokal-bölgesel hastalık kontrolü önem arz etmektedir. Risk gruplarına, evrelere ve hastalık tablosuna göre farklı tedavi seçenekleri gündeme gelmekte ve hastalık yönetimi değişebilmektedir.

F-18 FDG PET/BT'nin DTK'inde kabul edilmiş olan başlıca kullanım alanı takip esnasında Tg yüksekliği olup I-131 TVT görüntülemesi negatif olan DTK hastalarında Tg yüksekliğinin etiyojisinin araştırılmasıdır. Her ne kadar bu endikasyon kadar rutin uygulamaya girmiş değilse de DTK'li hastalarda RAİ ablasyonu öncesinde de F-18 FDG PET/BT bazı şüpheli durumlarda kullanılabilmektedir(27,48,49).

DTK'lerinde bir tm belirteci olarak işlev gören Tg değerinin yükseklikleri metastatik hastalıklara işaret edebilmekte ve takip aşamasında nüks-metastazlar açısından dikkatle izlenmektedir. Yine RAİ tedavisi öncesinde de rastlanılan yüksek Tg değerleri; lokal hastalık tablosundan daha ileri bir tablo ile karşı karşıya olunabileceğini düşündürmektedir. Preablatif sTg değerlerinin RAİ tedavisi sonrası progresyonu öngördürmede önemli ve anlamı bir belirteç olduğu bilinmekte ve bu Tg yüksekliğinin etiyojisinin aydınlatılması için rutin dışı tetkiklere başvurmak gerekebilmektedir. Bu tetkikler içerisinde F-18 FDG PET/BT de önemli bir yer tutmaktadır(11,38,41,45,50–54).

Takipteki DTK'li hastaların aksine preablatif DTK'li hastalarda F-18 FDG PET/BT henüz rutin kullanıma girmemiş olup bu gruptaki etkinliği ve hastalık yönetimine katkısı halen araştırma konusu olmaktadır. Literatüre baktığımızda; Rosenbaum-Krumme ve arkadaşları tarafından yapılan, 90 yüksek riskli DTK hastasında preablatif F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yönetimine etkisinin incelendiği bir çalışmada; FDG pozitif lezyon tespit edilen 26 hastanın(%29) 18'inde boyun lenf nodu, 8'inde ise uzak metastaz tespit edilmiştir. PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %96 ve %95 olarak tespit edilmiş; 3 hastada hatalı pozitiflik saptanmıştır(11).

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan, 286 orta-yüksek riskli DTK hastasında preablatif F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğinin incelendiği iki merkezli çalışmada;

hastaların %17'sinde(59 hasta) FDG pozitif lezyon tespit edilmiş, %5 hastada(13 hasta) uzak metastaz tespit edilmişti(55).

Iwano ve arkadaşları tarafından bilinen uzak metastazı olmayan 54 DTK'li hasta ile yapılan ve I-131 TVT ve preablatif F-18 FDG PET/BT bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada; PET/BT'de 14 hastada(%26) bölgesel lenf nodu metastazı tespit edilmiş olup hastalarda uzak metastaz tespit edilmemiştir(56).

Liu ve arkadaşlarının TT ile beraber rutin santral diseksiyon da yapılmış olan ve post-operatif preablatif sTg yüksekliği olan ($sTg > 10$) 104 DTK'lı hasta ile yaptığı, metastazların I-131 tutulumunu öngörmede F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğini araştırdığı bir çalışmada; metastaz tespiti açısından PET/BT'nin duyarlılığı %88,46, özgüllüğü %82,0 olarak bulunmuştur(57).

Pace ve arkadaşlarının 60 DTK'li hastayı ortalama 31,7 ay takip ettikleri, F-18 FDG PET/BT'nin prognostik rolünün araştırıldığı bir çalışmada; preablatif PET/BT ile 10 hastada(%16) FDG pozitif metastaz bulunduğu, bunların 7'sinde(%12) bölgesel metastatik lenf nodu, 3 hastada(%5) ise uzak metastaz tespit edildiği bildirildi. sTg yüksekliği olan hastalar değerlendirildiğinde($sTg > 10 \mu g/L$) ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ve PET/BT'de tespit edilen metastatik hastaların oranının %35'e çıktığı belirtilmiştir(58).

Nascimento ve arkadaşları tarafından bilinen metastazı olmayan 38 agresif histolojiye sahip DTK'li(%42'si az diferansiye olmak üzere) hastanın dahil olduğu ve preablatif F-18 FDG PET/BT ile I-131 TVT bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada; metastatik 20 hastanın(%53) 15'inde (%39) PET/BT'de FDG pozitif lezyon tespit edilmiş olup PET/BT'nin duyarlılığı %75 olarak bildirilmiştir(59).

Webb ve arkadaşları tarafından 3947 DTK'lı hastada preablatif Tg değerinin prognozu öngördürmedeki etkinliğinin incelendiği bir metaanalizde; $sTg > 10$ olan hastaların %72'sinde F-18 FDG PET/BT'de lezyon bulunurken, $sTg < 10$ olan hastaların yalnızca %10'unda FDG pozitif lezyon tespit edildiği bildirilmiştir(60).

Rendl ve arkadaşları tarafından 73 orta-yüksek riskli preablatif DTK hastası ile yapılan ve rhTSH stimülasyonu sonrası çekilen F-18 FDG PET/BT'nin tedavi

yönetimindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; hastaların %34'ünde FDG pozitif metastatik lezyon tespit edildiği bildirilmiştir(61).

Maamoun ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yayımlanan bir prospektif çalışmada, herhangi bir risk faktörü bulunmayan 124 post-opere preablatif DTK hastasında çekilen F-18 FDG PET/BT'nin tedavi yönetimine etkisi incelenmiş; bu hastaların 38'inde FDG pozitif lezyon saptanmış(%30,6), PET/BT duyarlılığının %91,6, özgüllüğünün %94,4; pozitif prediktif değerinin %86,8, negatif prediktif değerinin %96,5 olduğu bildirilmiştir(62).

Çalışmamızda, TT sonrası preablatif sTg yüksekliği olup F-18 FDG PET/BT çekilmiş 32 DTK hastası incelenmiş; F-18 FDG PET/BT ile, çalışma grubundaki hastaların 17'sinde(%53,12) bölgesel lenf nodu metastazı tespit edilmiş; bu metastatik hastaların 2'sinde(%6,25) ise lenf nodlarına ilaveten uzak metastaz tespit edilmiştir. Bu veriler çalışmamızın temel öğrenim hedefi olan preablatif sTg yüksekliği olan DTK hastalarında F-18 FDG PET/BT'nin metastatik hastalığı belirlemede oldukça etkin bir yöntem olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamıza göre F-18 FDG PET/BT'nin duyarlılığı %88,23, özgüllüğü %80; pozitif-negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %83,33 ve %85,71 olarak tespit edilmiştir. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalar ile değerlendirildiğinde; çalışmamızın etkinliğinin genel olarak literatürdeki çalışmalar ile büyük oranda benzeştiği görülmektedir. Çalışmamızda PET pozitif olarak bulunan hasta oranının bazı çalışmalara göre kısmen yüksek oluşu, öncelikle çalışmamıza yalnızca sTg yüksekliği olan hastaların dahil edilmesi ve bu hastaların sTg değerlerinin(ortanca 173,9 µg/L) diğer çalışmalara göre oldukça yüksek oluşundan kaynaklı olabileceği değerlendirilmiştir.

Post-operatif preablatif dönemdeki DTK'lı hastalardaki Tg yüksekliğinin kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte, takipteki DTK'lı hastalarının aksine metastaz-nüks öngörüsü sağlayabilecek Tg eşik değeri ile ilgili henüz net bir fikir birliğine varılmış değildir. Risk belirleme, tedavi öngörüsü ve tedavi değişikliği açısından preablatif sTg eşik değerleri araştırılmaktadır. 2010 yılında yayınlanan, Webb ve arkadaşları tarafından 4000'e yakın DTK hastasının incelendiği bir metaanalizde; preablatif 10 µg/L sTg eşik değerinin %95 negatif prediktif değere sahip

olduğu bildirilmişken; 10 µg/L ve üstündeki sTg değerlerinin pozitif prediktif değeri oldukça düşük bulunmuştur(%47)(60). Lin ve arkadaşları tarafından 847 hastanın dahil edildiği, post-operatif preablatif Tg değerlerinin DTK'lı hastalarda prognozu öngörmedeki etkisini inceledikleri bir çalışmada; 10 ve üzerindeki Tg değerlerinin nüks-metastaz açısından anlamlı olduğu bildirilmiştir(63). Yine 2016 ATA kılavuzuna göre de preablatif Tg değeri 10'un üzerinde olan hastalarda rekürrens riski artmakta ve ileri değerlendirmeler gerekebilmektedir(27).

Rosenbaum-Krumme ve arkadaşlarının 90 yüksek riskli hasta ile yaptığı çalışmada FDG pozitif ve FDG negatif hastalarda 51 hastanın sTg değerleri değerlendirildiğinde bu gruplarda sTg değerinin sırasıyla 58 µg/L(0,3-227,210) ve 3µg/L(0,3-520) olduğu, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunduğu(p<0,01) bildirildi(11). Lee ve arkadaşlarının 286 orta-yüksek riskli hasta ile yaptığı FDG pozitif ve FDG negatif 236 hastanın sTg değerleri arasında istatistiksel olarak yüksek anlamlı farklılık bulunduğu(p<0,001) ve sTg değerlerinin sırasıyla ortalama 121.0±203.1(0,4-1000,0) µg/L ve 7.8±19(0,1-167) µg/L olduğu bildirilmiştir(52). Iwano ve arkadaşları tarafından 54 hasta ile yapılan çalışmada; preablatif DTK'lı hastalarda F-18 FDG PET/BT pozitif ve negatif hastalar arasında sTg düzeyleri açısından yüksek anlamlı istatistiksel farklılık tespit edilmiş(p<0,001), PET pozitif hastaların sTg değerlerinin PET negatif olanlara göre belirgin yüksek olduğu tespit edilmiş olup; ortanca değerler sırasıyla 114,1(2,9-1864,5) µg/L ve 13,8(1,5- 289,2) µg/L olarak bildirilmiştir(56). Pace ve arkadaşlarının 60 DTK'lı hasta ile yaptıkları çalışmada PET pozitif ve negatif hastalar arasında sTg değerleri açısından istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı farklılık bulunduğu tespit edilmiştir(58).

Çalışmamızda non-metastatik ve metastatik hasta grubundaki preablatif sTg düzeyleri arasında istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı farklılık bulunduğu saptandı(p:0,001); ortanca değerler sırasıyla 70,20(24-512) µg/L ve 357(27-2680) µg/L olarak bulundu. Yine metastatik ve non-metastatik hastalık tablolarının ayırımında 261 µg/L sTg eşik değerinin %70,1 duyarlılık ve %93 özgüllüğe sahip olduğu istatistiksel açıdan anlamlı olarak belirlendi(p:0,001). Bu bulgular yukarıda bahsedilen literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızın diğer çalışmalar ile büyük oranda örtüştüğü görülmektedir.

Çalışmamız DTK'lerinde sTg yüksekliği ile metastaz ilişkisini net bir şekilde ortaya koymuştur. Çalışmamız primer olarak Tg düzeylerinin metastatik hastalıkla ilişkisini ve Tg eşik değerini belirlemeyi hedefleyen bir çalışma olmayıp, çalışmamıza yalnızca sTg yüksekliği olan hastalar dahil edilmiş (ortanca sTg değeri:173,9(24-2680) µg/L) ve bu hasta grubunda F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmamızın örneklem boyutunun dar oluşu ve çalışmamıza dahil edilen hastaların genellikle metastaz açısından kuvvetli şüphe uyandıran yüksek sTg değerlerine sahip oluşu çalışmamızda hesaplanan sTg eşik değerinin diğer çalışmalara göre kısmen yüksek bulunmuş olmasına etki etmiş olabilir. Bu bulgu ile çalışmamızdaki metastatik hastalık oranının da diğer çalışmalara göre kısmen yüksek oluşu beraber değerlendirildiğinde; preablatif sTg yüksekliği ile metastatik hastalık arasındaki ilişki daha net görülebilmektedir.

F-18 FDG PET/BT'nin tedavi değişikliği oluşturması açısından literatüre baktığımızda Rendl ve arkadaşları tarafından 73 orta-yüksek riskli DTK'li hasta ile yapılan bir çalışmada, ablasyon öncesi çekilen PET/BT'nin hastaların %15'inde tedavi değişikliği sağladığı bildirilmiştir(61). Maamoun ve arkadaşlarının risk faktörü bulunmayan 124 DTK'li hasta ile yaptıkların 2020 yılında yayımlanan bir prospektif çalışmada; preablatif PET/BT ile 38 hastada(%30,6) tedavi değişikliği yapıldığı bildirilmiştir(62). Yine Rosenbaum-Krumme ve arkadaşları tarafından 90 yüksek riskli DTK'li hastada PET/BT'nin hastalık yöntemindeki etkisi incelenmiş ve bu çalışmada PET/BT ile %21 hastada tedavi değişikliği gerçekleştiği bildirilmiştir(11). Lee ve arkadaşlarının 2 merkezde 268 orta-yüksek riskli DTK'li hasta ile yaptıkları çalışmada PET/BT'nin %10 hastada tedavi değişikliğine yol açtığı bildirilmiştir(52).

Bizim çalışmamızda da dikkat çekici sonuçlardan birisi sTg yüksekliği olan DTK'li hastalarda F-18 FDG PET/BT'nin tedavi değişikliği kararı aldırıcı etkisiydi. Çalışma grubundaki hastaların %34,37'sinde PET/BT ile tedavi değişikliği yapılmıştı; tedavi değişikliği yapılan ve yapılmayan hasta gruplarında sTg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken(p:0,003), bu gruplarda sTg değerleri sırasıyla 357(91-2680) µg/L ve 82(24-1324) µg/L olarak bulundu. Yine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamasa da alt gruplar arasında özellikle orta risk grubundaki hastaların yaklaşık yarıya yakınında (%42,5) tedavi değişikliği olması dikkat çekicidir. Ayrıca diğer çalışmalarda sıklıkla hasta grubuna dahil edilmeyen düşük riskli hasta

grubunda da kayda değer oranda hastada(%30) F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği yapılmıştır. Yine düşük riskli hasta grubundaki PET pozitif 3 hastanın 3'ünde de PET/BT ile tedavi değişikliği yapılması ayrıca dikkate değer bir bulgudur. Tedavi değişikliği açısından sTg eşik değeri 86,5 µg/L (%100 duyarlılık ve %53,4 özgüllük) olarak tespit edilmiş olup(p:0,03); çalışmamızda farklı risk grupları ve evrelerdeki hastalar ile tedavi değişikliği kararı arasında örneklemin dar olması nedeniyle olduğunu düşündüğümüz, istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı(p:0,65).

Çalışmamız sonucunda sTg yüksekliğinin tedavi değişikliği açısından anlamlı bir kriter olduğu görülmüştür. Literatüre göre F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği yapılan hasta oranının görece yüksek bulunuşunun, diğer çalışmaların aksine çalışma grubuna yalnızca sTg yüksekliği olan hastaların dahil edilmesi şartına bağlı olabileceği düşünüldü. Yukarıda zikredilen, bizim çalışmamıza benzer şekilde yine evreleme aşamasında preablatif F-18 FDG PET/BT'nin tedavi değişikliğine olan etkisinin incelendiği çalışmalarda, hastalar Tg yüksekliği olup olmamasına bakılmaksızın salt risk durumları göz önünde bulundurularak çalışma grubuna dahil edilmişti. Buradan hareketle yüksek sTg değerlerinin özellikle tedavi değişikliği gerektirebilecek metastatik hastalık durumunu öngördürmede salt risk durumundan daha etkili bir belirteç; metastatik hastalık varlığına dair halihazırda elde bulunmakta olan somut bir veri olduğu düşünülmüştür. Özellikle en fazla tedavi değişikliği kararı alınan hasta grubunun, sTg yüksekliği olan orta riskli hasta grubu olması da(%42) bu değerlendirmeyi desteklemektedir.

Çalışmamızda F-18 FDG PET/BT ile tedavi değişikliği yapılmayan ve yapılan hastalarda lezyonların FDG tutulumları arasında farklılık mevcut olup ortalanca SUVmax değerleri sırasıyla 5,5(2,70-14,80) ve 11,5(2,66-30.00) olarak bulunmasına karşın örneklemin çok dar olmasına bağlı olabileceğini düşündüğümüz şekilde bu alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamadı(p:0,126). Literatüre baktığımızda; Rendl ve arkadaşlarının 73 orta-yüksek DTK hastasında riskli hasta ile yaptığı çalışmada, PET pozitif hastalarda ortalanca SUV değerinin 5,1(2,4-20) olduğu bildirilmiştir(61). Lee ve arkadaşlarının preoperatif F-18 FDG PET/BT çekilmiş olan 96 N1b DTK hastası ile, boyun lenf nodlarındaki FDG tutulumunun prognostik

değerini araştırdıkları bir çalışmada, metastatik lenf nodlarındaki SUVmax değerlerinin ortanca 3,1(2.0-4,9) olarak bildirmiştir(64).

Çalışmamızın retrospektif mahiyette bir çalışma olması, örnekleminin dar olması başlıca kısıtlılıklarımızdı. Bilhassa bazı alt gruplardaki hasta sayılarının çok düşük kalması bu gruplarda verimli istatistiksel çalışmalar yapılmasına mâni oldu. Bu konuda daha geniş hasta gruplarıyla yapılan prospektif çalışmaların daha faydalı olacağı ve daha etkin sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇLAR

- 1) TT sonrasında preablatif sTg yüksekliği olan DTK hastalarında tiroid bezine sınırlı hastalıkların ötesinde tablolar görülebilmektedir. Bu hasta grubunda görülebilecek metastatik lezyonlar FDG tutulumu göstermekte ve PET/BT ile tespit edilebilmektedir. Bu açıdan F-18 FDG PET/BT hastalık yönetimine belirgin katkı sağlamakta olup oldukça etkin ve güvenle başvurulabilecek bir görüntüleme yöntemidir.
- 2) DTK hastalarında preablatif yüksek sTg değerleri risk grubundan bağımsız olarak metastatik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Düşük risk grubundaki hastalarda dahi, yüksek preablatif sTg değerleri metastatik hastalıklar açısından kuşku uyandırmalı ve hastalar bu yönde tetkik edilmelidir.
- 3) Post-opere DTK hastalarındaki preablatif sTg yükseklikleri önemli oranda hastada tedavi değişikliği ve/veya rutin dışı ek tedavi gerektirebilecek patolojilerle ilişkili bulunmuştur. F-18 FDG PET/BT bu hasta grubunda, bölgesel lenf nodları ve/veya uzak metastazları belirlemede ve tedavi değişikliğine yönlendirmede etkili bir modalitedir.
- 4) Örneklemin dar olması nedeniyle özellikle ATA risk grupları, TNM evreleri, yaş grubu, cinsiyet gibi alt gruplar ile F-18 FDG PET/BT bulguları, metastatik hastalıklar, sTg seviyeleri, tedavi değişikliği gibi konularda verimli istatistiksel çalışmalar yapılamamıştır. Geniş hasta gruplarıyla yapılacak olan prospektif çalışmalar ile daha etkili ve verimli analizler yapılabilecek; daha faydalı, etkin ve güvenilir sonuçlar elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Oct;23:vii110–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419376604>
2. Türkyılmaz, M., Öztürk, M., Dünder S., Kavak Ergün A., Sevinç A. TSSE. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ [Internet]. T.C. Sağlık Bakanlığı. 2017. p. 1–53. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf
3. Kaplan E, Angelos P, Applewhite M, Mercier F, Grogan RH. Chapter 21 SURGERY OF THE THYROID [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285564/>
4. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003;36(1):1–7.
5. Lal G, Clark OH. Chapter 38: Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. In: Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al., editors. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. McGraw Hill; 2015. p. 1523–8.
6. O'Malley J, Ziessman HA. Endocrine System. In: Thrall JH, editor. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: The Requisites*. 5th ed. Elsevier Inc.; 2021. p. 460–527.
7. Hall JE, Guyton AC. Thyroid Metabolic Hormones. In: GUYTON AND HALL TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY. 13th ed. 2016. p. 951–4.
8. Khan YS, Farhana A. Histology, Thyroid Gland. *StatPearls* [Internet]. 2021 May 10 [cited 2021 Dec 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
9. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. The Na⁺ / I⁻ symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Dec 11];296(4):C654–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19370652/>
10. Pesce L, Kopp P. Iodide transport: implications for health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2014 Dec 30 [cited 2021 Dec 11];2014(1):8. Available from: <https://ijpeonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1687-9856-2014-8>
11. Rosenbaum-Krumme SJ, Görges R, Bockisch A, Binse I. 18F-FDG PET/CT changes therapy management in high-risk DTC after first radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(9):1373–80.
12. Armstrong M, Asuka E, Fingeret A. Physiology, Thyroid Function. *StatPearls* [Internet]. 2021 Mar 23 [cited 2021 Dec 11]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39370652/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>

13. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* [Internet]. 2006 May 10 [cited 2022 Jan 9];295(18):2164. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/202835>
14. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* [Internet]. 2016 Dec 3 [cited 2021 Nov 19];388(10061):2783–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27240885/>
15. Thyroid Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2022 Jan 9]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
16. King-yin Lam A. Pathology of Endocrine Tumors Update: World Health Organization New Classification 2017-Other Thyroid Tumors. 2017 [cited 2022 Jan 9]; Available from: <http://journals.lww.com/pathologycasereviews>
17. Burak Z, Tamer F, Gümüş M. The Role of Thyroglobulin in the Management of Thyroid Cancers. *Nucl Med Semin*. 2021;7(1):47–54.
18. Malloy KM, Cunnane MF. Pathology and Cytologic Features of Thyroid Neoplasms. Vol. 17, *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2008. p. 57–70.
19. Sakorafas GH, Sampanis D, Safioleas M. Cervical lymph node dissection in papillary thyroid cancer: Current trends, persisting controversies, and unclarified uncertainties. *Surg Oncol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jan 9];19(2):e57–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2009.04.002>
20. McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* [Internet]. 1991 Oct [cited 2022 Jan 9];162(4):353–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1951888/>
21. Carling T, Udelsman R. Thyroid Cancer. *Annu Rev Med* [Internet]. 2014 Jan 14 [cited 2021 Nov 19];65(1):125–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274180/>
22. Kakudo K, Satoh S, Inomata K, Kagiya T, Yamashita H, Lai C-R. Papillary Thyroid Neoplasms in the 4th Edition WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs: Neoplasms with Papillary Thyroid Carcinoma-type Nuclear Features. *Taiwan J Basic Clin Med* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 10];7(1):21–35. Available from: <http://www.sspublications.org/index.php/JBCM/index>
23. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, Thompson LDR, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jan 10];2(8):1023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27078145/>

24. Ilgan S. How Use of Radioiodine Is Changing According to Risk Groups in Well Differentiated Thyroid Cancer? Nucl Med Semin. 2021;7(1):1–32.
25. Adas G, Adas M, Ozulker F, Akcakaya A. Thyroid carcinomas. Med J Okmeydani Train Res Hosp [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2021 Dec 11];28(Supplement 1):26–34. Available from: <http://www.okmeydanitipdergisi.org/en/jvi.asp?pdire=okmeydanitip&plng=eng&volume=28&supp=1>
26. Tuttle RM. Controversial issues in thyroid cancer management. Vol. 59, Journal of Nuclear Medicine. 2018. p. 1187–94.
27. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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 [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jan 11];26(1):1–133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433632/>
28. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, Newbold K, Harmer C, Hackshaw A. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2019;7(1):44–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30306-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30306-1)
29. Uludağ M, İşgör A, Bilimleri Üniversitesi S, Şişli Hamidiye SUAM İ, Cerrahi Kliniği G, - Türkiye İ, et al. Diferansiye Tiroit Kanserlerinde TNM Evreleme Sisteminin 8. Sürümünde Neler Değişti? Klinik Pratiği Nasıl Etkileyecek? Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2017;51(4):255–65.
30. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jan 11];6(8):618–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807824/>
31. Akarsu E, Alagöl F, Altay M, Uğur Altun B, Altunbaş H, Anıl C, et al. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Klinikleri; 2020. 163–214 p.
32. Soydal Ç, Burak Z, Uçmak G, Bozkurt MF, Atasever T, Demirci E, et al. F-18 FDG PET/CT Practice Guideline in Oncology. Nucl Med Semin. 2020 Dec 24;6(3):339–57.
33. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke J-P, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and Iodine- 131-Iodide Uptake in Thyroid Cancer. J Nucl Med [Internet]. 1996 Sep 1;37(9):1468 LP – 1472. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/content/37/9/1468.abstract>

34. Larson SM, Robbins R. Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol*. 2002 Apr 1;37(2):169–74.
35. Sturgeon C, Angelos P. Identification and treatment of aggressive thyroid cancers. Part 1: subtypes. *Oncology (Williston Park)* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Jan 11];20(3):253–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629257/>
36. Prpić M. Thyroglobulin as a Tumor Marker in Differentiated Thyroid Cancer – Clinical Considerations. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2018;57(3):518. Available from: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=315436
37. Lin Y, Li T, Liang J, Li X, Qiu L, Wang S, et al. Predictive Value of Preablation Stimulated Thyroglobulin and Thyroglobulin/Thyroid-Stimulating Hormone Ratio in Differentiated Thyroid Cancer [Internet]. 2011. Available from: www.nuclearmed.com
38. Pelttari H, Välimäki MJ, Löyttyniemi E, Schalin-Jäntti C. Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2010 Nov;163(5):757–63. Available from: www.eje-online.org
39. Trevizam PGC, Tagliarini JV, Castilho EC, de Alencar Marques M, Kiy Y, da Silva Mazeto GMF. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic ¹³¹I in the differentiated thyroid cancers. <http://dx.doi.org/10.3109/0743580020161173056> [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2022 Jan 12];42(1):42–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/07435800.2016.1173056>
40. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, 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* [Internet]. 2006 Aug 1;91(8):2892–9. Available from: <http://www.>
41. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2006 Nov 9 [cited 2022 Jan 12];66:061109020454001-??? Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2006.02685.x>
42. Lee JI, Chung YJ, Cho BY, Chong S, Seok JW, Park SJ. Postoperative-stimulated serum thyroglobulin measured at the time of ¹³¹I ablation is useful for the prediction of disease status in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2022 Jan 12];153(6):828–35. Available from: <http://www.surgjournal.com/article/S0039606012007568/fulltext>
43. Rosario PW, Xavier ACM, Calsolari MR. Value of Postoperative Thyroglobulin and

Ultrasonography for the Indication of Ablation and ¹³¹I Activity in Patients with Thyroid Cancer and Low Risk of Recurrence. *Thyroid* [Internet]. 2011 Jan 1;21(1):49–53. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2010.0145>

44. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Chami L, Travagli JP, et al. Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2010 Dec 23; Available from: www.endocrinology-journals.org
45. Orlov S, Salari F, Kashat L, Freeman JL, Vescan A, Witterick IJ, et al. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine* [Internet]. 2015 Sep 20;50(1):130–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-015-0575-0>
46. Bernier M-O, Morel O, Rodien P, Muratet J-P, Giraud P, Rohmer V, et al. Prognostic value of an increase in the serum thyroglobulin level at the time of the first ablative radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2005 Dec 26;32(12):1418–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-005-1866-0>
47. Cho SG, Kwon SY, Kim J, Cho DH, Na MH, Kang SR, et al. Risk factors of malignant fluorodeoxyglucose-avid lymph node on preablation positron emission tomography in patients with papillary thyroid cancer undergoing radioiodine ablation therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e14858.
48. Salvatori M, Biondi B, Rufini V. 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: Clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):R115–30.
49. Mosci C, Iagaru A. PET/CT imaging of thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2011;36(12):3–8.
50. Kwon SY, Kim J, Jung SH, Chong A, Song HC, Bom HS, et al. Preablative stimulated thyroglobulin levels can predict malignant potential and therapeutic responsiveness of subcentimeter-sized, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-avid cervical lymph nodes in patients with papillary thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41(1):e32–8.
51. Yang X, Liang J, Li T-J, Yang K, Liang D-Q, Yu Z, et al. Postoperative Stimulated Thyroglobulin Level and Recurrence Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2015 Apr 20;128(8):1058–64. Available from: www.cmj.org
52. Lee JW, Lee SM, Lee DH, Kim YJ. Clinical Utility of ¹⁸F-FDG PET/CT Concurrent with ¹³¹I Therapy in Intermediate-to-High-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Dual-Center Experience with 286 Patients. *J Nucl Med* [Internet]. 2013 Aug;54(8):1230–6. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.112.117119>

53. Demir F, Şimşek FS, Balci TA. The role of pre-ablative stimulated thyroglobulin and thyroglobulin/ thyroid-stimulating hormone ratio for predicting metastasis in thyroid cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2019;28(1):21–6.
54. Lam AK. Pathology of Endocrine Tumors Update. *AJSP Rev Reports.* 2017;22(4):209–16.
55. Lee JW, Lee SM, Lee DH, Kim YJ. Clinical Utility of 18 F-FDG PET/CT Concurrent with 131 I Therapy in Intermediate-to-High-Risk Patients with Differentiated Thyroid Cancer: Dual-Center Experience with 286 Patients. *J Nucl Med [Internet].* 2013 Aug;54(8):1230–6. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.112.117119>
56. Iwano S, Kato K, Ito S, Tsuchiya K, Naganawa S. FDG-PET performed concurrently with initial I-131 ablation for differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med [Internet].* 2012 Apr 10;26(3):207–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-011-0559-y>
57. Liu M, Cheng L, Jin Y, Ruan M, Sheng S, Chen L. Predicting 131I-avidity of metastases from differentiated thyroid cancer using 18F-FDG PET/CT in postoperative patients with elevated thyroglobulin. *Sci Rep [Internet].* 2018;8(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-22656-4>
58. Pace L, Klain M, Salvatore B, Nicolai E, Zampella E, Assante R, et al. Prognostic role of 18F-FDG PET/CT in the postoperative evaluation of differentiated thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med.* 2015;40(2):111–5.
59. Nascimento C, Borget I, Al Ghuzlan A, Deandreis D, Hartl D, Lumbroso J, et al. Postoperative Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: An Important Imaging Modality in Patients with Aggressive Histology of Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid [Internet].* 2015 Apr;25(4):437–44. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2014.0320>
60. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, et al. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *J Clin Endocrinol Metab [Internet].* 2012 Aug;97(8):2754–63. Available from: <http://jcem.endojournals>.
61. Rendl G, Rettenbacher L, Schweighofer-Zwink G, Hehenwarter L, Pirich C. Pre-Ablation rhTSH-Stimulated F-18 FDG PET/CT Changes Patient Management in Increased-Risk Thyroid Cancer. *Horm Metab Res.* 2020;52(3):158–67.
62. N M, H M, A Z, H F. Value of Initial 18F-FDG PET/CT in Change of Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer as Compared to Post Ablative Whole Body Iodine Scan. *Egypt J Nucl Med [Internet].* 2020 Dec 1;21(2):34–49. Available from: https://egyjnm.journals.ekb.eg/article_140414.html

63. Lin J-D, Huang M-J, Hsu BR-S, Chao T-C, Hsueh C, Liu F-H, et al. Significance of postoperative serum thyroglobulin levels in patients with papillary and follicular thyroid carcinomas. *J Surg Oncol* [Internet]. 2002 May;80(1):45–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jso.10089>
64. Lee CH, Lee SW, Son SH, Hong CM, Jeong JH, Jeong SY, et al. Prognostic value of lymph node uptake on pretreatment F-18 FDG PET/CT in patients with N1b papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract*. 2019;25(8):787–93.

